

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

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ГЕМАТОЛОГИЯ ИЛМИЙ-
АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**“ЎТКИР ПРОМИЕЛОЦИТАР ЛЕЙКОЗ”
НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК
ПРОТОКОЛЛАР**

ТОШКЕНТ 2025

“КЕЛИШИЛГАН”

Республика ихтисослаштирилган
гематология ва миллий-амалий тиббиёт
маркази директори Исломов М.С.

“ _____ 2025 йил



**“ЎТКИР ПРОМИЕЛОЦИТАР ЛЕЙКОЗ”
НОЗОЛОГИЯСИ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК
ПРОТОКОЛЛАР**

ТОШКЕНТ 2025

**“ЎТКИР ПРОМИЕЛОЦИТАР ЛЕЙКОЗ”
НОЗОЛОГИЯСИНИНГ ТАШХИСЛАШ ВА
ДАВОЛАШ МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛИ**

1. Кириш қисми

Ўткир промиелоцитар лейкоз ўткир миелоидли лейкоз (ЎМЛ) таснифига киритилган, қон тизимининг ўсма касалликларининг гетероген гуруҳи ҳисобланиб, гемапоэзнинг ўзак ҳужайраси авлоди мутацияси натижасида дифференциация жараёнининг бузилишидан пайдо бўлиши ҳисобига, дифференциацияланмаган ўсма гемапоэтик ҳужайраларининг назоратсиз кўпайиши бошланади ва нормал ҳужайралар ўрнини эгаллайди.

Ушбу (ЎПЛ) миллий клиник протоколлари ХКТ-11 **ХН1А50** бўйича **Ўткир промиелоцитар лейкоз** ташхиси қўйилган беморлар учун ишлаб чиқилган бўлиб, ДПМ да фойдаланиш учун мўлжалланган.

Касалликларнинг халқаро таснифи - ХКТ-10/11 коди):

ХКТ -10/11	
Код	Номи
C92.4 ХН1А50	Ўткир промиелоцитар лейкоз https://icd.who.int/ru/

Протоколни ишлаб чиқиш ва қайта кўриб чиқиш санаси:

- 2025 йил, қайта кўриб чиқиш санаси янги муҳим далиллар пайдо бўлиши билан. Тақдим этилган тавсияларга киритилган барча ўзгартиришлар тегишли ҳужжатларда эълон қилинади.

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

3) Асосий муаллифлар рўйхати, қўшимча муаллифлар гуруҳи:

Махмудова А.Д. - т.ф.д., Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази (ЎзРССВ РИГИАТМ) директор ўринбосари;

Каюмов А.А. - т.ф.н., ЎзРССВ РИГИАТМ бош шифокори ўринбосари;

Исхаков Э.Д. – т.ф.д., ЎзРССВ ҳузуридаги “Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ошириш маркази” қошидаги “Гематология ва трансфузиология” кафедраси мудир;

Махамдалиева Г.З.- т.ф.н., Ўзбекистон Республикаси Бош гематологи, ЎзРССВ РИГИАТМ трансплантология бўлими мудир;

Бабажанова Ш.А – т.ф.д., Тошкент тиббиёт академияси (ТТА) нинг “Гематология,

трансфизиология ва лаборатория ишлари” кафедраси профессори;

Ачилова А.У. - т.ф.н., ЎзРССВ РИГИАТМ гематологи;

Нигматова М.С. - ЎзРССВ РИГИАТМ иккинчи гематология бўлими мудир;

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

Турсунова Н.А.- т.ф.н., ЎзРССВ РИГИАТМ кундузги бўлим мудир;

Сабирова Ш.Г. - т.ф.н., ЎзРССВ РИГИАТМ гематолог – шифокори;

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

Фарманкулов А.У. – ЎзРССВ РИГИАТМ маслаҳат-ташхисот бўлими гематолог-шифокори;

Марданов А.Қ. – ЎзРССВ РИГИАТМ гематолог-шифокори;

Тоштемиров Ф.Р. – ЎзРССВ РИГИАТМ гематолог-шифокори, трансплантолог;

Олимжонов К.А. – ЎзРССВ РИГИАТМ гематолог-шифокори, трансплантолог;

Боходиров Б.Б. – ЎзРССВ РИГИАТМ гематолог-шифокори;

4) Такризчилар:

Turgay Ulas

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

Ибрагимова Сапура Захидовна

т.ф.д., БГО ва КИМ биринчи онкогематология бўлими мудираси

5) Клиник баённома Ўзбекистон Республикаси ССВ Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази илмий кенгашининг 2025-йил 3 март “3”- сонли баённомаси билан кўриб чиқилган ва тасдиқланган.

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

Мундарижа

“ЎТКИР ПРОМИЕЛОЦИТАР ЛЕЙКОЗ” НОЗОЛОГИЯСИНИНГ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛЛАРИ.....	5
“ЎТКИР ПРОМИЕЛОЦИТАР ЛЕЙКОЗ” НОЗОЛОГИЯСИНИНГ ТИББИЙ АРАЛАШУВЛАРИ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛЛАРИ.....	59
“ЎТКИР ПРОМИЕЛОЦИТАР ЛЕЙКОЗ” НОЗОЛОГИЯСИНИНГ ПРОФИЛАКТИКА ВА РЕАБИЛИТАЦИЯСИ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОКОЛЛАРИ	7069

6) Протоколда фойдаланилган қисқартмалар:

АГ	Артериал гипертензия
АЛаТ	аланинаминотрансфераза
АСаТ	аспартатаминотрансфераза
ОИВ	Одам иммунтанқислик вируси
ГГТП	гаммаглутамилтранспептидаза
ИФТ	иммунофермент таҳлил
КТ	компютер томография
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
МДС	миелодиспластик синдром
МПО	миелопероксидаза
НЭ	нафтилэстераза
УҚТ	Умумий қон таҳлили
ҚФТВ	Қисман фаоллашган тромбопластин вақти
ПВ	протромбин вақти
ЎМЛ	ўткир миелобласт лейкоз
ЎПЛ	ўткир промиелоцитар лейкоз
ПЗР	Полимераз занжирли реакция
ҚТ-ПЗР	қайтар транскриптазали полимераз занжирли реакция
ЭЧТ	эритроцитлар чўкиш тезлиги
УТТГ	ультратовуш доплерография
УТТ	ультратовуш текшируви
ЧФ	Чиқарув фракцияси
ФГДС	фиброгастродуоденоскопия
НЧ	Нафас частотаси
ЮҚЧ	Юрак қисқариш частотаси
ЭКГ	электрокардиография
ЯМРТ	ядроли-магнит резонанс томографияси
Ага-С	Цитарабин
АТРА	Третиноин*
FISH	флюоресцент in situ гибридизацияси
СКТ	Суяк кўмиги трансплантацияси

TKT	тасодифий клиник тадқиқот
Ida	идарубицин*
HLA	одам лейкоцитар антиген тизими
FAB	франц-американ-британ таснифи тизими

ТАВСИЯЛАР СИНФЛАРИНИ БАҲОЛАШ ШКАЛАСИ

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

Далилларнинг исботланганлик даражасини баҳолаш шкаласи (ташхислаш аралашувлари учун)

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

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

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

Тавсияларнинг ишончилилик даражасини баҳолаш шкаласи

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

7) Ушбу нозология учун протокол фойдаланувчилари: умумий амалиёт шифокорлари, терапевтлар, гематологлар;

8) Ушбу нозологиядаги беморлар тоифаси катталардир;

9) Далилларга асосланган тиббиётга асосланган далиллар даражаси шкаласи.

2. Асосий қисм

1) Кириш. Ўткир промиелоцитар лейкоз ўткир миелоидли лейкоз (ЎМЛ) таснифига киритилган, қон тизимининг ўсма касалликларининг гетероген гуруҳи ҳисобланиб, гемапоэзнинг ўзак хужайраси авлоди мутацияси натижасида дифференциация жараёнининг бузилишидан пайдо бўлиши ҳисобига, дифференциацияланмаган ўсма гемапоэтик хужайраларининг назоратсиз кўпайиши бошланади ва нормал хужайралар ўрнини эгаллайди. ([WHO, 2023](#))

Ўткир промиелоцитар лейкоз – *RARA* генининг ЎМЛ гени (мутация **t (15; 17) (q22; q12)**) ёки бошқа шерик генлар билан рекомбинациясига олиб келадиган генетик мутациялар билан тавсифланган ғайритабиий промиелоцитлар устунлиги билан ўткир миелоид лейкокемиянинг махсус варианты ҳисобланади.

ЎМЛ таснифида ЎПЛ аниқ белгиланган нозологик шакл бўлиб, унинг характерли клиник ва лаборатор белгиларига (ўсма хужайраларининг типик морфологияси, оғир геморрагик синдром, гематом турли қон кетиши, ҳаддан ташқари фаоллаштирилган фибринолиз, томир ичи тарқоқ қон ивиш синдроми (ТИТҚИС) (ДВС), одатда лейкопения) кўра ёки баъзан фақат клиник кўринишларга асосланган ҳолда ташхисни белгилаш мумкин. Шунга қарамай, ЎМЛнинг ушбу варианты ташхисни молекуляр – генетик усуллар билан қатъий текширишни талаб қилади. Бу лейкоз биология соҳасидаги энг фундаментал кашфиётлардан бири ЎПЛ билан боғлиқ: ретиноид кислота ҳосилалари таъсири остида бласт хужайраларини фарқлаш ҳодисаси – 13-цис-ретиноид, бутунлай транс-ретиноик (третиноин, АТРА), 9-МДХ - ретиноик кислота топилган. Айнан АТРА мақсадли дори деб аталадиган биринчи дори бўлди. АТРА ни қўлланилиши революцион тарзда ЎПЛ терапияси оқибатини тубдан ўзгартирди.

Кўп ҳолларда ЎПЛ этиологияси номаълум. Сўнги йилларда ЎПЛ нинг тобора кўпроқ ҳолатлари аввалги кимётерапия (КТ) ва нурланиш билан боғлиқ иккиламчи лейкоз деб таърифланмоқда. Катта кўп марказли тадқиқотлар шуни кўрсатадики, иккиламчи ЎПЛ кўп ҳолларда топоизомераза II ингибиторлари (антрациклинлар ёки Митоксантрон, камроқ Этопозид) билан бирламчи саратон учун КТ тугаганидан кейин уч йилдан кечиктирмай содир бўлади.

ЎПЛ нинг ҳақиқий учраш даражаси номаълум, чунки ЎПЛ нинг бошқа вариантлари билан бирга инсиданс регистрларига киритилган. ЎПЛ нинг барча ҳолатларининг 5-15 фоизда учраши аниқланган. Касаллик барча ёш гуруҳларида ташхис қилинади, 10 ёшгача бўлган беморларда унинг учраш даражаси жуда паст. 0 ёшдан 17

ёшгача бўлган ёш гуруҳида барча ҳолатлари орасида ЎПЛ нинг учраш даражаси 3-4% ни ташкил қилади. 10 ёшдан 20 ёшгача ЎПЛ эҳтимоли аста-секин ўсиб боради, кейин 60 ёшгача энг кўп кузатилади, шундан кейин касалланиш эҳтимоли камаёди. ЎПЛ нинг аксарият ҳолатлари 20 ёшдан 60 ёшгача ташхис қилинади. ЎПЛ ташхисининг ўртача ёши 38 ёш.

1) Тавсифи:

Таққосий синдром – ўткир промиелоцитар лейкоз тўлиқ транс-ретиноик кислота (третиноин) ва мишяк триоксиди билан даволаш пайтида ривожланадиган ҳаёт учун хавфли асорат ҳисобланиб, бу қуйидаги симптомлар мажмуасидан, камида 4 та белги мавжуд бўлганда ташхис қилинади: сабабсиз мавжуд иситма, лейкоцитлар сонининг кўпайиши, нафас олиш қийинлишуви синдром, рентгенография, гипоксемия, шиш (гидроторакс ва гидроперикард), вазн ортиши, буйрак етишмовчилиги, артериал гипотензия бўйича ўпка тўқималарининг инфилтрацияси. "Пневмония", "гепатит", "панкреатит" ва бошқалар ўрнига "мақсадли органлар", "органларнинг шикастланиши" атамаларини дифференциация синдроми диагностикасида ишлатиш мақсадга мувофиқдир.

ЎПЛ тўлиқ ремиссия билан. Гематопозтик тўқималарнинг ҳолатини чақириш одат тусига киради, бунда портлаш хужайраларининг 5% суяк кўмиги пунктатида барча гемапоз ўсмаларининг нормал нисбати билан, периферик қондаги нейтрофиллар сони $>1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитлар сони билан. $100 \times 10^9/\text{л}$ лейкомик ўсишнинг экстремедулар ўчоқлари мавжуд бўлмаганда. Ушбу кўрсаткичлар 1 ой давомида сақланган бўлиши керак.

Ўткир промиелоцитар лейкознинг чидамли шакли индукцион терапиянинг 1-курси тугагандан сўнг тўлиқ ремиссия бўлмаганда аниқланиши мумкин. Кўпгина халқаро ва Россиялик мутахассисларнинг фикрига кўра, транс-ретиноид кислотани кимётерапия ёки мишяк триоксиди билан биргаликда қўллашда молекуляр цитогенетик тадқиқотлар билан тасдиқланган беморларда ўткир промиелоцитар лейкознинг рефрактер шакллари мавжуд эмас.

Эрта ўлим-бу индукцион терапия пайтида беморларнинг ўлими.

Ўткир промиелоцитик лейкокемиянинг қайталаниши суяк кўмиги пунктатида бласт хужайраларининг $>5\%$ топилганда аниқланади.

Минимал қолдиқ касаллик ёки минимал қолдиқ касаллик – бу ўсма хужайраларининг кичик популяцияси бўлиб, уларни ёруғлик микроскопи билан аниқлаш мумкин эмас, лекин ҳар бирига 1 та лейкомик хужайрани аниқлайдиган янада нозик тадқиқот усуллари 10^{4-6} текшируви билан аниқланади.

Цитогенетик ремиссия – Бу тўлиқ клиник ва гематологик ремиссия бўлиб, унда FISH усули (*in situ* люминесцент гибридизация тадқиқоти) *PML-RARA* қўшилган генини аниқламайди.

Цитогенетик рецидив – доимий клиник ва гематологик ремиссия фонида FISH усули билан аниқланган *PML-RARA* генининг қайта пайдо бўлиши.

Молекуляр ремиссия – бу тўлиқ клиник ва гематологик ремиссия бўлиб, унда дастлаб полимераза занжири реакцияси усули билан аниқланган химер транскрипт *PML-RARA* усулнинг 10^{-4} сезгирлиги билан аниқланмайди.

Молекуляр рецидив – дастлаб аниқланган химер *PML-RARA* транскриптининг доимий клиник ва гематологик ремиссия фонида иккита такрорий таҳлилда (7-10 кунлик қисқа вақт оралиғида) пайдо бўлиши.

Гемопэтик ўзак ҳужайралари трансплантацияси – Ушбу атама суяк кўмиги, периферик қон, киндик (плацента) қоннинг гемопэтик ўзак ҳужайраларини трансплантацияларини билдиради.

Умумий яшовчанлик. Уни баҳолаш учун тадқиқотга киритилган барча беморларнинг вақт параметрлари таҳлил қилинади. Таҳлил Kaplan усули–Mayer усули билан бошланиш нуқтаси терапия бошланган кундан ҳисоблаш амалга оширилади. Фақат беморларнинг асосий касалликдан бошқа сабабдан ўлим (эрта ўлим, ҳар қандай бошқа сабабдан ремиссия пайтида ўлим, рецидив пайтида ўлим) ҳисобланади.

Рецидивсиз яшовчанлик. Унинг таҳлили фақат тўлиқ ремиссияга еришган беморларнинг маълумотларини ҳисобга олади. Таҳлил Kaplan –Mayer усули билан амалга оширилади. бошланиш нуқтаси-тўлиқ ремиссияга эришилган сана. Ҳодисалар ҳар қандай сабаб билан рецидив ва ўлим деб ҳисобланади (консолидация ёки қўллаб-қувватловчи даволаниш даврида, рецидивдан, бошқа сабабдан ремиссия пайтида, масалан, ўз жонига қасд қилиш).

Тўлиқ ремиссияни сақлаш эҳтимоллиги (рецидив ривожланиши эҳтимоллигининг тескариси). Тўлиқ ремиссияни сақлаб қолиш эҳтимолини баҳолашда маълумотлар фақат тўлиқ ремиссияга эришган беморлар учун ҳисобга олинади. Таҳлил Kaplan – Mayer усули билан амалга оширилади. бундай ҳолда, бошланғич нуқта тўлиқ ремиссияга эришиш санаси ҳисобланади. Фақат касалликнинг қайталаниши ҳодиса ҳисобланади, тўлиқ ремиссияда ўлим цензура ҳисобланади. Таҳлил пайтида тўлиқ ремиссияда тирик бўлган барча беморлар ҳам цензурадан ўтказилади.

Ҳодисасиз яшовчанлик. Ушбу кўрсаткич терапия бошланганидан бери таҳлилга киритилган барча беморларда барча ҳодисаларни (индукция босқичидан кейин тўлиқ

ремиссияга эриша олмаслик, индукцияда ўлим, тўлиқ ремиссия билан ўлим, бошқа сабабларга кўра ўлим, касалликнинг қайталаниши) баҳолайди.

Индукция ремиссия – дастлабки даволаш даври, унинг мақсади ўсма массасининг тез ва сезиларли даражада камайишини максимал даражада ошириш ва тўлиқ ремиссияга эришишдир (одатда 1-2 курс). Айнан шу даврда цитостатик воситалардан фойдаланиш фониди суяк кўмигидаги лейкомия хужайралари сони тахминан 100 баравар камаяди, яъни суяк кўмигида тўлиқ ремиссия вақтида ўсма хужайраларининг <5% морфологик жиҳатдан аниқланади.

Консолидация ремиссия – ўткир промиелоцитар лейкознинг терапиянинг иккинчи босқичи, бу эришилган ўсмага қарши таъсирни мустаҳкамлаш даври.

Рецидивга қарши ёки қўллаб – қувватловчи даво. Индукция/консолидация тугаганидан бошлаб икки йил давомида цитостатик таъсирни давом эттириш. Қўллаб-қувватловчи ёрдам тушунчаси мишяк триоксиди билан ўткир промиелоцитар лейкоз билан оғриган бирламчи беморларни даволаш дастурларида мавжуд эмас.

Профилактика ёки – зарурият туғилганда – **нейролейкемияни даволаш** Бу юқори хавф гуруҳидан ўткир промиелоцитар лейкоз билан оғриган беморларни даволашда асосий қадамдир. Ушбу босқич дастурни даволашнинг барча даврларида тақсимланади – ремиссия, консолидация ва қўллаб-қувватловчи даволанишни бошлашдир.

Ўткир промиелоцитар лейкоз – бу миелоид хужайралар турларидан бири – промиелоцитларнинг ғайритабиий тўпланиши билан тавсифланади. Ўз навбатида, промиелоцитлар – бу босқичларидан миелоид хужайраларидан - промиелоцитлар пайдо бўладиган гранулоцит (миелобластлар – промиелоцитлар – миелоцитлар-гранулоцитлар). ЎПЛ нинг асосий мезонлари (RAR α), 17 хромосомада жойлашган ретинол кислотаси рецепторларининг алфа генига таъсир қилувчи хромосома транслокациялари билан биргаликда суяк кўмигидаги атипик промиелоцитлар/бластларнинг $\geq 20\%$ ни ташкил қилади.

2) Таснифи:

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти таснифи, 2008 [2]:

Ўткир миелоид стабил аниқланган транслокациялари билан:

ЎМЛ t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA* транслокацияли

ЎМЛ t(11;17)(q23;q12); *ZBTB16-RARA* транслокацияли

ЎМЛ t(11;17)(q13;q12); *NUMA1-RARA* транслокацияли

ЎМЛ t(5;17)(q35;q12); *NPM1-RARA* транслокацияли

ЎМЛ der(17); *STAT5B-RARA* транслокацияли

М3 фенотипик характеристикаси (Jennings, Foon, 1997)

ЎМЛ тури	Энг кўп тарқалган фенотип	Хусусияти
М3	MPO+, HLA-DR-, CD13+, CD33+, CD34-/+ , CD117-/+ , CD15+, CD2-/+ , CD65+	нурнинг тарқалиши атералнинг юқори қийматлари билан тавсифланади (CD2+HLA-DR-шаклларида ташқари)

Ҳавф гуруҳи

- паст ҳавф гуруҳи: лейкоцитлар $<10 \times 10^9/\text{л}$;
- юқори ҳавф гуруҳи: лейкоцитлар $>10 \times 10^9/\text{л}$.

3. *Текширув усуллари, ёндошувлари ва таъхисот мезонлари* <https://www.nccn.org/guidelines/>

Таъхисот мезонлари:

ЎПЛ хромосом аномалиялари мавжуд бўлганда суяк кўмиги (СК) пунктатидаги ёки периферик қондаги (ПК) бласт ҳужайраларининг фоизидан қатъий назар патогномоник **t(15;17) (q12; q11-12) PML/RAR α** ЎПЛ учун ўрнатилади.

Шикоятлари умумий ҳолсизлик, терлаш, тез чарчаш, субфебрил ҳарорат, хотиранинг пасайиши, суяк ёки бўғимларда оғриқ, вазн йўқотиш, терида петехиал ва экхимоз кўринишидаги геморрагик тошмалар, меноррагия.

Анамнезида узоқ муддатли ҳолсизлик, тез чарчаш, тез-тез юқумли касалликларга чалиниш, қон кетиши, тери ва шиллиқ пардаларда геморрагик тошмалар пайдо бўлишига эътибор қаратиш лозим.

Физикал текширув:

- Барча беморлар физик текширувдан ўтишлари лозим, шу жумладан бўй ва тана вазнини, тана ҳароратини ўлчаш, терининг, суяк ва бўғим тизимининг ҳолатини баҳолаш, геморрагик синдром, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, юрак, ўпка, жигар, эндокрин органларнинг дисфункцияси белгилари. таъхисни текшириш учун асаб тизими белгиларини аниқлаш **тавсия этилади**. [1-3,5].

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

Физикал кўрик маълумотлари:

- Тери қопламалари рангпарлиги;

- геморрагик тошмалари – турли локализацияли петехиялар, экхимозлар;
- ҳансираш;
- тахикардия;
- жигарнинг катталашиши;
- талокнинг катталашиши.

