



О‘ЗБЕКИСТОН RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRINING

BUYRUG‘I

2022 yil “19” dekabr

№ 328

Toshkent sh.

Болалар гематология, онкология ва онкогематологияси йўналишида клиник баённомалар, ташхислаш ва даволаш стандартларини тасдиқлаш тўғрисида

Ўзбекистон Республикаси Президенти Ш.М. Мирзиёев раҳбарлигида 2022 йил 17 июн куни кенгайтирилган тарзда ўтказилган видеоселектор йиғилишининг 50-сон баёни 1.4-банди ижросини таъминлаш, шунингдек, илғор чет эл тажрибасига мос равишда болалар онкогематологияси йўналишида клиник баённомалар, ташхислаш ва даволаш стандартларини тасдиқлаш мақсадида,

БУЮРАМАН:

1. Ўзбекистон Республикаси Президенти Ш.М. Мирзиёев раҳбарлигида 2022 йил 17 июн куни кенгайтирилган тарзда ўтказилган видеоселектор йиғилишининг 50-сон баёни 1.4-банди раҳбарлик ва ижро учун қабул қилинсин.

2. Қуйидагилар:

Болаларда ўткир лимфобласт лейкозни даволаш клиник баённомаси **1-иловага;**

Болаларда ўткир миелоид лейкозни даволаш клиник баённомаси **2-иловага;**

Лимфобласт ва миелоид лейкозлар бўйича ташхислаш ва даволаш стандартлари **3-иловага** мувофиқ тасдиқлансин.

3. Болалар гематологияси, онкологияси ва клиник иммунологияси маркази (А.Абдихакимов) Қорақалпоғистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги, Тошкент шаҳар соғлиқни сақлаш бош бошқармаси ва вилоятлар соғлиқни сақлаш бошқармалари билан биргаликда мазкур буйруқ билан тасдиқланган клиник баённомалар, ташхислаш ва даволаш стандартларини барча тиббиёт муассасаларига етказилишини, амалиётда кенг татбиқ этилишини ҳамда клиник баённомалар, ташхислаш ва даволаш стандартларидаги тартиб ва кўрсатмалардан тўлиқ фойдаланишни ташкил этсин.

4. **Фан ва таълим бошқармаси** (Ў.Исмаилов) мазкур буйруқ билан тасдиқланган клиник баённомалар, ташхислаш ва даволаш стандартларини 2023-2024 ўқув йилидан бошлаб, Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги тизимидаги тиббий олий таълим муассасаларининг бакалаврият, магистратура, клиник ординатура босқичлари, шунингдек, шифокорларни қайта тайёрлаш ва малакасини ошириш бўйича ўқув дастурларига киритилишини таъминласин.

5. **Тиббий хизматлар сифатини назорат қилиш бошқармаси** (Б.Акилов) тиббиёт муассасаларида ўтказиладиган ўрганишларда иловага мувофиқ тасдиқланган клиник баённомалар, ташхислаш ва даволаш стандартларининг тиббиёт амалиётига татбиқ этилиши ва унга риоя қилиниши устидан назорат ўрнатсин.

6. **“IT-MED” МЧЖ** (А.Хакимов) мазкур буйруқ билан тасдиқланган клиник баённомалар, ташхислаш ва даволаш стандартларини вазирликнинг расмий веб-сайтига жойлаштирсин.

7. Мазкур буйруқнинг ижросини назорат қилиш вазирнинг ўринбосари У.Сабиров зиммасига юклатилсин.

Вазир



Б. Мусаев



ЎЗБЕКИСТОН RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
ИННОВАЦИОН СОГ'ЛИҚНИ САҚЛАШ МИЛЛИЙ ПАЛАТАСИ
БОЛАЛАР ГЕМАТОЛОГИЯ, ОНКОЛОГИЯ ВА КЛИНИК
ИММУНОЛОГИЯ МАРКАЗИ

Болаларда ўткир лимфобласт лейкозни даволаш
клиник баённомаси

ТОШКЕНТ 2022

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ИННОВАЦИОН СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ МИЛЛИЙ ПАЛАТАСИ
БОЛАЛАР ГЕМАТОЛОГИЯ, ОНКОЛОГИЯ ВА КЛИНИК ИММУНОЛОГИЯ
МАРКАЗИ



Болаларда ўткир лимфобласт лейкозни даволаш
клиник баённомаси

ТОШКЕНТ 2022

КИРИШ ҚИСМИ

Клиник муаммо	Болаларда ўткир лейкозлар
Ҳужжатнинг номи	Болаларда ўткир лимфобласт лейкозни даволаш клиник баённомаси
Тиббий ёрдам кўрсатиш босқичлари	Стационар ва амбулатор
Ишлаб чиқилган сана	2022 й.
Режалаштирилган янгилаш санаси	2024 й.
Мурожаат учун	Тошкент ш., Чилонзор тумани, Арнасой кўч., 17 ^А Тел.: (71) 203-11-03 E-mail: bgoskim@gmail.com

Мундарижа

Кириш	6
Атамалар	7
МКБ-10 бўйича кодланиши	8
Таърифи, этиологияси, эпидемиологияси	8
Таснифи	9
Клиник кўриниш	10
Диагностикаси	10
Ташхис қўйиш мезонлари	11
Шикоятлар ва анамнез	11
Физикал текширув	12
Текширувлар рўйхати	12
Лаборатор текширувлар	17
Инструментал текширувлар	19
Қўшимча диагностик текшривлар	20
Қиёсий ташхис	22
Даволаш	23
Ҳамроҳ терапия	28
Бошқа терапевтик чоралар	30
Номедикаментоз даво.....	30
Жарроҳлик даво.....	31
Диспансер кузатув	31
Беморни кейинги босқичларда олиб бориш.....	31
Тиббий реабилитация	32
Тиббий ёрдам кўрсатилишини ташкиллаштириш	33
Тиббий ёрдам сифатини баҳолаш мезонлари	34
Иловалар	36
<i>Клиник баённомани ишлаб чиқиш методологияси</i>	<i>36</i>
<i>18 ёшгача бўлган ўЛЛ билан касалланган беморларни даволаш баённомалари</i>	<i>37</i>
<i>Ота-оналар учун маълумот</i>	<i>47</i>
Фойдаланилган адабиётлар	51

Лойиҳа асосчиси:

Карачунский А.И. РФ ССВ Дмитрий Рогачев номидаги Онкология, радиология ва ядроли тиббиёт институти директори, т.ф.д., профессор

Ишчи гуруҳ раҳбари:

Абдихакимов А.Н. Болалар гематология, онкология ва клиник иммунология маркази директори, т.ф.д., профессор

Ишчи гуруҳ таркиби:

Ибрагимова С.З. Болалар гематология, онкология ва клиник иммунология маркази бош шифокори, т.ф.н.

Бабаханова Н.Н. шифокор-гематолог, Болалар гематология, онкология ва клиник иммунология маркази 1-бўлими раҳбари

Методологик ёрдам:

Ядгарова К.Т., т.ф.н. Инновацион соғлиқни сақлаш миллий палатаси Клиник протоколлар ва стандартларни ишлаб чиқиш ва тадбиқ этиш бошқармаси бошлиғи

Усмонов С.К. Инновацион соғлиқни сақлаш миллий палатаси Клиник протоколлар ва стандартларни ишлаб чиқиш ва тадбиқ этиш бошқармаси бошлиғи ўринбосари

Тақризчилар:

Исхаков Э.Д. Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази Гематология ва трансфузиология кафедраси мудири, т.ф.д., проф.

Сулейманова Д.Н. РИГИАТМ Анемия маркази раҳбари, т.ф.д., проф.

Клиник баённомани ишлаб чиқишдан мақсад: далилларга асосланган маълумотлар ва тавсияларни тиббиёт ходимларига тақдим этиш, ўткир лимфобласт лейкозларни олиб бориш бўйича ягона ёндашув тизимини ташкил этиш ва тадбиқ этиш.

Беморлар тоифаси: болалар.

Баённомадан фойдаланувчи гуруҳлар: гематологлар, онкологлар, онкогематологлар, педиатрлар, оила шифокорлари, соғлиқни сақлаш ташкилотчилари, тиббиёт ОТМ ўқитувчилари, талабалари, клиник ординаторлари, магистрантлари ва аспирантлари.

Қисқартмалар рўйхати:

ВtE АТ	биспецифик антитанача
BFM – Berlin-Frankfurt-Munster	Ўткир лимфобласт лейкозни ўрганиш бўйича немис тадқиқот гуруҳи
CD	дифференцировка (фарқланиш) кластери
EGIL	EuropeanGroupofImmunologicalMarkersforLeukemias; Лейкозларнинг иммунологик тавсифи бўйича Европа гуруҳи
FISH	<i>in situ</i> флуоресцент гибридизацияси
МВ	Москва–Берлин; Болаларда ўткир лимфобласт лейкозни даволаш бўйича Россия тадқиқот гуруҳи
TCR – T cell receptor	T-хужайрали рецептор
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ЖССТ	Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти
ВЎ-ЎЛЛ	В-хужайра ўтмишдошларидан ўткир лимфобласт лейкоз
Г-КСО	гранулоцитлар колониестимулловчи омил
ХБЛ	Ходжкин бўлмаган лимфомалар
т.ф.д.	тиббиёт фанлари доктори
ТКИ	тирозинкиназа ингибитори
КТ	клиник тадқиқотлар
СИ	суяк илиги
КТ	компьютер томографияси
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
КМҚ	касалликнинг минимал қолдиғи
МРТ	магнит-резонанс томографияси
УҚА	умумий (клиник) қон таҳлили
ЎЛЛ	Ўткир лимфобласт лейкоз
ТТ-ПЗР	тескари транскриптаза полимераза занжирли реакцияси (ПЗР)
ТР	тўлиқ ремиссия
ПКТ	поликимёвий терапия
ПЗР-РВ	ПЗР реал вақт режимида
ЎЛС	шишнинг ўткир лизис синдроми
ГТХТ	гематопоетик тана хужайралари трансплантацияси
УТТ	ультра-товушли тадқиқот
ФАБ	Франция-Америка-Британия бирлашган гуруҳи
ХТ	химиотерапия (кимётерапия)
МАТ	марказий асаб тизими
ЭКГ	электрокардиография
Эхо-КГ	эхокардиография

Кириш

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – это злокачественное заболевание системы кроветворения, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией опухолевого клона из клеток – кроветворных предшественников линий лимфоидной дифференцировки, составляющего не менее 25% от других ядерных клеточных элементов костного мозга, с возможным вовлечением в процесс различных органов и систем (лимфоидная ткань любой локализации), и в своем естественном течении неизбежно приводящее к фатальному исходу. В республике каждый год выявляются около 300 детей с острым лимфобластным лейкозом.

ОЛЛ составляет около 25 % от всех злокачественных опухолей у больных в возрасте до 18 лет и является самым частым онкологическим заболеванием детского возраста. Заболеваемость составляет около 4 на 100 000 детского населения. Пик заболеваемости ОЛЛ у детей приходится на дошкольный возраст (2 – 5 лет при медиане 4,7 года). Несколько чаще болеют мальчики – соотношение 1,6:1 для В -линейного и 4:1 для Т - линейного ОЛЛ.

В настоящее время, выживаемость детей с острым лимфобластным лейкозом в Узбекистане составляет около 70% (т.е. 70 больных детей из 100 выздоравливают). Хотя имеется нехватка медикаментов и реактивов для диагностики. Диагностика (400 долларов США за 1 диагностику) проводится пока в основном в России на деньги родителей, и спонсоров, организованных волонтерами и общественными организациями, фондами. Это произошло благодаря тесному сотрудничеству с коллегами из других стран, внедрению современных международных протоколов химиотерапии. На сегодняшний день обеспеченность цитостатическими препаратами и препаратами для сопроводительной терапии по Республике составляет 25-30%.

Атамалар

- **Ўткир лимфобласт лейкоз (ЎЛЛ)** – Бу қон ишлаб чиқариш тизимининг хатарли касаллиги бўлиб, у ҳужайралардан – лимфоид дифференциация чизиқларининг қон ишлаб чиқарувчи ўтмишдошларидан ўсимта клонининг пайдо бўлишидан иборат.
- **Ph-мусбат ЎЛЛ (Ph+ЎЛЛ)** – (9;22) (q34;q11) транслокацияси билан кечувчи ЎЛЛ – ва BCR-ABL1 химер генининг шаклланиши.
- **BCR-ABL1-га ўхшаш ЎЛЛ** – ЎЛЛ кичик гуруҳи бўлиб, (9;22) (q34;q11) транслокациясига эга эмас, бироқ BCR-ABL1-мусбат ЎЛЛ га ўхшаш ген экспрессияси профили билан ABL1 ва JAK2 тирозинкиназ сигнал йўлларининг фаоллашувидан дарак беради. CRLF2, ABL1, JAK2, IKZF1, EPOR, PDGFRB ва бошқаларнинг реаранжировкаси (рекомбинацияси, қайта тартибга солиниши) кузатилади.
- **ЭТЎ-ЎЛЛ** – эрта Т-ҳужайра ўтмишдошларидан келиб чиққан ЎЛЛ (early T-cell precursor ALL – ETP-ALL) бўлиб, ўзига хос иммунофенотипга эга (CD3 ички ҳужайраларда, CD5нинг паст экспрессияси (камида 75%), CD1a ва CD8ларнинг экспрессияси етишмаслиги, миелоид антигенлар ва ўтмишдош ҳужайралар антигенларидан ақалли биттасининг экспрессияси (CD13, CD33, CD11b, CD117, CD65, CD34, HLA-DR).
- **Тўлиқ ремиссия** экстрамедулляр белгиларнинг йўқлиги ҳамда суяк илигида бошқа қон ишлаб чиқариш ўсимталарига нормал нисбатда 5% бласт ҳужайралар борлиги билан касалликнинг ҳеч қандай клиник белгилари / кўриниши йўқлигини англатади.
- **Молекуляр ремиссия** суяк илигида ўткир лейкознинг дастлабки аниқланган ҳеч қандай молекуляр белгилари сезилмаганда тўлиқ клиник-гематологик ремиссияни англатади.
- **Рецидив** ўсимта ҳужайраларини ситологик усуллар билан аниқлашнинг имкони бўлмаган даврдан кейин лейкокемия билан боғлиқ иммунофенотипли морфологик аниқланадиган бласт ҳужайраларининг пайдо бўлишини англатади.
- **Суяк илиги рецидиви** – бу суяк илигида бир вақтда ремиссиянинг констатациясидан сўнг МАТнинг зарарланишисиз ва/ёки бошқа экстрамедулляр шикастланишларсиз 25% ва ундан кўпроқ ўсимта лимфобластлар борлигини аниқлаш.
- **МАТ-рецидиви (нейрорецидив)** – цитологик текширув пайтида ликвор (мия суюқлиги)да лимфобластларнинг пайдо бўлиши, шунингдек бошқа касалликлар ва шикастланишлар билан боғлиқ бўлмаган неврологик симптоматика (аломатлар). Агар КТ / МРТда мия ички шаклланиши бўлса ҳамда ликвор (мия суюқлиги), қон ва суяк илигида бласт ҳужайралари бўлмаса, МАТнинг

изоляцияланган рецидивини ташхислаш учун гистологик тасдиқ ёки миянинг битта фотонли эмиссияси КТни олиш керак. Суяк илигида ўсимта бласт ҳужайралар сони 5% кам бўлиши керак.

▪ **Тестикуляр рецидив** – бир ёки икки томонлама оғриқсиз мояк пайдо бўлиб, суяк илигида $\leq 5\%$ ўсимта лимфобластлари борлигида пальпация пайтида унинг зичлиги сезиларли даражада ошганида, бунда марказий асаб тизими шикастланмайди, изоляцияланган моякнинг рецидиви аниқланади ва гистологик тасдиқни талаб қилади.

▪ **Бирлаштирилган рецидивлар:** ҳар хил локализациядаги икки ёки ундан ортиқ шикастланишларнинг комбинацияси (бирикмаси). Бирлаштирилган рецидивлар деб суяк илигининг 5% ва ундан кўпроқ ўсимта лимфобластлар билан шикастланганлигига айтилади.

▪ **Кечиккан рецидив** – бу парваришlash терапияси тугаганидан сўнг олти ой ёки ундан кўп вақт ўтгач пайдо бўладиган рецидив.

▪ **Эрта рецидив** – парваришlash терапияси тугаганидан сўнг олти ой ўтмасидан аввал пайдо бўладиган, бироқ терапия бошланишидан бошлаб 18 ой ўтганидан кейин қайд этиладиган рецидив.

▪ **Жуда эрта (ўта эрта) рецидив** – терапия бошланганидан кейин 18 ой ичида ривожланадиган рецидив.

▪ **Молекуляр рецидив** – бу клиник ва гематологик ремиссиянинг давом етиши фонидида икки марта такрорий (қисқа вақт оралиғида ўтказилган) таҳлилда ўткир лейкознинг дастлаб аниқланган молекуляр маркер (белги)ларининг пайдо бўлиши.

▪ **Касалликнинг минимал қолдиғи (КМК; minimal residual disease – MRD)** – ремиссия ҳолатидаги беморда доимий морфологик усуллар билан аниқланмайдиган, бироқ юқори сезгир лаборатория технологиялари (реал вақтда ПЗР ва / ёки кўп рангли цитометрия) ёрдамида аниқланадиган лейкомик ҳужайраларнинг қолдиқлари мавжудлиги.