Лаборатор текширувлар:

Беморларнинг 80% да касалликнинг намоён бўлиши лейкопения билан тавсифланади (лейкоцитларнинг ўртача сони 1,8 ва $10^9/л$). Агар беморда ЎЛ тапхиси пайтида <1 , $10^9/л$ лейкопения бўлса, айниқса гипофибриногенемия билан биргаликда, ЎМЛнинг промиелоцитар вариантыга юқори эҳтимоллик билан назар қаратиш лозим. Беморларнинг 15-20% да лейкоцитоз касалликнинг бошланишида аниқланади (ўртача 83 $10^9/л$), лейкоцитлар сонининг кўпайиши билан ≥ 150 $10^9/л$ анемия беморларнинг аксариятида (80-90%) ва уларнинг ярмида гемоглобин концентрация < 100 г/л миқдори камайиши аниқланади. Беморларнинг 75 % ида тромбоцитлар сони ≤ 50 - $10^9/л$ гача камаяди. беморларнинг 80-90 фоизида ТИТҚИС ва фибринолизнинг пасайиш лаборатор белгилари аниқланади [4].

Кўп ҳолларда, тапхис хужайраларни морфологик баҳолаш билан амалга оширилиши мумкин. Бунинг учун суяк кўмигини (СК) пункцион биопсияси орқали цитологик препаратини олиш зарур. Кўпгина беморларда биринчи навбатда ЎПЛ даги бласт хужайралари муҳим белгилари, ядро полиморфизми ва цитоплазмани зич тўлдирадиган катта бинафша-жигарранг донадорликнинг мавжудлиги, кўп сонли Ауэр таёқчалари (ЎПЛ нинг классик гипергрануляр варианты) билан тавсифланади. [6]. Беморларнинг 15-20 фоизида ўсма хужайралари цитоплазмасида фақат бир нечта кичик гранулалар топилади ёки улар умуман аниқланмайди, бошқа барча белгилар (клиник, цитокимёвий, цитогенетик) ЎПЛ да мавжуд. ЎПЛ ўсма хужайраларининг классик хусусияти қора судан ёрдамида аниқланган миелопероксидаза (МПО), липидларга жуда аниқ цитокимёвий реакция хлорацетатэстеразага (SBB).

- Тапхисни текшириш, даволашни кузатиш ва беморни бошқариш тактикасини ишлаб чиқиш учун лейкоцитлар формуласини ҳисоблаш ва ретикулоцитлар ва тромбоцитлар сонини аниқлаш билан ЎПЛ ни даволашдан олдин ва даволаш пайтида барча беморларга умумий компьютер таҳлилини (умумий (клиник) қон текшируви) ўтказиш **тавсия этилади**. [1-3,5].

Тавсиялар ишончлилик даражаси–С (далиллар ишончлилик даражаси – 5).

Изоҳ: Периферик қон (ПК) умумий таҳлили (айниқса лейкоцитлар ва тромбоцитлар миқдори) АТРА** терапиясининг биринчи кунда кунига таққосий синдром (ТС) юзага келиш ҳавфини баҳолаш учун ўтказилади (лейкоцитлар сонининг тез ўсиши билан, дастлабки лейкоцитоз бўлмаган тақдирда ҳам, ДС профилактикасини бошлаш тавсия этилади; тромбоцитлар даражаси $<30 \cdot 10^9/\text{л}$ дан кам бўлмаслиги керак, мақсадли даража - $50 \cdot 10^9/\text{л}$) дан кейин-бир ёки икки кундан кейин, ремиссия ўрнатилгунга қадар. Лейкоцитар формула ҳафтасига 2 маротаба.

- Ташхисни текшириш учун барча беморларга опл даволаш бошланишидан олдин СК пунктатида ўсма хужайраларининг цитологик ва цитокимёвий тадқиқотларини ўтказиш ва ремиссия индукцияси дастури тугаганидан кейин барча беморларга консолидация ва парваришлаш терапияси пайтида назорат цитологик текширув ўтказиш тавсия этилади. даволашга жавоб, суяк қўмиги гемапоз ҳолатини баҳолаш ва рецидив ташхисоти **тавсия этилади**. [1-3,5].

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

Изоҳ: ЎПЛ билан ҳасталанган беморларда КТ курсидан кейин агранулоцитоздан чиқишнинг иккита тўлқини кузатилади. СК нинг биринчи назорат пункциясини иккинчи чиқиш тўлқини тугаганидан олдин, КТ курси тугаганидан кейин ўртача 30-кун амалга оширилиши керак. СК пунктатини илгари таҳлил қилиш портлаш хужайралари фозини нотўғри ҳисоблашга олиб келиши мумкин – фарқлашда давом этадиган ўсма хужайралари, улар 7-10 кундан кейин см дан бутунлай йўқолади. Шундай қилиб, СК нинг биринчи назорат пункциясини Идарубицин** нинг охири киритилишидан кейин ўртача 30-кун (яъни курс бошидан 36-40 кунда) ёки ПК кўрсаткичларини тикланиши билан амалга оширилади. АТО билан АТРА** билан биргаликда индукцион даволанаётган беморларда юқорида тавсифланган нақш мавжуд эмас. Даволаш биринчи 2 ҳафта давомида беморларнинг бир қатор АТО фойдаланганда, периферик қонда лейкоцитлар миқдори босқичма-босқич ошиши кузатилади (лейкоцитоз $150-180 \cdot 10^9/\text{л}$ эришиш мумкин), қайсики дистрес синдроми клиник белгилари йўқлигида даволаш талаб қилмайди. Баъзи ҳолларда лейкоцитоз билан ҳолсизликка олиб келувчи оссалгик синдром пайдо бўлиши мумкин.

- ЎПЛ ташхисини аниқлигини билиш учун ЎПЛ ни даволашни бошлашдан олдин барча беморларга СК пунктатидаги ўсма хужайраларини иммунофенотипик текширувдан ўтказиш **тавсия этилади** [1-3,5,7].

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

Изоҳ: Кўп рангли оқим цитометрияси ёрдамида иммунофенотиплаш ЎПЛ морфологик ташхисотларининг аниқлигини ошириши мумкин, аммо асосий диагностика усули эмас. Қоида бўйича, PML/RARA бласт хужайралари нормал промелоцитларга ўхшаш

иммунофенотипга эга (CD34-/+ гетероген, CD 117-/dim, HLADR -/+dim, CD 13+/+, CD116-). Бирок, нормал промелоцитлар фаркли ўларок, PML/RARA – мусбат промелоцитлар жуда паст CD15 даражасини бор (CD 15-/+ dim ўрнига CD 15+++). ЎПЛ (МКv) нинг гипогрануляр (вариант) шаклидаги портлаш хужайралари кўпинча CD2 каби Т-чизиқли маркерларни CD13 ва CD33 каби миелоид маркерлар билан биргаликда ифодалайди.

- Барча беморларга ЎПЛ билан даволанишни бошлашдан олдин ва кўрсатмаларга кўра, даволаниш пайтида/ундан кейин исталган босқичда цитогенетик тадқиқот (кариотип) ўтказиш, шунингдек, pML-RAR-а экспрессионини аниқлаш (pML-RAR-а) нинг кимёвий PML-RARA гени борлиги тўғрисида тезкор жавоб олиш.микдорий), PML-RARA генидаги мутацияларни молекуляр генетик ўрганиш ПЗР ташхисни текшириш ва касалликнинг минимал қолдиғи (КМК) кейинги мониторинги учун **тавсия этилади** [1-3,5].

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

Изох: Морфологик ва ситокимёвий текшириш усуллари билан аниқланган ОПЛ нинг барча ҳолатлари ташхис қўйиш вақтида ПЗР ёки FISH томонидан тасдиқланиши керак, чунки 5-10% ҳолларда классик t (15; 17) бўлмаса, PML-RARA транскрипти аниқланади.

Ташхисни тез цитогенетик тасдиқлаш ЎПЛ ташхисоти учун жуда муҳимдир. Ретиноидлар ва/ёки мишяк ҳосилаларига асосланган мақсадли даволаш самарадорлиги қатъий равишда кимерик PML/RARA генининг мавжудлигига боғлиқ бўлганлиги сабабли, барча ҳолатларда ташхисни генетик тасдиқлаш мажбурийдир. афзалликлари ва камчиликлари. 1977 й. J.D. Rowley ва ҳаммуал. томонидан ЎПЛ нинг деярли барча ҳолатларида аниқланиши t (15; 17) (q22; q12–21) тасдиқланган [8]. Ушбу транслокация натижасида 15-хромосомада жойлашган промиелоцитик лейкомия гени (PML-гени) ретиноик кислота алфа рецепторлари гени жойлашган минтақадаги 17-хромосоманинг узун қўлига ўтказилади (бу транслокация ўзаро, мувозанатли бўлганлар гуруҳига киради, яъни генетик материал алфа рецепторлари гени жойлашган. йўқолмайди ва бир хромосомадан бошқасига ўтказилади. t (15; 17) натижада 2 бирлашувчи: 15 хромосома ҳосиласида PML/RARα ва 17 хромосома ҳосиласида RARα/PML аномал генлар пайдо бўлади.

Ташхисни генетик тасдиқлаш, имкони бўлса, СК дан олинган бласт хужайраларини текшириш орқали амалга оширилиши керак. Бласт хужайраларида ЎПЛ га хос генетик нуқсонларни аниқлаш стандарт кариотиплаш, люминесцент in situ гибридизацияси (FISH), тескари транскриптаз полимераза занжири реакцияси (ТТПЗР) ёки анти- PML моноклонал антитаначалари ёрдамида хромосомалар, ДНК, РНК ва химер оксилларни таҳлил қилиш даражасида амалга оширилади. Шунга кўра, ҳар бир усул ўзининг афзалликлари ва

камчиликларига эга.

СК намуналаридан олинган G рангли метафазаларда карётиплаш тўғридан - тўғри 24 ва 48 соатлик маданиятда анъанавий усуллар ёрдамида амалга оширилади. Юқори ўзига хослигига қарамай, цитогенетик таҳлил қиммат, кўп вақт талаб этади, сифатли метафазаларни талаб қилади (йўқотишлар 20% гача) ва таърифига кўра, PML/RARA криптоген қайта ташкил этиш натижаси бўлган ҳолатларни аниқлай олмайди (нотўғри, салбий натижа).

Ушбу усул қўшимча хромосома қайта тузилишини аниқлашга имкон беради, аммо улар ЎПЛ сезиларли прогностик аҳамиятга эга эмас. Цитогенетик таҳлил PML/RARA кимерик оксилнинг синтези амалга оширилмаганда ЎПЛ ҳолатларида фойдали бўлиши мумкин. Стандарт цитогенетика, шунингдек, ноёб ЎПЛ вариантларини аниқлашга ёрдам беради, жумладан t (11; 17) (q23; q21), t (11; 17) (q13; q21) ва t (5; 17) (q35; q21), химер маҳсулотлар, шунингдек хос тарзда яқинда тасвирланган бошқа PLZF-RARA, NuMA RARA ва NPM1-RARA синтезига олиб келади. PML/RAR α FISH-таҳлилда флуоресцент зондни қўллаган ҳолда амалга оширилади. Баъзи ҳолларда компьютер намуналари текшириш учун мос бўлсада (хусусан, ташхис қўйиш вақтида гиперлеукоцитоз мавжуд бўлганда), FISH - таҳлил қилиш ПҚ намуналарида яхшироқ амалга оширилади. Ушбу усул жуда ўзига хос, етарлича сезгирликка эга, кариотиплашга қараганда анча арзон ва кам меҳнат талаб қилади. Бироқ, FISH-таҳлилда молекуляр мониторинг учун зарур бўлган химер PML/RARA гени транскриптининг изоформаси ҳақида ҳеч қандай маълумот бермайди.

Шунга қарамай, FISH нинг PML-RARA химер транскрипти аниқланмаган ЎПЛнинг шубҳали ҳолатларини ташхислашда фойдали бўлиши мумкин. Мисол учун, балик тадқиқоти RARA генининг қайта тузилишини аниқлаши мумкин, бу бошқа PML бўлмаган генининг шериги бўлиши мумкин.

Цитогенетик текширувни ўтказиш мумкин бўлмаган клиникаларда ташхис мос ёзувлар лабораториясида тасдиқланиши керак. СК ёки ПҚ намуналари терапия бошланишидан олдин лабораторияга етказилиши керак.

PML-RARA нинг ПЗР ҚТ таҳлили СК хужайраларидан ажратилган Рнқда амалга оширилади, гарчи кимерик транскрипт одатда лейкопения ҳолатларида ҳам компьютерда осонгина аниқланади. PML-RARA кимёвий маҳсулотини аниқлаш учун ПЗР ҚТ таҳлили халқаро ҳамкорлик доирасида яратилган ва стандартлаштирилган. ПЗР ҚТ ЎПЛ

ташхисини тасдиқлаш учун "олтин стандарт" дир. Унинг юқори ўзига хослиги ва сезгирлигидан ташқари, ЎМЛ да чиқиш нуқтасининг жойлашишини аниқлаши ва шу билан оломоннинг кейинги мониторинги учун маркер ўрнатиши муҳимдир. Шу билан бирга, оз миқдордаги РНК (ва натижада нотўғри салбий натижа), ифлосланиш/артефактлар (нотўғри ижобий натижа), шунингдек нисбатан узоқ намуна тайёрлаш даври (тахминан 2 кун) бу усулнинг асосий камчиликлари ҳисобланади. Бундан ташқари, кимерик транскриптларни аниқлаш ва намуналарни кузатиш яхши ўқитилган ходимлар ва катта тажрибага эга бўлган маълумот лабораторияларида амалга оширилиши жуда маъқул. ЎПЛ нинг молекуляр вариантыни аниқлаш (PML-RARA, PLZF-RARA, NuMA-RARA, NPM-RARA ва бошқалар.) ўсимта ҳужайралари АТРА** ва мишяк таъсирига сезгирлигини аниқлай олади. PLZF-RARA онкогенли ЎПЛ вариантлари ретиноид терапиясига яхши жавоб бермайди.

- Барча беморларга ЎПЛ даволашни бошлашдан олдин (мутацион вариантни аниқлаштириш учун) ва ЎПЛ даволаш пайтида суюқ кўмигида (КМҚ кузатиш учун) **PML-RARα bcr-1, bcr-2 ва bcr-3** гени транскриптларини молекуляр ўрганиш **тавсия этилади**. [9,10].

Тавсиялар ишончлилик даражаси–С (далиллар ишончлилик даражаси – 4).

Изоҳ: Молекуляр тадқиқот ўтказиш имкони бўлмаган клиникаларда ташхис мос ёзувлар лабораториясида тасдиқланиши керак. СК ёки ПК намуналари терапия бошланишидан олдин лабораторияга етказилиши керак. PML/RARα (bcr1, bcr2, bcr3) транскрипт вариантлари ва RARα-PML транскрипт экспрессияси ЎПЛ t (15; 17) да КМҚ мониторинги учун хизмат қилади, бироқ касаллик ҳақида башорат бермайди

- Барча ЎПЛ билан ҳасталанган беморларга биокимёвий қон таҳлилини ўтказиш (умумий оксил, албумин, мочевино, креатинин, калий, натрий, калций, лактат дегидрогеназа, ишқорий фосфатаза, аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза, умумий билирубин ва унинг фракциялари) даволашдан олдин ва даволаш пайтида ёндош патологияни ташхислаш учун ва терапия пайтида терапия тактикасини аниқлаш учун **тавсия этилади** [1–3,5].

Тавсиялар ишончлилик даражаси–С (далиллар ишончлилик даражаси – 5).

Изоҳ: Бундан ташқари, агар кўрсатилса, ЎПЛ диагностикаси ва даволашнинг исталган босқичида қоннинг бошқа параметрларини текшириш мумкин: қондаги ишқорий

фосфатаза изоэнзимларини аниқлаш, қондаги панкреатик амилаза, оқсил фракцияларининг электрофорез, зардобдаги темир, қон зардобдаги трансферрин, иммуноглобулин даражаси, қон эритропоэтин даражаси, қон парапротеин даражаси, кальцитонин даражаси қонда тропонин I, қонда T, прокальцитонин, фоллий кислотаси қон зардобда, фоллий кислотаси эритроцитларида, нефрон функциясини креатинин клиренси (Реберг синамаси), реабсорбция тубуляр тестлари ва бошқа тестлар билан текшириш.

- Барча беморларга биргаликда патология ва асоратларни ташхислаш, шунингдек, биргаликда терапия тактикасини аниқлаш учун терапия пайтида ОПЛ ни даволашдан олдин ва даволаш пайтида қон ивиш тизимини (қисман фаоллаштирилган тромбопластин вақти, протромбин вақти, тромбин вақти, фибриноген) ўрганиш тавсия этилади. [1,2,11].

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

Изоҳ: индукция ремиссия босқичида коагулопатиянинг энг кичик белгилари бўлган беморларда бу кўрсаткичларнинг барчаси ҳар куни кузатилиши керак. Имкони бўлса, тромбоэластографияни мониторинг тизимига киритиш мақсадга мувофиқдир. Агар кўрсатилса, бошқа коагуляцион параметрлар текширилади(қондаги паракоагуляция маҳсулотлари даражасини ўрганиш, қондаги С протеин, қондаги S протеин, антитромбин III ва бошқалар).

- Барча ЎПЛ билан ҳастланган беморларга ПҚ ёки СК да **FLT3 гени мутациясини** мунтазам молекуляр - генетик **текшириш** (fms-ўхшаш тирозин-киназа-3) **тавсия этилмайди** [2,3].

Тавсиялар ишончлилиқ даражаси—С (далиллар ишончлилиқ даражаси – 4).

Изоҳ: FMS-ўхшаш тирозинкиназа-3 (FLT3) кодловчи ген мутациялари, ЎПЛ бошқа ОМЛ билан ҳасталанган беморларга нисбатан 30–40 % кўпроқ кузатилади. Бироқ, FLT3-мутациялари ЎЛ ташхисот вақтида лейкоцитларнинг кўплиги билан боғлиқ, улар прогностик омил эмас ва терапевтик тактикани танлашга таъсир қилмайди.

Лаборатор таҳлиллардаги асосий ўзгаришлар:

- **Умумий қон таҳлили:** панцитопения характерли. Нормохром, нормоцитар характерли анемия. ЎПЛ нинг юқори хавф гуруҳида лейкоцитоз $10 \times 10^9/\text{л}$ дан ошиқроқ кузатилади.

- **Коагулограмма:** гипофибриногенемия ($<1,0\text{г/л}$), ПВ ва ҚФТВ узайиши,

D-димер даражасини ошиши.

- **Морфологик текширув:** суяк кўмиги ва периферик қонда промиелоцитларнинг атипик шакллари мавжудлиги.

- **Иммунофенотиплаш:** CD13, CD33 экспрессияси кузатилади; паст экспрессияси кузатилади, CD34, HLA-DR ва CD11b экспрессиялари кўпинча кузатилмайди. Нормал промиелоцитлардан фарқли равишда CD15 ва CD117 экспрессияси кузатилмайди ёки паст экспрессияси кузатилади. Иногда отмечається невыраженная Айрим ҳолларда яққол бўлмаган CD2 CD56 экспрессияси кузатилади.

- **Молекуляр - генетик текширув:** 15 ва 17 хромосомаларнинг узун елкалари реципрок транслокациялари натижасида ҳосил бўлган PML-RAR α гени t(15;17)(q22;q12) транслокациялари мавжудлиги билан тасдиқланади.

Ташхисий аҳамиятга эга хромосом аномалиялари.

t(15;17)(q22;q21) - PML-RAR α , ЎПЛ нинг 95% ҳолатларда барча ўрганилган хужайра чизикларида ифодаланади, хужайра дифференциациясининг индуктори ва хужайра ўсишини бостирувчи ҳисобланади. t(15;17) ли ЎПЛ типик ёки МК, ёхуд МКv га мансуб бўлади.

t(11;17)(q23;q21) - PLZF-RAR α , ЎПЛ нинг 3% кам ҳолатларда (промиелоцитар лейкоз гени цинкли бармоқлари билан). У кўплаб тўқималарда, айниқса МАТ ва гематопозитик прекурсорларда ифодаланади, хужайра ўсишини ва миелоид дифференциацияни ингибирлайди ва BCL-2 экспрессионини ошириш орқали хужайранинг узок яшашини таъминлайди. Морфологик жиҳатдан бу транслокация билан ЎПЛ атипикдир - гранулалар камдан-кам учрайди, Ауэр таёқчалари тўпламларга жойлаштирилмаган ва ядро иккили эмас, балки ловия шаклида. Ушбу вариант патологик хужайралардаги CD56 антигенининг ифодаси билан тавсифланади.

t(11;17)(q13;q21) - NuMA-RAR α , ЎПЛ нинг 1% дан кам ҳолатларда. Ген митознинг охириги босқичида ва қиз хужайралар ядросининг шаклланишида иштирок этади.

t(5;17)(q35;q21) - NPM-RAR α , ЎПЛ нинг 1% дан кам ҳолатларда. Ядроли фосфопротеин, қоннинг транспорт тизимининг қисми ҳисобланади. У ядро хроматинининг бошқа ядро моддалари билан боғланишини тартибга солади. t(5;17) ли ЎПЛ морфологик атипик - Ауэр таёқчалари мавжуд эмас, гранулалари кам, ядроси кўпинча думалок, иккиланмаган.

t(17;17) ёки dup17(q11;q21) - Stat5b-RAR α

Инструментал ташхисот текширувлари

Ўткир (хусусан, промиелоцитик) лейкозга шубҳа қилинган барча беморлардан

пункция йўли орқали суяк кўмиги цитологик препаратини олиниши зарур. Ушбу ташхисот амалиёти (фақатгина!) бажарилмаслиги мумкин, агар ПҚ даги бласт хужайралари сони молекуляр генетик тадқиқотлар ўтказиш учун етарли бўлса ва беморда гематомик типдаги массив геморрагик синдром бўлса, унда ҳар қандай аралашув янги катта ҳажмли гематомаларнинг ривожланишига олиб келиши мумкин. ЎПЛ да суяк кўмиги пункциясини олиш жуда муҳим, чунки кўпчилик шакллар чуқур лейкопения билан тавсифланади.

- Барча беморларга ЎПЛ ташхиси пайтида ва терапия пайтида мунтазам равишда (АТО индукция – ремиссия (ИР) индукцияси даврида ҳафтада камида бир марта, кейин ҳар 2-3 ҳафтада бир марта) **электрокардиографик маълумотларни** рўйхатдан ўтказиш, декодлаш, тавсифлаш ва талқин қилиш тавсия этилади узоқ муддатли QT-интервали синдромини ўз вақтида ташхислаш учун юрак мушакларидаги пулс ўтказувчанлигини аниқлаш ва/ёки кузатиш. QTcF кузатиш мақсадга мувофиқдир. Қонда магний ва калий миқдорини кузатиш ва тузатиш ва ўз вақтида алмаштириш (ўртача ва юқори қийматлар даражасида сақлаш) **тавсия этилади** [19,20].

Тавсиялар ишончлилик даражаси–С (далиллар ишончлилик даражаси – 4)

- ЎПЛ билан оғриган барча беморларга махсус терапияни бошлашдан олдин, шунингдек даволаниш пайтида (биргаликда патология мавжудлигини ҳисобга олган ҳолда ва клиник ҳолат тез-тез бўлиши мумкин), шунингдек, агар керак бўлса, ҳар қандай вақтда бутун даволаш даврида баҳолаш учун юрак мушагининг функционал ҳолати эхокардиографиясини ўтказиш **тавсия этилади** [2,20].

Тавсиялар ишончлилик даражаси–С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

- ЎПЛ билан оғриган барча беморларга кўкрак қафаси **рентгенограммасини ва/ёки компьютер томографиясини (КТ)** махсус терапияни бошлашдан олдин бутун даволаниш даврида исталган вақтда, ойига 1 марта ёки ундан кам частотада даволаш пайтида (бир вақтда мавжудлигини ҳисобга олган ҳолда) ўтказиш, патология ва клиник ҳолат), шунингдек, агар керак бўлса, бутун даволаниш даврида исталган вақтда ўпка тўқималари ва медиастинал органлардаги ўзгаришларни аниқлаш **тавсия этилади** [2,4].

Тавсиялар ишончлилик даражаси–С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

- ЎПЛ билан оғриган барча беморларга махсус терапияни бошлаш пайтида исталган вақтда, даволаниш пайтида ойига 1 марта ёки ундан кам (биргаликда патология мавжудлигини ва клиник ҳолатни ҳисобга олган ҳолда) миянинг контрастсиз **компьютер томографиясини** ўтказиш., шунингдек, агар керак бўлса, бутун даволаниш даврида исталган вақтда мия тузилмаларидаги ўзгаришларни аниқлаш ва/ёки кузатиш **тавсия этилади** [2,4].

Тавсиялар ишончлилик даражаси–С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

Изоҳ: ЎПЛ да миянинг КТ текшируви ташхиснинг биринчи кунларида барча беморларда ўтказиш зарур, чунки асимптоматик интракраниал қон кетишлар бўлиши мумкин. Агар ретиноид терапияси пайтида бош оғриғи, менингизм, уйқучанлик ёки талабчанлик пайдо бўлса, бошнинг КТ текшируви мажбурийдир ва КТ текширувидан сўнг орқа мия суяқлигини пункцияси амалга оширилади (агар тромбоцитлар миқдори етарли бўлса).

- ЎПЛ билан оғриган барча беморларга бутун даволаниш даврида исталган вақтда қорин бўшлиғи аъзоларини ултратовуш текширувидан ўтказиш, жигар ҳажмини аниқлаш, махсус терапияни бошлашдан олдин, даволаниш пайтида ойига 1 марта ёки ундан кам (бир вақтда мавжудлигини ҳисобга олган ҳолда). патология ва клиник ҳолат) ва агар керак бўлса, бутун даволаниш даврида исталган вақтда. талоқ ва қорин бўшлиғи лимфа тугунлари, шунингдек, аёлларда тос аъзоларининг ултратовуш текшируви ва эркаларда простата беги биргаликда патологияни ташхислаш ва кузатиш учун **тавсия этилади** [2,4].

Тавсиялар ишончлилик даражаси–С (далиллар ишончлилик даражаси – 5).

Тор мутахассислар маслаҳати учун кўрсатма:

рентгенэндоваскуляр ташхисот ва даво бўйича шифокор – периферик йўли орқали марказий веноз катетер ўрнатиш учун (PICC);

Гепатолог: вирусли гепатитни ташхислаш ва даволаш;

гинеколог – ҳомиладорлик, метроррагиялар, меноррагиялар, комбинацияланган орал контрацепциялар буюрилган вақтда маслаҳат олиш учун;

дерматовенеролог – тери синдроми;

инфекционист – вирусли инфекцияга шубҳа туғилганда;

кардиолог – назорат қилиб бўлмайдиган АГ, сурункали юрак етишмовчилиги, юрак ритми ва ўтказувчанлигининг бузилиши;

невропатолог – мияда қон айланишининг ўткир бузилиши, менингит, энцефалит, нейролейкоз;

нейрохирург – мияда қон айланишининг ўткир бузилиши, дислокацион синдром;

нефролог (эфферентолог) – буйрак етишмовчилиги;

онколог – ўсмаларга шубҳа туғилганда;

оториноларинголог – буруннинг шиллиқ қаватини текшириш, қон кетиш манбасини аниқлаш, параназал синуслар ва ўрта кулоқнинг яллиғланиш касалликларини даволаш;

офтальмолог – кўриш бузилиши, яллиғланиш касалликлари ва кўзлар ва қўшимчаларнинг геморрагик ҳолатини аниқлаш;

проктолог – анал ёриқлар, парапроктит;

психиатр – психозлар;

психолог – депрессия, анорексия ва бқ.;

реаниматолог – оғир сепсисни, септик шок, терминал ҳолатлар ва таққослаш синдроларида, ўткир ўпка шикастланиши синдромида даволаш, марказий веноз катетер қўйиш;

ревматолог – Свит синдроми;

торакал жарроҳ – экссудатив плеврит, пневмоторакс, ўпка зигомикоз;

трансфузиолог – ижобий билвосита антиглобулин тести, қон қуйишнинг самарасизлиги, ўткир массив қон йўқотиш ҳолатларида қон қуйиш воситаларини танлаш учун;

уролог – пешоб ажратиш тизимининг инфекциян – яллиғланиш касалликлари;

фтизиатр – силга шубҳа;

жарроҳ – жарроҳлик асоратлар (инфекцион, геморрагик);

юз – жағ жарроҳи – тиш – жағ тизимининг инфекциян - яллиғланиш касалликлари.

3. 2) Таъхисот алгоритми: <https://www.nccn.org/guidelines/>

Асосий текширувлар
<ol style="list-style-type: none">1. Умумий қон таҳлили (ретикулоцитлар + тромбоцитлар);2. Суяк қўмигини текшируви:<ul style="list-style-type: none">• Цитологик текширув;• Бласт ҳужайраларини цитокимёвий текшируви (МПО, НЭ, Б қора судан билан бўяб);<ul style="list-style-type: none">• Оқим цитофлюориметрида иммунофенотиплаш: (МРО+, HLA-DR-, CD13+, CD33+, CD34-/+, CD117-/+, CD15+, CD2-/+, CD65+. Бластлар учун характерли ён нурлантиришнинг юқори кўрсаткичлари (CD2+HLA-DR- шаклларида ташқари)
Генетик текширувлар
<ul style="list-style-type: none">• Суяк қўмигининг стандарт цитогенетик текшируви – барча ҳолатларда аҳамиятли ҳисобланади; PML/RARα химер генини мавжудлигини аниқлайди.• Суяк қўмигини FISH текшируви. Ушбу усул юқори ўзига хослик ва сезгирликка эга. Бу касаллик диагностикасида, стандарт цитогенетик тадқиқотлар натижасида митозлар олинмаган ҳолларда, шунингдек normal карётип аниқланган, аммо аниқ клиник ва лаборатория белгилари мавжуд бўлган ҳолатларда кўрсатилади

(ДД - А) ва терапия тактикасини аниқлашга хизмат қилиши мумкин (ДД – В). Баъзи ҳолларда периферик қон текшириш учун мос бўлишига қарамай (айниқса ташхис пайтида гиперлеукоцитоз мавжуд бўлганда), FISH намуналарида яхшироқ бажарилади. FISH минимал қолдиқ касалликнинг молекуляр мониторинги учун зарур бўлган PML/RAR α изоформаси ҳақида маълумот бермайди.

- Суяк кўмигининг намуналаридан олинган РНК учун PML-RAR α ҚТ-ПЗР таҳлилини ўтказиш мақсадга мувофиқдир, гарчи термоядровий транскрипт одатда периферик қонда, ҳатто лейкопения ҳолатларида ҳам осонликча аниқланади. ҚТ-ПЗР ЎПЛ ташхисини тасдиқлаш учун “олтин стандарт” дир. Унинг юқори ўзига хослиги ва сезгирлигидан ташқари, касалликнинг минимал қолдиғи ишончли мониторинги учун муҳимдир. Бироқ, бу усулнинг асосий камчиликлари орасида оз миқдордаги РНК (нотўғри салбий натижа), ифлосланиш ва артефактлар (нотўғри ижобий натижа) ва нисбатан узоқ тайёргарлик даври (~2 кун) мавжуд. Бундан ташқари, ташхисот ва мониторинг мақсадида, намуналарни катта тажрибага эга бўлган, ушбу соҳа бўйича ўқитилган ходимлар томонидан PML-RAR α - ҚТ-ПЗР таҳлил қила оладиган лабораторияларда ўтказиш тавсия этилади.

Қўшимча текширувлар

1. Қорин бўшлиғи (жигар, талоқ, меъда ости беши, ўт қопи, лимфа тўқималари, буйрақлар), бодомча беши, эркақларда – простата беши, айлларда – кичик тоз аъзолари ултратовуш текширувлари (УТТ).

2. ЭКГ, Эхо-кардиография.

3. Кўкрак қафаси рентгенографияси.

4. Кўкрак қафаси, бош мия компьютер томографияси.

5. Умумий пешоб таҳлили.

6. Гепатитлар, ОИВ, герпес-гуруҳи вируслари.

7. Қон биокимёвий таҳлили (умумий оксил, ЛДГ, электролитлар, С- реактив оксил, глюкоза, натрий, калий, калций, креатинин, аспарат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, ишқорий фосфатаза, лактатдегидрогеназа, билирубинлар, мочевина, сийдик кислотаси).

8. Коагулограмма.

9. Трепанобиопсия суяк кўмигининг фақат қуруқ аспири олинган тақдирда ва морфологик ва молекуляр ташхисотини таъминлаш учун периферик қонда ўзгарган ҳужайралар бўлмаган тақдирда зарур.

3) Таққосий ташҳисот ва қўшимча текширувларни асослаш [6, 11]:

<i>Ташхис</i>	<i>Таққосий таъхисотни асослаш</i>	<i>Текширув</i>	<i>Ташхисни инкор этувчи мезонлар</i>
Апластик анемия	Г ипоцеллюляр суяк кўмиги билан панцитопения	Суяк кўмигининг гистологик текшируви	Ёғли суяк кўмигининг фаол суяк кўмигидан устунлиги, гематопознинг ўсиши бостирилади. Бластлар билан суяк кўмиги инфилтрациясининг мавжуд эмаслиги.
Ўткир миелобласт лейкоз	Панцитопения. СК ёки ПҚ бласт хужайралар Геморрагик синдром	Суяк кўмигининг цитологик, цитогенетик текшируви	Суяк кўмигини (20% дан кўпроқ), гипергрануляцияланган промиелоцитларсиз, кўплаб Ауэр таёқчалари билан бластлар инфилтрацияси. t(15;17) (q22) транслокациясини мавжуд эмаслиги; кўплаб Ауэр таёқчалари билан. t(15;17)(q22;q12); PML-RAR α генининг транслокациясини мавжуд эмаслиги

4) АМБУЛАТОР ДАРАЖАДА ДАВОЛАШ ТАКТИКАСИ:

I босқич: бирламчи беморлар учун касаллик аниқланади ва ихтисослаштирилган бўлимга ётқизилади. ЎПЛ геморрагик синдромнинг эрта ривожланиши билан ажралиб туради, бу кўпинча ҳалокатли натижаларга олиб келади. АТРА даволашни аопнинг энг кичик шубҳаси билан дарҳол бошлаш керак ва АТРА курси ташхис тасдиқланмагунча ёки генетик текширув билан рад этилмагунча давом эттирилиши зарур.

II босқич: Белгиланган ташхис қўйилган беморлар учун қўллаб-қувватловчи кимётерапия амбулатория шароитида амалга оширилиши мумкин, қоннинг

умумий сонини (лейкоформула + тромбоцитлар) ҳар 1-3 ойда 2 йил давомида, сўнгра ҳар 3-6 ойда 5 йилгача кузатиб бориш мумкин.

- а. Номедикаментоз даво:**
- Тартиб: умумий.
 - Парҳез: стол №15 (умумий).
- б. Медикаментоз даво:**

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

Фармакотерапевтик гуруҳи	Халқаро патент билан тасдиқланмаган дори воситасининг номи	Қўллаш усули	Ишончлилик даражаси
Антинеопластик ва иммуносупрессив дори воситалари	Третиноин (АТРА)	45мг/м ² /сут ичга 1 - кундан ремиссияга эришгунга қалар	А
	Метотрексат	15мг/м ² /сут ҳар ҳафта томир ичига, тери остига, ичга	С
	Меркаптопурин	50мг/м ² /сут ичга	С
Ўсмага қарши дори воситалар токсик таъсирини сусайтирувчи дори воситалар	Ондансетрон	Томирга юбориш 8 мг 30 дақиқа ичида -цитостатик дори воситаларини юборишдан 1 соат олдин ичга	С
	Грамадол	100 мг/2 мл вена ичига 50 мг, 100 мг ичишга	А

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

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

Фармакотерапевтик гуруҳи	Халқаро патент билан тасдиқланмаган дори воситасининг номи	Қўллаш усули	Ишончлилик даражаси

Ўсмага қарши дори воситалар таъсирини сусайтирувчи дори воситалар	Аллопуринол	300мг/м ² ичишга	-
Антибактериал дори воситалари	Офлоксацин	200мг 1р/сут Вена ичига	-
	Метронидазол	Вена ичига ичишга	-
	Левифлоксацин	Вена ичига 500 мг 1маҳ/сут ичишга	-
	Ципрофлоксацин	Вена ичига 500 мг 2 маҳ/сут ичишга	-
	Сулфаметоксазол /триметоприм	Вена ичига 960 мг 3 маҳ/ҳаф ичишга	-
Замбуруғга қарши дори воситалари	Вориконазол	Вена ичига 3 мг/кг 2 маҳ/сут ичишга	-
	Итраконазол	Ичишга	-
	Флуконазол	400-600 мг 1маҳ/сут Вена ичига Ичишга	-
	Позаконазол	200 мг 3 маҳ кунига ичишга	-
Вирусга қарши дори воситалар	Ацикловир	400 мг 2 маҳ/сут Вена ичига Ичишга	-
Қон ивишига таъсир қилувчи дори воситалари	Надропарин	0,3 мл тери остига	-
	Эноксапарин	20 - 40 мг 1 маҳ/сут тери остига	-
Бошқа дори воситалари	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	2% 2 мл Маҳаллий	-

Омепразол	40 мг вена ичига 20 мг 2 маҳ/сут ичишга	-
Фамотидин	20 мг 1-2 маҳ/сут Вена ичига	-
Амброксол	30 мг 2-3 маҳ/сут ичга	-
Амлодипин	5 мг 1 маҳ/сут ичга	-
Каптоприл	25-50 мг 2 маҳ/сут ичга	-
Лизиноприл	5 мг 1 маҳ/сут ичга	-
Лактулоза	15- 45 мл ичга	-
Спиронолактон	100 - 200 мг ичга	-
Повидон – йод	6-10 марта кунига оғиз чайишга 1:10 нисбатда аралаштириб териға қўллаш	-
Тобрамицин	0,3% 5 мл кўз томчилари	-
Торасемид	10мг 5-20мг/сут ичишгв	-
Фоли кислотаси	5мг/сут ичишга	-
Фуросемид	20-40 мг/сут вена ичига Ичга	-
Хлоргексидин	6-10 марта кунига оғиз чайиш Маҳаллий қўллаш	-

Жарроҳлик аралашувлари: йўқ.

Кейинги кузатув: Протокол бўйича даволаниш тугагандан сўнг, беморлар ремиссия қилинган кундан бошлаб 2,5 йил давомида қўллаб-қувватловчи терапия оладилар. Агар касалликнинг ремиссияси давом еца, парваришлаш терапияси тугагандан сўнг, беморлар "Д" реестрида бўлишади ва 5 йил давомида яшаш жойида гематолог томонидан назорат қилинади.

Даво самарадорлиги индикаторлари:

Ремиссия.

- Периферик қон:
 - Нейтрофиллар абсолют миқдори $1,5 \times 10^9$ /л кўпроқ;
 - Тромбоцитлар 100×10^9 /л дан кўпроқ;
 - Бластлар ва промиелоцитлар периферик қонда йўқ.
- Суяк кўмиги:
 - Бластлар 5% дан кам ёки атипик промиелоцитлар ҳужайравий суяк кўмигида;
- Экстремедулляр ўчоқлар йўқ.

Нейролейкоз.

- Бластлар/промиелоцитларни орқа мия суюқлигида цитологик текширувда аниқланиши ваёки цитоз 5 кл/мкл дан кўп.

Рецидив.

- Гематологик рецидив – суяк кўмигидаги портлашлар/промиелоцитларнинг 5% дан ортиғи. Агар портлашлар сони 6 дан 20% гача бўлса, тадқиқот 1 ҳафтадан кейин такрорланади ва агар бластлар сони 5% дан ортиқ бўлса, рецидив аниқланади.

- Экстремедулляр рецидив суяк кўмиги шикастланишисиз эканлиги гистологик/иммуногистокимёвий текширувлари билан ҳужжатлаштирилган.

- Молекуляр рецидив – PML/RAR α химер генини ПЗР усулида консолидация даволаш курси тугагандан сўнг ҳар қандай пайтда икки мартаба аниқланиши.

ҚТ-ПЗР индукциясидан кейин ремиссияни молекуляр баҳолаш клиник аҳамиятга эга эмас, чунки бундай эрта босқичда ижобий ПЗР натижаси резистентлик эмас, балки етилишнинг кечиктирилганлигини акси бўлиши мумкин. Шунинг учун ушбу босқичдаги натижалар асосида терапевтик қарорлар қабул қилишдан бош тортиш керак. Аксинча, консолидациядан кейин ўтказилган ПЗР натижалари беморда рецидив хавфини аниқлашда муҳим аҳамиятга эга.

Даво натижаларини баҳолаш

Мезонлар	Аниқланиши
Умумий яшовчалик	Барча беморлар учун аниқланади. Ташхислашга киритилган вақтдан бошлаб, сабабидан қатъий назар ўлим содир бўлгунга қадар.
Рецидивсиз яшовчанлик	Ремиссияга эришган барча беморлар учун аниқланади. Ташхислашга киритилган вақтдан бошлаб, ремиссияга эришгунча ёки сабабидан қатъий назар ўлим содир бўлгунга қадар.
Ҳолатсиз яшовчанлик	Барча беморлар учун аниқланади. Ташхислашга киритилган вақтдан бошлаб, резистентлик констатациясигача ёки сабабидан қатъий назар ўлим содир бўлгунга қадар.

Кумулятив рецидив даражаси	Ремиссияга эришган барча беморлар учун аниқланади. Ремиссияга эришган вақтидан бошлаб, токи рецидив вақтига қадар.
-----------------------------------	--

Госпитализация учун кўрсатма:

- кимётерапия курсини ўтказиш.

Шошилинч госпитализация учун кўрсатма:

- бирламчи аниқланган ўткир лейкоз;
- даволашнинг ҳар қандай босқичида асоратнинг ривожланиши.

5. СТАЦИОНАР ДАРАЖАДА ДАВОЛАШ ТАКТИКАСИ: <https://www.nccn.org/guidelines/>

с. Номедикаментоз даво:

- **Тартиб:** умумий сақланувчи.
- **Парҳез:** стол №15 (умумий).

• **Нур терапияси.** Агар асоратлар ёки техник қийинчиликлар туфайли цитостатик дориларни интратекал юбориш билан нейролейкемиянинг олдини олишнинг тўлиқ дастурини амалга оширишнинг иложи бўлмаса, беморларга 24 Гр дозасида краниал нурланишдан ўтиш тавсия этилади.

Медикаментоз даво:

ЎПЛ ни даволашнинг асосий принциплари

- Беморларга клиник ҳолатни ва беморга қарши ҳар қандай ҳаракатларни шошилинч ва зудлик билан, шу жумладан ташхисни генетик тасдиқлашдан олдин, гемостазни тузатишга қаратилган қўшма терапияни ва ўзига махсус АТРА** терапияни бошлаш тавсия этилади. [1–3,5].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

Изоҳ: ЎПЛ ташхисини молекуляр генетик тасдиқлаш зарурлиги тўғрисида умумий консенсус мавжуд бўлса-да, генетик тест натижаларини олишдан олдин дифференциал (мақсадли) ва биргаликда терапияни бошлаш керак. ЎПЛ нинг ҳар қандай шубҳа туғдирадиган ҳолатини ҳисобга олиш зарур: оғир коагулопатия, геморрагик синдром, лейкопения ва беморда бласт хужайраларининг характерли морфологик кўринишлари. Бундай ҳолатларнинг барчасида АТРА** терапиясини дарҳол бошлаш ва генетик текширув асосида ташхис тасдиқланмагунча ёки рад этилмагунча давом эттириш керак.

- ЎПЛ тасдиқланган беморларга индукцион терапия, ўз ичига АТРА** кирган ва антрациклинлар Цитарабин** билан биргаликда ёки усиз (стандарт танлов) ёхуд АТРА** ва АТО (альтернатив танлов) тавсия этилади [1–3,5].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

Изоҳ: Барча беморларда, дастлабки лейкоцитоздан қатъи назар, КТ курси АТРА** даволаш бошланганидан кейин 3-кундан кечиктирмай бошланиши керак. Лейкоцит хужайралари сони $>10 \times 10^9/\text{л}$ бўлган беморларда ўсмага қарши дори воситалари курси билан АТРА** бир вақтда бошланади. Лейкоцит хужайралари сони $< 10 \times 10^9/\text{л}$ бўлган беморлар учун КТ курсини бошлаш учун энг маъқул кун бўлиб АТРА** қабул қилинган кундан бошлаб 2-кун деб ҳисобланиши мумкин, чунки бу вақтга келиб ЎПЛ ташҳиси аллақачон тасдиқланган бўлиши керак ва эрта ретиноид синдромининг ривожланиш эҳтимоллиги жуда ҳам паст ҳисобланади.

ЎПЛ ташҳисига шубҳа қилинган тақдирда қувватловчи терапия ўтказиш учун бирламчи ҳаракатлар

Гемостази коррекциясига қаратилган қувватловчи терапия

Мия ичи қон қуйилишлар, ўпка ва бошқа қон кетишлар қон ивишининг жиддий бузилиши туфайли ЎПЛ нинг ҳаёт учун хавfli асоратлари ҳисобланади. Ушбу асоратлар нафақат индукцион терапиянинг дастлабки босқичларида ўлимнинг энг кенг тарқалган сабабига айланади, балки кўпинча ЎПЛ ташҳиси ва терапия бошланишидан олдин ривожланади [25,26].