▪ **Воқеасиз омон қолиш (event-free survival – EFS)** – даволаш бошланган кундан бошлаб ҳар қандай "салбий" ҳодисагача ёки беморнинг охириги марта кўринган кунигача ҳисобланади. "Салбий" ҳодиса деганда, рецидив, ҳар қандай сабаб билан ўлим, иккинчи ўсимтанинг ривожланиши ёки рефрактерлик (терапия баённомасида белгиланган вақт ичида тўлиқ ремиссиянинг йўқлиги) тушунилади.

▪ **Умумий омон қолиш (overall survival – OS)** – даволаш бошланган кундан бошлаб беморнинг ҳар қандай сабабга кўра вафот этишигача ҳисобланади. Тақдири номаълум беморлар тирик эканликлари маълум бўлган пайтда текширилади.

▪ **Индукция** – бу бошланғич даволаниш даври, индукция даври дейилади – унинг мақсади ўсимта массасини энг тез ва сезиларли даражада камайтириш ва тўлиқ ремиссияга эришишдир.

▪ **Консолидация** – ўсимтага қарши эришилган таъсир кучини мустаҳкамлашга қаратилган терапиянинг иккинчи босқичи. Бу даврнинг мақсади индукциядан кейин қолган лейкомик ҳужайралар сонини иложи борича камайтиришдан иборат.

▪ **Парваришlash терапияси (мустаҳкамловчи терапия)** – бу кичик дозаларда давомий цитостатик терапия бўлиб, эҳтимолий қолиб кетган ўсимта клонининг қолдиғини парчалаш ва йўқ қилишга қаратилган.

МКБ-10 бўйича кодланиши

C91.0 Ўткир лимфобласт лейкоз

Таърифи, этиологияси, эпидемиологияси

Ўткир лимфобласт лейкоз (ЎЛЛ) ҳужайралардан, яъни лимфоид фарқланиш (дифференцировка) чизиқларининг қон ишлаб чиқарувчи ўтмишдошларидан ўсимта клонининг суяк илигидаги бошқа ядро ҳужайралари элементларининг 25% кам бўлмаган миқдорини ташкил қилиб, назоратсиз кўпайиши ҳамда ушбу жараёнга турли аъзо ва тизимларнинг (ҳар қандай локализациядаги

лимфоид тўқима) жалб этилиши мумкинлиги билан тавсифланадиган, шунингдек, табиий равишда муқаррар ўлимга олиб келувчи қон ишлаб чиқариш тизимининг хатарли касаллиги ҳисобланади.

ЎЛЛ ривожланишининг аниқ сабаблари номаълум. Ҳар хил мойилликлар (генетик, вирусли, радиацион, кимёвий физик таъсир ва бошқалар) омилларининг эҳтимолий таъсири кўриб чиқилган, бироқ уларнинг ЎЛЛ ривожланишига аниқ таъсири ҳозирча аниқланмаган.

Замонавий тушунчаларга кўра, ЎЛЛнинг патогенези гематопоестик (қон ишлаб чиқарувчи) илдиз ҳужайрали мутациясига асосланган бўлиб, бу ҳужайраларни нормал фарқлаш (дифференцировка) қобилиятини йўқотишига ҳамда пролиферация ва апоптоз жараёнларидаги бузилишларга олиб келади.

Мутант клон оддий гематопоестик ҳужайраларни сиқиб чиқариб, бутун гемопоезни эгаллайди. Оддий гематопоестик ҳужайраларнинг сиқиб чиқарилиши ва уларни этилишга қодир бўлмаган ўсимта ҳужайралари билан алмаштирилиши табиий равишда анемия, гранулоцитопения, лимфопения ва тромбоцитопения ривожланиши билан периферик қондаги етук ҳужайраларнинг камайишига олиб келади, бу тегишли клиник тасвирда намоён бўлади. Ўсимта ҳужайралари суяк илигидан чиқиб, турли аъзо ва тўқималар (талоқ, жигар, лимфа тугунлари, тимус, марказий асаб тизими (МАТ), тери ва бошқалар)га ўтиб кетиши ва тарқалиши мумкин.

ЎЛЛ 18 ёшгача бўлган беморлардаги барча хатарли ўсимталарнинг тахминан 25% ташкил этиб, болаларда энг кўп учрайдиган онкологик касаллик ҳисобланади.

Ушбу касаллик билан касалланиш ҳолатлари 100 000 нафар болалардан тахминан 4 нафарида учрайди. Болаларда ЎЛЛ билан касалланиш чўққиси мактабгача бўлган пайтга (ўртача 4,7 йил билан 2-5 ёшларга) тўғри келади. Ўғил болаларда бу касаллик нисбатан кўпроқ учрайди – В-зиқли ЎЛЛ учун 1,6:1 нисбатда, Т-зиқли ЎЛЛ учун эса 4:1 нисбатда.

Таснифи

ЎЛЛнинг морфологик таснифи (FAB-классификация):

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

ЖССТга кўра, болалардаги ўткир лимфобласт лейкознинг таснифи умумэтироф этилган бўлиб, барча учун баробар:

- В-ҳужайра ўтмишдошларидан келиб чиқувчи ЎЛЛ (ВЎ-ЎЛЛ)
 - Ҳеч қандай ўзига хос хусусиятларсиз (NOS – not otherwise specified)
- Цитогенетик кичик гуруҳлар
 - t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1, Ph+-ALL
 - t(v;11q23); KMT2A қайтадан тартибга келиши (аввал MLL)
 - t(12;21)(p13;q22.1), ETV6-RUNX1 (аввал TEL-AML)

- гипердиплоидия билан
- гиподиплоидия билан
- t(5;14)(q31.1;q32.1); IGH/IL3
- t(1;19)(q23;p13.3), TCF3-PBX1
- «шартли/дастлабки» кичик гуруҳлар (provisional entity)
- BCR-ABL1-га ўхшаш
- iAMP21
- Т-хужайра ўтмишдошларидан келиб чиқувчи ўЛЛ (Т-ўЛЛ)
 - «шартли/дастлабки» кичик гуруҳ (provisional entity)
 - ОЛЛ из эрта Т-хужайра ўтмишдошларидан келиб чиқувчи ўЛЛ (ETP-ALL)

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

ЖССТ таснифининг охириги кўриб чиқилишида (2016 йилда) Вў-ўЛЛдан ажраб чиқадиган цитогенетик кичик гуруҳлар орасидан иккита янги кичик гуруҳлар қўшилган: BCR-ABL1-га ўхшаш (ёки Ph-ўхшаш ўЛЛ) ва iAMP21 билан бўлган Вў-ўЛЛ (21-хромосоманинг хромосома-ички амплификацияси).

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

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

Клиник кўриниш

Касалликнинг анамнезининг давомийлиги биринчи клиник белгилар пайдо бўлган пайтдан бошлаб ташхисни морфологик верификациясигача бир неча ҳафтадан бир неча ойларга қадар давом этади. Касалликнинг клиник кўриниши суяк илиги функциясининг бузилиши даражаси билан (анемия, геморрагик синдром ва ҳар қандай оғирлик даражасидаги инфекцияларнинг ривожланиши) ҳамда ўсимта массаси мавжудлиги билан (аъзоомегалия, периферик қонда ўсимта хужайраларининг катта миқдорда мавжудлиги, лимфоаденопатия, умуртқа ва кўкрак қафаси оралиғи катталаниши, МАТ, тери, мойк, тўр парданинг лейкомик инфильтрацияси) белгиланади. Баъзи ҳолларда суяк шикастланиши билан боғлиқ оғриқ синдромининг ривожланиши кузатилади.

Диагностикаси

Кўплаб тавсия этиладиган диагностика услублари (далиллар ишончилиги ҳамда Тавсияларнинг асослилиги даажасини баҳолаш шкаласига мувофиқ) клиник тадқиқотлар (КТ) етарлича мавжуд эмаслиги сабабли ҳали тўлиқ ўз исботини топмаган. Лекин шунга қарамай, улар ташхис қўйиш ва даволаш механизмини танлашда беморни текширишнинг зарур элементлари ҳисобланади, чунки ҳали бундан самарали ва тасдиқланган усуллар ишлаб чиқилмаган.

Ташхис қўйиш мезонлари

ЎЛЛ ташхиси (тегишли лимфобластлар морфологик ва цитокимёвий белгиларига кўра) суяк илигида (СИ) 25% ва ундан кўпроқ бласт ҳужайралари аниқланганда ўрнатилади. Бласт ҳужайралари иммунофенотипи аниқланишига кўра, цитометрия ёрдамида лимфобластларнинг чизиқли алоқадорлиги белгиланади (Т-ЎЛЛ, ВЎ-ЎЛЛ). Молекуляр-генетик тадқиқотлар асосида цитогенетик кичик гуруҳлар аниқланади.

Шиллиқ қаватлар (бурун, милклар, ошқозон-ичак в.б.)дан қон кетиши, терида геморрагик синдром, ранги ўчганлик. Бласт ҳужайраларининг лимфа тугунлари ва паренхимал аъзоларга тарқалиши лимфаденопатияга, қорин оғриғи билан намоён бўлувчи жигар ва талоқнинг катталашишига, бўғилиш синдромининг ривожланиши билан умуртқа ва кўкрак қафаси оралиғи кенгайишига, ўғил болаларда моякларнинг катталашиши олиб келади.

ЎЛЛ юқори босқичининг клиник белгилари бешта асосий синдромлардан иборат:

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

Шикоятлар ва анамнез

5С ЎЛЛга шубҳа қилинган барча 18 ёшга тўлмаган беморлар ҳамда ЎЛЛ аниқланган барча беморлардан уларнинг гематолог / онкологга ҳар ташрифида қон ва қон ишлаб чиқариш аъзолари касалликларига оид анамнез ва шикоятларини йиғиб олиш тавсия этилади. Бу

беморнинг ҳолатини баҳолашга ҳамда даволаш тактикасини аниқлашда таъсир қилиши мумкин бўлган омилларни аниқлашга ёрдам беради

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

Физикал текширув

5C ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморлар ҳамда ЎЛЛ аниқланган барча беморларда уларнинг дастлабки ва қайта ташрифида касалликнинг тарқалишини аниқлаш ва беморнинг ҳолатини, шу жумладан алоҳида аъзолар ва тизимлар ҳолатини баҳолаш мақсадида визуал терапевтик кўрик, терапевтик пальпация (пайпаслаш) ва терапевтик аускультация ўтказиш тавсия этилади

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

Текширувлар рўйхати

Амбулатория шароитида амалга ошириладиган асосий (мажбурий) диагностик текширув:

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

Амбулатория шароитида амалга ошириладиган қўшимча диагностик текширувлар:

- умумий пешоб (сийдик) таҳлили;
- коагулограмма;
- қон гуруҳи ва резус фактор;
- биокимёвий қон таҳлили (умумий оқсил, альбумин, умумий билирубин, тўғри билирубин, креатинин, карбамид (мочевина), АЛаТ (аланинаминотрансфераза), АСаТ (аспартатаминотрансфераза), глюкоза, ЛДГ (лактатдегидрогеназа), С-реактив оқсил, ишқорли фосфотаза);
- Вирусли гепатитлар маркерларига ИФТ (иммунофермент таҳлил);
- ОИВга ИФТ;
- Герпес гуруҳи вирусларига ИФТ;
- ЭКГ;

- қорин бўшлиғи аъзолари УТТ (жигар, талоқ, ошқозон ости беши, ўт пуфағи, лимфатик толалар, буйраклар), аёлларда – кичик тос УТТ;
- кўкрак қафаси аъзолари рентгенографияси.

Ташҳис, прогностик омиллар ва беморнинг умумий ҳолатини аниқлаш учун стационар шароитда амалга ошириладиган лаборатор текширувлар:

- умумий қон таҳлили (суртмада лейкоформулани, тромбоцитларни ҳисоблаш);
- миелограмма;
- бласт ҳужайраларнинг цитокимёвий текшируви (МПО (миелопероксидаза), гликоген, альфа-НЭ, қора судан);
- оқим цитофлуориметрия услуби ёрдамида “ўткир лейкозлар учун иммунофенотиплаш панели”;
- стандарт цитогенетик текширув;
- FISH услуби ёрдамида текширув ва молекуляр-генетик текширув;
- HLA – типлаш;
- умумий пешоб (сийдик) таҳлили;
- қон гуруҳи ва резус фактор;
- коагулограмма;
- қон плазмасида антитромбин IIIни аниқлаш;
- қон плазмасида D – димерлар даражасини миқдорий аниқлаш;
- биокимёвий қон таҳлили (оқсил, альбумин, АЛаТ, АСаТ, билирубин, ишқорий фосфатаза, ГТПП (гамма-глутамилтранспептидаза), креатинин, карбамид (мочевина), сийдик кислотаси, электролитлар, ЛДГ, глюкоза, С-реактив оқсил, иммуноглобулин G, A, M);
- Реберг пробаси;
- вирусли гепатитга ИФТ;
- ОИВга ИФТ.

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

5С

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

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

5C

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

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

ФАБ (Франция-Америка-Британия бирлашган гуруҳи)га асосан, ЎЛЛнинг морфологик таснифи бўйича лимфобластлар ядро ўлчами, тузилиши, аралашмалар ва бошқа белгиларга кўра L1, L2 ва L3 гуруҳларга ажратилади. Ҳозирги кунда бласт ҳужайралардаги етилган В-фенотипли ва L3-морфологияли ўткир лейкоз ходжкин бўлмаган лимфомалар гуруҳига киради. Унинг диагностикаси ва даволаниши тегишли клиник тавсиялар асосида олиб борилиши шарт.

5C

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

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

5C

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

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

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

Ўсимта ҳужайралари устки қисмидаги иммуноглобулиннинг оғир ва/ёки енгил занжирларининг устки экспрессияси билан кечувчи ВЎ-ЎЛЛнинг камдан-кам учрайдиган ҳолатларида Беркитт лимфомаси/лейкозининг бошқа аломатлари мавжуд бўлмайди (ФАБ таснифи бўйича L3

морфологияси, МҮС генининг реаранжировкаси / қайта тартибга келиши, юқори тезликдаги пролиферация). Мазкур ҳолатларни расман BIV-иммуновариантга киритишади, лекин ЎЛЛнинг умумэтироф этилган даволаш механизмига қўшишади. Т-ЎЛЛ диагностикаси учун антигенлар панели албатта CD1a ва Т-ҳужайрали рецепторларни (TCR) ўз ичига олиши шарт.

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

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

Т-зиқли ЎЛЛ	
iCD3 ⁺ ва МРАЛ мезонларига мос келмаслик	
TI (Про-Т-ЎЛЛ)	CD2 ⁻ CD5 ⁻ CD1a ⁻ CD3 ⁻ TCR ⁻
TII (Пре-Т-ЎЛЛ)	CD1a ⁻ , CD2 ⁺ и/или CD5 ⁺ и/или CD8 ⁺
TIII (Кортикал Т-ЎЛЛ)	CD1a ⁺
TIV (Этилган Т-ЎЛЛ)	CD3 ⁺ , CD1a-TCR ^{+/-}

Изоҳ: i – маркернинг ички ҳужайра экспрессияси

5C

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

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

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

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

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

5C ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморлар ҳамда ЎЛЛ аниқланган барча беморларда дастлабки қабул пайтида ва ХТ (химиотерапия – кимёвий терапия) ўтказилиши вақтида оғир геморрагик/тромботик асоратларнинг ривожланиши эҳтимолини диагностика қилиш / аниқлаш учун коагулограмма (гемостаз тизимининг таҳминий таҳлили)ни ўтказиш тавсия этилади

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

5C ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморлар ҳамда ЎЛЛ аниқланган барча беморларда диагностика даврида ва терапия жараёнида МАТ шикастланиши юз берган – юз бермаганлигини аниқлаш, олдиндан хавф остидаги гуруҳларни белгилаш ва терапия тактикаларини танлаш учун орқа мия пункциясини амалга ошириш ҳамда кейинчалик орқа мия суюқлиги таркибида оқсил, глюкоза даражаларини текшириш, орқа мия суюқлигини микроскопда таҳлил қилиш, ҳисобловчи камерада ҳужайраларни ҳисоблаш (цитозни аниқлаш) ва орқа мия суюқлигидаги ҳужайраларнинг цитологик текширувини ўтказиш тавсия этилади

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

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

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

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

5C ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморлар ҳамда ЎЛЛ аниқланган барча беморларда дастлабки қабул пайтида ва ХТ (химиотерапия – кимёвий терапия) ўтказилиши вақтида касалликнинг тарқалишини аниқлаш ва беморнинг умумий ҳолатини, алоҳида аъзо ва тизимлар ҳолатини баҳолаш мақсадида биокимёвий умумтерапевтик (карбамид, креатинин, умумий оқсил, билирубин, глюкоза, ЛДГ, амилаза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), натрий, калий, кальций) қон таҳлилини ўтказиш тавсия қилинади

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

5C ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморлар ҳамда ЎЛЛ аниқланган барча беморларда қон компонентлари билан алмаштирувчи (ўрнини босувчи) терапияни ўтказиш учун АВ0 тизимига кўра қоннинг асосий гуруҳларини аниқлаш, Резус (резус-фактор) тизимининг D антигенини аниқлаш, С, с, Е, е, Сw, К, к антигенлари бўйича фенотипни аниқлаш ҳамда антиэритроцитар антитаначаларни аниқлаш тавсия этилади

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

Лаборатор текширувлар

5C ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморларда индукция босқичида (терапиянинг 15-кунда ва индукция тугашида) беморнинг касаллик бўйича (ремиссия, резистентлик) ҳолатини верификация қилиш ва келгуси терапиянинг тактикасини танлаш учун пункция ёрдамида суюк илигининг цитологик препаратини олиш ҳамда кейинчалик суюк илиги суртмасининг цитологик таҳлилини (миелограмма) ўтказиш тавсия этилади

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

5C ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморлардан индукция терапиясининг 8-кунда касалликнинг терапияга нисбатан илк жавоби (периферик қондаги бласт ҳужайраларининг камайиши/ўзгармаслиги)ни баҳолаш ва келгуси терапия тактикасини танлаш учун батафсил умумий (клиник) қон таҳлили (лейкоцитар формула – лейкоцитларнинг мажбурий дифференциация бўйича ҳисобланиши билан биргаликда) олиниши тавсия этилади

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

5C Ph-мусбат ЎЛЛ аниқланган барча 18 ёшгача бўлган беморларда келгуси терапиянинг тактикасини танлаш ва унинг самарадорлигини назорат қилиш учун (терапиянинг ҳар

босқичи бошланишидан аввал ва мустаҳкамловчи терапия босқичи даврида 3 ойда бир марта ва унинг тугашидан сўнг) мРНК BCR-ABLp210 (миқдорий) экспрессияни аниқлаш ва мРНК BCR-ABLp190 (миқдорий) динамик ҳолатдаги экспрессияни аниқлаш тавсия этилади

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

КМҚ мониторинги

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

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

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

2B

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

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

қилишда КМҚ мониторинги учун бир хил услубдан фойдаланиш ва битта лабораторияда тадқиқотларни олиб бориш лозим. КМҚ таҳлили суяк илигининг намуналарида олиб борилади.