- ЎПЛ га минимал даражада шубҳа қилинган барча беморларга кечиктирмаган ҳолда, коагулопатияни коррекциялашга қаратилган қувватловчи терапия ўтказиш **тавсия этилади** [27,28].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – В (далиллар ишончлилик даражаси – 3)

Изоҳ: Фибриноген концентрациясини сақлаш учун $>1,0-1,5$ г/л ва тромбоцитлар сони >50 ва $10^9/\text{л}$. терапия ўз ичига янги музлатилган плазма (ЯМП) ва криопреципитат, тромбоцитларни қуйиш олиши зарур, ушбу кўрсаткичларни кузатиш кунига камида бир марта (агар керак бўлса, тез-тез) амалга оширилиши керак. Бундай терапия индукцион терапия даврида коагулопатиянинг барча клиник ва лаборатория белгилари йўқолгунча давом эттирилиши керак. Ўлимга олиб келадиган қон кетиш ва қон кетиш хавфини оширадиган омилларга эътибор қаратиш лозим. Бу омиллар қуйидагилардан иборат: илгаридан пайдо бўлган ёки фаол қон кетиш, гипофибриногенемия ($<1,0$ г/л), протромбин вақтининг кўпайиши ёки қисман фаоллаштирилган тромбопластин вақти билан биргаликда фибрин деградацияси маҳсулотлари ёки D -димерлар даражасининг ошиши, шунингдек гиперлейкоцитоз, ПҚ да бласт хужайраларининг мавжудлиги, юқори креатинин даражаси, ёмон соматик ҳолат. Геморрагик асоратлар хавфи юқори бўлганлиги сабабли терапияни бошлашдан олдин ва операция пайтида Марказий томир катетеризацияси, орқа мия пункцияси ва бошқа инвазив амалиётларидан (масалан,

бронхоскопия) қочиш зарур. Марказий веноз катетерни ўрнатиш тажрибали шифокорлар томонидан фақат коагуляция бузилишларини тuzатгандан сўнг амалга оширилиши керак. Бундан ташқари, ЎПЛ даги прокоагуляция ҳолати нафақат геморрагик асоратлар хавфини ошириши, балки тромбоз хавфини ҳам ошириши мумкин. Гепарин натрий**, Транексам кислотаси**, Аминокапрон кислотаси**, бошқа антикоагулянтлар ёки фибринолиз ингибиторларидан фойдаланишнинг афзалликлари мунозарали ва исботланмаган ва бу дориларни клиник синовлардан ташқарида қўллаш мумкин эмас. Шунингдек, рекомбинант омил VIIa, ҳаёт учун хавфли қон кетиш ҳолатларида қўлланилиши ҳақида хабарлар мавжуд [29,30].

Бирламчи ташхисланган ЎПЛ билан ҳасталанган беморларни даволаш

Индукция ремиссияни махсус (таргет, мақсадий йўналтирилган) терапияси

- ЎПЛ билан ҳасталанган беморларга ИР терапияси, бу бир вақтнинг ўзида таққосий даволаш (АТРА**) ва цитостатик таъсирларни, шу жумладан юқори дозаларда антрациклинлар ва Цитарабин**ни қўллаш (AIDA, 7+3 ёки бошқа тартиблардан фойдаланиш мумкин) оптимал терапия ва яхши даволаш натижаларига эришиш учун **тавсия этилади** [31].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – А (далиллар ишончлилик даражаси – 2)

Изоҳ: АТРА** ва КТни биргаликда қўллаш бўйича биринчи тасодифий синовлар ушбу ёндашувнинг стандарт КТга нисбатан шарқиз афзалликларини кўрсатди. КТ юқори дозада Цитарабин** билан ёки усиз ҳолда Антрациклин курсларидан иборат. АТРА** ва Х Антрациклинларини биргаликда қўллаш дастури бирламчи ЎПЛ ни даволаш стандартига айланди.

КТ дастурини танлаш учун қатъий аниқ тавсиялар мавжуд эмас. Европа ва АҚШ да ўтказилган бир нечта тасодифий синовлар натижалари шуни кўрсатдики, АТРА** ни доимий истеъмол қилиш фонида 7 + 3 дастурининг самарадорлиги (Даунорубицин** дозаси 60 мг/м²), Испаниянинг AIDA дастури, инглизча DAT/ADE дастури ва немис тили. TAD/HAM дастури бир хил бўлади [31]. Кўпгина тадқиқотчилар хавфга мослаштирилган Испаниянинг AIDA протоколидан фойдаланишга мойил, чунки у бир хил самарадорлик билан токсиклик даражасини сезиларли даражада пасайтиради.

ЎПЛ ни даволаш бўйича Россия тадқиқот гуруҳининг тажрибаси 2 босқичда умумлаштирилиши мумкин: 1) 7+3+АТРА** (1 учувчи ва 2 рандомизацияланган синовлар) ва 2) AIDA дастуридан фойдаланиш (Третиноин**, Идарубицин**, Митоксантрон**) [4]. Индукцион даволаш босқичи мураккаб ва массив қўшма терапияни талаб қилади; консолидация босқичлари анча кам токсик ва амбулатория шароитида амалга оширилиши мумкин.

Стандарт КТ ёндашуvidан воз кечиш истисно сифатида фақат алоҳида ҳолатларда (мисол учун, аъзолар оғир етишмовчилиги, антикоагулянт терапия, 80 ёшдан ошган бемор), шунингдек, муқобил индукцион терапия вариантлари ижтимоий-иқтисодий омиллар ёки клиник синовлар билан белгиланадиган ҳолларда кўриб чиқилиши керак.

Индукция:

- **АТРА**** 45 мг/м², кунига, овқатдан сўнг (2 қабулда) энг камида 30 кун мобайнида.
- **#Идарубицин**** 12 мг/м² 1 марта кунига, АТРА** қабули бошидан 2, 4, 6, 8-чи кунларида, кам инфузия.

Консолидация (1-чи курс)

- **#Идарубицин**** 5 мг/м², 1 маҳал кунига кам инфузия, 1–4-чи кунлари.

Консолидация (2-чи курс) (AIDA)

- **#Митоксантрон**** 10 мг/м², 1 маҳал кунига кам инфузия, 1–5-чи кунлари.
- **#АТРА**** 45 мг/м², кунига, овқатдан сўнг (2 қабулда), 1–15-чи кунлари.

Консолидация (2-чи курс) (mAIDA)

- **Митоксантрон**** 10 мг/м², 1 маҳал кунига кам инфузия, 1–3-чи кунлари.
- **Цитарабин**** 200 мг/м², суткалик инфузия, 1–7-чи кунлари.
- **#АТРА**** 45 мг/м², кунига, овқатдан сўнг (2 қабулда), 1–15-чи кунлари.

Консолидация (3-чи курс)

- **#Идарубицин**** 12 мг/м², 1 маҳал кунига кам инфузия, 1 кун.
- **#АТРА**** 45 мг/м², кунига, овқатдан сўнг (2 қабулда), 1–15-чи кунлари.

Поддерживающая терапия

• **Меркаптопурин**** 50 мг/м² 1 маҳал кунига, доимий 2 йил мобайнида консолидация тугагандан сўнг.

• **#Метотрексат**** 15 мг/м² в/и, 1 марта ҳафтасига 2 йил мобайнида консолидация тугагандан сўнг.

• **#АТРА**** 45 мг/м², кунига, овқатдан сўнг (2 қабулда), 1–15-чи кунлари, ҳар 3-чи ой 2 йил мобайнида консолидация тугагандан сўнг.

7 + 3 дастури бўйича ЎПЛ даво схемаси

Индукция/ консолидация дастури	Препаратлар
7+3(1)+АТРА**	Цитарабин** 100 мг/м ² в/и 2 маҳал суткада 1–7-чи кунлари Даунорубицин** 60 мг/м ² в/и 1 маҳал кунига 1–3-чи кунлари ёки

	<ul style="list-style-type: none"> • Митоксантрон** 10 мг/м² в/и 1 маҳал кунига 1–3-чи кунлари ёки • Идарубицин** 12 мг/м² в/и 1 маҳал кунига 1–3-чи кунлари АТРА** 45 мг/м² кунига, овқатдан сўнг (2 қабулда), ТР га эришгунга қадар
7+3(2)+АТРА**	<p>Цитарабин** 200 мг/м² в/и суткада, 1–7-чи кунлари</p> <ul style="list-style-type: none"> • Даунорубицин** 60 мг/м² в/и 1 маҳал кунига 3–5-чи кунлари ёки • Митоксантрон** 10 мг/м² в/и 1 марта кунига 3–5-чи кунлари ёки • Идарубицин** 12 мг/м² в/и 1 маҳал кунига 3–5-чи кунлари АТРА** 45 мг/м² кунига, овқатдан сўнг (2 қабулда), ТР га эришгунга қадар

АТРА қўлланилиш дозаси, қўллаш усули, нохуш белгилари[4]**

АТРА** 45 мг/м² дозани ташкил этади, ичишга, доза может разделяться на 2 қабулга—эрталаб ва кечқурун овқатдан сўнг (иложи бўлса маълум даражада ёғни сакловчи). Дори воситаси кунига ТР га эрушгунга қадар қабул қилинади (энг камида 30 кун, бироқ 90 кундан кўп эмас).

АТРА** терапияси фониди қуйидаги нохуш белгилар ривожланиши мумкин:

- 1) бош оғриғи, уйқучанлик, менингеал белгилар аниқланиши мумкин (энса мушаклари регидлиги, Керниг синдроми), нистагм;
- 2) кўнгил айниши, қайт қилиш (панкреатит ривожланиши);
- 3) тана ҳарорати, субфебрил, ёки ҳатто 40 °С даражагача кўтарилиши мумкин.

При отмене АТРА** бекор қилингандан сўнг ўртача 24 соат ичида тана ҳарорати нормал ҳолатга қайтади. Айрим ҳолларда, тана ҳароратини кўтарилганлиги инфекцион табиатлилигини таққосий ташхисоти қийинчилик туғдирган пайтда ёки ретиноидлар қабул қилиш фониди АТРА** ни 1–2 чи кунида бекор қилиш мумкин. Фебрил тана ҳароратини кўтарилиши кўпинча АТРА-синдроми симптомлари билан биргаликда келади;

- 4) тери қичишиши, терини ва шиллик қаватларини қуриши;
- 5) суякларда оғрик;
- 6) шиш;
- 7) терида, кўз тубида махсус инфилтратлар (лейкемидларга ўхшаш);
- 8) орқа мия суюқлигида цитоз пайдо бўлиши (илгариги нормал таркибида);
- 9) трансаминаза даражасини ошиши.

Третиноин** дан фойдаланиш пайтида пайдо бўлган ножўя таъсирлар терапияни ўзгартиришни талаб қилиши мумкин. Мисол учун, аналгетиклар билан бартараф этилмайдиган кучли бош оғриғи ва суяк оғриғи билан Дексаметазон**(2-4 мг) нинг кичик дозалари киритилиши мумкин, аммо уни қабул қилиш муддати қисқа (максимал 7 кун) бўлиши керак, бош оғриғини сақлаб, АТРА** мг/м² дозасини 25% гача камайтириш мумкин.

Агар бош оғриғи давом этса (уларнинг анемия табиати чиқарилгандан кейин ёки АТРА** киритилиши муносабати билан), қуйидагиларни бажариш тавсия этилади: 1) КТ текшируви ёки бошнинг магнит-резонанс томографияси (қон кетишини аниқлаш учун); 2) етарли қон қуйиш препаратидан сўнг орқа мия пункцияси (тромбоконтрат қуйиш). нейролейкемия, юқумли жараён (вирусли менингоэнцефалит, криптококкоз ва бошқалар) ни истисно қилинг).

Куруқ тери ва шиллиқ пардалар симптоматик воситалар (намловчи, чайиш), қаттиқ қичишишда қичишиш (жуда кам учрайдиган ҳолат) учун дорилар (шу жумладан антигистаминлар ва анестетиклар) ва глюкокортикоидларнинг кичик дозалари (10-15 мг Преднизон**) билан даволанади.

Трансаминаза фаоллигининг ошиши ва пешоб таҳлилидаги ўзгаришлар (муҳим протеинурия бундан мустасно – >1 г/л) доимий мониторингдан бошқа терапевтик таъсирни талаб қилмайди. Янги пайдо бўлган протеинурия ДС нинг намоён бўлиши ёки жуда кам учрайдиган ёндош таъсири бўлиши мумкин. Дексаметазон** билан ДС тўхтатилади, агар алоҳида протеинурия бўлса, АТРА** дозаси 25 мг/м² гача камайтирилиши мумкин.

Шуни таъкидлаш керакки, ЎПЛ да ривожланадиган гиперкоагуляция синдроми ўпка аспергиллозининг ривожланиши учун асос бўлиб хизмат қилиши мумкин, айниқса фебрил иситма учун кенг кўламли антибактериал воситалардан узоқ вақт фойдаланиш ва ДС га шубҳа қилинган тақдирда Дексаметазон**ни тайинлаш.

Инфекциянинг аниқланган фокуссиз фебрил иситма (юқумли фокусни тўлиқ қидириш амалга оширилади – катетер, парапроктит, жинсий лаблари инфилтрати, синусит; ўпка тўқимасини такрорий рентген (КТ) мониторинги, вена катетеридан қон намуналари, қондаги галактоманнан даражасини кузатиш ва бошқалар.) бошқа ён таъсири бўлмаса ДС ривожлантириш биринчи белгиси бўлиши мумкин.

Шунингдек, беморларда ДС расмини тақлид қилиши мумкин бўлган катта ҳажмдаги суюқликни қуйиш пайтида қон айланишининг кичик доираларида (ўпка шиши) ортиқча юк пайдо бўлиши одатий ҳол эмас, шунинг учун диурезни қаттиқ назорат қилиш, диурезни назорат қилиш, вена ичига нитратлар, калийни сақловчи диуретиклар,

кардиотониклар зарур.

ДС якқоллилиги ҳаётга ҳавф солувчи ҳолат бўлганлиги муносабати билан ДС энг кичик белгиларида ҳам:

- 1) фебрил ҳарорат инфекция белгиларисиз,
- 2) нафас етишмовчилиги +\– қон тупириш,
- 3) тана вазнини ошиши (шиш +5 кг),
- 4) инфилтратлар билан рентгенологик белги, ўпка дистресс-синдромига ўхшаш,
- 5) плеврал ёки перикардиал бўртиш,
- 6) гипотензия,

7) ўткир буйрак етишмовчилиги) кечиктирмаган ҳолда Дексаметазон** 10 мг/м² 2 маҳал кунига ДС белгилари бартараф бўлганга қадар буюрилиши лозим (Дексаметазон** – юборилиши умумий давомийлиги оптимал 7 кун, натижада асосан замбуруғли инфекция асоратлар ривожланишининг юқори ҳавфи) ва оқибатда тезкор бекор қилиш. Юқорида айтиб ўтилган белгилар ва аломатларнинг ҳеч бири патогномоник эмаслигига қарамай, бу ёндашув қатъиян тавсия этилади ва уларнинг ўзи бактеремия, сепсис, замбуруғли инфекциялар ёки юрак етишмовчилиги каби бирга келадиган соматик муаммолар билан боғлиқ бўлиши мумкин. Юқумли жараён, конжестиф юрак етишмовчилиги мавжуд бўлганда, ДС ташхиси қўйилмайди, аммо бу ҳолатларда ҳам Дексаметазон** тайинланиши оқланади. Дексаметазон**ни юбориш даражаси барча текширувларда ҳеч қачон ДС даражасига тўғри келмайди.

Ўсма ҳужайралари таққосий синдромининг ривожланишини АТРА** ни қабул қилишнинг биринчи кунларида ҳам, АТРА ** ни давом эттириш фонида ўсмага қарши дориларни қабул қилиш тугагандан сўнг, агранулоцитоздан чиқишда, ҳатто лейкоцитлар сони паст бўлса ҳам кутиш мумкин (масалан, <2. 10⁹/л). ДС диагностикасининг частотаси даволаш дастури ва ташхисот мезонларига боғлиқ бўлиб, 2 дан 50% гача, АИДА дастури эса 25% ни ташкил қилади.

ДС ажратилади: **ўртача оғирликдаги** – 2-3 симптомлар билан (ўртача 50 % беморларда) ва **оғир** – 4 ва ундан кўп симптомов (ўртача 50 %). Шунингдек, **эрта** (7 кунгача, тахминан 54 % ида) ва **кечки** ДС (8–14-чи кун – 5 %, 15–30-чи кун – 36 %, 31–46-чи кун= 5 %), улар ўлим даражасига кўра бир биридан 36 ва 9 % фарқланади.

Оғир ДС да (ўпканинг сунъий вентиляцияси, ўткир буйрак етишмовчилиги) АТРА** бекор қилиниши шарт, уни ўпка, буйрак ва етишмовчилиги бартараф этилгандан сўнг яна давом эттириш мумкин (ярим дозада олиб борилиши мумкин).

Вақтинчалик АТРА** терапиясини бекор қилиш, ЎПЛ дифференциал синдромининг оғир кўринишларидагина (агар беморда буйрак етишмовчилиги ёки интенсив терапия

бўйилимига ўтказилишини талаб этувчи респиратор дистресс-синдром ривожланганда) кўрсатма бўлиб ҳисобланади. Бошқа барча ҳолатларда АТРА** терапияси давом эттирилиши шарт.

Агарда Дексаметазон** буюрилиш фонида АТРА** қабули давом эттирилаётган ҳолатда ДС ёки Дексаметазон** самарасизлиги кузатилса, АТРА** терапиясини бекор қилиш зарур. Если после этого ответ на введение Агарда шундан кейин Дексаметазон** юборишга жавоб кузатилса, бу ҳолда терапияни симптомлар тўлиқ йўқолгунга қадар давом эттириш ва шундан кейин АТРА** терапиясини қайтадан бошлаш зарур.

- ЎПЛ билан ҳасталанган ўрта ва паст ҳавфли гуруҳига (ҳавф гуруҳлари эски ЎПЛ таснифига мос равишда) индукцион терапиянинг АТРА** ва АТО комбинациялари қўллаш имконияти мавжуд бўлган беморларга **тавсия этилади** [31].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – А (далиллар ишончлилик даражаси – 2)

Изоҳ: Хитойдан ва кейинчалик Фарб мамлакатларидан такрорий АОП бўлган беморларда АТО даволашнинг муваффақиятли натижалари ҳақидаги маълумотлардан сўнг, бирламчи АОП индукцион терапиясида АТО самарадорлигини баҳолаш учун бир қатор тадқиқотлар ўтказилди [34-36]. Ушбу тадқиқотларда ТР га эришиш даражаси 86 дан 95% гача кузатилган. Аммо, АТО АТРА ** ва/ёки КТ терапияси билан биргаликда қўлланганлигини таъкидлаш лозим.

АТО ЎПЛ билан ҳасталанган беморларда 2 ва 1-қаторлар учун терапия сифатида кенг қўлланилганлиги сабабли, уни қўллаш натижасида юзага келадиган ножўя таъсирларга доимий эътибор қаратилмоқда. Жиддий асоратлар ЎПЛ ўсма хужайра дифференциация синдроми, гиперлейкоцитоз ривожланганиши, QT/QTc оралиғининг кенгайиши, периферик полиневропатия, жигар ва буйрак шикастланишларини ўз ичига олади [37,38].

- АТРА** терапияси тўлиқ гематологик ремиссия констатациясигача давом эттирилиши **тавсия этилади** [1–3,5].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

- мутация экспрессияси (иккиламчи хромосом бузилишлари, FLT3, CD56 ва BCR3 PML-RARA) каби нохуш башорат омиллари сифатида кўриб чиқилувчи маркерларни аниқланган тақдирда стандарт индукцион терапияни ўзгартириш **тавсия этилмайди** [1–3,5].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

- Давонинг ҳатто 50-чи ва ундан ортиқ кунларида (тўлиқ терминал дифференцировка) СК ида бласт хужайраларни топилишига асосланиб, ва ушбу муддатларда цитогенетик ёки молекуляр таҳлил ёрдамида химер генини аниқлаганда давони модификациялаш **тавсия этилмайди** [1–3,5].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

Коагулопатияни даволаш

- ЎПЛ ташхиси белгиланган беморларда индукция терапияси жараёнида қонда тромбоцитларни $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ даражада ва фибриноген >2 г/л, протромбин индекси – >80 % даражасини ушлаб туриш учун трансфузион терапияни, яъни тромбоконтратлар билан ЯМП/криопреципитатни қўллаш **тавсия этилади** [1–3,5].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

Изоҳ: АТРА** ни қўлланилиши ўрин босувчи қон компонентлари терапиясини агрессив қўллашни бекор қилмади, фақатгина қўлланилаётган трансфузион воситалар ҳажмини бирмунча камайтирди.

- Амалиётда мунтазам Гепарин натрий**, Транексамин кислотаси**, бошқа антикоагулянтлар ёки фибринолиз ингибиторларини қўллаш баҳс бўлиб қолаётганлиги муносабати билан тавсия этилмайди [1–3,5].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

Гиперлейкоцитозни даволаш

- ЎПЛ белгиланган гиперлейкоцитозли (айниқса $50 \times 10^9/\text{л}$ дан ортиқ) беморларда КТ дастури фонида плазмаферез (плазма алмашинуви 1,5–2 л гача) ўтказиш **тавсия этилади** [1–3,5].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

Изоҳ: плазмаферезларни қўллаш нафақат ўсма парчаланиш синдромини олдини олиш ва даволашга қаратилган амалиёт сифатида қўлланилиши кўрсатма бўлиб ҳиобланади, балки, шунингдек коагуляцион асоратларни (ТИТҚИС) коррекция қилиш учун ҳам амалга оширилади.

- ЎПЛ билан ҳасталанган беморларга лейкоферезни қўллаш, унинг фатал геморагик асоратлар ва ТИТҚИС ни ривожланиш ҳавфи мавжудлиги учун **тавсия этилмайди** [1–3,5].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

АТРА ножўя таъсирларини даволаш. Ўсма хужайралари дифференциация синдромини олдини олиш ва даволаш.**

- Барча беморларга индивидуал тартибда АТРА** терапиясини танлаб бериш, зарурият туғилганда дори воситасини ножўя таъсирини ва ДС белгиларини камайтириш ёки ривожланишини олдини мақсадида уни алмаштириш **тавсия этилади** [39].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

- ЎПЛ билан ҳасталанган лейкоцитлар $>10 \times 10^9/\text{л}$ миқдорли барча беморларга

ДС ривожланишини олдини олиш мақсадида Дексаметазон** 2,5 мг/м² дозада вена ичига (в/и) суткада 2 маҳал 2–3 кун мобайнида буюриш **тавсия этилади** [39].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

- ЎПЛ билан ҳасталанган ДС ривожланаётганлигига минимал даражада шубҳа туғилган барча беморларга тезкорлик билан Дексаметазон** 10 мг/м² ёки 20 мг дозада суткада 2 марта вена ичига ДС бартараф этилгунга қадар буюриш **тавсия этилади** [39].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

Изоҳ: ДС га минимал даражада шубҳа туғилганда Дексаметазон**ни юбориш ДС давосида стандарт йўналиш ҳисобланади, тўғридан – тўғри далиллар мавжуд бўлганлигига қарамадан, глюкокортикоидларни профилактик тарзда юбориш ўлим сонини камайтириши ушбу синдром билан боғлиқ маълумотлар йўқ. Шунга қарамай, назоратиз тадқиқотлар шуни кўрсатдики, лейкоцитлар миқдори 5 10⁹/л дан юқори бўлган беморларда глюкокортикоидларни профилактик юбориш фонида ДС ривожланишидаги ҳалокатли натижалар фоизи камаяди.

ДС ўсма хужайраларини ривожланиш эҳтимоли инициал лейкоцитоз (>5 ва 10⁹/л) ва буйрак функцияси бузилган (креатинин >123 ммол/л) беморларда юқори. Шунинг учун АТРА ** билан биргаликда КТ ни эрта бошлаш ва глюкокортикоидларни профилактик юбориш бу ҳаёт учун хавfli вазиятда даволашнинг стандарт усули ҳисобланади. Лейкоцит хужайралари сони >10 ва 10⁹/л бўлган беморларда КТ одатда АТРА **нинг биринчи дозасини олганидан кейин бир неча соат ичида бошланади. Бу коагулопатияни назорат қилиш имконини беради, шу билан бирга ДС ривожланиш хавфини камайтиради, бу беморларда учраш даражаси айниқса юқори.

- Махсус терапияни (АТРА **) вақтинча тўхтатиш фақат ДС оғир ҳолатларида тавсия этилади [1–3,5,39].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

Индукцион терапия самарадорлигини баҳолаш

Индукцион терапия охирида морфологик, цитогенетик ва молекуляр текширувлар натижалари жуда эҳтиёткорлик билан талқин қилиниши керак. Юқорида таъкидлаб ўтилганидек, мақсадли терапия фонида портлаш хужайраларини фарқлаш жараёнида топилган морфологик хусусиятлар даволаниш бошланганидан бир неча ҳафта ўтгач (40-50 кунгача) содир бўлади ва бирламчи қаршиликни нотўғри аниқлашга олиб келиши мумкин. Бундан ташқари, портлаш хужайраларининг кечиктирилган дифференциацияси стандарт ситогенетика ёки балиқ усуллари билан t (15;17) билан хужайраларни аниқлашга олиб келиши мумкин, айниқса бу тестлар индукция курси тугаганидан кейин дастлабки даврларда ўтказилганда. Ушбу морфологик ва цитогенетик текширувлар даволаш

модификациясига олиб келмаслиги керак. Портлаш элементларини терминалда фарқлаш учун етарли вақтни таъминлаш учун АТРА** билан даволашни давом эттириш керак. Юқорида муҳокама қилинганидек, ТР ЎПЛ нинг деярли барча ҳолатларида тасдиқланган химер PML-RAR α гени билан эришилади.

Индукцион терапиянинг биринчи курсидан кейинги молекуляр тадқиқот клиник аҳамиятга эга эмас, чунки бу босқичдаги ижобий ПЗР натижаси ҳақиқий қаршилик эмас, балки ўсма ҳужайраларининг кечиктирилган камолотини акс эттириши мумкин. Шундай қилиб, шифокорлар ушбу назорат даврларида натижалар асосида терапевтик қарорлар қабул қилишдан бош тортишлари керак. Аксинча, консолидация тугагандан сўнг ўтказилган ПЗР таҳлилининг натижалари маълум бир беморда такрорланиш хавфини аниқлашга имкон беради.

Консолидация терапияси

ЎПЛ да консолидация ва узок муддатли ушлаб турувчи терапияга бўлган эҳтиёж “доретиноид даврида” исботланган. АТРА** жорий қилинганидан бери антрациклинлар билан кетма-кет учта КТ курсидан сўнг (95 индукция ва 1 консолидация) беморларнинг тахминан 2 фоизида ЎПЛ нинг молекуляр ремиссиясига эришилганлиги кўрсатилди. Ушбу факт ушбу ёндашувни консолидация қилувчи терапия стандарти сифатида қабул қилиш учун асос бўлди [1-3,5,40]. Бироқ, терапиянинг ушбу босқичи билан боғлиқ баъзи масалалар мунозарали бўлиб қолмоқда.

- Даволашнинг индукцион босқичини тугатган ЎПЛ билан ҳасталанган беморларга касалликнинг қайталаниш эҳтимолини камайтириш учун АТРА** билан бирга қўшиб консолидация терапиясидан фойдаланиш **тавсия этилади** [1–3,5,40].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 5).

Изоҳ: стандарт дозада #АТРА** ни (45 мг/м² кунига) 15 кун мобайнида КТ билан биргаликда қўллаш консолидация давоси даврида рецидив ривожланиш хавфини камайтиради [41]. Россия гуруҳи ЎЛ давоси бўйича ЎПЛ терапиясининг барча босқичларида АТРА** ни қўллаш **тавсия этилади** [4].

- Индукцион босқичда АТРА** ва КТ қабул қилаётган ЎПЛ билан ҳасталанган беморларга, антрациклинларни (Идарубицин**, Даунорубицин** ва Митоксантрон**) ўз ичига киритган 3 курс консолидацияни ўтказиш **тавсия этилади** (юқорига қаралсин)

Тавсиялар ишончлилик даражаси – А (далиллар ишончлилик даражаси – 2)

- Индукцион босқичда АТРА** ва КТ қабул қилаётган ЎПЛ билан ҳасталанган юқори хавф гуруҳига мансуб беморларга, ҳеч бўлмаганда 1 курс стандарт КТ билан ёки Цитарабин**ни ўртача дозада консолидация ўтказиш **тавсия этилади** (юқорига қаралсин) [42].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – В (далиллар ишончлилик даражаси – 3)

Изоҳ: ЎПЛ да Даунорубицин** ни монотерапия сифатида қўллашнинг биринчи муваффақиятли ўтказилган тажрибасидан ва токи ҳозирги кунга қадар Цитарабин**ни қўллаш баҳсли масала бўлиб қолмоқда. АТРА** пайдо бўлишидан олдин ўтказилган тадқиқотларнинг ҳеч бири, шу жумладан тасодифий тадқиқотлар, Антрациклинларга Цитарабин** қўшишнинг антрациклинларнинг юқори дозаларини қўллаш билан солиштирилганда фойдаси аниқланмади. Кўпгина классик протоколларга АТРА** киритилиши билан Цитарабин** нинг ўрни ҳақидаги мунозаралар ҳал қилинмасдан қолмоқда [31].

Шуни таъкидлаш керакки, РЕТНЕМА ва Европа ЎПЛ гуруҳи тадқиқотларига киритилган беморларнинг даволаш натижаларини биргаликда таҳлил қилиш, 65 ёшгача бўлган ЎПЛ билан ҳастланган беморларда касалликнинг бошланишида лейкоцитлар $<10 \cdot 10^9/\text{л}$, қайдай терапия олганлигидан: антрациклинли монотерапия ёки антрациклинлар билан бирга Цитарабин** қатъий назар, рецидивнинг қайталаниш даражасини бир хил даражада пасайганлигини кўрсатди. Шунга қарамай, касаллик бошида лейкоцитоз $>10 \cdot 10^9/\text{л}$ бўлган юқори хавfli беморларга Цитарабин**ни киритиш фойдасига юқори натижалар олинди, чунки антрациклин монотерапиясидан кейин касаллик рецидивлик даражаси юқори эканлиги кўрсатди [42].

Россия тадқиқот гуруҳи Цитарабинни** консолидация даврида юқори хавfli беморларда урта консолидация курсларидан бири сифатида AIDA протоколи доирасида (Цитарабин** $200 \text{ мг}/\text{м}^2$ кунига 7 кун давомида, 1-3 кунларда Митоксантрон** $10 \text{ мг}/\text{м}^2$ билан биргаликда томир ичига доимий инфузия сифатида) қўллашни таклиф қилади [4].

- Индукцион босқичда АТРА** ва АТО қабул қилган ЎПЛ билан ҳасталанган беморларга, проводить консолидация босқичида ҳам худди шундай АТРА** ва АТО комбинацияси билан даво ўтказиш **тавсия этилади** (юқорига қаралсин) [37,38].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – В (далиллар ишончлилик даражаси – 2)

Изоҳ: юқорида келтирилганидек, АТО ЎПЛ давосида энг самарали дори воситаларидан бири бўлиб ҳисобланади. Биринчи индукцион курсдан сўнг уни консолидация босқичида ҳам қўллаш зарур. Консолидация курсларининг оптимал давомийлиги, уларнинг сони ва АТРА** билан комбинациялаш зарурлигини кўрсатувчи далилларга асосланган тадқиқотлар ҳали ўтказилмаган. Ҳозирги вақтда паст ва оралиқ хавф гуруҳларидан ЎПЛ билан ҳасталанган беморларни даволашда АТО нинг паст токсиклиги билан юқори самарадорлигини исботлаган тасодифий истиқболли тадқиқотлар ўтказилди. Ушбу тадқиқотлар тўртта 4 ҳафталик консолидация курсларини ёки ҳатто саккизта 2 ҳафталик АТРА** курсларини ўз ичига олган [37,38].

- Консолидация терапия дастурини тугатган ЎПЛ билан ҳасталанган беморларга, молекуляр ремиссияни баҳолаш учун, СК ни ПЗР усулида лоақал 1×10^4 сезгирликда PML-RARA генида мутацияни аниқлаш учун молекуляр-генетик текширувини ўтказиш **тавсия этилади** [1–3,5].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

- ЎПЛ билан ҳасталанган беморларда биринчи молекуляр ремиссияда ауто- ёки алло-ГЎХКЎ амалиётини ўтказиш **тавсия этилмайди** [1–3,5,40].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

Изоҳ: ЎПЛ билан ҳасталанган беморларда биринчи ремиссияда ГЎХКЎ амалиётини ўтказиш кўрсатма бўлиб ҳисобланмайди. Турғун КМК бўлган беморларнинг жуда кичик қисми учун консолидация тугагандан сўнг, алло-ГЎХКЎ фақат мос HLA –бўйича мос донор мавжуд бўлганда кўриб чиқилиши лозим. Ушбу беморларда эрта рецидив бўлиши мумкинлиги сабабли, трансплантация қилишдан олдин касалликни назорат қилиш ва молекуляр БР га эришиш учун қўшимча терапия (масалан, АТО) қўлланилиши мумкин.

Ҳозирги вақтда ГЎХКЎ деярли барча тажрибалар миелоаблатив кондиционир тартибда фойдаланишга асосланган. Ушбу касалликда паст интенсив тартибда фойдаланиш ҳақида маълумотлар мавжуд эмас.

Рецидив хавфи юқори бўлган беморларда молекуляр БР га эришгандан сўнгина, консолидацион терапия сифатида ауто- ГЎХКЎ амалиётини амалга ошириш мақсадида қоннинг аутологик ўзак хужайраларини йиғишни амалга ошириш мумкин. Бу ҳолатда, тўпланган хужайравий субстратда ПЗР текширувида химер транскрипт аниқланмаслиги лозим. Ушбу ёндашув ёрдамида эришилган яхши натижаларга қарамай, трансплантациянинг ўрни мавҳумлигича қолмоқда, чунки бир қатор тадқиқотлар, бир неча курс АТО қабул қилиниши ёрдамидагина узок муддатли ремиссияга эришиш мумкинлигини кўрсатди.

Ушлаб турувчи терапия

- АТО қўлламасдан индукция ва консолидация дастурини тугатган ЎПЛ билан ҳасталанган беморларда, икки йил мобайнида ёки рецидив констатациясига қадар АТРА**, Метотрексат** ва Меркаптопурин** билан ушлаб турувчи давони ўтказиш **тавсия этилади** [33,43].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – В (далиллар ишончлилик даражаси – 2)

Изоҳ: ушлаб турувчи терапияни самарадорлиги олиб борилган иккита тасодифий тадқиқотларда исботланган эканлигига қарамай [33,43], уни молекуляр ремиссияда бўлган беморларда қўллаш зарурияти тўғрисида баҳс мунозаралар давом этмоқда.

Россия тадқиқот гуруҳи ЎПЛ билан ҳасталанган, хавф гуруҳидан қатъий назар барча

беморларга, КМК молекуляр мониторингини албатта амалга оширган ҳолда узоқ давомий 2 йиллик ушлаб турувчи терапияни қўллашни тавсия этади ва ушлаб турувчи даво сифатида AIDA дастурини оптимал деб ҳисоблайди [4].

Меркаптопурин** 50 мг/м² дозада кунига 1 маҳал доимий (сут билан қабул қилиш ман этилади) ва #Метотрексат** билан ушлаб турувчи терапия 15 мг/м² дозада ҳафтада 1 маҳал охириги консолидация курсидан 30 кун ўтгандан сўнг бошланади. #АТРА** – 2 ҳафта мобайнида (1–15- кунлари) ва 3 ойда 1 маротаба қўлланилади [4].

Консолидация тугаган вақтдан 2 йилдан сўнг КТ тўхтатилади, агарда ушбу давр мобайнида молекуляр рецидивлар аниқланганлик ҳолатлари кузатилмаган бўлса.

- Цитостатик дори воситалар дозаларини ўз вақтида модификациялаш мақсадида, ушлаб турувчи терапия қабул қилаётган ЎПЛ билан ҳасталанган барча беморларга, лейкоцитар формулани санаш, ретикулоцитлар ва тромбоцитлар миқдорини аниқлаш билан бирга ПҚ умумий таҳлилин мунтазам амалга ошириш **тавсия этилади** [1–3,5].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

Лейкоцитлар сони	Тромбоцитлар сони	6-МП дозаси
2,0x10 ⁹ /л кўпроқ	100x10 ⁹ /л кўпроқ	100% доза
1,0x10 ⁹ /л дан	50x10 ⁹ /л гача	50% от доза
2,0x10 ⁹ /л гача	100x10 ⁹ /л гача	
1,0x10 ⁹ /л камроқ	50x10⁹/л кам	0%

- КМК назорати ва рецидив (қайталаниш) ни ўз вақтида ташхислаш учун, ушлаб турувчи терапияни қабул қилувчи ЎПЛ билан ҳасталанган барча беморларга СК пунктатининг цитологик текшируви ҳар 3 ойда 1 маротаба, шунингдек СК даҳеч бўлмаганда 1×10^4 сезгирликда ПЗР усулида PML-RARA генини молекуляр – генетик текширувлари **тавсия этилади** [1–3,5].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

Изоҳ: ушлаб турувчи даво фонида юзага келган молекуляр рецидив констатациясида (икки марталик мусбат жавобли ПЗР ёки ПЗР ва FISH бирга қўллаш), терапия ўзгартирилади.

ЎПЛ алоҳида ҳолатлар

Катта ёш гуруҳига мансуб беморлар

- Яхши соматик статутга эга бўлган 60 ёшдан ошган беморлар, ЎПЛ билан ҳасталанган бошқа ёшдаги беморларга хос тарзда, цитостатик дори воситаларини коррекция қилишни инobatта олган ҳолда даво чораларини олиб бориш **тавсия этилади** [45].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 4)

Изоҳ: ЎМЛ нинг бошқа шаклларида фарқли равишда, ЎПЛ кекса ёшдаги беморларда нисбатан камроқ учрайди ва оқибати нисбатан хавфсиз ҳисобланади. Кекса беморларни ЎПЛ билан даволаш самарадорлиги ёш беморлар билан мутаносиб. Бундан ташқари, кекса беморлар ёшларга қараганда кўпинча паст хавфли деб таснифланади. Шу билан бирга, қарияларда терапия билан боғлиқ токсиклик даражаси анча юқори (сепсиснинг юқори даражаси ва даволаниш билан боғлиқ ўлимнинг кўпайиши). Россия тадқиқот гуруҳи кекса беморларда Антрациклин дозаларини камайтиришни назарда тутадиган AIDA дастуридан фойдаланишни тавсия қилади. [4].

Оғир ёндош патологияли беморлар

- Оғир ёндош патологияли беморларга, цитостатик препаратларни қўлламай туриб, АТРА** ва АТО комбинацияли даво имконини кўриб чиқиш **тавсия этилади** [1–3,5,40].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

Изоҳ: КТ дан фойдаланишни минималлаштиришга қаратилган ЎПЛ билан ҳасталанган беморларни даволашда бир нечта муқобил ёндашувлар ишлаб чиқилган. Уларнинг аксарияти минимал КТ ёки КТ сиз АТРА** ва АТО қўллашга асосланган. Ушбу ёндашувлар оғир ёндош патологияси (масалан, юрак патологияси ёки бошқа жиддий аъзо патологияси бўлган беморларда) мавжуд кекса ва ёш беморларда қўлланилиши мумкин, улар учун интенсив КТ қарши кўрсатма бўлиб ҳисобланади. Бундай беморларда Антрациклинлар билан бирга АТРА** терапиясидаги каби, даволанишнинг мақсади қўшимча терапия зарурлигини аниқлаш учун доимий равишда КМҚ кузатиб бориш билан молекуляр ремиссияга эришиш бўлиши зарур.

Ҳомиладорликда ЎПЛ ни даволаш

Ҳомиладорлик вақтида ЎПЛ ташхисоти жуда кам учрайдиган ҳодиса, аммо шунга қарамай учраши мумкин. Бундай вазиятда масала барча касалликларни даволашга ўхшаш тарзда ҳал қилинади. [46]. ЎПЛ ташхиси белгиланганда I триместрда ҳомиладорликни тўхтатиш тавсия этилади. Бундай амалиёт тромбоцитар концентрат, ЯМП трансфузияси билан тўлиқ таъминланган шароитда амалга оширилиши зарур. Абортдан сўнг дарҳол АТРА** терапиясини бошлаш зарур. Агар режалаштирилган амалиёт вақтида беморларда тўлиқ ТИТҚИ синдроми ривожланса, геморрагик асоратлар бартараф этилгунга қадар ҳомиладорликни тўхтатишни кечиктириш тавсия этилади, бу ҳам симптоматик, ҳам тўлиқ дозали адекват КТ ёрдамида лейкозни тез ривожланишига олиб келиши мумкин. Иккинчи ҳолатда, ҳомиладорлик 30-45 кунлик ёшга етганидан кейин тўхтатилиши мумкин. Ҳомиладорлик даврида ЎПЛ ни даволаш АТРА** дастурий терапиясини амалга оширишда тасдиқланган тератоген таъсири ҳақидаги саволга дуч келиниши мумкин, бу

унинг антиангиоген хусусиятларига боғлиқ бўлади. Шунинг учун биринчи триместрда, хомиланинг барча аъзолари етилаётган вақтда, Третиноин** дан фойдаланиш потенциал хавфли ҳисобланади. II ва III триместрда КТ билан биргаликда уни қўллаш, плацента шаклланган сўнг, нафақат ҳақиқатга тўғри келади, балки заруриятдир. КТ курслари стандарт (7 + 3 билан Даунорубицин** 60 мг/м² дозада бир юборишда), ёхуд AIDA дастурига асосланган (Идарубицин** монотерапияси) бўлиши мумкин. Ҳалқаро экспертлар, Идарубицин** Даунорубицин**га нисбатан плацентар тўсиқдан ўтиш хусусиятига эга деб тахмин қилишади.

Россия тадқиқот гуруҳи ЎПЛ тасдиқланган 10 та ҳомиладорларни даволаш бўйича малакага эга [47]. Идарубицин** монотерапиясини АТРА** билан биргаликда қўллаш 7 + 3 га нисбатан юқори самарали ва токсиклиги кам, шунингдек ҳомила аномалиялари аниқланмаган. Шунингдек адабиётларда ҳомиладорларда ЎПЛ ни даволаш бўйича алоҳида қўлёзмалар мавжуд. Барча маълумотларда даволаниш муваффақиятли ўтди, хомиланинг туғма аномалиялари қайд этилмади ва барча болалар соғлом туғилди. Шунга қарамай, баъзи ҳолларда ҳомила ритмининг вақтинча бузилиши ҳақида хабар берилган. Шу муносабат билан АТРА ** ни қабул қилиш ва Антрасиклинларни юбориш пайтида хомиланинг юрак фаолиятини диққат билан кузатиб бориш тавсия этилади.

Туғилгандан сўнг, кейинги КТ курсини 2 ҳафтадан эрта бўлмаган вақтда бошлаш тавсия этилади. Кўкрак сути билан боқиш тақиқланади. Туғилгандан кейин консолидация курси интенсив камроқ равишда танланиши керак (хусусан, AIDA дастуридан, Идарубицин**ни 1 марта юбориш ёки Идарубицин**нинг кичик дозаларини 4 кунлик юбориш курси), чунки беморларда туғруқдан кейинги ўлимга олиб келадиган юқумли асоратлар келиб чиқиш эҳтимоли жуда юқори. АТРА** ни қабул қилишни бошлаш ва 2 ҳафталик цикл охирида цитостатик дориларни қўллаш тавсия этилади.

ЎПЛ ташхисотида бемор аёлларга ҳомиладорликнинг I триместри мобайнида тиббий кўрсатма бўйича ҳомиладорликни сунъий тўхтатиш **тавсия этилади** [46,48].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 4)

Изоҳ: АТРА** юқори тератоген таъсирга эга ва ҳомиладорликнинг I триместрида қўллаш қатъиян маън этилади.

- Кўрғошин ишланмаларини (ҳосила) қўллаш, ҳомиладорликнинг ҳар қайси триместрида юқори эмбриотоксиклиги сабабли **тавсия этилмайди** [47,49]

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 4)

- ЎПЛ билан ҳасталанган ҳомиладорликни тўхтатишни истамаган беморларга ҳомиладорликнинг I триместрида, индукция сифатида Даунорубицин** монотерапиясини ёки Цитарабин** билан биргаликда ҳомиладор бўлмаган аёлларга қўлланилувчи дозаларда

қўллаш **тавсия этилади** (юқорига қаралсин) [46].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – В (далиллар ишончлилик даражаси – 3)

- II ёки III триместрда ЎПЛ ташхиси белгиланган беморларга индукция сифатида АТРА** Идарубицин** билан комбинацияда қўллаш **тавсия этилади** (юқорига қаралсин) [47].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 4)

- Ҳомиладорларга туғруқни кесар кесиш усули билан амалга ошириш **тавсия этилади** [47].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 4)

Изоҳ: туғруқ усулини танлаш ҳомиланинг ҳолати, беморнинг соматик ҳолати, гематологик параметрлари ва қатъий акушерлик кўрсаткичларига мувофиқ белгиланади. Табиий туғруқ, агар беморда ЎПЛ ремиссияси, умумий қон тестининг қониқарли кўрсаткичлари, беморнинг ва ҳомиланинг ҳолати яхши соматик ҳолатда бўлса, туғруқ усули сифатида танланиши мумкин.