2B КМҚ мониторинги (гемобластозларда КМҚ маркерларини аниқлаш учун биологик материални иммунофенотиплаш) терапия тактикасини белгилаш ва унинг самарадорлигини назорат қилиш мақсадида КМҚ ўлчамига қараб беморларни стратификациялашни кўзда тутувчи баённомалар асосида даволанувчи ЎЛЛ билан касалланган 18 ёшга тўлмаган беморларда ўтказилиши тавсия этилади

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

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

Инструментал текширувлар

- Қорин бўшлиғи ва талоқ (қоражигар) соҳасида УТТ: жигар ва талоқ ўлчамининг катталишиши.
- Периферик ва ички қорин лимфа тугунлари УТТ – лимфа тугунлари ўлчамининг катталашиши ва улар тузилишининг ўзгариши.
- Кўкрак соҳаси компьютер томографияси (КТ): ўпка тўқимасининг инфильтратив ўзгариши, кўкракички лимфа тугунлари ўлчамининг катталашиши, умуртқа билан кўкрак қафаси оралиғи аъзолари ҳажмининг кенгайиши.
- ЭКГ: юрак мускулида импульслар ўтказилишининг бузилиши.
- ЭхоКГ: юрак етишмовчилигининг аломати (ҳайдаш фракцияси)

5C ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморлар ҳамда ЎЛЛ аниқланган барча беморларда диагностика даврида умуртқа билан кўкрак қафаси оралиғи аъзолари шикастланиши юз берган –юз бермаганлигини аниқлаш ҳамда терапиянинг тактикасини танлаш учун кўкрак қафаси аъзоларининг олд ва ўнг ёнидаги проекцияларидан мўлжалланган рентгенографияни амалга ошириш тавсия этилади

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

5C ЎЛЛ билан касалланган 18 ёшга тўлмаган беморларда, рентгенография натижаларига кўра, умуртқа билан кўкрак қафаси оралиғи аъзоларининг олд томонида ўсимта массаси аниқланганда, ўсимта билан шикастланишнинг аниқ ўлчамини баҳолаш ва кейинчалик индукция терапияси тугаши билан ўсимтанинг қолдиқ ўлчамини қайта текшириш ҳамда терапиянинг тактикасини ишлаб чиқиш учун кўкрак қафаси аъзолари компьютер томографиясини ҳам амалга ошириш тавсия этилади

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

5C ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморлар ҳамда ЎЛЛ аниқланган барча беморларда диагностика даврида касалликнинг тарқалишини аниқлаш, беморнинг, хусусан алоҳида аъзо ва тизимларнинг ҳолатини баҳолаш учун қорин бўшлиғи аъзолари (комплекс равишда), қоринорқа соҳаси ва кичик тос аъзолари (комплекс равишда)да ультратовушли текширув (УТТ)ни амалга ошириш тавсия этилади

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

5C ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморлар ҳамда ЎЛЛ аниқланган барча беморларда тухумдонлар биопсияси тавсия қилинмайди

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

5C ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморлар ҳамда ЎЛЛ аниқланган барча беморларда диагностика даврида МАТ дастлабки шикастланиши мавжуд / мавжуд эмаслигини аниқлаш мақсадида бош мия КТ ёки бош мия МРТни амалга ошириш тавсия этилади

5C ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморлар ҳамда ЎЛЛ аниқланган барча беморларда диагностика даврида ва даволаниш жараёнида ҳамроҳ патология бор-йўқлигини ҳамда эҳтимолий кардиологий асоратларни аниқлаш учун электрокардиограммани ўтказиш, шунингдек, электрокардиографик маълумотлар ва эхокардиография (Эхо-КГ) натижаларини кўриб чиқиш, тавсифлаш ва уларни талқин қилиш тавсия этилади

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

Қўшимча диагностик текшурлар

Топ мутахассислар консультацияси учун кўрсатмалар:

- рентгенэндоваскуляр диагностика и даволаш шифокори – периферик кириш йўлидан марказий вена катетерини ўрнатиш (PICC);
- гепатолог – вирусли гепатит диагностикаси ва даволаниши пайтида;
- гинеколог – ҳомиладорлик, метроррагия, меноррагия, бирлашган орал контрацептивларни тайинлашда консультация;
- дерматовенеролог– тери синдроми;

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

5C

ЎЛЛга шубҳа қилинаётган 18 ёшгача бўлган барча беморлар ҳамда ЎЛЛ аниқланган барча беморларда диагностика даврида касалликнинг тарқалишини аниқлаш ва терапиянинг тактикасини танлаб олиш учун дастлабки шифокор-невролог қабули (кўриги, консультацияси), дастлабки шифокор-офтальмолог қабули (кўриги, консультацияси) тавсия этилади

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

5C

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

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

Проведение ТГСК показано всем больным высокого риска в 1-й ремиссии при условии обнаружения родственного полностью совместимого донора. Пациентам, не достигшим ремиссии

после проведения индукционной терапии, облигатно показана аллогенная ТГСК любого типа (в зависимости от доступности доноров и от технических возможностей). Поэтому всем пациентам HLA-типирование и инициация поиска донора должны проводиться сразу после стратификации пациентов в группу высокого риска.

Тез тиббий ёрдам босқичида ўтказиладиган диагностик чора-тадбирлар:

- шикоятлар ва касаллик анамнезини йиғиш;
- физикал текширув (нафас олиш тезлиги, юрак уриш тезлигини аниқлаш, тери устки қатламини баҳолаш, жигар, талоқ, периферик лимфа тугунларининг ўлчамини белгилаш).

Диагностик мезонлар

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

Қиёсий ташхис

Дифференциал ташхис қўйидаги ҳолларда қўлланилиши мумкин:

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

Даволаш

Болаларда ЎЛЛни даволаш мақсад ва усуллари:

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

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

2B ЎЛЛ билан касалланган барча 18 ёшга тўлмаган беморларни даволашни сезиларли самарадорликка эга терапевтик баённомалар асосида комбинацияланган (бирлашган) цитостатик даволаш ёрдамида олиб бориш қатъий равишда тавсия этилади

2B Москва–Берлин гуруҳи баённомалари (ALL-MB-2008 ёки ALL-MB-2015)

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

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

ЎЛЛни замонавий даволаш бир қанча асосий фазалардан иборат: 4-6 ҳафта мобайнида юборилувчи 4 ва ундан кўпроқ агент ёрдамида ремиссия индукцияси, ремиссия консолидацияси («бирлашуви») ва асосан 2-3 йил давомидида антиметаболитлар билан мустаҳкамловчи (ушлаб турувчи) терапия.

ЎЛЛни даволаш фазалари ва қўлланилувчи кимёвий препаратлар

Терапия фазаси	Кимёвий препаратлар тўплами
Индукцион терапия	Преднизолон, ёки дексаметазон, винкристин, даунорубицин, L-аспарагиназа/PEG-аспарагиназа
Бирлаштириш терапияси	Циклофосфамид, цитарабин, меркаптопурин. Меркаптопурин, метотрексат, L-спарагиназа/PEG-аспарагиназа
Реиндукцион терапия	Дексаметазон, L-аспарагиназа, доксорубицин, винкристин, цитарабин, циклофосфамид

Мустаҳкамловчи терапия	Меркаптопурин, метотрексат
------------------------	----------------------------

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

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

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

1A ЎЛЛ билан касалланган барча 18 ёшга тўлмаган беморларда нейрорлейкемияни олдини олиш ва даволашга қаратилган компонентларни албатта қўллаш тавсия этилади

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

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

Алоҳида терапевтик гуруҳни одатда индукция терапиясига ёмон жавоб қайтарилиши ва рецидивларнинг юқори тезлиги билан боғлиқ бўлган ёмон прогноз билан ажралиб турувчи Ph-мусбат ЎЛЛ (t(9;22) ёки BCR/ABLга эга) билан касалланган беморлар ташкил этади. Яқин вақтгача бундай беморлар учун, агар ремиссияга эришилган бўлса, юқори дозаларда амалга оширилувчи интенсив кимёвий терапия, кейинчалик эса ГТХТни ўтказиш стандарт терапия ҳисобланар эди. Энди эса, ҳозирги кунда ўтказилган ТКИнинг кимёвий терапия фонида қўлланилишининг юқори самарадорлигини қайд этувчи халқаро тадқиқотлар натижаларини инобатга олган ҳолда, ушбу гуруҳдаги беморлар индукция терапиясининг 15-кунда ҳар куни 300 мг/м² дозада иматинибни қабул қилишлари тавсия этилади. ГТХТни энди биринчи ремиссиядаги беморларда қўллаш умуман тавсия этилмайди, лекин касаллик рецидиви ривожланганда ва рефрактер (таъсир қилмайдиган) беморлар учун терапевтик опция сифатида сақланиб қолган. Рефрактерлик пайтида иматиниб дозасини иккига кўпайтириш мумкин (600 мг/м²/сут). Агар бемор организми доза кўпайганига ҳам жавоб қайтармаса, 2-авлод ТКИ терапияси (дазатиниб, нилотиниб)га ўтиш тавсия қилинади. Бундан ташқари, ремиссияга эришилганига қарамасдан, иматинибни организм қабул қилмаслиги ва ABL1 генида мутациялар борлиги ҳам, 2-авлод ТКИ терапияси (дазатиниб)га ўтиш учун ҳам асос бўлади.

Терапиянинг биринчи босқичида дазатинибни МАТнинг дастлабки шикастланиши мавжуд бўлган тақдирда қўллаш тавсия этилади, чунки у марказий асаб тизимига осон ўтувчи ягона ТКИ ҳисобланади.

Бугунги кунга келиб, ТКИ терапиясининг давомийлиги бўйича стандарт тавсиялар йўқ. Аммо, мавжуд маълумотлар бизга кимётерапия тугаганидан кейин камида 3 йил давомида Ph-мусбат ЎЛЛ бўлган беморларда ТКИ монотерапиясини давом эттиришни тавсия қилиш имконини беради.

2A

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

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

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

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

1A ЎЛЛ билан касалланган 18 ёшгача бўлган барча беморларда антиметаболитлар билан ушлаб турувчи (мустваҳкамловчи) терапияни албатта ўтказиш тавсия этилади

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

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

3A Индукция терапиясидан кейин ремиссияга эриша олмаган (юқори хавф гуруҳига мансуб) ЎЛЛ билан касалланган барча 18 ёшга тўлмаган беморларда интенсив юқори дозаларда ПКТ (поликимёвий терапия) ўтказиш тавсия этилади

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

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

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

5C ЎЛЛ билан касалланган 18 ёшгача бўлган юқори хавф гуруҳидаги беморларда, агар стандарт юқори дозали кимёвий терапия дозаларига нисбатан рефрактерлик (организм сезмаслиги) кузатилса, юқори дозали КТнинг блоклари билан антинуклеозидлар гуруҳига мансуб препаратлар – клофарабин/неларабинли 2- терапияни қўллаш тавси этилади

Мазкур беморлар гуруҳига аллоген ГТХТни ўтказиш орқали терапияни кейинчалик кучайтириш талаб этилади. ГТХТнинг муваффақиятли амалга оширилиши шarti – трансплантациядан аввал

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

2С

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

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

Сўнги вақтларда ЎЛЛни даволашда иммунотерапевтик усулларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Шундай усуллардан бири эффектор Т-ҳужайраларни ўсимтага қарши ҳаракатга келтирувчи биспецифик антитаналар (BiTE АТ)ни қўллашдир. Шундай BiTE АТлардан бири блинатумомаб – BiTE АТ анти-CD19/CD3 ҳисобланади. Ушбу бир занжирли АТнинг бир томони лейкомик ҳужайраларда экспрессияланувчи CD19-антигени билан бирлашади, бошқа томони эса – беморнинг ўзининг Т-лимфоцитлари CD3-антигени билан бирлашади. Шундай қилиб, блинатумомаб қўзғатилмаган Т-ҳужайраларни ҳаракатга келтириб, уларни В-лимфобластларининг CD19+га қарши тўғридан-тўғри цитотоксикликка мажбур қилади. Болалардаги ЎЛЛнинг энг кўп учрайдиган варианты В-ҳужайралар ўтмишдошлари ўсимтаси ҳисобланади. Фарқланишнинг тўхтаб қолиши В-ҳужайраларнинг ҳар қандай ривожланиш босқичида содир бўлиши мумкин. Бироқ, етилишнинг ҳам дастлабки, ҳам кейинги босқичларида улар CD19ни экспрессия қилиб, блинатумомаб учун нишон бўлади. ВЎ-ЎЛЛ билан касалланган КМҚ-нинг юқори даражаси қайд этилган беморларга юқори дозаларда КТ ўтказилгандан сўнг КМҚ-манфий ремиссияга эришиш мақсадида блинатумомабни қўллаш, кейин эса ГТХТ ўтказиш тавсия этилади. Блинатумомаб 45 кг вазнгача бўлган болаларга 24 соат давомида узлуксиз инфузия

сифатида 8- кунгача 5 мкг/м²/сут дозада, кейин эса 28- кунгача 15 мкг/м²/сут дозаларда қабул қилинади. Вазни 45 кгдан ошиқ болаларга эса – мос равишда 9 мкг/сут ва 28 мкг/сут.

Ҳамроҳ терапия

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

5C Интенсив терапия даврида ЎЛЛ билан касалланган барча 18 ёшгача бўлган беморларда марказий вена катетерини ўрнатиш тавсия этилади

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

5C ЎЛЛ билан касалланган барча 18 ёшга тўлмаган беморларда терапиянинг илк кунларида (хафталарида) ўсимта лизиси синдроми (ЎЛС)ни олдини олишга қаратилган терапевтик чора-тадбирларни аниқ ўтказиш тавсия этилади

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

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

5C Кимётерапия олаётган ЎЛЛ билан касалланган барча 18 ёшгача бўлган беморларда бутун даволаниш мобайнида ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] билан пневмоцистик пневмонияни универсал профилактикаси (олдини олиш) тавсия этилади

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

5C ЎЛЛ билан касалланган барча 18 ёшгача бўлган беморларда безгак ёки бошқа инфекция белгилари майдо бўлганда, кечиктирмай дарҳол эмпирик антибактериал терапияни бошлаш тавсия этилади

Нейтропения (нейтрофиллар < 500/мкл) билан оғриган беморда безгак деб базавий тана ҳароратининг бир марталик > 38,5°Cга кўтарилиши ёки кўп марталик (суткасига 3-4 марта) 38°Cгача кўтарилишига айтилади. Инфекцияси бор беморлар вафот этиши хавфи юқорилигини инobatга олган ҳолда, нейтропения билан касалланган бемордаги миелосупрессив ПКТ мобайнида ривожланган безгак инфекция борлигидан далолат бериб, дарҳол эмпирик антибактериал терапияни бошлашни ҳамда инфекция характерини аниқлаш мақсадида аниқ текширувни амалга оширишни талаб қилади. Антибиотикларнинг бошланғич комбинациясини танлашда мазкур клиникадаги бошқа беморларда кўп мартаба ўтказилган бактериологик натижаларини ҳам ҳисобга олиш зарур: жорий нейтропения давомийлиги, аввал ўтказиладиган КТ, беморнинг инфекцион анамнези, аввал қабул қилинган антибиотиклар курслари ва уларнинг самарадорлиги, клиник симптоматика мавжудлиги.

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

5C ЎЛЛ билан касалланган 18 ёшдан кичик бўлган беморларда ҳам итраконазолни ёки вориконазолни, ҳам винкристинни бир вақтнинг ўзида қабул қилиш токсикликнинг кескин ошиши туфайли тавсия этилмайди

5C ЎЛЛ билан касалланган 18 ёшгача бўлган беморларда гранулоцитар ва колониялар вужудга келишини қўзғатувчи фактор (Г-КСФ)ни фақатгина оғир, ҳаётга хавф туғдирувчи инфекциялар ривожлангандагина қўллаш тавсия этилади

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

5C Барча ЎЛЛ билан касалланган 18 ёшга тўлмаган беморларда гемоглобин миқдори 70 г/л-дан тушиб кетса, эритромаасса трансфузияси тавсия этилади

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

5C

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

Тромбоцитлар трансфузияси дастурий даволаниш пайтида ҳеч қандай ёмон асоратлар бўлмаса тромбоцитлар даражаси 15 000 – 20 000/мм³ дан тушиб кетганда амалга оширилади. Қўйиладиган тромбоцитлар миқдори 10 кг вазнга 1 дозани ташкил қилади (1,5 м 2 тана сирт майдонига 4-6 доза), бунда тромбомассанинг 1 дозасида 0,5–0,7×10¹¹ миқдорда тромбоцитлар бўлиши лозим. Инвазив манипуляциялар ўтказиш зарурати туғилганда, тромбомасса фақатгина тромбоцитлар 40 000 – 50 000 минг/мклдан тушиб кетганда қўйилади. Ҳозирги кунда қоида бўйича аферез йўли билан махсус сепаратор-ускуналар ёрдамида битта донордан олинган тромбоцитларни қўллаш керак.