- ЎПЛ бўйича даво олаётган ҳомиладор беморларга туғруқ даволаш курслари оралиғида амалга ошириш **тавсия этилади** (энг оптимал 33–34- ҳафтада) [47].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 4)

Изоҳ: КТ нинг ҳавфсиз эканлигига қарамасдан, ҳомиладорликнинг II ва III триместрида уни қўллаш спонтан аборт ва эрта туғруқ ҳавфи юқорилиги билан боғлиқ ҳолда амалга оширилади.

- Дастурлаштирилган КТ ЎПЛ фонида юрак фаолиятига алоҳида эътибор бериб, ҳомиланинг функционал ҳолатини баҳолаш учун ҳафталик тадқиқотлар тўпламини ўтказиш **тавсия этилади** [46].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – В (далиллар ишончлилик даражаси – 3)

- Режалаштирилган эрта туғруқнинг 24-35 ҳафтасида туғруқдан 2 кун олдин #Дексаметазон**ни 12 мг 2 инъекциядан 12 соатдан кейин вена ичига юбориш орқали, янги туғилган чақалоқда ўткир респиратор дистресс синдромининг олдини олиш учун **тавсия этилади** [50].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – В (далиллар ишончлилик даражаси – 3)

- Давомий КТ фонида туғруқдан кейин кўкрак сути билан озиқлантириш **тавсия этилмайди** [46].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – В (далиллар ишончлилик даражаси – 3)

- ЎПЛ билан хасталанган бемор аёлларга консолидация ёки ушлаб турувчи терапия вақтида АТРА** давоси мобайнида ҳомиладорликни режалаштириш **тавсия**

этилмайди (АТРА** нинг тератоген самараси) [48].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

ЎПЛ қайталанишини (рецидив) даволаш

Турли тадқиқотлар маълумотларига кўра, ЎПЛ қайтвланишини даволашда АТО монотерапиясидан фойдаланиш 70-90% ҳолатларда молекуляр ремиссияга эришишга имкон беради [51,52]. Шу билан бирга, ЎПЛ нинг 2-ремиссиясига эришган беморларда трансплантация даволаш ёндашувларидан фойдаланиш фақат АТО ўз ичига олган дастурлардан фойдаланишдан устунлигини кўрсатади. Алло-ЎХКЎ ни ауто- ЎХКЎ билан солиштирганда ЎХКЎ да кейин даврий бир кам эҳтимоллик билан, баъзи тадқиқотлар кўра, характерланади, даволаш билан боғлиқ ўлим ауто-ХССТ билан солиштирганда ЎПЛ иккинчи ремиссия беморларда бу ёндашув афзаллиги кам [54]. Шу билан бирга, ауто-ЎХКЎ юқори самарадорлигини фақат 2-молекуляр ремиссияга эришган беморлардагина кузатиш мумкин.

- ЎПЛ молекуляр рецидиви тасдиқланган (кетма – кет 2 мартаба ПЗР-мубат таҳлил PML-RARA-транскрипти даражасини стабил ошиб бориши билан аниқланган) беморларда қайталанишни олиш мақсадида, АТРА** ва АТО ни ўз ичига олган терапияни кечиктирмаган ҳолда бошлаш **тавсия этилади** [51,52].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 4)

Изоҳ: АТРА** КТ билан биргаликда кутқарув терапияси сифатида қўлланилса ҳам, бугунги кунда ЎПЛ қайтланишини 1-чи қатор давоси АТО асосидаги схема бўлиб ҳисобланади.

- 2-чи молекуляр ТР га эришган беморларда ауто – ГЎХКЎ амалиётини қўллаш имконини кўриб чиқиш **тавсия этилади** [53].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 4)

Изоҳ: ауто-ГЎХКЎ амалиёти агарда тайёрланган аутотрансплантатда молекуляр маркер аниқланмаган ҳолатдагина амалга оширилиши мумкин.

- 2-чи молекуляр ремиссия эришилмаган беморларда алло - ГЎХКЎ амалиётини ўтказиш имконини кўриб чиқиш **тавсия этилади** [54].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 4)

- Фақатгина МНТ шикастланиши билан кечувчи рецидивли ЎПЛ билан ҳасталанган беморларга индукцион терапия минимум ҳар ҳафтада (энг оптимал - ҳафтада 2 мартаба) 3 препаратларни интратекал юбориш (#Метотрексат**15 мг, Цитарабин** 30 мг ва Дексаметазон** 4 мг) орқа мия суюқлигидан ўсма ҳужайралари тўлиқ элиминациясига қадар, ундан сўнг 6 дан 10 гача интратекал юбориш консолидация сифатида қўллаш **тавсия этилади**. Параллел равишда орқа мия рецидивида тизимли даво қўлланилади [55].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 4)

ЎПЛ терапияси, олдинги индуцион кимётерапия

- Иккиламчи ЎПЛ беморларни илгариги ўтказилган терапия натижасида вужудга келиши мумкин бўлган кардиотоксик таъсирини антрациклинлар билан илгариги терапия ва ўтказилган инфекцион асоратлар инобатга олган ҳолда ўзгартиришлар киритиб, худди бирламчи ЎПЛ беморларидек даволаш тавсия этилади [1–3,5,40].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

Қувватловчи терапия

- Барча беморларга асосий терапия фонида асоратларни олдини олиш учун қувватловчи терапия **тавсия этилади** [1–3,5].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

Изоҳ: ЎЛ ташхиси қўйилгандан биринчи соатларида Аллопуринол** (300 мг/м²) буюрилади. ЎПЛ да суюқликлар юбориш ҳажми (Натрий хлорид эритмаси**, Декстроза эритмаси**, ЯМП, Криопреципитат, Албумин**, зарур ҳолатларда, тромбоцитлар, эритроцитлар) сутка мобайнида 3 л дан ошиқ бўлиши мумкин, шунинг учун юборилаётган суюқлик баланси билан диурез стимуляциясини қаттиқ назоратга олиш зарур. Шунингдек, шуни ёдда тутиш лозимки, ЎПЛ да гиперволемиа ўпка асоратлари, юрак етишмовчилиги хавфини юқори даражада кўзғатиш, ўсма хужайралари шаклланиш (дифференцировка) синдромини қайталаш олиб келиши мумкин.

Энг асосийси КТ нинг асоратларини олдини олишда гиперлейкоцитоз бошланиш фонидада, айниқса юқори волемик зўриқишлар фонида ва коагуляцион бузилишларда, плазма алмашинуви бўлиб ҳисобланади.

ЎПЛ да тизимли қўллаш мақсадида вирусга қарши, антибактериал, замбуруғга қарши дори воситаларини буюриш ЎМЛ давосида қўлланилгандаки каби қоидаларга амал қилинади. Колониястимулловчи омилларни ЎПЛ да қўллаш тавсия этилмайди.

ЎПЛ ташхисини кўриб чиқишда коагулопатияни назорат қилиш учун қувватловчи терапия таркибида янги музлатилган плазма, перефибриноген ва/ёки криопреципитат ва тромбоцитлар қуйиш ўтказиш тавсия этилади, фибриноген концентрацияси ва тромбоцитлар миқдорини мос равишда 100-150 мг/дл дан юқори ва 30-50*10⁹/л ушлаб туриш мақсадида, шу билан бирга камида кунига бир марта (ва агар керак бўлса, тез-тез) мониторинг олиб борилиши лозим. Бундай ўрин босувчи терапияни, индуцион терапия пайтида коагулопатиянинг барча клиник ва лаборатор белгилари бартараф этилгунга қадар давом эттириш зарурдир. Ўлимга олиб келувчи қон йўқотиш хавфини белгиловчи омиллар: фаол қон кетиши, гипофибриногенемия (<100 мг/дл) ёки фибрин деградацияси маҳсулотлари ёки Д-димерлар даражасининг ошиши, қон ивиш вақтини узайиши ёки қисман фаоллашган тромбопластин вақти билан биргаликда

кузатилиши, шунингдек, лейкоцитлар таркибининг ошиши ёки периферик қонда бластлар, креатинин даражаси нормадан силжиган ёхуд ёмон умумий ҳолатга эга бўлган беморлар.

Трансфузион терапияни ўтказишга кўрсатма биринчи ўринда барча беморлар учун индивидуал тарзда клиник, ёши, ёндош касалликлари, илгариги даво босқичларида асоратларни ривожланганлиги ва КТ ни қандай қабул қилганлига белгиларга кўра аниқланади.

Трансфузияга кўрсатмаларни аниқлаш учун лаборатор кўрсаткичларлари ёрдамчи аҳамиятга эга, асосан тромбоцит концентратини профилактик қуйиш зарурлигини баҳолаш учун.

Қон қуйиш учун кўрсатмалар, шунингдек, кимётерапия курси ўтказилгандан кейинги вақтга боғлиқ – улар яқин бир неча кунда кўрсаткичлари қанчага пасайишини башорати ҳисобга олинади.

Эритроцитар масса/суспензияси (далилийлик даражаси (ДД) D):

- одатий захиралар ва компенсатор механизмлар тўқималарни кислородга бўлагн эҳтиёжини етарлича қондиргунига қадар, гемоглобин даражасини кўтариш керак эмас;
- Эритроцит сақловчи воситаларни трансфузияси учун фақат биргина кўрсатма мавжуд, сурункали анемияларда – симптомли анемия (тахикардияли, ҳансирашли, стенокардияли, синкопели, депрессияли de novo ёки ST элевация билан намоён бўлувчи);
- Гемоглобин даражаси 30 г/л дан паст бўлса, эритроцитлар трансфузияси учун абсолют кўрсатма бўлиб ҳисобланади;
- Юрак қон - томир тизими ва ўпка декомпенсацияли касалликлари сурункали анемияларида профилактик эритроцитлар трансфузияга кўрсатма бўладиган гемоглобин даражаси бўлиши мумкин:

Ёши (ёш)	Триггерлик даражаси Hb (г/л)
<25	35-45
25-50	40-50
50-70	55
>70	60

Тромбоцитар концентрат (ДД – D):

- Тромбоцитлар даражасининг $30 \times 10^9/\text{л}$ дан кам пасайиши билан аферез тромбоцитларини қуйиш уларнинг даражасини камида $30-50 \times 10^9/\text{л}$ ни сақлаб қолиш учун, айниқса курснинг дастлабки 10 кунда амалга оширилади.
- Геморрагик асоратлар хавфи юқори бўлса (60 ёшдан ошган ёш, гиперлейкоцитоз ($10 \times 10^9/\text{л}$ дан ортиқ), креатинин даражаси 140 ммол/л дан ортиқ),

тромбоцитлар даражасини $50 \times 10^9/\text{л}$ дан кўпроқ ҳолатда ушлаб туриш лозим.

- Петехиал доғли геморрагик синдром мавжуд бўлганда (бурун, милклардан қон кетиш, мено-, метроррагия, бошқа локализацияли қон кетишлар) терапевтик мақсадларда тромбоцитар концентратини қуйиш амалга оширилади..

Янги музлатилган плазма (ДД – D):

- Фибриноген даражасини 2 г/л дан кўп, протромбин индекс - 80% дан ошиқ ҳолатини ушлаб туриш учун ЯМП трансфузияси амалга оширилади;

- Қон кетиш билан бўлган беморларда ёки инвазив аралашувлар бажарилишидан олдин трансфузия амалга оширилади;

- ХҲН 2.0 беморлар (нейрохирургик аралашувлар билан ≥ 1.5) инвазив муолажаларни режалаштиришда МП қуйиш учун номзод сифатида қаралади. Режалаштирилган аралашувлар билан фитоменадион (К витаминининг аналог) аралашувидан камида 3 кун олдин кунига камида 30 мг вена ичига ёки оғиз орқали буюриш мумкин.

- ЎПЛ тасдиқланган беморларда #Гидроксикарбамид** дан фойдаланиш **тавсия этилмайди**, чунки бу оғир геморрагик асоратлар хавфини оширади [2].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

Изоҳ: #Гидроксикарбамид** (сурункали миелолейкоз учун рўйхатга киритилган тартибда, 2 г гача) лейкоцитоз ривожланиш ҳолатида АТО ва АТРА** терапия фониди қўллаш мумкин бўлади.

- Кўнгил айланиши ва қайт қилишнинг олдини олиш учун барча беморларга КТ пайтида қушишга қарши дори воситалардан фойдаланиш **тавсия этилади** [56].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 4).

- Меркаптопурин** ва Метотрексат** билан 2 йиллик қувватловчи терапияни олган барча беморларга пневмоцист пневмониянинг профилактикасида Ко-тримоксазол кунига 480 мг 2 марта (Сулфаметоксазол + Триметоприм)** буюриш **тавсия этилади** [57].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – В (далиллар ишончлилик даражаси – 2).

- Ўткир ёки сурункали оғриқлар бўлса, оғриқнинг этиологиясини аниқлаштириш тавсия этилади; агар яллиғланиш ўчоғи аниқланса, уни тегишли клиник тавсияларга мувофиқ даволаш учун зарур чораларни кўриш тавсия этилади (агар керак бўлса, жарроҳлик билан даволаш); оғриқ синдромининг юқумли ва яллиғланиш табиати бундан мустасно, мавжуд оғриқни бошқариш протоколларига мувофиқ аналгетик терапияни ўтказиш, шу жумладан цитопения ва бошқа клиник ҳолатлар билан боғлиқ мумкин бўлган қарши кўрсатмаларни инобатга олган ҳолда опиоид аналгетикларидан фойдаланиш **тавсия этилади** [58].

Тавсиялар ишончлилик даражаси – С (далиллар ишончлилик даражаси – 5).

Асосий дори воситлари рўйхати (қўлланилиш эҳтимоллиги 100%):

Фармакотерапевтик гуруҳ	Дори воситанинг Халқаро патентланмаган номи	Қўллаш усули	Далилийлик даражаси
Цитотоксик ва адъювант дори воситалари	Мишяк триоксиди	0,15 мг/кг/сут вена ичига	А
	Третиноин АТРА	45 мг/м ² /сут ичишга	А
	Цитарабин	1 г/м ² , 150 мг/м ² вена ичига, тери остига	А
	Даунорубин	25 мг/м ² /сут 45 мг/м ² /сут 60 мг/м ² /сут вена ичига	А
	Идарубин	12 мг/м ² вена ичига	А
Ўсмага қарши дори воситаларини токсик таъсирини сусайтириб берувчи дори воситалари	Ондансетрон	8 мг цитостатик дори воситларини юборишдан 30 мин-1 соат олдин вена ичига ичишга	С
	Трамадол	100 мг/2 мл вена ичига 50 мг, 100 мг ичишга	А

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

Фармакотерапевтик гуруҳ	Дори воситанинг Халқаро патентланмаган номи	Қўллаш усули	Далилийлик даражаси
Цитотоксик ива адъювант дори воситалари	Метотрексат	15 мг интратекал юбориш 15 мг/м ² ичишга	А
	Меркаптопурин	50 мг/м ² ичишга	В

	Филграстим	5 мг/кг/сут тери остига	А
Ўсмага қарши дори воситаларини токсик таъсирини суссайтириб берувчи дори воситалари	Дексаметазон	2,5 мг/м ² ҳар вена ичига	А
	Аллопуринол	300 мг/м ² ичишга	-
	Пиперациллин тазобактам	4,5 г ҳар 6 соатда вена ичига	А
Антибактериал дори воситалари	Офлоксацин	200 мг 1 марта/сут вена ичига	-
	Амикацин	1500-2000 мг/сутк ҳар 24 соатда вена ичига	-
	Банкомицин	1 г юклама дозаси, 2 г ҳар 24 соатда вена ичига	-
	Гентамицин	7 мг/кг/сут ҳар 24 соатда вена ичига	-
	Метронидазол	0,5% 100 мл вена ичига 250 мг в таб ичишга	-
	Импипенем	Вена ичига	-
	Колистиметат натрий	9 МУ умумий дозаси, 4,5 МУ ҳар 12 соатда вена ичига	-
	Меропенем	1-2 г ҳар 6-8 соатда Вена ичига	-
	Линезолид	600 мг ҳар 12 соатда вена ичига	-
	Левифлоксацин	500 мг/100 мл, вена ичига 500 мг ичишга	-
	Цефтазидим	6 г ҳар 24 соат вена ичига	-

	Цефепим	2 г ҳар 8 соат вена ичига	-
	Ципрофлоксацин	200 мг/100 мл 2 марта/сут вена ичига 500 мг 2 марта/сут ичишга	-
	Эртапенем	1 г ҳар 12 соат вена ичига	-
	Сулфаметоксазол /триметоприм	10 мг/кг/сут ҳар 6 соат вена ичига ичишга	-
	Амфотерицин В	0,5 – 0,7 мг/кг 1 марта/сут вена ичига	-
Замбуруғга қарши дори воситалари	Вориконазол	Вена ичига 200 мг 2 марта/сут ичишга	-
	Итраконазол	200 мг 2 марта/сут ичишга	-
	Каспофунгин	50 мг/сут вена ичига	-
	Микофунгин	Вена ичига	-
	Флуконазол	400 мг 1 маҳал/сут вена ичига	-
	Анидулафунгин	200 мг 1 чи кун, кейинчалик 100 мг/сут вена ичига	-
	Позаконазол	400 мг суткада 2 маҳал 3 кун, 400 мг кунига 1 маҳал ичиш учун	-
Вирусга қарши дори воситалари	Ацикловир	400 мг 2 марта/сут вена ичига	-
	Ганцикловир	500 мг вена ичига	-
Қон ивиш тизимига	Аминокапрон	5% 100 мл вена	-

таъсир қилувчи дори воситалари	кислотаси	ичига	
	Гемостатик шимғич	Маҳаллий	-
	Надропарин	0,3 мл тери остига	-
	Эноксапарин	20-40 мг 1 марта/сут тери остига	-
	Антиингибиторли коагулянтли комплекс	500 ХБ вена ичига	-
Бошқа дори воситалари	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	2% 2 мл маҳаллий қўллаш учун	-
	Одам нормал иммуноглобулини [IgG+IgA+IgM]	50 мг/мл- 50 мл вена ичига	-
	Омепразол	40 мг вена ичига юбориш учун 20 мг 2 марта/сут ичишга	-
	Фамотидин	20 мг 1-2 марта/сут Вена ичига юбориш	-
	Амброксол	30 мг 2-3 марта/сут ичишга	-
	Амлодипин	5 мг 1 марта/сут ичишга	-
	Каптоприл	25-50 мг 2 марта/сут ичишга	-
	Лизиноприл	5мг 1 марта /сут ичишга	-
	Лактулоза	15-45 мл ичишга	-
	Спиронолактон	100-200 мг ичишга	-
	Повидон – йод	6-10 марта кунига оғиз бўшлиғини чайиш учун 1:10 нисбатда, маҳаллий қўллаш	-

	Тобрамицин	0,3% 5 мл кўз томчилари	-
	Фоли кислотаси	5 мг/сут ичишга	-
	Фуросемид	20-40 мг/сут вена ичига; ичишга	-
	Хлоргексидин	6-10 марта кунига оғиз бўшлиғини чайиш учун; маҳаллий кўллаш	-

Жарроҳлик аралашувлари: беморда инфекцион асоратлар ривожланганида, инфекцион ўчоқни бартараф этиш/дренажлашга қаратилган аралашувлар ўтказилиши мумкин.

Тиббий ёрдам сифатини баҳолаш мезонлари

№	Сифат мезонлари	Бажарилиш баҳоси
1.	ЎПЛ га шубҳа қилинган беморда касаллик тарихи (шу қаторда оилавий ва касбий) ва шикоятлари йиғилган	Ҳа/йўқ
2.	ЎПЛ га шубҳа қилинган беморда, бўйи, тана вазни, тана ҳарорати, тери ва шиллиқ қаватлари ҳолатини баҳолаш, суяк – бўғим тизими, геморрагик синдром белгилари аниқланганми, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия мавжудлиги, юрак, ўпка, жигар, эндокрин ва нерв тизимлари дисфункцияси белгилари мавжудлигини ўз ичига олган физикал кўрик ўтказилган	Ҳа/йўқ
3.	ЎПЛ га шубҳа қилинган ёки белгиланган беморларга даво боланишидан олдин ва терапия мобайнида лейкоцитар формула, шунингдек ретикулоцитлар ва тромбоцитлар миқдорини санаш билан ПҚ умумий таҳлили ўтказилган	Ҳа/йўқ
4.	ЎПЛ га шубҳа қилинган ёки белгиланган беморларга даво боланишидан олдин ва терапия мобайнида қоннинг биокимёвий таҳлили (умумий оқсил, албумин, мочевино, креатинин, калий, натрий, кальций, лактатдегидрогеназа, ишқорий фосфатаза, аланин и аспарагин трансминаза, умумий билирубин, бевосита ва билвосита)	Ҳа/йўқ

	Ўтказилган	
5.	ЎПЛ га шубҳа қилинган ёки белгиланган беморларга даво боланишидан олдин ва терапия мобайнида қон ивиш ҳолатини аниқлаш таҳлили (коагулограмма) (қисман фаоллашган тромбопластин вақти, протромбин вақти, тромбин вақти, фибриноген) ўтказилган	Ҳа/йўқ
6.	ЎПЛ га шубҳа қилинган ёки белгиланган беморларга даво боланишидан олдин ва терапия мобайнида жигар, талок, қорин ичи лимфа тугунлари ўлчамини аниқлаган ҳолда, шунингдек аёлларда кичик чаноқ бўшлиғи аъзолари, эркакларда простата беzi УТТ ўтказилган	Ҳа/йўқ
7.	ЎПЛ га шубҳа қилинган ёки белгиланган беморларга даво боланишидан олдин ва терапия мобайнида кўкрак қафаси рентгенографияси ва/ёки КТ си ўтказилган	Ҳа/йўқ
8.	ЎПЛ га шубҳа қилинган ёки белгиланган беморларга даво боланишидан олдин ва терапия мобайнида бош мия КТ ўтказилган	Ҳа/йўқ
9.	ЎПЛ га шубҳа қилинган ёки белгиланган беморларга даво боланишидан олдин ва терапия мобайнида пункция йўли орқали СК цитологик препарати олинган ва СК аспиратида ўсма хужайралари цитологик ва цитокимёвий текширувлари ўтказилган	Ҳа/йўқ
10.	ЎПЛ билан ҳасталанган беморларга СК пунктатида химер транскриптини аниқлаш учун цитогенетик ва/ёки FISH текширувлари ва ПЗР-текширувлари ўтказилган	Ҳа/йўқ
11.	ЎПЛ га шубҳа қилинган беморларда тезкорлик билан, ташхис генетик равишда тасдиқлангунга қадар, гемостазни коррекциялашга қаратилган қувватловчи ва махсус АТРА** терапияси ўтказилган	Ҳа/йўқ
12.	ЎПЛ ташхиси белгиланган беморларга ўз ичига шакллантирувчи (дифференциацияловчи) терапия (АТРА**) ва цитотоксик терапия АТО махсус терапиялари ўтказилган	Ҳа/йўқ

Кейинги кузатув:

60 ёшдан ошган ёки консолидация пайтида узок танаффуслар бўлган юқори хавфли беморлар учун молекуляр қайталанишни аниқлаш учун ҳар 3 ойда 2 йил давомида ПЗР суяк кўмиги текширувини ўтказиш тавсия этилади. Консолидация тугагандан сўнг молекуляр ремиссияда бўлган паст хавфли беморларда такрорланиш хавфи паст ва суяк кўмиги текшируви клиник синов доирасидан ташқарида ихтиёрий бўлиши мумкин. Илгари суяк кўмиги текширувлари стандарт бўлган; ҳозирги вақтда янги ва самаралироқ даволаш схемалари туфайли суяк кўмиги мониторинги ўз қийматини йўқотди.

Лейкоз жараёни учун маълумотлар аниқланмаган бўлса, бемор терапиядан чиқарилади. Кузатув ремиссияга эришган пайдан бошлаб 5 йил давомида амалга оширилади.

“ЎТКИР ПРОМИЕЛОЦИТАР ЛЕЙКОЗ” НОЗОЛОГИЯСИНИНГ ТИББИЙ АРАЛАШУВЛАРИ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛИ

ТОШКЕНТ 2025

2. Асосий қисм

1) Кириш. Ўткир промиелоцитар лейкоз ўткир миелоидли лейкоз (ЎМЛ) таснифига киритилган, қон тизимининг ўсма касалликларининг гетероген гуруҳи ҳисобланиб, гемапознинг ўзак хужайраси авлоди мутацияси натижасида дифференциация жараёнининг бузилишидан пайдо бўлиши ҳисобига, дифференциацияланмаган ўсма

гемапоэтик хужайраларининг назоратсиз кўпайиши бошланади ва нормал хужайралар ўрнини эгаллайди.

Ўткир промиелоцитар лейкоз – *RARA* генининг ЎМЛ гени (мутация **t (15; 17) (q22; q12)**) ёки бошқа шерик генлар билан рекомбинациясига олиб келадиган генетик мутациялар билан тавсифланган ғайритабiiй промиелоцитлар устунлиги билан ўткир миелоид лейкокемиянинг махсус варианты ҳсиобланади.

ЎМЛ таснифида ЎПЛ аниқ белгиланган нозологик шакл бўлиб, унинг характерли клиник ва лаборатор белгиларига (ўсма хужайраларининг типик морфологияси, оғир геморрагик синдром, гематом турли қон кетиши, ҳаддан ташқари фаоллаштирилган фибринолиз, томир ичи тарқоқ қон ивиш синдроми (ТИТҚИС) (ДВС), одатда лейкопения) кўра ёки баъзан фақат клиник кўринишларга асосланган ҳолда ташхисни белгилаш мумкин. Шунга қарамай, ЎМЛнинг ушбу варианты ташхисни молекуляр – генетик усуллар билан қатъий текширишни талаб қилади. Бу лейкоз биология соҳасидаги энг фундаментал кашфиётлардан бири ЎПЛ билан боғлиқ: ретиноид кислота ҳосилалари таъсири остида бласт хужайраларини фарқлаш ҳодисаси – 13-цис-ретиноид, бутунлай транс-ретиноик (третиноин, АТРА), 9-МДХ - ретиноик кислота топилган. Айнан АТРА мақсадли дори деб аталадиган биринчи дори бўлди. АТРА ни қўлланилиши революцион тарзда ЎПЛ терапияси оқибатини тубдан ўзгартирди.

Кўп ҳолларда ЎПЛ этиологияси номаълум. Сўнгги йилларда ЎПЛ нинг тобора кўпроқ ҳолатлари аввалги кимётерапия (КТ) ва нурланиш билан боғлиқ иккиламчи лейкоз деб таърифланмоқда. Катта кўп марказли тадқиқотлар шуни кўрсатадики, иккиламчи ЎПЛ кўп ҳолларда топоизомераза II ингибиторлари (антрациклинлар ёки Митоксантрон, камроқ Этопозид) билан бирламчи саратон учун КТ тугаганидан кейин уч йилдан кечиктирмай содир бўлади.

ЎПЛ нинг ҳақиқий учраш даражаси номаълум, чунки ЎПЛ нинг бошқа вариантлари билан бирга инсиданс регистрларига киритилган. ЎПЛ нинг барча ҳолатларининг 5-15 фоизида учраши аниқланган. Касаллик барча ёш гуруҳларида ташхис қилинади, 10 ёшгача бўлган беморларда унинг учраш даражаси жуда паст. 0 ёшдан 17 ёшгача бўлган ёш гуруҳида барча ҳолатлари орасида ЎПЛ нинг учраш даражаси 3-4% ни ташкил қилади. 10 ёшдан 20 ёшгача ЎПЛ эҳтимоли аста-секин ўсиб боради, кейин 60 ёшгача энг кўп кузатилади, шундан кейин касалланиш эҳтимоли камаяди. ЎПЛ нинг аксарият ҳолатлари 20 ёшдан 60 ёшгача ташхис қилинади. ЎПЛ ташхисининг ўртача ёши 38 ёш.

3. Усуллар, тадбирлар, ташхисот ва даво амалиётлари

ЎПЛ билан ҳасталанган беморларга ўрин босувчи терапия остида ҳар қандай **жарроҳлик аралашувлари ёки инвазив амалиётлар** (агар у талаб этилса - тромбоцитлар 50×10^9 камроқ, нейтропения IV даражли, анемия IV даражада) ўтказиш твсия этилади.

1) **амалиёт ёки аралашувлар ўтказишдан мақсад:** асосий касаллик асоратларини ёки жарроҳликни талаб қилувчи бошқа патологияларни бартараф қилиш.

2) **амалиёт ёки аралашувга қарши кўрсатма:**

- Амалиётни ўтказишга қарши кўрсатма релаштирилаётган аралашув бўйича соҳа дастурларига мувофиқдир.

3) **амалиёт ёки аралашувга кўрсатма** – тезкор ва режали жарроҳлик аралашувга талаб этилувчи ривожланган асоратлар.

4) **амалиётни ёки аралашувни бажарувчи мутахассисга талаблар;**

Мутахассис режалаштирилган аралашув бўйича УАШ ва йўналиш бўйича мутахассислик дипломига эга бўлиши зарур. ЎПЛ билан ҳасталанган беморларда жарроҳлик йўли билан даволаш амалиётини бошлашдан олдин гематолог – шифокор маслаҳатини ўтказиш лозим

5) **амалиётга ёки аралашувга тайёргарликда асосий ва қўшимча ташхисот тадбирлари рўйхати:**

- Умумий қон таҳлили.
- Қон гуруҳи и резус омилини аниқлаш
- Умумий пешоб таҳлили
- Қоннинг биокимёвий таҳлили
- Коагулограмма
- Гепатит маркерлари
- RW, ОИВ инфекциясини текшируви.

6) **амалиёт ёки аралашувни ўтказишга талаблар:** амалиёт махсус ташкилот/кўп тармоқли стационар/гематология марказларида махсус ажратилган, шунга ўхшаш амалиётлар ўтказишга мўлжалланган хоналарда амалга оширилиши лозим.

7) **беморни тайёрлашга талаблар** (амалиёт ёки аралашув ўтказишга беморни тайёрлаш жараёнини ёритиб бериш), амалиётни (аралашув) ўтказишнинг айнан методикаси;

ЎМЛ билан ҳасталанган ва касаллик қайталанган беморларга гематолог маслаҳатидан сўнг кўрсатма бўйича ўрин босувчи гомокомпонент терапия талаб этилади.

8) **амалиёт ёки аралашувнинг самарадорлик индикаторлари:**

- жарроҳлик амалиёт ёки жарроҳлик аралашувга олиб келган асоратларни бартараф этиш.

Стернал пункция.

1) Амалиётни ёки аралашувни ўтказишдан мақсад:

- ташхисни белгилаш ёки рад қилиш мақсадида;
- даво самарадорлигини мониторинг қилиш мақсадида;
- касалликнинг ремиссияси ёки қайталанишини (рецидив) белгилаш мақсадида;

2) Амалиётни ёки аралашувни ўтказишга қарши кўрсатма:

- тромбоцитлар миқдори кам $10-20 \times 10^9/l$;
- қон ивиш тизимидаги чуқур бузилишлар;
- стернал пункция ташхисотининг бажарилиши мумкин бўлган ягона усул ҳисобланмаган қариллик ёши;
- тери орқали пункция амалиётини бажариш учун мўлжалланган жойда ўткир яллиғланиш ва юкумли (инфекцион) жараёнлар мавжудлиги;
- декомпенсация босқичидаги оғир ёндош касалликлар (бундай ҳолатда, пункциянинг мақсадга мувофиқлиги, индивидуал тарзда ҳал этилади).

3) Амалиётни ёки аралашувни ўтказишга кўрсатма:

- хавфли қон касалликларига шубҳа қилинганда;
- қон касаллиги босқичини аниқлаш;
- узоқ, давога ёмон жавоб берувчи камқонлик;
- яққол тромбоцитопения мавжудлиги, қон ивиш тизимидаги бузилишлар ёки гемостаз тизими касалликлари;
- қон ўсма ёки қоннинг бошқа касалликларида бажарилувчи кимётерапия сифатини назорати;
- қон касалликларининг даво чораларидан сўнг ремиссияни тасдиқлаш зарурияти;
- гормонлар билан узоқ даво олиб борилганда ноўй таъсирини ташхисоти;
- нур терапиясидан сўнг, ҳар қандай ҳолатлар, беморларда мавжуд бўлган касалликнинг клиник кўринишига мос келмайдиган қон таҳлилидаги тушунарсиз ўзгаришлар.

4) амалиётни ёки аралашувни бажарувчи мутахассисга талаблар: стернал пункцияни гематолог-шифокор амалга оширади.

- Амалиёт тўғрисида беморга тушунтириш: кузатилиши мумкин бўлган барча хавф ва асоратлар ҳақида;
- Амалиёт учун барча зарур бўлган асбобларни тайёрлаб қўйиш: анестетиклар - лидокаин, новокаин; Кассирский игнаси; буюм ойначаси ва/ёки пробиркалар;

5) амалиётга ёки аралашувга тайёргарликда асосий ва қўшимча ташхисот тадбирлари:

- Умумий қон таҳлили;
- Коагулограмма (қисман фаоллашган тромбопластин вақти (ҚФТВ), халқаро нормаллаштирилган нисбат (ХНН), протромбин (Квик бўйича, %да), МНО, протромбин вақти, фибриноген, XII-омилга боғлиқ фибринолиз, Антитромбин III, протеин С ёки С протеин тизими антикоагулянт ҳолатини текшириш.

6) амалиёт ва аралашув ўтказишга талаблар:

- Пункция стерил шароитда, амалиёт ҳонасида бажарилади;
- Бир мартабалик стерил игналар;
- Оғриқсизлантиришни - 2% 2 мл лидокаин билан амалга ошириш;
- Шприцлар;
- Стерил боғламлар;
- Буюм ойначаси ва пробиркалар.

7) Беморни тайёрлашга талаблар:

- Бу амалиёт махсус тайёргарликни талаб этмайди. Бемор бир кун олдин ва айнан амалиёт кунини доимий парҳезга риоя қилиши лозим. Пункция оқатлангандан сўнг икки (2) уч (3) соат ўтгач амалга оширилади. Ҳаётини муҳим дори воситаларидан ташқари барча дори воситалари бекор қилинади. Шунингдек, гепарин тутувчи барча дори воситалари ҳам бекор қилиниши лозимлигини таъкидлаб ўтиш зарур. Амалиёт кунинида қолган барча ташхисот ва жаррохлик амалиётларни ўтказиш қатъиян ман этилади. Амалиёт олдиндан сийдик қопи ва ичакларни бўшатиб олиш мақсадга мувофиқ бўлади.

- Пункция амалиёт ҳонасида, стерил шароитда, бир мартабалик стерил игна ёрдамида амалга оширилади. Асосан пункция учун тўш суягидан фойдаланилади (ўрта чизик, иккинчи қовурға равоғи оралиғи). Агар қорин бўшлиғида жаррохлик амалиёти ўтказилган бўлса ёки пункция амалиётидан кейин амалиёт жойида (эстетик жиҳатдан хунук) яра қолмаслигига ҳоҳиш бўлса, у ҳолатда орқа тос суягининг юқори қанотидан пункцияни амалга ошириш мумкин.

- Жаррохлик амалиёти жойининг юзаси спирт билан ишлов берилиб, 2% 2 мл ли лидокаин билан оғриқсизлантирилади, сўнгра шифокор тезкор айланма ҳаракатлар билан тўш суяги орқали суяк кўмигига киради. Кейинги амалиёт “аспирация” бўлиб: суяк кўмигидан суяк қисми игна орқали шприцга тортилади. Етарли миқдорда материал олиб бўлгач, игна тезкорлик билан тортиб олиниб, амалиёт ўтказилган жойга стерил боғлам қўйилади ва қаттиқ босиб турилади, зарур бўлса 10 дақиқага муз қўйилади.

- Суяк кўмигининг суяқ қисми жуда кўп текширувларда қўлланилиши мумкин: нафақат морфологик, шунингдек молекуляр-генетик тадқиқотлар ўтказиш мақсадида қўшимча пробиркаларга ҳам материал олинади.

- Морфологик текширув учун шифокор материални буюм ойначаларига суртиб, уларни қуриши учун вақт беради, сўнгра имзолаб, лабораторияга жўнатиш учун тахлайди. Агар пробирка керак бўлса – суяк кўмиги ЭДТА ли ёки гепаринли литийли пробиркаларга тайёрланади.

8) Амалиёт ва аралашувнинг самарадорлигини индикаторлари.

Суяк кўмиги аспириати етарли миқдорда олиниши.

Суяк кўмиги трепанобиопсияси

1) Амалиётни ёки аралашувни ўтказишдан мақсад:

- ташхисни белгилаш ёки рад қилиш мақсадида;
- даво самарадорлигини мониторинг қилиш мақсадида;
- касалликнинг ремиссияси ёки қайталанишини (рецидиви) белгилаш мақсадида;
- касалликни белгилаш мақсадида, иммуногистокимёвий усул ёрдамида материални турли хил маркёрларга бояш мумкин (лейкоз, лимфома, миелофиброз, сурункали миелопрлифератив касалликлар (СМПК), миелодиспластик синдром (МДС), апластик анемия (АА) ва бк.).

2) Амалиётни ёки аралашувни ўтказиш қарши кўрсатма:

- Тромбоцитлар миқдори $10-20 \times 10^9$ л дан кам;
- қон ивиш тизимидаги чуқур бузилишлар;
- стернал пункция ташхисотнинг бажарилиши мумкин бўлган ягона усул ҳисобланмаган кексалик ёши;
- тери орқали пунксия амалиётини бажариш учум мўлжалланган жойда ўткир яллиғланиш ва юқумли (инфекцион) жараёнлар мавжудлиги;
- декомпенсатсия босқичидаги оғир ёндош касалликлар (бундай ҳолатда пункциянинг мақсадга мувофиқлиги индивидуал тарзда ҳал этилади).

3) Амалиётни ёки аралашувни ўтказиш кўрсатма:

- хавфли қон касалликларига шубҳа қилинганда;
- қон касаллиги босқичини аниқлаш;
- узок, давога ёмон жавоб берувчи камқонлик;
- яққол тромбоцитопения мавжудлиги, қон ивиш тизимидаги бузилишлар ёки гемостаз тизими касалликлари;
- қон ўсма ёки қоннинг бошқа касалликларида бажарилувчи кимётерапия сифатини

назорати;

- қон касалликлари даво чораларидан сўнг ремиссияни тасдиқлаш заруриятида;
- гормонлар билан узоқ даво олиб борилганда ножўя таъсирини ташхисоти;
- нур терапиясидан сўнг, ҳар қандай ҳолатлар, беморларда мавжуд бўлган касалликнинг клиник кўринишига мос келмайдиган қон таҳлилидаги тушунарсиз ўзгаришлар.

4) амалиётни ёки аралашувни бажарувчи мутахассисга талаблар: стернал пункцияни гематолог-шифокор амалга оширади.

- Амалиёт тўғрисида беморга тушунтириш: кузатилиши мумкин бўлган барча хавф ва асоратлар ҳақида;

- Амалиёт учун барча зарур бўлган асбобларни тайёрлаб қўйиш: анестетиклар - лидокаин, новокаин; Кассирский игнаси; буюм ойначаси ва/ёки пробиркалар;

5) амалиётга ёки аралашувга тайёргарликда асосий ва қўшимча ташхисот тадбирлари:

- Умумий қон таҳлили;
- Коагулограмма (қисман фаоллашган тромбопластин вақти (ҚФТВ), халқаро нормаллаштирилган нисбат (ХНН), протромбин (Квик бўйича, %да), МНО, протромбин вақти, фибриноген, XII-омилга боғлиқ фибринолиз, Антитромбин III, протеин С ёки С протеин тизими антикоагулянт ҳолатини текшириш.

6) амалиёт ва аралашув ўтказишга талаблар: амалиёт ва аралашув ўтказиш учун шарт-шароитлар ёритиб берилади:

- Пунция стерил шароитда, амалиёт ҳонасида бажарилади;
- Бир мартабалик стерил игналар;
- Оғриқсизлантиришни - 2% 2 мл лидокаин билан амалга ошириш;
- Шприцлар;
- Стерил боғламлар;
- Буюм ойначаси ва пробиркалар.

7) Беморни тайёрлашга талаблар:

Бу амалиёт махсус тайёргарликни талаб этмайди. Бемор бир кун олдин ва айнан амалиёт куни доимий парҳезга риоя қилиши лозим. Пункция овқатлангандан сўнг икки (2) уч (3) соат ўтгач амалга оширилади. Ҳаётини муҳим дори воситаларидан ташқари барча дори воситалари бекор қилинади. Шунингдек, гепарин тутувчи барча дори воситалари ҳам бекор қилиниши лозимлигини таъкидлаб ўтиш зарур. Амалиёт кунда қолган барча ташхисот ва жаррохлик амалиётларни ўтказиш қатъиян ман этилади. Амалиёт олдидан сийдик қоғози ва ичакларни бўшатиб олиш мақсадга мувофиқ бўлади.

Пункция амалиёт хонасида, стерил шароитда, бемор ҳолати – қоринга ётган ҳолатда. Шифокор жаррохлик амалиёти ўтказиладиган жойга ишлов бериб, орқа тос суяги юқори қанотини 4 мл ли лидокаин билан оғриқсизлантиради ва махсус асбоб билан айланма ҳракатлар орқали суяк ичига кириб, суяк кўмиги “устуни” йиғади.

Асосан тадқиқот учун 2-3 см материал керак бўлади, агардаки, бемор амалиётни яхши кўтараётган бўлса, у ҳолда материал йиғишни 5-6 см гача давом эттириш мумкин. Материални олиб бўлгач шифокор игнани тортиб олиб, амалиёт ўтказилган жойга стерил боғлам қўйиб, пункция жойига шифокор бор кучи билан қаттиқ босиб туради. Кучсиз енгил қон кетиш кузатилган ҳолатда гемостатик губка қўйиб, 10-15 дақиқага муз қўйилади.

Йиғма натижаси – суяк кўмиги “устуни” билан физиологик эритмали пробирка. Ушбу пробиркани текшириш учун шу кунни ўзида, кечиктирмасдан лабораторияга жўнатиш зарур.

3) 8) амалиёт ва аралашувнинг самарадорлигини индикаторлари.

- Суяк кўмиги аспирати миқдорини етарлича олиниши

Люмбал пункция

1) Муолажа ёки тиббий ёндашувнинг мақсади:

агар сиз МАТ нинг юқумли касалликларига шубҳа қилсангиз (энцефалит ёки менингит);

субарахноидал ёки интрацеребрал қон кетишига шубҳа қилинган тақдирда, агар компьютер томографиясини амалга ошириш мумкин бўлмаса ёки тадқиқот салбий натижалар бера;

гипертензив гидроцефалия, субарахноидал қон кетиши ёки яхши интракраниал гипертензия туфайли юқори интракраниал босимга эга беморлар;

орқа мия каналига дори-дармонларни киритиш учун (менингит учун антибиотиклар).

нейролейкоз ташхисини истисно қилиш ёки тасдиқлаш.

2) Жараён ёки тиббий ёндашувга қарши кўрсатмалар:

паст тромбоцитлар сони $10-20 \times 10^9 / л$ дан кам;

оғир қон кетишининг бузилиши;

мўлжалланган тери тешилиши жойида ўткир яллиғланиш ва юқумли жароҳатлар;

декомпенсация босқичидаги оғир бирга келадиган касалликлар (пункциянинг мақсадга мувофиқлиги масаласи индивидуал равишда ҳал қилинади);

бўшлиқни эгаллаган бош мия ҳосилалар (хўппоз, ўсма, субдурал гематома), айниқса орқа краниал чуқурликда мавжудлигига шубҳа;

гиперлейкоцитоз, лейкоцитлар $30 \times 10^9 / л$ дан ортиқ.

3) Жараён ёки тиббий ёндашув учун кўрсатмалар:

нейролейкозга шубҳа;

4) Жараён ёки тиббий ёндашувни амалга оширувчи мутахассисга қўйиладиган талаблар: Жараён гематолог томонидан амалга оширилади.

Беморга муолажа ҳақида тушунтиринг: барча турдаги хавф ва асоратлар;

Жараён учун барча керакли воситаларни тайёрланг.

5) Жараён ёки тиббий ёндашувга тайёргарлик кўришда асосий ва қўшимча диагностика тадбирлари рўйхати:

Клиник қон текшируви;

Коагулограмма (АҚТВ, Протромбин (Квике бўйича, %), МНО, протромбин вақти, фибриноген, XII-а боғлиқ фибринолиз, Антитромбин III, протеин С ёки протеин С тизимининг антикоагулянт салоҳиятини ўрганиш).

6) Муолажа ёки тиббий ёндашувни амалга ошириш учун талаблар: муолажа ёки тиббий ёндашувни амалга ошириш шартларини тавсифлайди:

Пункция даволаш хонасида, стерил шароитда амалга оширилади;

Бир мартали ишлатиладиган стерил игналар;

стерил кўлқоплар;

стерил корцанг;

терини даволаш учун спиртли (70%) ёки хлоргексидиннинг 0,5% спиртли эритмаси;

лейкопластир ва стерил шарчалар;

5 мл ҳажмли шприц ва улар учун игналар;

пункция жойини оғриқсизлантириш учун новокаиннинг 0,25% ёки 0,5% эритмаси;

Субдурал ва эпидурал бўшлиққа юбориш учун 1-2% тримекаин эритмаси;

10-12 см узунликдаги мандренли стерил игналар (люмбал пункция учун Биер игнаси);

Орқа мия суюқлигини йиғиш учун стерил пробиркалар.