Бошқа терапевтик чоралар

5C

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

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

5C

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

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

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

Номедикаментоз даво

- Тартиб ва парҳез бемор ҳолатининг оғирлигига боғлиқ.
- Тартиб – ётоқ.
- Парҳез – Стол №11, стол №1Б, стол №5П (оқсилга бой аччиқ, ёғли, қовурилган овқатлар ман этилади).

- изоляция қилинган (бокс) палаталардаги беморлар: Талаблар: ламинар ҳаво оқими; юқумли касалларни манфий босимга эга палаталарга изоляция қилиш; шахсий гигиена ва қўлларни тўғри тозалаш (“ЖССТнинг тиббий-санитария ёрдамда қўллар гигиенаси бўйича қўлланмаси”га асосан, Женева, 2006 г.);
- агранулоцитозда оғиз бўшлиғини поролон чўткалар билан тозалаш, антисептик билан чайиш;
- Парҳез: кам бактериал овқатлар, кўп овқатланиш – ёш бўйича нормага нисбатан оқсил миқдорининг бир ярим бараварини ташкил этувчи, витамин ва минералларга бой юқори калорияли парҳез. 1 Турли хил овқатланиш бузилиши бўлган болалар учун овқатга ҳар хил шифобахш аралашмаларни қўшиш.
- Марказий вена катетерини (тефлондан) ўрнатиш орқали вена йўлини таъминлаш. Катетерни чизиқ бўйлаб ўзгартириш тақиқланади. Полиэтилендан бўлган катетерларни юқори тромбогенлик ва инфекция ривожланиши хавфи борлиги сабабли қўллаш тақиқланади. Марказий катетерни фақат ўқимишли тиббиёт ходими кузатиб тура олади ва парваришлайди

Жарроҳлик даво

Ўткир жарроҳлик патологияси ривожланганда ҳаёт учун зарур кўрсатмаларга асосан ўтказилади.

Диспансер кузатув

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

5С

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

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

Беморни кейинги босқичларда олиб бориш

Лаборатория ва инструментал тадқиқотлар ҳамда мутахассис кўрикларининг даврийлиги:

- Умумий клиник қон таҳлили (лейкоцитар формулани ҳисоблаш мажбурий) мустаҳкамлаш терапияси тугагунига қадар ҳафтада бир марта олинади. Мустаҳкамлаш терапияси тугаганидан сўнг эса – ойда бир марта.
- Ташхислаш пайтида аниқланган барча позицияларни мужассам қилган биокимёвий қон таҳлили мустаҳкамлаш терапияси тугагунига қадар – 3 ойда бир марта, мустаҳкамлаш терапияси тугаганидан сўнг эса – 6 ойда бир марта олинади.
- Суюк илиги пункцияси ва люмбал пункция фақат касалликнинг рецидив ривожланишига гумон қилингандагина амалга оширилади.
- Қорин бўшлиғи, кичик тос аъзолари ва қорин орқа ҳудуди УТТси мустаҳкамлаш терапияси тугагунига қадар 3 ойда бир марта амалга оширилади. Мустаҳкамлаш терапияси тугаганидан сўнг эса – 6 ойда бир марта.

- Даволаган гематолог мустаҳкамлаш терапияси бошланганидан сўнг ва беморни яшаш жойи бўйича педиатр (гематолог)га топширганидан сўнг, беморни мустаҳкамлаш терапияси тугагунига қадар 3 ойда 1 марта кўриқдан ўтказди. Мустаҳкамлаш терапияси тугаганидан сўнг эса ҳамда касаллик рецидиви ривожланиши гумон қилинганда – 6 ойда бир марта.
- Бемор яшаш жойи бўйича педиатр (гематолог)га топширилганда, бир-бирига яқин фанлар мутахассисларининг режавий текширувига заррат йўқ. Агар беморнинг қайсидир аъзолар тизимида терапия жараёнида вужудга келган ва ёндош мутахассислар аралашувини талаб қилувчи патология мавжуд бўлса, назорат текширувлари даврийлиги ўша ўхшаш фан мутахассисининг ўзи томонидан индивидуал тарзда ўрнатилади ва белгиланади.

ЎЛЛ билан касалланган беморларни эмлаш/вакцинация қилиш:

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

Ташкиллаштирилган коллективда бўлиш имконияти:

- Интенсив терапия ўтказилиши давомида тавсия этилмайди.
- Мустаҳкамлаш терапияси ўтказилиш даврида эпидемиологик ҳолат ва беморнинг клиник-лаборатор ҳолатидан келиб чиқиб чекланган.
- Мустаҳкамлаш терапияси тугаганидан сўнг чекланмаган.

Спорт ва оғир ишлар билан шуғулланиш имконияти:

- Интенсив терапия вақтида жисмоний зўриқишларга йўл қўймаган маъқул.
- Мустаҳкамлаш терапияси даврида беморнинг клиник-лаборатор ҳолатидан келиб чиқиб чекланган.
- Мустаҳкамлаш терапияси тугаганидан сўнг даволаниш вақтида таянч-ҳаракатланиш тизими патологияси ёки оғир ҳамроҳ касалликлар ривожланган тақдирда чекланади. Агар бундай патология ва ҳамроҳ касалликлар мавжуд бўлмаса, чекланмайди.

Тиббий реабилитация

5C ЎЛЛ билан касалланган барча 18 ёшга тўлмаган беморларда комплекс реабилитация ўтказиш тавсия этилади

Реабилитация бола касаллигининг биринчи кундан бошлаб ўша даврнинг ўзига хос хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда амалга оширилиши керак. Госпитализация босқичининг вазифалари биргалиқда касаллик ва асоратларни аниқлаш, асосий касалликни даволаш, ҳар томонлама тиббий ва психологик реабилитация қилиш ва ўзига хос терапия асоратларининг олдини олишдан иборат. Бемор бола психологик ҳолатининг ўзига хос хусусиятлари, соғлом тенгдошлари билан мулоқотнинг йўқлиги, педагогик эътиборсизлик, бола-ота-она муносабатларининг гипер ҳимояланишга нисбатан деформацияси, алоқа функцияларининг бузилишидан келиб чиққан ҳолда, психологик ва педагогик реабилитация бу босқичда комплекс реабилитациянинг энг муҳим компоненти ҳисобланади. Мазкур босқичда реабилитациянинг якуний мақсадига эришиш учун касаллик ва ҳаракатиш фаоллиги чекланиши туфайли боланинг ўсиши ва ривожланишидаги бузилишларнинг олдини олиш, ҳаракатланишдаги бузилишларнинг

олдини олиш каби жуда муҳим бўлган вазифалар ҳам ҳал қилинади. Мустаҳкамлаш терапиясини бошлашдан олдин бемор тўлиқ ремиссияга эриша олса, яшаш жойи бўйича педиатр (гематолог)га юборилади. Беморга яшаш жойида ёрдамчи терапия кўрсатилади. Яшаш жойидаги педиатр (гематолог) аввал даволаган муассаса мутахассислари томонидан берилган тавсияларга амал қилади. Ушбу босқичда тиббий, жисмоний ва руҳий реабилитация ўтказилади, беморнинг аъзо тизимлари функционал ҳолати тикланади, шунингдек, бемор амбулатория режими шароитларига мослашади, унинг психологик ҳолатини/ ишлаш қобилияти тикланади, ўрганилади. Диспансер кузатуви туман педиатрлари ва гематологлари томонидан бошқа мутахассислар билан яқин алоқада олиб борилади (кўрсатмалар бўйича). Комплекс реабилитация диспансер кузатувининг ажралмас компоненти ҳисобланиб, бунга психопрофилактика, терапиянинг узоқ муддатли таъсири/ асоратларини ва ҳамроҳ касалликларни аниқлаш, дори-дармонли, психологик, жисмоний реабилитация, ўқитиш, касбга йўналтириш, оилавий маслаҳат каби ижтимоий ва ҳуқуқий реабилитация киради.

Тиббий ёрдам кўрсатилишини ташкиллаштириш

Бирламчи тиббий-санитария ёрдамга қон, қон ишлаб чиқарувчи аъзолар касалликларини, лимфоид, қон ишлаб чиқарувчи ва уларга яқин толалардаги хавфли ўсимталарни олдини олиш, ташхислаш, даволаш, тиббий реабилитация қилиш ва соғлом турмуш тарзини ташкил этиш киради. Беморда ЎЛЛ борлиги шубҳа қилинганда, маҳаллий шифокор-педиатр, умумий амалиёт шифокори (оилавий шифокор) ёки бошқа мутахассис шифокорлар қонунда белгиланган муддат ичида бирламчи тиббий-санитария ёрдамни кўрсатиш мақсадида беморни консултация (маслаҳат) учун ташхисни аниқ белгилаш мақсадида махсус манипуляциялар (суяк илиги пункцияси, суяк илиги трепанобиопсияси) ёрдамида асосий ташхислашишлари амалга оширилувчи махсус тиббий муассаса (гематологик кабинет, гематологиянинг клиник-диагностик бўлими)га юборадилар.

Ташхислаш (диагностика) тадқиқотларини ўтказишнинг имкони йўқ бўлган тақдирда, бемор юқори технологик, малакали тиббий ёрдам кўрсатувчи ва гематологик касалликларни аниқ ташхисловчи бошқа тиббий муассасага йўлланади. Малакали, шу жумладан, юқори технологик тиббий ёрдам шифокор-гематологлар ва бошқа мутахассис шифокорлар томонидан доимий қолиб даволанишни кўзда тутувчи стационар шароитда кўрсатилиб, унга махсус услублар ва мураккаб уникал тиббий технологияларни талаб қилувчи касаллик ва ҳолатларни олдини олиш, ташхислаш, ва даволаш, шунингдек, зарур моддий-техникавий базага, юқори малакали мутахассисларга ва тиббий фаолиятни олиб бориш учун лицензияга эга тиббий муассасалар томонидан амалга оширилувчи тиббий реабилитация киради.

ЎЛЛ билан касалланган беморларга тиббий ёрдам кўрсатишнинг мазкур босқичида, текширув ва даволаш тактикаси, ҳамда госпитализация зарурати шифокор-гематологлар томонидан (зарур бўлса, қўшимча бошқа мутахассис шифокорлар томонидан ҳам) белгиланади. Шифокорлар консилиуми (кенгаши) қарори тегишли баённомада қайд этилиб, унинг барча қатнашчилари томонидан имзо билан тасдиқланиб, беморнинг тиббий ҳужжатларига киритилади.

Тез тиббий ёрдам кўрсатиш вақтида ЎЛЛ шубҳа қилинганда ёки аниқланганда, махсус ўсимтага қарши даволаш услубларини қўллаш зарурати ва бемор билан ишлаш тактикасини аниқлаш мақсадида беморни гематологик/онкологик касалликларда тиббий ёрдам кўрсатувчи махсус тиббий муассасаларга юборилади.

Стационар шароитида (режа асосида) госпитализация қилиш учун кўрсатмалар:

- Илк маротаба диагностик босқичини амалга ошириш учун қонда хавфли касаллик гумон қилинганда

- Терапиянинг кейинги босқичини (мустаҳкамловчи терапиядан ташқари) амалга оширишга зарурат туғилганда

Показания для госпитализации в стационар (экстренно):

- Первично при подозрении на злокачественное заболевание крови для проведения первичного лечения
- Любое ухудшение состояния пациента, развитие осложнений, требующих проведения экстренной терапии в условиях стационара
- Подозрение на рецидив заболевания/развитие второй опухоли

Показания к выписке пациента из медицинской организации

- Окончание этапа терапии при условии отсутствия инфекционных и токсических осложнений, системных нарушений, требующих терапии в условиях стационара
- Окончание интенсивной терапии при сохранении клинико–гематологической ремиссии
- В случае признания пациента инкурабельным, для дальнейшего оказания паллиативной медицинской помощи в медицинской организации по месту жительства.

Тиббий ёрдам сифатини баҳолаш мезонлари

Ремиссия мезонлари:

Периферик қон

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

Суяк илиги

- ҳужайрали суяк илиги 5% дан кам бластлар;
- экстрамедулляр ўчоқлар йўқлиги.

Нейролейкоз

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

Рефрактерлик:

- индукциянинг 1 фазасидан сўнг ремиссия йўқлиги

Прогрессия:

- Камида 25% циркуляция бластларининг ёки суяк илигидаги бластларнинг кўпайиши ёки экстрамедулляр ўчоқлар/маконларнинг пайдо бўлиши
- Суяк илиги рецидиви – Аввал тасдиқланган суяк илиги рецидиви мавжуд бўлган беморда навбатдаги суяк или текширувида 5% кўпроқ бластларнинг аниқланиши;
- Нейрорецидив – Цитоз ва бош суяги ичидаги ҳажмли ўсимталардан қатъи назар орқа мия суюқлигида гистологик тасдиқ билан бластлар аниқланиши. Агар мазкур ўзмаларни биопсия қилиш имкони бўлмаса, позитрон-эмиссион томография (ПЭТ) / компьютер томографияси ўтказилиши мумкин.
- Тестикуляр рецидив ташхиси пальпацияда зижлашган мойкнинг бир ёки икки томонлама катталашиши асосида қўйилади.

- Бошқа экстрамедулляр рецидивлар – тери, орбиталар, умуртқа ва кўкрак қафаси орасидаги шикастланишлар, лимфа тугунлардаги ҳамда бомодсимон безлардаги шикастланишлар ва бошқалар гистологик ва иммуногистокимёвий усул билан аниқланади.

№	Тиббий ёрдам сифатини баҳолаш мезонлари	Бажарилди
1.	18 ёшгача бўлган ва ЎЛЛ билан касалланган (дея гумон қилинган) беморларда дастлабки қабул пайтида, индукция терапиясининг 8 кунда ва кейин кимёвий терапия ўтказиши пайтида умумий (клиник) қон таҳлили олиниб, лейкоцитлар (лейкоцитар формула) дифференциал миқдори ҳисобланди.	Ҳа/Йўқ
2.	18 ёшгача бўлган ва ЎЛЛ билан касалланган (дея гумон қилинган) беморларда индукция даврида (терапиянинг 15-кунда ва индукция тугашига) пункция орқали суюк илигидан цитологик препарат олиниб, суюк илиги суртмаси цитологик текшируви (миелограмма) ўтказилди	Ҳа/Йўқ
3.	18 ёшга тўлмаган ЎЛЛга шубҳа қилинган беморда суюк илиги препарати цитокимёвий текшируви ўтказилди	Ҳа/Йўқ
4.	18 ёшга тўлмаган ЎЛЛга шубҳа қилинган беморда суюк илигидаги гемопозетик ўтмишдош ҳужайраларнинг иммунофенотипланиши ўтказилди	Ҳа/Йўқ
5.	18 ёшга тўлмаган ЎЛЛга шубҳа қилинган беморда суюк илиги аспириати бир жуфт хромосомасида цитогенетик текширув (кариотип) ва молекуляр-генетик текширув (FISH-услуги) ўтказилди	Ҳа/Йўқ
6.	18 ёшга тўлмаган ЎЛЛ билан касалланган (дея шубҳа қилинган) беморда диагностика даврида ва терапия жараёнида орқа мия пункцияси амалга оширилиб, орқа мия суюқлиги таркибидаги оқсил ва глюкоза даражалари текширилди, орқа мия суюқлиги микроскопода кузатилди. Шунингдек, ҳисоб камерасида ҳужайралар ҳисобланиб (цитоз аниқланиши), орқа мия суюқлигидаги ҳужайраларнинг цитологик текшируви ўтказилди.	Ҳа/Йўқ
7.	ЎЛЛ аниқланган 18 ёшгача бўлган беморни қуйидаги терапевтик баённомалардан бири, Москва –Берлин гуруҳи баённомалари (ALL-MB-2008 ёки ALL-MB-2015) ёки BFM гуруҳи баённомалари (ALL-BFM-95 ёки ALL-BFM-2000) бўйича даволашга кўрсатма берилди.	Ҳа/Йўқ
8.	18 ёшга тўлмаган, ЎЛЛ аниқланган беморда нейролейкемияни олдини олиш ва даволаш ишлари амалга оширилди.	Ҳа/Йўқ
9.	18 ёшга тўлмаган, ЎЛЛ аниқланган беморда антиметаболитлар ёрдамида мустаҳкамлаш терапиясини ўтказишга кўрсатма берилди.	Ҳа/Йўқ
10.	Rh+ЎЛЛ аниқланган 18 ёшга тўлмаган беморда (филадельфия хромосомали ЎЛЛ – t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1) стандарт терапияга ТКИ ҳам қўшилди	Ҳа/Йўқ
11.	ЎЛЛ аниқланган 18 ёшга тўлмаган беморларда интенсив терапия даврида марказий вена катетери ўрнатилди	Ҳа/Йўқ
12.	ЎЛЛ ташхиси қўйилган 18 ёшгача бўлган беморда терапиянинг биринчи кунларида (ҳафталарида) ЎЛСни олдини олишга қаратилган чора-тадбирлар амалга оширилди	Ҳа/Йўқ