7) Беморни тайёрлашга қўйиладиган талаблар:

Муваффақиятли орқа мия пункцияси кўп жиҳатдан беморнинг тўғри позициясига боғлиқ. Пункциядан олдин дарҳол беморга ҳомила ҳолати берилади – ён томонга ётқизилади, боши иложи борича эгилиб, оёқлари сон ва тизза бўғимларида эгилади.

Юқори орқа ёнбош умуртқаларини боғлайдиган чизик даражасида шифокор учинчи ва тўртинчи бел умуртқаларининг ўсиқлари орасидаги бўшлиқни аниқлайди. Пункциядан олдин терига йод билан ишлов берилади. Шундансўнг, йод субарахноидал бўшлиққа кирмаслиги учун спирт билан эҳтиёткорлик билан тозаланади. Орқа мия канали пункция жойи стерил боғлам билан ўралади.

Белгиланган пункция жойи 0,5% новокаин эритмаси билан оғриқсизлантирилади. Люмбал пункция учун игна ичига мандрен киритилади, тери тешилади ва игна йўналиши аниқланади. Игна киритилганда, шифокор кетма-кет сариқ бойлам ва мия қаттиқ пардасининг қаршилигини енгиб чиқади. Қаттиқ парданинг тешилишидан сўнг, орқа мия пункция игнаси жуда секин киритилади. Вақти-вақти

билан орқа мия суюқлиги оқаетганлигини текшириш учун мандрен чиқарилади. Игна субарахноидал бўшлиққа кирганда, бўшлиқ ҳисси пайдо бўлади. Орқа мия суюқлиги пайдо бўлганда, игна яна 1-2 мм олдинга силжийди.

Кейин бемордан бўшашиш ва оёқлари ва бошини эҳтиёткорлик билан тўғрилаш сўралади. Шифокор мандренни олиб ташлайди, орқа мия суюқлигининг оқиб кетишини олдини олади. Босим ўлчагич игнага бириктирилади ва орқа мия суюқлиги босими ўлчанади. Одатда 100-150 мм сув устунидир. Орқа мия суюқлигининг оқими, агар керак бўлса, йўталиш, бўйин томирлари ёки қорин бўшлиғи ёки бўйин томирларини босиш орқали оширилади.

8) Муолажа ёки тиббий ёндашув самарадорлигининг кўрсаткичлари.

- Орқа мия суюқлиги камида 3 та стерил пробиркада йиғилади.

**“ЎТКИР ПРОМИЕЛОЦИТАР
ЛЕЙКОЗ” НОЗОЛОГИЯСИНИНГ
ПРОФИЛАКТИКА ВА
РЕАБИЛИТАЦИЯСИ БЎЙИЧА
МИЛЛИЙ КЛИНИК ПРОТОКОЛИ**

ТОШКЕНТ 2025

2. Асосий қисм

1) Кириш. Ўткир промиелоцитар лейкоз ўткир миелоидли лейкоз (ЎМЛ) таснифига киритилган, қон тизимининг ўсма касалликларининг гетероген гуруҳи ҳисобланиб, гемапоэзнинг ўзак хужайраси авлоди мутацияси натижасида дифференциация жараёнининг бузилишидан пайдо бўлиши ҳисобига, дифференциацияланмаган ўсма гемапоэтик хужайраларининг назоратсиз кўпайиши бошланади ва нормал хужайралар ўрнини эгаллайди.

Ўткир промиелоцитар лейкоз – *RARA* генининг ЎМЛ гени (мутация **t (15; 17) (q22; q12)**) ёки бошқа шерик генлар билан рекомбинациясига олиб келадиган генетик мутациялар билан тавсифланган ғайритабiiй промиелоцитлар устунлиги билан ўткир миелоид лейкокемиянинг махсус варианты ҳисобланади.

ЎМЛ таснифида ЎПЛ аниқ белгиланган нозологик шакл бўлиб, унинг характерли клиник ва лаборатор белгиларига (ўсма хужайраларининг типик морфологияси, оғир геморрагик синдром, гематом турли қон кетиши, ҳаддан ташқари фаоллаштирилган фибринолиз, томир ичи тарқоқ қон ивиш синдроми (ТИТҚИС) (ДВС), одатда лейкопения) кўра ёки баъзан фақат клиник кўринишларга асосланган ҳолда ташхисни белгилаш мумкин. Шунга қарамай, ЎМЛнинг ушбу варианты ташхисни молекуляр – генетик усуллар билан қатъий текширишни талаб қилади. Бу лейкоз биология соҳасидаги энг фундаментал кашфиётлардан бири ЎПЛ билан боғлиқ: ретиноид кислота ҳосилалари таъсири остида бласт хужайраларини фарқлаш ҳодисаси – 13-цис-ретиноид, бутунлай транс-ретиноик (третиноин, АТРА), 9-МДХ - ретиноик кислота топилган. Айнан АТРА мақсадли дори деб аталадиган биринчи дори бўлди. АТРА ни қўлланилиши революцион тарзда ЎПЛ терапияси оқибатини тубдан ўзгартирди.

Кўп ҳолларда ЎПЛ этиологияси номаълум. Сўнги йилларда ЎПЛ нинг тобора кўпроқ ҳолатлари аввалги кимётерапия (КТ) ва нурланиш билан боғлиқ иккиламчи лейкоз деб таърифланмоқда. Катта кўп марказли тадқиқотлар шуни кўрсатадики, иккиламчи ЎПЛ кўп ҳолларда топоизомераза II ингибиторлари (антрациклинлар ёки Митоксантрон, камроқ Этопозид) билан бирламчи саратон учун КТ тугаганидан кейин уч йилдан кечиктирмай содир бўлади.

ЎПЛ нинг ҳақиқий учраш даражаси номаълум, чунки ЎПЛ нинг бошқа вариантлари билан бирга инсиданс регистрларига киритилган. ЎПЛ нинг барча ҳолатларининг 5-15 фоизида учраши аниқланган. Касаллик барча ёш гуруҳларида ташхис қилинади, 10 ёшгача бўлган беморларда унинг учраш даражаси жуда паст. 0 ёшдан 17 ёшгача бўлган ёш гуруҳида барча ҳолатлари орасида ЎПЛ нинг учраш даражаси 3-4% ни ташкил қилади. 10 ёшдан 20 ёшгача ЎПЛ эҳтимоли аста-секин ўсиб боради, кейин 60 ёшгача энг кўп кузатилади, шундан кейин касалланиш эҳтимоли камаёди. ЎПЛ нинг

аксарият ҳолатлари 20 ёшдан 60 ёшгача ташхис қилинади. ЎПЛ ташхисининг ўртача ёши 38 ёш.

Профилактиканинг усуллари ва амалиётлари

ЎПЛ келиб чиқишида махсус профилактик чоралар мавжуд эмас.

ЎПЛ терапияси дастури тугагандан сўнг беморларни амбулатор кузатуви доирасида дастлабки 2 йил давомида ҳар ойда, сўнгра ҳар 2-3 ойда бир марта терапия бошидан ҳисобланганда 5 йилгача умумий қон таҳлилини ўтказиш **тавсия этилади.**; 1-чи даврда СК пункцияларини ўтказиш 1 - чи йил - ҳар 3 ойда бир марта, кейин 2–йил давомида 6 ойда бир марта, кейин йилига бир марта 5 йилгача даволаниш самарадорлигини кузатиш ва қайталанишини ўз вақтида аниқлаш учун кузатув олиб бориш [2].

Тавсиялар ишончлилик даражаси—С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

Изоҳ: Беморнинг аҳволидаги ҳар қандай ўзгаришлар режадан ташқари умумий қон текширувини ўтказиш учун кўрсатма бўлиб ҳисобланади. Гемограммада ҳар қандай ўзгаришлар аниқланганда режадан ташқари СК текшируви амалга оширилади. Кўпинча касаллик қайталанишлари терапия тугаганидан кейин 1-3 йил ичида юзага келади. Стандартлаштирилган маълум вақт нуқталари СК текшириш КМҚ кузатуви учун зарур.

КМҚ мониторинги бўйича тавсиялар

ЎПЛ да КМҚ ташхислаш ва кузатишнинг юқори самарали усули бу 1:1000 сезгирликка эга бўлган **FISH** усули бўлиб ҳисобланади, аммо бу тадқиқотда маркернинг йўқлиги КМҚ йўқлигини англамайди. КМҚ йўқлиги доимо **ПЗР усули** томонидан тасдиқланиши лозим.

КМҚ мониторинги ЎПЛ да ремиссиядан кейинги терапиянинг дастлабки босқичлариданоқ терапевтик тактикани аниқлаб олиш учун зарурдир. Эришилган молекуляр ремиссия (молекуляр ремиссияни аниқлаш учун ПЗР усули 10 000 нормал хужайрадан камида битта ўсма хужайрасини аниқлаши керак, яъни унинг сезгирлиги 10^{-4} ташкил этади) ЎПЛ ни даволашда ҳал қилувчи нуқта ҳисобланади, чунки интенсив консолидациядан кейин молекуляр ремиссия йўқлиги муқаррар қайталанишни кўрсатади ва терапевтик тактикани ўзгартиришни талаб қилади.

КМҚ мониторинги қайталаниш ҳавфи юқори бўлган беморларда янада интенсив даво қўллашга имкон яратади, чунки кам хавфли гуруҳ беморларида даво интенсивлигини пасайтириш мумкиндир, бу билан терапиянинг нохуш белгиларини келиб чиқиш даражасини, шу қаторда иккиламчи ўсма юзага келиш даражасини камайитиришга имкон беради.

Консолидациядан кейин химер транскриптни аниқлашда давом этадиган

беморларда (усулнинг сезгирлиги 10^{-4}) рецидив ривожланишининг олдини олиш учун интенсив терапияни давом эттиришлари зарур (мишьяк препаратларини қўллаш, беморга гематопозтик ўзак хужайраларини трансплантациясини таклиф қилиш (ГЎХКЎ)).

КМҚ (молекуляр рецидив) қайтганлиги аниқланган беморларга, рецидив ривожланишини олдини олиш мақсадида терапияни такомиллаштириш ва давом эттириш зарур. Агар, беморда (КР 1 йилгача) эрта молекуляр рецидив кузатилса, терапияни такомиллаштириш зарур (масалан, дастурга Цитарабин**ни қўшиш зарур) – 7 + 3 Даунорубицин** билан 60 мг/м^2 дозада 30-кунлик приемом АТРА** қабули билан биргаликда қўшиб дастурни олиб бориш, шунингдек молекуляр жавоб олишга ҳаракат қилиш ва ГЎХКЎ лойиҳасини шакллантириш зарур. Кечки рецидивда (КР бир йилдан) доимий қувватловчи терапия фонида 7 + 3 + АТРА** (Идарубицин** билан) курсини ўтказиб, кейинчалик доимий ушлаб турувчи терапияни олиб бориш лозимдир.

Оптимальной терапией при развитии ҳар қандай вариантдаги молекуляр рецидив ривожланганда оптимал терапия бўлиб, камида 6 ой мобайнида мишьяк триоксид билан терапия ўтказиш ҳисобланади.

Молекуляр мониторинг айниқса интенсив консолидация тугагандан сўнг биринчи 12 ойида муҳим ҳисобланади. Бизнинг кузатувларимиз бўйича, кўпчилик терапияга жавоб берувчи беморларда КТ нинг 3 курси тамом бўлгандан сўнг молекуляр ремиссияга эришилади, молекуляр ва/ёки гематологик рецидивларнинг кўпроқ қисми эса, ТР га эришгандан сўнг 18 – 24 ой ўтгач кузатилади. Индукция ремиссияда АТО ва АТРА** биргаликда олиб борилган терапияга жавоб берган беморларда молекуляр ремиссия кўп ҳолатларда 1 – 2 курс даво олгач эришилади, рецидив ривожланиш эҳтимоллиги эса жудаям паст.

Мониторинг олиб бориш қатъийлиги консолидациядан сўнг 12 ой мобайнида (~18 ойлик даво) лейкоцитлар бошидаги миқдорига кўра аниқланади, аниқроғи касаллик бошланишида беморда лейкоцитлар миқдори $>10 \times 10^9/\text{л}$ бўлган беморларда КМҚ маркерларини мониторинг қилиш бирмунча тезроқ 2–3 ойда 1 маротаба ўтказилиши зарур, чунки бундай беморларда касаллик қайталаниш эҳтимоллиги сезиларли даражада юқори бўлади. КМҚ маркери консолидациянинг 3 чи курсидан сўнг ҳам давом этувчи беморларда, терапевтик тактикани ўзгартириш имконини кўриб чиқиш зарур бўлади (мишьяк қўллаш, аллоген гематопозтик ўзак хужайраларни кўчириб ўтказиш (алло ГЎХКЎ амалиётини амалга ошириш)). Ҳар бир қўлланилган янги таъсир қилувчи усуллардан сўнг мониторинг олиб бориш лозим.

СК хужайраларини ПЗР-таҳлили, ПҚ хужайралари ПЗР таҳлилидан бирмунча сезгирроқ бўлиб ҳисобланади.

Молекуляр мониторинг маълумотларига асосланган терапевтик қарорлар қабул қилишдан олдин, қайтадан ПЗР таҳлилининг ижобий натижасини олиш керак. Бундан ташқари, услубий хатолар ёки намунадаги чалкашликлар туфайли нотўғри натижаларни олиш эҳтимоллигини камайтириш мақсадида PML-RAR α транскриптини СК хужайраларини янги олинган таҳлили орқали аниқлаш зарур. ПЗР таҳлилни ўтказадиган барча лабораториялар, натижаларига кўра терапия ўзгартирилади, таҳлилнинг ички сифатини жуда қаттиқ назорат қилиш ва ташқи мониторингда иштирок этиш лозим. Молекуляр такрорланиш ташхисидаги хатоларни истисно қилиш учун FISH таҳлилни бир вақтнинг ўзида ўтказиш зарур. PML-RAR α транскриптини ПЗР ёрдамида бир марта аниқлаш ва FISH таҳлилни ўтказиш орқали ижобий натижани тасдиқлаш молекуляр қайталанишни белгилаш учун етарли. Агар FISH таҳлилни ўтказиш имкони бўлмаса, такрорий ПЗР таҳлилни олдинроқ, яъни биринчи ижобий натижаларни олгандан кейин 14 кун ўтгач ўтказиш лозим.

КМҚ мониторинги ЎПЛ нинг иккинчи морфологик ремиссиясидаги беморларда, айниқса ауто-ГЎХКЎ амалиёти учун тайёргарлик кўрилганда ҳам амалга оширилиши лозим. Аутотрансплантатни йиғиш фақат, икки маротаба тасдиқланган молекуляр ремиссияга эришгандан сўнггина мумкин бўлади.

Ауто ёки алло- ГЎХКЎ дан кейин КМҚ маркерларини аниқлаш керакли терапевтик тактикани танлаш имконини беради. ГЎХКЎ дан сўнг 3 ой ичида PML/RAR α транскриптини аниқлаш қайталанишнинг муқаррарлигини кўрсатади ва бу ҳолатда энг мақбул дори АТО ҳисобланади.

ЎПЛ билан ҳасталанган ремиссиядаги беморларда КМҚ мониторинги учун:

- Барча беморларга проводить лейкоз касаллигида ПЗР усули ёрдамида КМҚ молекуляр-генетик текшируви, давонинг биринчи йили мобайнида ҳар 2 ойда, кейинчалик 3 ойда 1 маҳал 2 йил мобайнида консолидация тугандан сўнг ўтказилиш **тавсия этилади** [1,3,4,12-14].

Тавсиялар ишончлилик даражаси—С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

Изоҳ: паст ҳавф гуруҳидаги беморларда (касаллик бошланишида лейкоцитлар $<10 \times 10^9/л$) ушбу ҳолат билан молекулярной ремиссияга эришганда мониторингни давонинг фақат биринчи йили мобайнида амалга ошириш мумкин.

- КМҚ ни аниқлаш учун материал сифатида СК ни қўллаш **тавсия этилади**, чунки КМҚ текшируви ПҚ га нисбатан СК да янада ишончлидир (юқори сезувчан) [14].

Тавсиялар ишончлилик даражаси—С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

- Консолидациядан сўнг олинган ПЗР-позитив натижали беморлар учун СК текширувини 2 ҳафта ўтгач қайта кўриш **тавсия этилади** (ўзаро боғлиқлик бўлмаган

натижа олиш мақсадида ҳам маҳаллий, шунингдек референс-лабораторияда ҳам текшириш мақсадга мувофиқдир)[2,4].

Тавсиялар ишончлилик даражаси–С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

- ЎПЛ га шубҳа қилинган ва ташхиси белгиланган барча беморларга, шунингдек терапия жараёнида 3-6 ойда 1 мартаба, ўсмага қарши ва антиретровирус терапияни бир вақтнинг ўзида ўтказиш зарурияти мавжудлигини аниқлаб олиш учун қонда одам иммунтанқислик вируси ОИВ-1 га (*Human immunodeficiency virus HIV-1*) молекуляр-биологик текширувини ўтказиш **тавсия этилади** [2,15].

Тавсиялар ишончлилик даражаси–С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

- ЎПЛ га шубҳа қилинган ва ташхиси белгиланган барча беморларга, шунингдек терапия жараёнида 3-6 ойда 1 мартаба, вирусли гепатитнинг реактивацияси хавфини аниқлаш ва зарурият туғилса – унинг профилактикаси мақсадида қонда вирусли гепатит В (*Hepatitis B virus*) ва на вирусли гепатит С (*Hepatitis C virus*) га молекуляр-биологик текширувини ўтказиш **тавсия этилади** [2,16,17].

Тавсиялар ишончлилик даражаси–С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

- ЎПЛ га шубҳа қилинган барча беморларга, шунингдек қайталаниш (рецидив) ривожланган ҳолатларда ва алло-ГЎХКЎ амалиёти ўтказилгандан сўнг, кўрсатма мавжуд бўлса ўрин босувчи гемокомпонент терапияни даволаш олдидан, даво мобайнида ёки терапиядан сўнг ўтказиш имкониятига эга бўлиш мақсадида АВ0 тизими бўйича қоннинг асосий гуруҳларини ва D тизим бўйича резус-омилни аниқлаш **тавсия этилади** [2,18].

Тавсиялар ишончлилик даражаси–С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

- ЎПЛ қайталаниши кузатилган барча беморларга иккинчи ва ундан кейинги ремиссияга эришилгандан сўнг ауто- ёки алло-ГЎХКЎ амалиётини ўтказиш мақсадга мувофиқлигини ва имкон даражасини аниқлаш мақсадида трансплантацион марказда маслаҳат олиш **тавсия этилади** [1–3,5].

Тавсиялар ишончлилик даражаси–С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

Марказий нерв тизими иштирокини олдини олиш

ЎПЛ патологиясида марказий нерв тизими (МНТ) шикастланиши энг кўпроқ учровчи экстрамедулляр ўчоқ бўлиб ҳисобланади. Шунга кўра, гематологик рецидивларнинг 10% га яқини МНТ ни кўшилиши билан бирга келади. Шунинг учун, ЎПЛ билан ҳасталанган неврологик симптоми мавжуд ҳар қайси беморларда, МНТ иштироки имконини кўриб чиқиш лозим, шунингдек барча рецидивли беморларда уни истисно қилиш зарурдир [2].

- ЎПЛ билан ҳасталанган юқори хавф гуруҳи беморларига биринчи ТР га эришилгандан сўнг нейрорлейкемияни олдини олиш мақсадида #Метотрексат**15 мг,

Цитарабин** 30 мг ва Дексаметазон** 4 мг интратекал юбориш **тавсия этилади** [44].

Тавсиялар ишончлилик даражаси–В (далиллар ишончлилик даражаси – 3)

Изоҳ: чунки кўпгина МНТ-рецидивлари гиперлейкоцитозли беморлар юзага келади, баъзи тадқиқотчилар юқори ҳавф гуруҳига кирувчи беморларда МНТ иштирокини олдини олиш учун киритишади. Бундай беморлар учун нейрорлейкемия профилактикасини ТР га эришгунга қадар тўхтатиб туриш мақсадга мувофиқдир, чунки индукцион терапия даврида орқа мия пункцияси билан боғлиқ асоратлар ҳавфи жуда юқори ҳисобланади. Россия тадқиқот гуруҳи шу каби фикрни олдга сурган ҳолда, инициал лейкоцитозли $>10 \times 10^9/\text{л}$ беморларда нейрорлейкемияни олдини олиш заруриятни бажариш учун Метотрексат**, Цитарабин** ва Дексаметазон** интратекал юборишни маъқуллайди [4]. Беморларга индукция/консолидация курси даврида 5 люмбал пункциялар (3 та дори воситасини юбориш билан), кейинчалик 3 ойда 1 марта ўтказилади.

- ЎПЛ билан ҳасталанган паст ҳавф гуруҳидаги беморларда, аниқроғи агар лейкоцитлар миқдори $10 \times 10^9/\text{л}$ ошиқ бўлмаган ҳолатда нейрорлейкемиянинг профилактикаси **тавсия этилмайди** [44].

Тавсиялар ишончлилик даражаси–В (далиллар ишончлилик даражаси – 3)

ЎПЛ билан ҳасталанган беморлар учун тиббий реабилитация

ЎПЛ да реабилитациянинг махсус усуллари мавжуд эмас.

- ЎПЛ терапия дастури тугагандан сўнг асоратлар юзага келганда нозологияга хос доирада реабилитация ўтказиш **тавсия этилади** [55].

Тавсиялар ишончлилик даражаси–С (далиллар ишончлилик даражаси – 5)

Изоҳ даво тугагандан сўнг соғлом турмуш тарзини олиб бориш, инсоляция ва физиотерапевтик муолажаларни истисно қилиш тавсия этилади. КТ ўтказилганда ёки терапия тугагандан сўнг ҳам намоён бўлувчи кардио -, гепато-, нейро-, нефро- ва бошқа токсиклик оқибатлари кузатилиши мумкин.

Протоколнинг ташкилий жиҳатлари:

- 1) манфаатлар тўқнашуви йўқ.
- 2) экспертлар маълумотлари (республика ва хорижий мамлакат мутахассислари);
- 3) КТни янгилаш механизми уларни мунтазам равишда янгилаб туришни таъминлайди - камида 3 йилда бир марта ёки ушбу касаллик билан оғриган беморларни бошқариш тактикаси ҳақида янги маълумотлар пайдо бўлганда. Янгилаш тўғрисидаги қарор тиббий нодавлат-нотижорат касб-ҳунар ташкилотлари томонидан киритилган таклифлар асосида Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан қабул

килинади. Тузилган таклифлар дори воситаларини, тиббий буюмларни ҳар томонлама баҳолаш натижаларини, шунингдек, клиник синовлар натижаларини ҳисобга олиши керак.

4) Фойдаланилган адабиётлар рўйхати:

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 all-trans 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) APML4 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.