Иловалар

Клиник баённомани ишлаб чиқиш методологияси

Далилларнинг ишончлилик даражасини баҳолаш шкаласи (диагностик аралашувлар учун)

Далилларнинг ишончлилик 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 ишончлилик даражасини баҳолаш шкаласи (профилактик, даволаш, реабилитацион аралашувлар учун)

Далилларнинг ишончлилик 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 серияси тавсифи, “ҳолат-назорат” тадқиқоти
5	Муолажанинг таъсир механизми асослари (клиника олди тадқиқотлар) ёки экспертлар хулосаси

Тавсияларнинг ишончлилик даражасини баҳолаш шкаласи

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси	
A	Кучли тавсия (барча кўриб чиқилган самарадорлик мезонлари (натижалар) муҳим ўринни эгаллайди, барча тадқиқотларнинг методологик сифати юқори ёки қониқарли ва қизиқтираётган натижалар бўйича хулосалари келишилган)
B	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)
C	Кучсиз тавсия (сифатли далиллар келтирилмаган (кўриб чиқилган самарадорлик мезонлари (натижалар) муҳим ўринни эгалламайди, барча тадқиқотларнинг методологик сифати паст ва қизиқтираётган натижалар бўйича хулосалари келишилмаган)

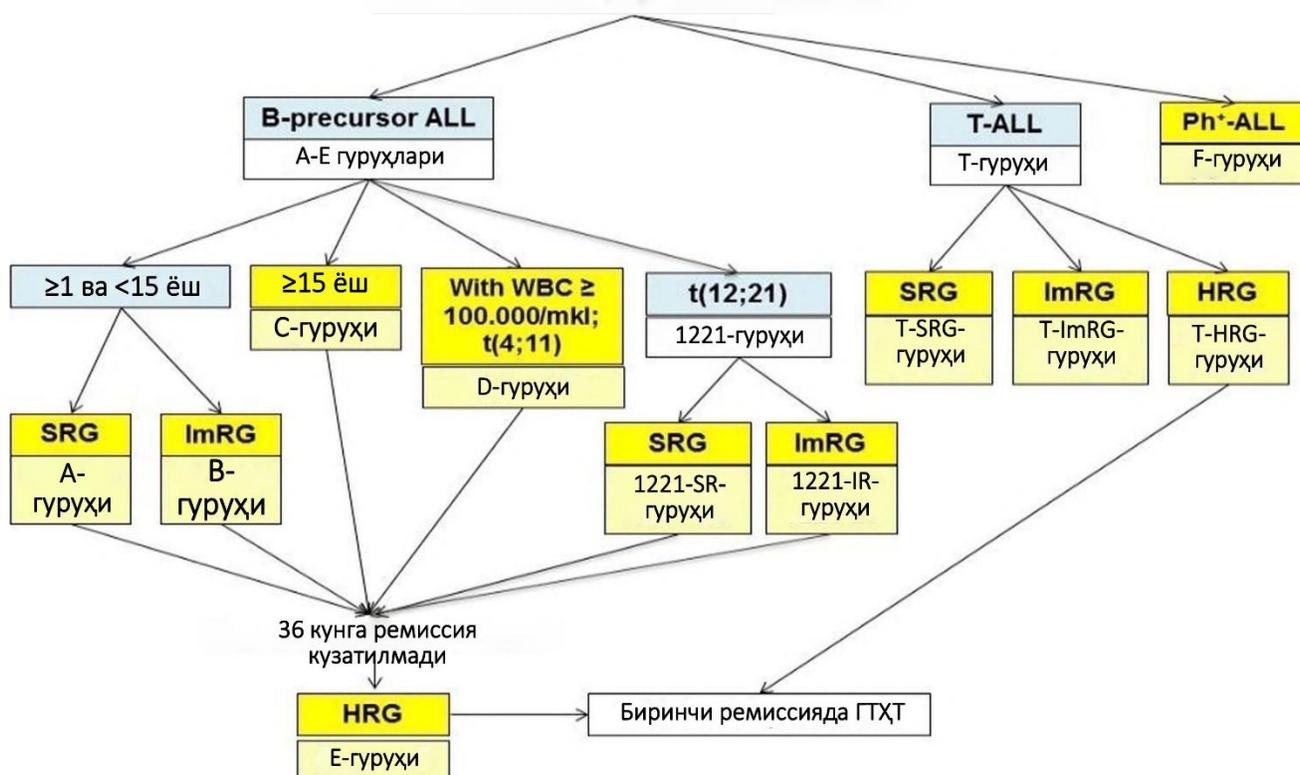
18 ёшгача бўлган ЎЛЛ билан касалланган беморларни даволаш баённомалари

ALL-MB 2015 Россия тадқиқот гуруҳи баённомаси бўйича даволашнинг асосий қоидалари ва схемалари

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

ALL-MB 2015 тадқиқотларида терапевтик гуруҳларга ажратиш

Барча беморлар (>1 ёш < 50 ёш)



Терапевтик гуруҳларга ажратиш мезонлари

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

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

- Ҳар қандай ёшдаги ва бошқа белгилар бор-йўқлигидан қатъи назар **t(12;21)ли беморлар** алоҳида ажратилади. Қўшимча клиник аломатлар бор-йўқлигига қараб улар 2 гуруҳга бўлинади: «1221 -SR» гуруҳ («стандарт хавф» беморлари) ва «1221-IR» гуруҳ («оралиқ хавф» беморлари). «1221-SR» гуруҳи: лейкоцитлар дастлабки миқдори $<30 \times 10^9/\text{л}$ ва қоражигар (талоқ) ўлчами <4 см, МАТ (марказий асаб тизими) ҳолати I/II. «1221-IR» гуруҳи: лейкоцитлар дастлабки миқдори $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ ва/ёки қоражигар (талоқ) ўлчами ≥ 4 см ва/ёки МАТ ҳолати III (бир белгининг ўзи етарли).
- Ёшдан қатъи назар **D терапевтик гуруҳидаги** беморларда дастлабки лейкоцитоз $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ («D1» гуруҳи) ва/ёки дастлабки лейкоцитоздан қатъи назар t(4;11) мавжудлиги («D2» гуруҳи). Бунда дастлабки лейкоцитоз $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ бўлган ва t(12;21)га эга беморлар «D1» гуруҳига киритилмайди.
- Бошқа беморлар ёшга қараб стратификация қилинади (ажратилади): **15 ёшдан кичик беморлар** қўйидаги белгилар бор-йўқлигига қараб терапияни қабул қиладилар: «А» гуруҳи – «стандарт хавф» беморлари ва «В» гуруҳи – «оралиқ хавф» беморлари. «А» гуруҳи: лейкоцитлар дастлабки миқдори $<30 \times 10^9/\text{л}$ ва қоражигар (талоқ) ўлчами <4 см, МАТ ҳолати I/II. «В» гуруҳи: лейкоцитлар дастлабки миқдори $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ ва/ёки қоражигар (талоқ) ўлчами ≥ 4 см ва/ёки МАТ ҳолати III (бир белгининг ўзи етарли).
- **15 ёшдан катта беморлар алоҳида** «С» терапевтик гуруҳига ажратилади.
- В-ўтмишдош ҳужайрали барча терапевтик гуруҳлар («А», «В», «С», «D1», «D2», «1221-SR», «1221-IR»)даги беморлар терапиянинг 36 кунда ремиссия мавжуд бўлмаса юқори хавф гуруҳи («Е» гуруҳи)га ўтказилади.

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

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

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

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

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

Терапевтик режалар

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

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

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

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

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

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

«E» ва «T-HR» гуруҳи беморлари (юқори хавф гуруҳи беморлари) индукция тугашига «F1» ва «F2» паллиатив кимёвий терапия блокларинини оладилар. Кейинчалик, ремиссия ҳолати ва бласт ҳужайраларининг иммунологик мансублилига қараб (-Т-ЎЛЛ/Т-ЎЛЛ эмас), интензив кимёвий терапиянинг турли хил блокларига баъзи ҳолларда неларабин ёки клофарабин қўшилган экспериментал терапия ҳам ўтказилади. Баъзи ҳолларда «E» гуруҳи беморларига анти -CD19 моноклонал биспецифик антитана ҳисобланган блинатумумаб препарати билан даволаш ҳам тавсия этилиши мумкин. «E» ва «T-HR» гуруҳи барча беморларига (юқори хавф беморлари) ремиссияга эришилгандан сўнг юқори хавфдаги кимёвий терапия доирасида иложи борица қисқа

вақтда мажбурий тарзда албатта ҳар қандай турдаги аллоген Суяк илиги трансплантацияси ўтказилиши лозим (донорлар мавжудлиги ва техник имкониятларга қараб).

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

Терапия схемаси

Индукция

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

Ёшга қараб интратекал терапия учун мўлжалланган препаратлар дозалари:

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

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

Консолидация 1

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

6-МП ва метотрексат дозалари қондаги лейкоцитларга қараб тўғриланади.

- Аспарагиназа – мушаклар ичига ҳафтада 1 марта метотрексат юборилгандан аниқ бир сутка (кун-у тун) ўтгандан кейин, (7-12- ҳафта; «Т-IR» гуруҳига – 12-17-ҳафта); «А», «С», «1221-SR»

гуруҳлари учун – 5 000 Ед/м² дозада, «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «T-LR», «T-IR» гуруҳлари учун – 10 000 Ед/м² дозада

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

Консолидация 2

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

6-МП ва метотрексат дозалари қондаги лейкоцитларга қараб тўғриланади.

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

Консолидация 3

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

6-МП ва метотрексат дозалари қондаги лейкоцитларга қараб тўғриланади.

- Аспарагиназа – мушак ичига ҳафтада 1 марта метотрексат юборилганидан сўнг аниқ бир сутка (кун-у тун) ўтгандан сўнг, (23-28- ҳафта; «Т-IR» гуруҳига – 28-33- ҳафта); «А», «С», «1221-SR» гуруҳлари учун – 5 000 Ед/м² дозада, «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «Т-LR», «Т-IR» гуруҳлари учун – 10 000 Ед/м² дозада.
- Инtrateкал тарзда (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – ёшга қараб – 1 марта 197 куни (29- ҳафтада) «А», «(нур терапияси) В», « D1», «D2», «F», «1221-SR» гуруҳлари учун; 4 марта «(нур терапияси кўзда тутилмаган) В», «1221 -IR», «С», «Т-LR» и «Т-IR» гуруҳлари учун 23, 25, 27 ва 29- ҳафтада; «Т-IR» гуруҳига – на 28, 30, 32 ва 34- ҳафтада.
- Дексаметазон – 6 мг/м²/сут per os кунига 2 марта 12 соат оралиғи билан 10 кун мобайнида, кейин 3 кун ичида тез бекор қилинади – 29-30- ҳафтада; «Т-IR» гуруҳига – 34-35- ҳафта.
- Винкристин – 1,5 мг/м² (максимал доза 2 мг) 197, 204 куни томир ичига қўйилади (29, 30- ҳафта); «Т-IR» гуруҳига – 232, 239 кунига (34, 35- ҳафта).
- Даунорубицин – 30 мг/м² томир ичига томизилади. 1 марта «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «Т-LR» гуруҳлари учун – 163 куни (24- ҳафта); «С» ва «Т-IR» гуруҳларига – 197 куни (29- ҳафта).
- Иматиниб – «F» гуруҳи беморлари доимий равишда бутун консолидация давомида 300 мг/м²/сут дозада per os
- Бортезомиб – «D2» гуруҳи беморлари 1,3 мг/м² дозада болус тарзда (жуда ҳам тез) 3-5 секунд ичида томир ичига қўйилиб, физиологик эритма билан катетер ёрдамида 197, 201, 204, 208- кунлари (29, 30- ҳафта) ювилади.

Консолидация 4 (фақат «С» гуруҳи беморлари)

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

6-МП ва метотрексат дозалари қондаги лейкоцитларга қараб тўғриланади

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

Консолидация 5 (фақат «С» гуруҳи беморлари).

- Меркаптопурин– кунига 50 мг/м² per os ҳар куни (39-44- ҳафта).
- Метотрексат – 30 мг/м² мушак ичига ҳафтада 1 марта (39-44- ҳафта).

6-МП ва метотрексат дозалари қондаги лейкоцитларга қараб тўғриланади

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

Консолидация 6 (фақат «С» гуруҳи беморлари)

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

6-МП ва метотрексат дозалари қондаги лейкоцитларга қараб тўғриланади

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

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

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

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

Блок F1-F2

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

Лейковорин дозасини ва миқдорини кўпайтириш қондаги метотрексат концентрациясига боғлиқ.

- Цитарабин – 2 000 мг/м² томир ичига 3 -соатлик инфузия сифатида 11- ва 12- кунлари. 4 марта 12 соат оралиғи билан.

- Пэгаспаргаза – 1 000 Ед/м² 2 соатда томир ичига томизилади; 4 ва 14- кунлар.
- Интратекал тарзда (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – ёшга қараб; 1 ва 15- кунлар.

HR-1 Блоки

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

Лейковорин дозасини ва миқдорини кўпайтириш қондаги метотрексат концентрациясига боғлиқ.

- Циклофосфамид – 200 мг/м² 1 соатда томир ичига томизилади; 2– 4- кунлар. 5 марта 12 соат оралиғи билан.
- Месна – 70 мг/м² циклофосфан инфузиясидан олдин томир ичига, ҳамда препарат юборилгандан кейин 4 ва 8 соатда.
- Цитарабин – 2 000 мг/м² 3-соатлик инфузия сифатида 5- куни. 2 марта 12 соат оралиғи билан.
- Пэгаспаргаза – 1 000 Ед/м² 2 соатда томир ичига томизилади; 6- куни.
- Интратекал тарзда (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – ёшга қараб; 1- куни.

HR-2 Блоки

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

Лейковорин дозасини ва миқдорини кўпайтириш қондаги метотрексат концентрациясига боғлиқ.

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

HR-5 Блоки

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

- Этопозид – 100 мг/м² 2, 3, 5-кунлар, 2 соатда томир ичига томизилади. 3 марта 24 соат оралиғи билан.
- Интратекал тарзда (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – ёшга қараб; 1-кун.

HR-6 Блоки

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

HR-7 Блоки

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

Краниал нурлантириш

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

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

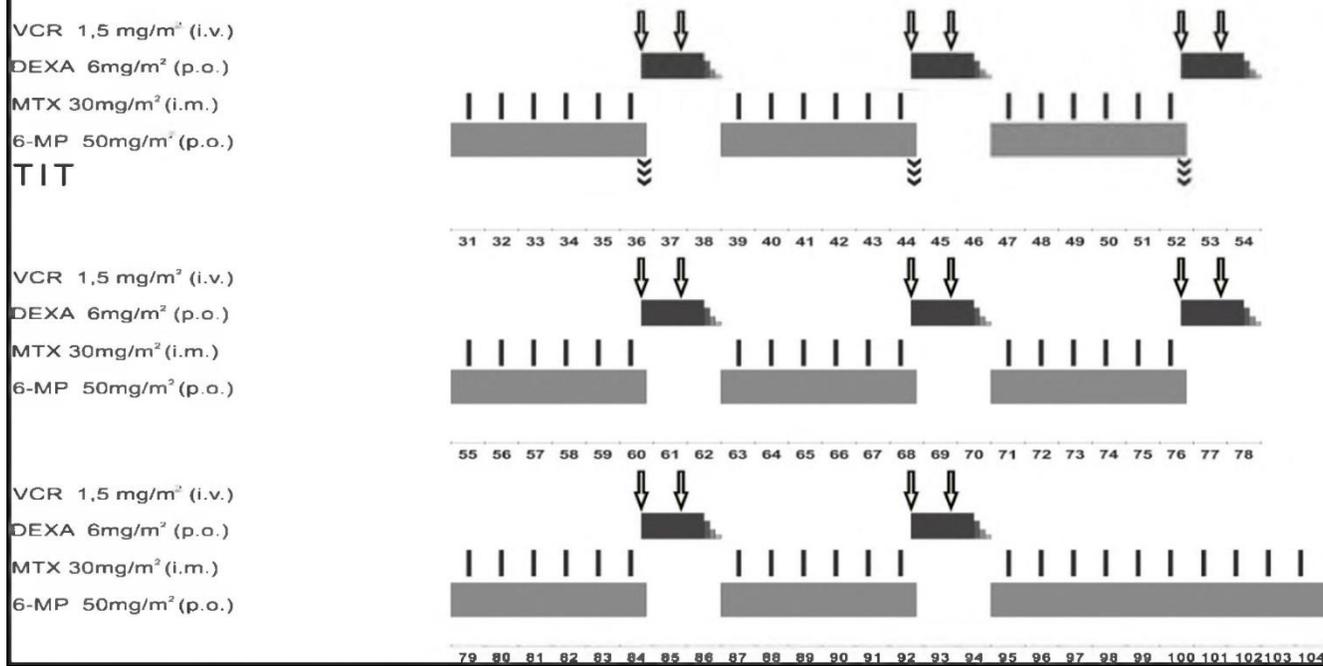
Нурлантириш даврида 2 марта интратекал тарзда препаратлар юборилади (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – ҳафтада бир марта.

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

Мустақамлаш терапияси

Мустақамлаш терапияси «А», «В», «D 1», «D2», «F», «1221-SR», «1221-IR», «T-LR» терапевтик гуруҳи беморлари учун баённоманинг 31- ҳафтасида бошланади. «С» гуруҳи беморлари учун терапиянинг 55-ҳафтасида бошланади. «T-IR» гуруҳи беморлари учун – 36-ҳафтада.

ALL-MB 2015 баённомаси бўйича қўллаб-қўвватловчи даволаш схемаси



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

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

6-МП ва метотрексат дозалари қондаги лейкоцитларга ҳам тўғриланади.

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

Ота-оналар учун маълумот

Лейкоз ёки лейкокемия – суяк илиги касаллиги бўлиб, халқ тилида “оққон касаллиги” деб ҳам аталади. Лейкемияда табиий қон ишлаб чиқариш бузилади: бунда ноодатий етилмаган қон ҳужайраларининг – лейкоцитларнинг ўтмишдошлари ортиқча миқдорда ишлаб чиқарилади. Ушбу бласт ҳужайралари суяк илигида тўпланиб ва кўпайиб, табиий қон ҳужайраларининг ишлаб чиқарилиши ва ишлашига тўсқинлик қилиб, касалликнинг асосий белгиларини келтириб чиқаради. Бундан ташқари, бу ўсимта ҳужайралари лимфа тугунларида, жигарда, талоқда, марказий асаб тизимида ва бошқа аъзоларда тўпланиб, муайян белгиларни/симптомларни келтириб чиқариши ҳам мумкин.

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

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

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

Кузатилган барча белгилар бошқа касалликлар билан боғлиқ бўлиб, ЎЛЛга хос бўлмадлиги мумкинлиги сабабли, даволашни бошлашдан олдин шошилиш тарзда касалхонада амалга ошириладиган лаборатория диагностикаси зарур бўлади.

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

Морфологик текширувда ўткир лимфобласт лейкоз ташхиси суяк илигида бласт ҳужайраларининг 25% дан кўпроғи топилганда қўйилади. Аммо барибир аниқроқ тадқиқотлар ўтказилиши талаб этилади: цитокимёвий (ҳужайраларни бўяш, бу уларнинг табиатини аниқроқ аниқлаш имконини

беради), цитогенетик (лейкемик ҳужайралардаги хромосомалар тузилишини ўрганиш) текширувлар, иммунофенотиплаш (ҳужайра юзасида оқсил молекулаларини ўрганиш). Гап шундаки, нафақат ЎЛЛ ташхисини қўйиш, балки ЎЛЛнинг ўзига хос вариантини аниқлаш ҳам муҳим. Бу терапияни режалаштиришнинг муҳим шартини ҳисобланади.

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

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

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

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

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

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

Қоидага асосан, ЎЛЛ терапияси 3-та босқичдан иборат:

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

чамбарчас боғлиқ.

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

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

Индукция ва консолидация босқичларида кимёвий терапевтик препаратлар асосан стационар шароитда томир ичига ва мушак ичига юборилади. Мустаҳкамлаш терапияси унчалик интенсив бўлмаган даволаш босқичи бўлиб, бунда шифохонада бўлиш талаб этилмайди (реиндукция даври бундан мустасно).

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

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

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

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

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

самарали антибактериал ва замбуруғларга қарши препаратлар керак бўлади.

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

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

Фойдаланилган адабиётлар

1. Pui C.-H. Treatment of acute leukemias. New directions for clinical research. New Jersey, Humana Press Inc., 2003.
2. Rabin K.R., Gramatges M.M., Margolin J.F. Acute lymphoblastic leukemia // Principles and Practice of Pediatric Oncology, 7th ed. 2015. P. 463–497.
3. Hunger S.P., Mullighan C.G. Acute lymphoblastic leukemia in children // New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society, 2015. Vol. 373, № 16. P. 1541 – 1552.
4. Cooper S.L., Brown P.A. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia // Pediatric Clinics of North America. W.B. Saunders, 2015. Vol. 62, № 1. P. 61–73.
5. Heerema-McKenney A., Cleary M., Arber D. Pathology and molecular diagnosis of leukemias and lymphomas // Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins. 2015. P. 113–130.
6. Wenzinger C., Williams E., Gru A.A. Updates in the pathology of precursor lymphoid neoplasms // The revised Fourth edition of the WHO Classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Curr Hematol Malig Rep. 2018. P. 275–288.
7. Wang S., He G. 2016 Revision to the WHO classification of acute lymphoblastic leukemia // J. Transl. Intern. Med. Walter de Gruyter GmbH, 2017. Vol. 4, № 4. P. 147– 149.
8. Swerdlow S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC) / ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H T.J. 2017. 585 p. Leukemia. 1995. Vol. 9, № 10. P. 1783–1786.
9. Coustan-Smith E. et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia // Lancet Oncol. 2009. Vol. 10, № 2. P. 147–156.
10. Pui C.H. Toward a total cure for acute lymphoblastic leukemia // Journal of Clinical Oncology. 2009. Vol. 27, № 31. P. 5121–5123.
11. Vrooman L.M., Silverman L.B. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Update on prognostic factors // Current Opinion in Pediatrics. 2009. Vol. 21, № 1. P. 1–8.
12. Hunger S.P. et al. The thirteenth international childhood acute lymphoblastic leukemia workshop report: La Jolla, CA, USA, December 7-9, 2011 // Pediatr. Blood Cancer. 2013. Vol. 60, № 2. P. 344–348.
13. Bürger B. et al. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: Significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21, № 2. P. 184–188.
14. Nellis M.E., Goel R., Karam O. Transfusion Management in Pediatric Oncology Patients // Hematology/Oncology Clinics of North America. W.B. Saunders, 2019. Vol. 33, № 5. P. 903–913.
15. Schultz K.R. et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: A combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children’s Cancer Group (CCG) // Blood. 2007. Vol. 109, № 3. P. 926–935.
16. Gaynon P.S. et al. Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a review. // Cancer. 1997. Vol. 80, № 9. P. 1717–1726.
17. Gao J., Liu W.J. Prognostic value of the response to prednisone for children with acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2018. Vol. 22, № 22. P. 7858–7866.
18. Leoni V., Biondi A. Tyrosine kinase inhibitors in BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukemia // Haematologica. Ferrata Storti Foundation, 2015. Vol. 100, № 3. P. 295.
19. Bernt K.M., Hunger S.P. Current concepts in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // Frontiers in Oncology. Frontiers Research Foundation, 2014. Vol. 4 MAR.

20. Borowitz M.J. et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: A Children's Oncology Group study // *Blood*. 2008. Vol. 111, № 12. P. 5477–5485.
21. Conter V. et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: Results in 3184 patients of the AIEOP-BFMALL 2000 study // *Blood*. 2010. Vol. 115, № 16. P. 3206–3214.
22. Schrappe M. et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: Results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study // *Blood*. 2011. Vol. 118, № 8. P. 2077–2084.
23. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей // *Педиатрия*. 2016. Vol. 95(4). P. 11–22.
24. Sramkova L. et al. Detectable minimal residual disease before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation predicts extremely poor prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia // *Pediatr. Blood Cancer*. 2007. Vol. 48, № 1. P. 93–100.
25. Shen Z. et al. Influence of pre-transplant minimal residual disease on prognosis after Allo-SCT for patients with acute lymphoblastic leukemia: systematic review and meta-analysis // *BMC Cancer*. 2018. Vol. 18, № 1. P. 755.
26. Sanchez-Garcia J. et al. Quantification of minimal residual disease levels by flow cytometry at time of transplant predicts outcome after myeloablative allogeneic transplantation in ALL // *Bone Marrow Transplant*. 2013. Vol. 48, № 3. P. 396–402.
27. Balduzzi A. et al. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: Comparison by genetic randomisation in an international prospective study // *Lancet*. 2005. Vol. 366, № 9486. P. 635–642.
28. Schrauder A. et al. Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: Results from ALL-BFM 90 and 95 // *J. Clin. Oncol*. 2006. Vol. 24, № 36. P.5742–5749.
29. Ribera J.M. et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic, or autologous stem-cell transplantation as postremission treatment for children with very high risk acute lymphoblastic leukemia: PETHEMA ALL-93 trial // *J. Clin. Oncol*. 2007. Vol. 25, № 1. P. 16–24.
30. Duval M. et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure // *J. Clin. Oncol*. 2010. Vol. 28, № 23. P. 3730–3738.
31. Pui C.H. Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukemia: prophylaxis and treatment. // *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology*. American Society of Hematology. Education Program. 2006. P. 142–146.
32. Pui C.H., Evans W.E. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia // *Semin. Hematol*. 2013. Vol. 50, № 3. P. 185–196.
33. Karachunskiy A. et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia // *Leukemia*. Nature Publishing Group, 2008. Vol. 22, № 6. P. 1144–1153.
34. Karachunskiy A. et al. Efficacy and toxicity of dexamethasone vs methylprednisolone - Long-term results in more than 1000 patients from the Russian randomized multicentric trial ALL-MB 2002 // *Leukemia*. Nature Publishing Group, 2015. Vol. 29, № 9. P. 1955– 1958.
35. Möricke A. et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000 // *Leukemia*. 2010. Vol. 24, № 2. P. 265–284.
36. Kumar K. et al. L-asparaginase: An effective agent in the treatment of acute lymphoblastic leukemia // *Leukemia and Lymphoma*. Informa Healthcare, 2014. Vol. 55, № 2. P. 256– 262.
37. Schrappe M. et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia // *N. Engl. J. Med*. Massachusetts Medical Society, 2012. Vol. 366, № 15. P.1371–1381.

38. Richards S. et al. Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. [Review][Erratum appears in *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Oct;60(10):1729 Note: Attarbarschi, A [corrected to Atta // *Pediatr. Blood Cancer*. Vol. 60, № 2. P. 185–195.
39. Pui C.-H., Howard S.C. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia // *Lancet Oncol*. 2008. Vol. 9, № 3. P. 257–268.
40. Pui C.H. et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation // *N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society*, 2009. Vol. 360, № 26. P. 2730–2741.
41. Pui C.-H. Toward optimal central nervous system-directed treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. // *J. Clin. Oncol*. 2003. Vol. 21, № 2. P. 179–181.
42. Schultz K.R., Bowman W.P., Aledo A. Continuous dosing Imatinib with intensive chemotherapy gives equivalent outcomes to allogeneic BMT for Philadelphia chromosome-positive (Ph⁺) acute lymphoblastic leukemia (ALL) with longer term follow up: Updated Results of Children's Oncology Group (COG) // *Pediatr. Blood Cancer*. 2010. Vol. 54. P. 788.
43. Schultz K.R. et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's oncology group study AALL0031 // *Leukemia*. Nature Publishing Group, 2014. Vol. 28, № 7. P. 1467–1471.
44. Short N.J. et al. Which tyrosine kinase inhibitor should we use to treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia? // *Best Practice and Research: Clinical Haematology*. Bailliere Tindall Ltd, 2017. Vol. 30, № 3. P. 193–200.
45. Porkka K. et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system philadelphia chromosome positive leukemia // *Blood*. American Society of Hematology, 2008. Vol. 112, № 4. P. 1005–1012.
46. Chiaretti S., Messina M., Foà R. BCR/ABL1-like acute lymphoblastic leukemia: How to diagnose and treat? // *Cancer*. John Wiley and Sons Inc., 2019. Vol. 125, № 2. P. 194 – 204.
47. Khan M., Siddiqi R., Tran T.H. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia: A review of the genetic basis, clinical features, and therapeutic options // *Seminars in Hematology*. W.B. Saunders, 2018. Vol. 55, № 4. P. 235–241.
48. Roberts K.G. Why and how to treat Ph-like ALL? // *Best Practice and Research: Clinical Haematology*. Bailliere Tindall Ltd, 2018. Vol. 31, № 4. P. 351–356.
49. Kotb A. et al. Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia: diagnostic dilemma and management perspectives // *Experimental Hematology*. Elsevier Inc., 2018. Vol. 67. P. 1–Pui C.H. et al. Philadelphia Chromosome-like Acute Lymphoblastic Leukemia // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. Elsevier Inc., 2017. Vol. 17, № 8. P. 464–470.
50. Richards S. et al. Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia: overview of 42 trials involving 12 000 randomised children // *Lancet*. 1996. Vol. 347. P. 1783–1788.
51. Shukla N. et al. Phase II trial of clofarabine with topotecan, vinorelbine, and thiotepa in pediatric patients with relapsed or refractory acute leukemia // *Pediatr. Blood Cancer*. 2014. Vol. 61, № 3. P. 431–435.
52. Miano M. et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients // *Leuk. Lymphoma*. 2012. Vol. 53, № 9. P. 1693–1698. P.440-442.
53. Gossai N. et al. A clofarabine-based bridging regimen in patients with relapsed ALL and persistent minimal residual disease (MRD) // *Bone Marrow Transplant*. 2014. Vol. 49, №
54. Liu A.P. et al. Refractory acute lymphoblastic leukemia in Chinese children: bridging to stem cell transplantation with clofarabine, cyclophosphamide and etoposide // *Ann Hematol*. 2016. Vol. 95(3). P. 501–507.

55. Patrick K., Vora A. Update on biology and treatment of T-cell acute lymphoblastic leukaemia // *Current Opinion in Pediatrics*. Lippincott Williams and Wilkins, 2015. Vol. 27, № 1. P. 44–49.
56. Winter S.S. et al. Safe integration of nelarabine into intensive chemotherapy in newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia: Children’s Oncology group Study AALL0434 // *Pediatr. Blood Cancer*. John Wiley and Sons Inc., 2015. Vol. 62, № 7. P. 1176–1183.
57. Hefazi M., Litzow M.R. Recent Advances in the Biology and Treatment of T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia // *Current Hematologic Malignancy Reports*. Current Science Inc., 2018. Vol. 13, № 4. P. 265–274.
58. Zwaan C.M. et al. Safety and efficacy of nelarabine in children and young adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukaemia or T-lineage lymphoblastic lymphoma: results of a phase 4 study // *Br. J. Haematol*. 2017. Vol. 179, № P. 284–293.
59. Dunsmore K.P. et al. Pilot study of nelarabine in combination with intensive chemotherapy in high-risk T-cell acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children’s Oncology Group // *J. Clin. Oncol*. 2012. Vol. 30, № 22. P. 2753–2759.
60. Ribera J.M. Efficacy and safety of bispecific T-cell engager blinatumomab and the potential to improve leukemia-free survival in B-cell acute lymphoblastic leukemia // *Expert Review of Hematology*. Taylor and Francis Ltd, 2017. Vol. 10, № 12. P. 1057 – 1067.
61. Algeri M. et al. Current and future role of bispecific T-cell engagers in pediatric acute lymphoblastic leukemia // *Expert Review of Hematology*. Taylor and Francis Ltd, 2018. Vol. 11, № 12. P. 945–956.
62. Von Stackelberg A. et al. Phase I/Phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia // *J. Clin. Oncol*. American Society of Clinical Oncology, 2016. Vol. 34, № 36. P. 4381–4389.
63. Yu J., Wang W., Huang H. Efficacy and safety of bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab for the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin’s lymphoma: a systemic review and meta-analysis // *Hematology*. NLM (Medline), 2019. Vol. 24, № 1. P. 199–207.
64. Coiffier B. et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: An evidence-based review // *Journal of Clinical Oncology*. 2008. Vol. 26, №16. P. 2767–2778.
65. Cairo M.S. et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: An expert TLS panel consensus // *Br. J. Haematol*. 2010. Vol. 149, № 4. P. 578–586.
66. Agrawal A.K., Chang P.P., Feusner J. Twice weekly pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia // *J. Pediatr. Hematol. Oncol*. 2011. Vol. 33, № 1.
67. Schrøder H. et al. Antibacterial prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole during induction treatment for acute lymphoblastic leukemia // *Dan. Med. Bull*. 2001. Vol. 48, №4. P. 275–277.
68. Lehrnbecher T. et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update // *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology, 2017. Vol. 35, № 18. P. 2082–2094.
69. Hill F.G.H. et al. Successful treatment without cranial radiotherapy of children receiving intensified chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia: Results of the risk-stratified randomized central nervous system treatment trial MRC UKALL XI (ISRC TN 16757172) // *Br. J. Haematol*. 2004. Vol. 124, № 1. P. 33–46.
70. Kelly M.J. et al. Cranial radiation for pediatric T-lineage acute lymphoblastic leukemia: A systematic review and meta-analysis // *American Journal of Hematology*. Wiley-Liss Inc., 2014. Vol. 89, № 10. P. 992–997.

71. Vora A. et al. Influence of Cranial Radiotherapy on Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Contemporary Therapy // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2016. Vol. 34, № 9. P. 919–926.
72. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПАЛАТА ИННОВАЦИОННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ
ИММУНОЛОГИИ



Клинический протокол лечения острого
лимфобластного лейкоза у детей

ТАШКЕНТ 2022

ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

Клиническая проблема	Лейкозы у детей
Название документа	Клинический протокол лечения острого лимфобластного лейкоза у детей
Этапы оказания медицинской помощи	Стационарный и амбулаторный
Дата создания	2022 г.
Планируемая дата обновления	2024 г.
Адреса для переписки	г. Ташкент, Чиланзарский район, ул. Арнасай, 17 ^А Тел.: (71) 203-11-03 E-mail: bgoskim@gmail.com

Основатель проекта:

Карачунский А.И.

д.м.н. профессор, директор института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ (г. Москва)

Руководитель рабочей группы:

Абдихакимов А.Н.

д.м.н. профессор, директор ЦДГО и КИ МЗ РУз

Состав рабочей группы:

Ибрагимова С.З.

к.м.н., главный врач ЦДГО и КИ МЗ РУз

Бабаханова Н.Н.

врач-гематолог, зав. 1-го детского отделения ЦДГО и КИ МЗ РУз

Методологическая поддержка:

Ядгарова К.Т., к.м.н.

начальник Управления разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов, Национальная палата инновационного здравоохранения

Усмонов С.К.

зам. начальника Управления разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов, Национальная палата инновационного здравоохранения

Рецензенты

Исхаков Э.Д.

д.м.н., проф., зав. кафедры гематологии и трансфузиологии Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников

Сулейманова Д.Н.

д.м.н., проф., заведующая центром анемии РСНПМЦГ

Целевая группа протокола: гематологи, онкологи, онкогематологи, педиатры, семейные врачи, организаторы здравоохранения, преподаватели, студенты, клинические ординаторы, магистранты медицинских ВУЗов.

Цели и задачи создания протокола

Основной целью создания настоящего протокола является возможность проведения современной диагностики и лечения детей с острым лимфобластным лейкозом, предупреждение осложнений, снижение инвалидности и летальных случаев.

Основными задачами создания настоящего протокола является обоснование ранней и современной диагностики, применения современных протоколов лечения для повышения выживаемости до уровня мировых стандартов.

Список сокращений:

BiTE AT	биспецифичное антитело
BFM – Berlin-Frankfurt-Munster	Немецкая исследовательская группа по изучению острого лимфобластного лейкоза
CD	кластер дифференцировки
EGIL	European Group of Immunological Markers for Leukemias; Европейская группа по иммунологической характеристике лейкозов
FISH	Флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i>
MB	Москва–Берлин; Российская исследовательская группа по лечению острого лимфобластного лейкоза у детей
TCR – T cell receptor	T-клеточный рецептор
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ВП-ОЛЛ	острый лимфобластный лейкоз из В-клеток-предшественников
Г-КСФ	гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
НХЛ	неходжкинские лимфомы
д.м.н.	доктор медицинских наук
ИТК	ингибиторы тирозинкиназ
КИ	клинические исследования
КМ	костный мозг
КТ	компьютерная томография
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
МКБ 10	международная классификация болезней 10-го пересмотра
МОБ	минимальная остаточная болезнь
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОАК	общий (клинический) анализ крови
ОЛЛ	острый лимфобластный лейкоз
ОТ-ПЦР	обратно-транскриптазная полимеразная цепная реакция (ПЦР)
ПР	полная ремиссия
ПХТ	полихимиотерапия
ПЦР-РВ	ПЦР в режиме реального времени
СОЛ	синдром острого лизиса опухоли
ТГСК	трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФАБ	Франко-Американо-Британская кооперативная группа
ХТ	химиотерапия
ЦНС	центральная нервная система
ЧМН	черепно-мозговые нервы
ЭКГ	электрокардиография
Эхо-КГ	эхокардиография

Введение

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – это злокачественное заболевание системы кроветворения, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией опухолевого клона из клеток – кроветворных предшественников линий лимфоидной дифференцировки, составляющего не менее 25% от других ядерных клеточных элементов костного мозга, с возможным вовлечением в процесс различных органов и систем (лимфоидная ткань любой локализации), и в своем естественном течении неизбежно приводящее к фатальному исходу. В республике каждый год выявляются около 300 детей с острым лимфобластным лейкозом.

ОЛЛ составляет около 25 % от всех злокачественных опухолей у больных в возрасте до 18 лет и является самым частым онкологическим заболеванием детского возраста. Заболеваемость составляет около 4 на 100 000 детского населения. Пик заболеваемости ОЛЛ у детей приходится на дошкольный возраст (2 – 5 лет при медиане 4,7 года). Несколько чаще болеют мальчики – соотношение 1,6:1 для В -линейного и 4:1 для Т - линейного ОЛЛ.

В настоящее время, выживаемость детей с острым лимфобластным лейкозом в Узбекистане составляет около 70% (т.е. 70 больных детей из 100 выздоравливают). Хотя имеется нехватка медикаментов и реактивов для диагностики. Диагностика (400 долларов США за 1 диагностику) проводится пока в основном в России на деньги родителей, и спонсоров, организованных волонтерами и общественными организациями, фондами. Это произошло благодаря тесному сотрудничеству с коллегами из других стран, внедрению современных международных протоколов химиотерапии. На сегодняшний день обеспеченность цитостатическими препаратами и препаратами для сопроводительной терапии по Республике составляет 25-30%.

Термины

- **Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)** – это злокачественное заболевание системы кроветворения, состоящее в появлении опухолевого клона из клеток – кроветворных предшественников линий лимфоидной дифференцировки
- **Ph-позитивный ОЛЛ (Ph+-ОЛЛ)** – ОЛЛ с наличием транслокации (9;22)(q34;q11) – и образованием химерного гена BCR-ABL1.
- **BCR-ABL1-подобный ОЛЛ** – подгруппа ОЛЛ, не имеющая транслокации (9;22)(q34;q11), но с профилем экспрессии генов, схожим с BCR-ABL1-позитивным ОЛЛ свидетельствующем об активации ABL1 и JAK2 тирозинкиназных сигнальных путей). Отмечаются реарранжировки CRLF2, ABL1, JAK2, IKZF1, EPOR, PDGFRB и др.
- **ETP-ОЛЛ – ОЛЛ** из ранних Т-клеток-предшественников (early T-cell precursor ALL), имеющий характерный иммунофенотип (CD3 внутриклеточно, низкая (менее 75%) экспрессия CD5, отсутствие экспрессии CD1a и CD8, экспрессия хотя бы одного из миелоидных антигенов или антигенов клеток -предшественников (CD13, CD33, CD11b, CD117, CD65, CD34, HLA-DR).
- **Полная ремиссия** – отсутствие клинических проявлений заболевания при наличии 5% бластных клеток в костном мозге при нормальном соотношении других ростков кроветворения и отсутствии экстрамедуллярных проявлений.
- **Молекулярная ремиссия** – это полная клинико -гематологическая ремиссия при отсутствии в костном мозге исходно определявшихся молекулярных маркеров острого лейкоза.
- **Рецидив** – это появление морфологически выявляемых бластных клеток с лейкоз ассоциированным иммунофенотипом после периода, в течение которого идентифицировать опухолевые клетки цитологическими методами не представлялось возможным.

- **Костномозговой рецидив** – обнаружение в костном мозге 25% и более опухолевых лимфобластов, без одновременного поражения ЦНС и/или другого экстрамедулярного поражения после констатации ремиссии.
- **ЦНС-рецидив (нейрорецидив)** – появление лимфобластов в ликворе при цитологическом исследовании, а также неврологическая симптоматика, не связанная с другими заболеваниями и повреждениями. При внутрочерепном образовании на КТ/МРТ и при отсутствии бластных клеток в ликворе, крови и костном мозге, для диагностирования изолированного рецидива ЦНС необходимо получить гистологическое подтверждение или провести однофотонную эмиссионную КТ головного мозга. В костном мозге число опухолевых бластных клеток должно составлять менее 5%.
- **Тестикулярный рецидив** – изолированный рецидив яичка диагностируется при появлении одно- или двустороннего безболезненного яичка и значительного увеличения его плотности при пальпации при наличии в костном мозге $\leq 5\%$ опухолевых лимфобластов и отсутствии поражения ЦНС и требует гистологического подтверждения.
- **Комбинированные рецидивы:** сочетание двух и более поражений различной локализации. При комбинированных рецидивах костный мозг считается пораженным при наличии 5% и более опухолевых лимфобластов.
- **Поздний рецидив** – рецидив, возникший через полгода и более после окончания поддерживающей терапии.
- **Ранний рецидив** – рецидив, зарегистрированный ранее, чем через полгода от момента окончания поддерживающей терапии, но позднее 18 мес яцев от начала терапии.
- **Очень ранний (сверхранний) рецидив** – рецидив, развившийся в срок до 18 мес яцев от начала терапии.
- **Молекулярный рецидив** – это появление исходно определявшихся молекулярных маркеров острых лейкозов в двух повторных анализах (проведенных с коротким интервалом времени) на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии.
- **Минимальная остаточная болезнь (МОБ; minimal residual disease – MRD)** наличие остаточных лейкоэмических клеток у пациента в ремиссии, не выявляемых рутинными морфологическими методами, но определяемых при помощи высокочувствительных лабораторных технологий (ПЦР в реальном времени и/или многоцветной проточной цитометрией).
- **Бессобытийная выживаемость (event-free survival – EFS)** – рассчитывается от даты начала лечения до любого «отрицательного» события или даты последней явки больного. Под «отрицательным» событием понимают рецидив, смерть по любой причине, развитие второй опухоли или рефрактерность (отсутствие полной ремиссии в сроки, определенные протоколом терапии).
- **Общая выживаемость (overall survival – OS)** – рассчитывается от даты начала лечения до смерти пациента по любой причине. Пациентов, судьба которых неизвестна, цензируют в тот момент, когда было известно, что они живы.
- **Индукция** – это период начального лечения, целью которого является максимально быстрое и существенное сокращение опухолевой массы и достижение полной ремиссии, называется периодом индукции.
- **Консолидация** – второй этап терапии, направленный на закрепление достигнутого противоопухолевого эффекта. Задачей этого периода является по возможности еще большее уменьшение числа остающихся после индукции лейкоэмических клеток.
- **Поддерживающая терапия** – это длительная цитостатическая терапия в небольших дозах, направленная на уничтожение возможного остаточного опухолевого клона.

Кодирование по МКБ-10

C91.0 Острый лимфобластный лейкоз

Определения, этиология, эпидемиология заболевания

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – это злокачественное заболевание системы кроветворения, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией опухолевого клона из клеток – кроветворных предшественников линий лимфоидной дифференцировки, составляющего не менее 25% от других ядерных клеточных элементов костного мозга, с возможным вовлечением в процесс различных органов и систем (лимфоидная ткань любой локализации), и в своем естественном течении неизбежно приводящее к фатальному исходу.

Точные причины развития ОЛЛ неизвестны. Рассматривается возможная роль различных предрасполагающих факторов (генетических, вирусных, радиация, химическое физическое воздействие и др.), однако их точное влияние на развитие ОЛЛ на сегодняшний день не установлено.

По современным представлениям в основе патогенеза ОЛЛ лежит мутация стволовой кроветворной клетки, которая приводит к потере способности к нормальной клеточной дифференцировке и нарушениям в процессах пролиферации и апоптоза.

Мутантный клон достаточно быстро вытесняет нормальные гемопоэтические клетки, замещая собой весь гемопоэз. Вытеснение нормальных гемопоэтических клеток и замещение их опухолевыми клетками, неспособными к созреванию, закономерно приводит к уменьшению в периферической крови зрелых клеток с развитием анемии, гранулоцитопении, лимфопении и тромбоцитопении, что проявляется соответствующей клинической картиной. Опухолевые клетки могут покидать костный мозг и инфильтрировать различные органы и ткани (селезенку, печень, лимфоузлы, тимус, центральную нервную систему (ЦНС), кожу и др.).

ОЛЛ составляет около 25 % от всех злокачественных опухолей у больных в возрасте до 18 лет и является самым частым онкологическим заболеванием детского возраста.

Заболеваемость составляет около 4 на 100 000 детского населения. Пик заболеваемости ОЛЛ у детей приходится на дошкольный возраст (2 – 5 лет при медиане 4,7 года). Несколько чаще болеют мальчики – соотношение 1,6:1 для В -линейного и 4:1 для Т - линейного ОЛЛ.

Классификация

Морфологическая классификация ОЛЛ (FAB-классификация):

- L1 – микролимфобластный вариант, характеризующийся маленьким размером лимфобластов; чаще правильной формой ядра (иногда оно может быть расщеплено) с мелкими, плохо визуализируемыми нуклеолами или без них 3 вообще; высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением (не более 20-25% ОЛЛ).
- L2 – наиболее вариабелен. Чаще лимфобласты имеют большой диаметр; их ядро неправильной формы (может быть расщеплено); нуклеолы (как правило, более одной) хорошо видны в световом микроскопе; цитоплазма бледной окраски, в умеренном количестве (около 70% случаев среди всех форм ОЛЛ).
- L3 – менее 5% случаев ОЛЛ. Лимфобласты крупные, напоминают таковые при лимфоме Беркита; их ядра правильной формы (в виде круга или овала); большая отчетливая нуклеола (одна или более); выражены базофилия и вакуолизация цитоплазмы, достаточной по количеству.

Классификация острого лимфобластного лейкоза у детей согласно ВОЗ является общепринятой:

- ОЛЛ из В-клеток предшественников (ВП-ОЛЛ)
 - Без специфических характеристик (NOS – not otherwise specified)
- Цитогенетические подгруппы:

- t (9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1, Ph+-ALL
- t (v;11q23); перестройка KMT2A (ранее MLL)
- t(12;21)(p13;q22.1), ETV6-RUNX1 (ранее TEL-AML)
- с гипердиплоидией
- с гиподиплоидией
- t(5;14)(q31.1;q32.1); IGH/IL3
- t (1;19)(q23;p13.3), TCF3-PBX1
- «условные/предварительные» подгруппы (provisional entity)
- BCR-ABL1-подобный
- iAMP21
- ОЛЛ из Т-клеток предшественников (Т-ОЛЛ)
 - «условная/предварительная» подгруппа (provisional entity)
 - ОЛЛ из ранних Т-клеток-предшественников (ETP-ALL)

Традиционно выделяют ОЛЛ из В-клеток-предшественников (ВП-ОЛЛ) и Т-линейный ОЛЛ (Т-ОЛЛ).

Среди цитогенетических подгрупп, выделяемых при ВП-ОЛЛ, в последнем пересмотре (2016 г.) классификации ВОЗ были добавлены две новые подгруппы: BCR-ABL1-подобный (он же Ph-подобный ОЛЛ) и ВП -ОЛЛ с iAMP21 (внутрихромосомная амплификация части 21 хромосомы).

Среди Т -ОЛЛ отдельные генетические подгруппы не выделяются, однако, описаны наиболее часто встречающиеся мутации, такие как перестройки генов TAL1, TLX1, TLX3, LMO1, LMO2 и др., а та кже мутации в генах NOTCH1, FBXW7, PTEN, которые могут оказывать влияние на прогноз заболевания. Согласно последней версии классификации ВОЗ среди Т-ОЛЛ отдельно выделяется ОЛЛ из ранних Т-клеток-предшественников (early T-cell precursor ALL, ETP-ОЛЛ), имеющий характерный иммунофенотип.

Недифференцируемый ОЛЛ представляет собой гетерогенную группу ОЛЛ. При данном варианте бластные клетки не дают положительных цитохимических реакций, характерных для лимфоидных или миелоидных антигенов ОЛ. Они не реагируют со специфическими моноклональными антителами, определяющими принадлежность к той или иной линии дифференцировки, могут быть TdT-позитивными и TdT-негативными, не экспрессируют цитоплазматический иммуноглобулин (Ig).

Клиническая картина

Длительность анамнеза заболевания от момента появления первых клинических признаков до морфологической верификации диагноза составляет от нескольких недель до нескольких месяцев. Клиническая картина определяется степенью нарушения функций костного мозга (анемия, геморрагический синдром и развитие инфекций различной степени тяжести) и наличием опухолевой массы (органомегалия, большое количество опухолевых клеток в периферической крови, лимфаденопатия и поражение средостения, ЦНС, кожи, яичек, лейкоцитарная инфильтрация сетчатки). В некоторых случаях наблюдается развитие болевого синдрома, связанного с поражением костей.

Диагностика

Многие рекомендованные методы диагностики заболевания и связанных с ним состояний имеют ограниченную доказательную базу (в соответствии со шкалами оценки уровня достоверности доказательств и уровня убедительности рекомендаций) по причине отсутствия посвященных им клинических исследований (КИ). Невзирая на это, они являются

необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения, так как более эффективные и доказанные методы в настоящее время не разработаны.

Критерии установления диагноза

Диагноз ОЛЛ устанавливают при обнаружении 25% и более бластных клеток в костном мозге (КМ), по морфологическим и цитохимическим признакам соответствующих лимфобластам. На основании определения иммунофенотипа бластных клеток с помощью проточной цитометрии устанавливают линейную принадлежность лимфобластов (Т-ОЛЛ, ВП-ОЛЛ). Определение цитогенетических подгрупп проводят на основании результатов молекулярно-генетического исследования.

Кровотечение со слизистых оболочек (носовые, десневые, желудочно-кишечные и др. кровотечения), геморрагический синдром на коже, бледность. Распространение бластных клеток в лимфатические узлы и паренхиматозные органы приводит к лимфаденопатии, увеличению печени и селезенки, проявляющихся болями в животе, расширению средостения с возможным развитием синдрома сдавления, увеличению яичек у мальчиков. Проявлениями нейрорлейкемии могут быть симптомы поражения черепно-мозговых нервов, общемозговые, менингеальные симптомы.

Клиническая симптоматика развёрнутой стадии ОЛЛ складывается из пяти основных синдромов:

- гиперпластического (умеренное и безболезненное увеличение лимфоузлов, печени и селезенки (30-50%). У ¼ больных наблюдается увеличение миндалин, аденоидов, внутрибрюшных лимфоузлов и лимфоузлов средостения с симптомами сдавления. В 5-30% случаев первичного ОЛЛ имеется инициальное увеличение яичек у мальчиков, в частности. Появляются кожные лейкозные инфильтраты (лейкемиды) в виде красновато-синеватых бляшек. Возможно значительное увеличение почек в результате лейкомической инфильтрации, реже инфильтрация миокарда и выпотной перикардит при обструкции путей лимфооттока между эндокардом и эпикардом. Увеличение тимуса или лимфоузлов средостения характерно для Т-клеточного ОЛЛ, возможна лейкомическая инфильтрация лёгочной ткани или кровоизлияния в неё;
- геморрагического (от мелкоточечных и мелкопятнистых одиночных высыпаний на коже и слизистых оболочках до обширных кровоизлияний и профузных кровотечений – носовых, маточных, желудочно-кишечных, почечных и других, вплоть до острых расстройств мозгового кровообращения);
- анемического (слабость, вялость, головные боли, бледность кожных покровов, снижение аппетита);
- интоксикационного;
- инфекционных осложнений (наблюдаются у 80-85% больных ОЛ. Инфекционные осложнения бактериального происхождения составляют (70- 80%) (включая пневмонии, сепсис, гнойные процессы), тяжёлые инфекционные осложнения вирусного (4-12%) и грибкового генеза (18-20%). Лихорадка связана с наличием инфекции, у детей с глубокой нейтропенией);
- болевой синдром (оссалгии и артралгии, боли в животе). Лейкемическая инфильтрация надкостницы и суставной капсулы, инфаркты костей и опухолевое увеличение объёма костного мозга приводят к появлению болей.

Жалобы и анамнез

5С

Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ при каждом приеме у гематолога /онколога рекомендуется сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови для оценки состояния пациента, а также для выявления факторов, которые могут оказать влияние на выбор лечебной тактики

Сбор анамнеза при ОЛЛ подразумевает тщательный расспрос о текущей или проводимой ранее лекарственной терапии, сопутствующих системных заболеваниях и хронической патологии, наличии онкологических заболеваний у родственников. Обязателен сбор эпидемиологического анамнеза семьи: условия проживания, санитарно-гигиенический уровень окружения, наличие хронических инфекционных заболеваний у близких родственников. Очень важно уточнить, откуда поступил больной: из дома или из других лечебных учреждений. Если больной в последнее время лечился в других больницах, обязательно нужно выяснить все детали терапии, в особенности противинфекционной терапии, а также наличие или отсутствие различных лечебно-диагностических манипуляций, таких как катетеризация, наркоз, интубация, искусственная вентиляция легких.

Физикальное обследование

5С

Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ при первичном или повторном приеме, рекомендуется выполнение визуального осмотра терапевтического, пальпации терапевтической и аускультации терапевтической для уточнения распространенности заболевания и оценки состояния пациента, в том числе отдельных органов и систем

Общий осмотр подразумевает оценку общего физического состояния, роста и массы тела, а также детальную оценку состояния всех органов и систем и неврологического статуса. Особое внимание следует обратить на документирование проявлений основного заболевания (описание всех групп увеличенных лимфоузлов с размерами, размеры печени и селезенки – в сантиметрах ниже края реберной дуги по среднеключичной линии, размеры яичек у мальчиков, наличие/отсутствие лейкомидов на коже) и выявление возможных очагов инфекции.

Перечень исследований

Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- общий анализ крови (подсчет лейкоформулы, тромбоцитов в мазке);
- миелограмма.

Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- общий анализ мочи;
- коагулограмма;
- группа крови и резус фактор;
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевины, АЛат, АСаТ, глюкоза, ЛДГ, Среактивный белок, щелочная фосфотаза);
- ИФА на маркеры вирусных гепатитов;
- ИФА на маркеры ВИЧ;

- ИФА на маркеры вирусов герпес-группы;
- ЭКГ;
- УЗИ органов брюшной полости (печень, селезенка, поджелудочной железа, желчный пузырь, лимфатические узлы, почки), у девочек - малого таза;
- рентгенография органов грудной клетки.

Лабораторные исследования для верификации диагноза, оценки прогностических факторов и общего состояния пациента, проводимые на стационарном уровне:

- общий анализ крови (подсчет лейкоформулы, тромбоцитов в мазке);
- миелограмма;
- цитохимическое исследование бластных клеток (МПО, гликоген, альфа-НЭ, судан черный);
- иммунофенотипирование «панель для острых лейкозов» методом проточной цитофлуориметрии;
- стандартное цитогенетическое исследование;
- исследование методом FISH и молекулярно-генетическое исследование;
- HLA – типирование;
- общий анализ мочи;
- группа крови и резус фактор;
- коагулограмма;
- определение антитромбина III в плазме крови;
- количественное определение уровня D - димеров в плазме крови;
- биохимический анализ крови (белок, альбумин, АЛаТ, АСаТ, билирубин, щелочная фосфатаза, ГГТП, креатинин, мочевины, мочевиная кислота, электролиты, ЛДГ, глюкоза, С-реактивный белок, иммуноглобулин G, A, M);
- проба Реберга;
- ИФА на маркеры вирусных гепатитов;
- ИФА на маркеры на ВИЧ.

Верификация диагноза проводится с помощью цитологического и цитохимического исследования мазков костного мозга и периферической крови, многоцветной проточной цитометрии клеток костного мозга, цитогенетического и молекулярно-генетического анализа опухолевых лимфобластов. Диагностический период не должен занимать более 2 суток (за исключением цитогенетического и молекулярно-биологического исследования).

5С Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ при первичном приеме и во время проведения ХТ рекомендуется выполнение общего (клинического) анализа крови развернутого с обязательным дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула) для верификации диагноза, контроля терапии и выработки тактики ведения пациента

Данные общего анализа крови позволяют судить о выраженности тромбоцитопении и анемии, и необходимости проведения заместительной терапии компонентами крови. Общее количество лейкоцитов и наличие бластных клеток в периферической крови до начала терапии необходимо для последующего стадирования, определения группы риска и назначения адекватной терапии.

5С Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ рекомендуется получение цитологического препарата КМ путем пункции с последующим цитологическим исследованием мазка КМ (миелограмма) для верификации диагноза

Диагноз ОЛЛ ставится на основании обнаружения в пунктате костного мозга более 25% лейкоэмических клеток, для которых морфологически и цитохимически доказан один из вариантов лимфоидной дифференцировки. КМ аспирируется из 3–4 анатомических точек. Для пункций используются передние и задние гребни крыльев подвздошных костей.

Морфологическая классификация ОЛЛ согласно группе ФАБ (Франко-Американо-Британская кооперативная группа) на основании размеров, строения ядра, наличия включений и других признаков подразделяет лимфобласты на группы L1, L2 и L3. В настоящее время острый лейкоз со зрелым В-фенотипом и L3-морфологией бластных клеток относится к группе неходжкинских лимфом и его диагностика и лечение должны проводиться согласно соответствующим клиническим рекомендациями.

5С Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ рекомендуется получение цитологического препарата КМ путем пункции с последующим цитологическим исследованием мазка КМ (миелограмма) для верификации диагноза

Цитохимическое исследование опухолевых клеток является важным для дифференциальной диагностики с другими вариантами лейкемии. При ОЛЛ в бластных клетках отсутствует активность миелопероксидазы и неспецифической эстеразы как ключевых маркеров нелимфоидных клеток-предшественников. Поэтому проведение этих двух цитохимических реакций – реакции на миелопероксидазу и реакции на неспецифическую эстеразу является обязательным.

5С Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ рекомендуется проведение иммунофенотипирования гемопоэтических клеток-предшественниц в КМ для верификации диагноза, определения линейной принадлежности бластных клеток, группы прогностического риска и тактики терапии

Мультипараметрическая проточная цитометрия, проводимая с целью точного определения иммунофенотипа лейкоэмического клона, занимает центральное место в диагностике ОЛЛ, позволяет провести дифференциальную диагностику с ОМЛ и МРАЛ, являясь очень важным и обязательным методом для диагностики различных вариантов ОЛЛ, для стратификации на группы риска и для последующего определения МОБ.

В настоящее время для иммунологической классификации ОЛЛ используются система Европейской группы по иммунологической характеристике лейкозов (European Group of Immunological Markers for Leukemias, EGIL) с учетом позднее внесенных изменений, а также классификация ВОЗ. Среди как В-, так и Т-линейных ОЛЛ выделяют несколько вариантов, отличающихся степенью «зрелости» опухолевых клеток (В1-В4 и Т1-Т4), а также отдельную группу ОЛЛ из ранних Т-линейных предшественников (ЕТР-ОЛЛ)

Редкие случаи ВП-ОЛЛ с поверхностной экспрессией тяжелых и/или лёгких цепей иммуноглобулина на поверхности опухолевых клеток не имеют других признаков лимфомы/лейкоза Бёркитта (морфология L3 по классификации ФАБ, перестройки гена МСС, высокая скорость пролиферации). Такие случаи формально относят к В4-иммуноварианту, но включают в общепринятое лечение ОЛЛ. Панель антигенов для диагностики Т-ОЛЛ должна обязательно включать CD1a и Т-клеточные рецепторы (TCR).

Иммунофенотипическая классификация ОЛЛ по EGIL, 1995 с учетом позднее внесенных изменений

В-линейные ОЛЛ	
CD19 ⁺ и/или CD79a ⁺ и/или CD22cyt ⁺ и несоответствие критериям Т-ОЛЛ, ОМЛ, МРАЛ	
VI (Про-В-ОЛЛ)	CD10 ⁻ iIg ⁻ Ig ⁻
VII («Common»-ОЛЛ)	CD10 ⁺ iIg ⁻ Ig ⁻
VIII (Пре-В-ОЛЛ)	iIg ⁺ Ig ⁻
IV (В-ОЛЛ)	Ig ⁺

Т-линейные ОЛЛ	
iCD3 ⁺ и несоответствие критериям МРАЛ	
TI (Про-Т-ОЛЛ)	CD2 ⁻ CD5 ⁻ CD1a ⁻ CD3 ⁻ TCR ⁻
TII (Пре-Т-ОЛЛ)	CD1a ⁻ , CD2 ⁺ и/или CD5 ⁺ и/или CD8 ⁺
TIII (Кортикальный Т-ОЛЛ)	CD1a ⁺
TIV (Зрелый Т-ОЛЛ)	CD3 ⁺⁺ , CD1a-TCR ^{+/-}

Примечание: i – внутриклеточная экспрессия маркера

5C

Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ рекомендуется проведение цитогенетического исследования (кариотип) и молекулярно-генетического исследования (FISH-метод) на одну пару хромосом аспирата КМ с целью верификации диагноза, определения группы прогностического риска и тактики терапии

Цитогенетическое исследование лейкемических клеток должно обязательно включать в себя кариотипирование, исследование методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) и ОТ-ПЦР для выявления всего спектра характерных перестроек.

В настоящее время следующие транслокации однозначно имеют клиническое значение – t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1; t(4;11) (q21;q23) /KMT2A-AFF1 и t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1, высокая гипердиплоидия, гипоплоидный кариотип, внутривхромосомная амплификация хромосомы 21 (iAMP21). Однако в последнем пересмотре классификации ВОЗ выделяется 9 цитогенетических подгрупп при ВП - ОЛЛ, имеющих определенное прогностическое значение.

Учитывая выделение BCR-ABL1-подобных ОЛЛ в отдельную подгруппу, требующую в некоторых случаях отдельных терапевтических опций, крайне желательно инициальное определение перестроек генов CRLF2, ABL1, ABL2, JAK2, EPOR, PDGFRB и других, а также выделение группы так называемых IKZF1-плюс лейкозов (делеция гена IKZF1 в сочетании с делецией CDKN2A, CDKN2B, PAX5 или PAR1 в отсутствие делеции гена ERG).

Определение других неслучайных перестроек желательно (особенно в рамках мультицентровых клинических исследований), однако их клиническое значение для принятия терапевтических решений остаётся неясным.

5C

Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ при первичном приеме и во время проведения ХТ рекомендуется выполнение коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) для диагностики/определения вероятности развития тяжелых геморрагических/тромботических осложнений

Различные расстройства гемостаза (как тромбозы, так и кровотечения) являются достаточно частым осложнением в процессе лечения ОЛЛ. Это связано как с особенностями самого заболевания, так и с применяемыми химиопрепаратами. Поэтому исследование коагулограммы до начала и в процессе терапии является необходимым.

5С

Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ в диагностический период и в процессе терапии рекомендуется проведение спинномозговой пункции с обязательным последующим исследованием уровня белка в спинномозговой жидкости, исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости, микроскопическим исследованием спинномозговой жидкости, подсчетом клеток в счетной камере (определение цитоза) и цитологическим исследованием клеток спинномозговой жидкости для подтверждения/исключения поражения ЦНС, определения группы прогностического риска и выбора тактики терапии

Исследование ликвора обязательно для подтверждения/исключения диагноза поражения ЦНС (нейролейкемии), что необходимо для точного определения группы риска и назначения адекватной терапии. В результате анализа ликвора возможны следующие варианты:

- CNS1 – пункция не травматичная (<10 эритроцитов/мкл), отсутствие лейкоцитарных клеток.
- CNS2 – пункция не травматична, <10 лейкоцитов/мкл, возможно наличие лейкоцитарных клеток.
- CNS3 – пункция не травматична, ≥10 лейкоцитов/мкл, наличие лейкоцитарных клеток после цитоцентрифугирования.
- TLP+ – травматичная пункция с примесью лейкоцитарных клеток.
- TLP– – травматичная пункция, отсутствие примеси лейкоцитарных клеток.

Диагностическая люмбальная пункция должна проводиться только опытным врачом под общей анестезией с целью снижения риска травматичности и механического заноса бластных клеток периферической крови в ЦНС. Точная диагностика инициального поражения ЦНС возможна только путем приготовления цитопрепарата первичного ликвора на цитоцентрифуге. Оседание клеток ликвора на стекло естественным путём требует больше времени, что неизбежно приводит к деформации клеток, появлению артефактов и неправильной интерпретации данных.

Проведение лечебных люмбальных пункций с интратекальным введением химиопрепаратов является обязательным компонентом в лечении ОЛЛ. Ликвор обязательно исследуется каждый раз при проведении люмбальной пункции.

5С

Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ при первичном приеме и во время проведения ХТ, рекомендуется выполнение анализа крови биохимического общетерапевтического (мочевина, креатинин, общий белок, билирубин, глюкоза, ЛДГ, амилаза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), натрий, калий, кальций) для уточнения распространенности заболевания и оценки состояния пациента, в том числе отдельных органов и систем

Биохимический анализ крови дает необходимую информацию о состоянии различных органов и систем, что играет ключевую роль в предупреждении развития токсических осложнений и определении «потенциальной переносимости» химиотерапии.

5C Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ рекомендуется определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор), определение фенотипа по антигенам С, с, Е, е, Сw, К, к и определение антиэритроцитарных антител с целью проведения заместительной терапии компонентами крови

Учитывая необходимость трансфузий компонентов крови в течение периода лечения всем пациентам необходимо определение группы крови и резус-фактора.

Лабораторные исследования

5C Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ рекомендуется на этапе индукции (на 15-й день терапии и по окончании индукции) получение цитологического препарата КМ путем пункции с последующим цитологическим исследованием мазка КМ (миелограмма) для верификации статуса пациента по заболеванию (ремиссия, резистентность) и выбора тактики дальнейшей терапии

Оценка раннего ответа на терапию является ключевым моментом лечения ОЛЛ. Плохой ранний ответ на терапию является фактором неблагоприятного прогноза и требует в ряде случаев модификации терапии. Пациенты, не достигшие ремиссии по окончании индукционной фазы, переводятся в группу высокого риска.

5C Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ рекомендуется на 8-й день индукционной терапии выполнение общего (клинического) анализа крови развернутого с обязательным дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула) для оценки раннего ответа на терапию (редукция/персистирование бластных клеток в периферической крови) и выбора тактики дальнейшей терапии

Оценка раннего ответа на терапию является ключевым моментом в лечении ОЛЛ. Плохой ответ на стероидную «фор-фазу» является фактором неблагоприятного прогноза и требует в ряде случаев (в зависимости от протокола терапии и варианта лейкемии) модификации терапии.

5C Всем пациентам младше 18 лет с Ph-позитивным ОЛЛ рекомендуется определение экспрессии мРНК BCR-ABLp210 (количественное) и определение экспрессии мРНК BCR-ABLp190 (количественное) в динамике (перед началом каждого этапа терапии и 1 раз в 3 месяца на этапе поддерживающей терапии и после ее окончания) для контроля эффективности и выбора тактики дальнейшей терапии

Мониторинг титра транскрипта BCR-ABL у пациентов с Ph-позитивным ОЛЛ является ключевым условием лечения таких пациентов, поскольку случае недостижения/потери молекулярной ремиссии требуется увеличение дозы/смена ингибитора тирозинкиназ (ИТК).

Мониторинг МОБ

В настоящее время стандартом мониторинга эффективности лечения ОЛЛ стал мониторинг остаточной опухолевой популяции клеток (МОБ) с помощью проточной цитометрии и/или молекулярно-биологических методов. Указанные методы обладают высокой чувствительностью (обнаруживается 1 лейкемическая клетка на 10⁴–6 нормальных гемопоэтических клеток) и с их помощью можно отслеживать в динамике судьбу лейкемического клона. Сохранение МОБ после цитостатического воздействия является самым мощным прогностическим фактором у пациентов с ОЛЛ, свидетельствующим о необходимости изменения терапевтической тактики.

Точки исследования МОБ, определяющие прогноз, отличаются как в различных терапевтических протоколах, так и для разных методов. Более того, в настоящее время во многих случаях используются протоколы, не предусматривающие применение результатов определения МОБ для стратификации и на группы риска у всех пациентов.

Поэтому в настоящий момент рекомендовать мониторинг МОБ всем пациентам с ОЛЛ представляется преждевременным. Однако при введении в терапевтические протоколы мониторинг МОБ может использоваться как один из основных стратифицирующих параметров. Кроме того, и в настоящее время пациентам группы высокого риска мониторинг МОБ абсолютно необходим для решения вопроса о целесообразности и сроках проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), так как необходимым условием успешной ТГСК является наличие МОБ-негативной ремиссии перед трансплантацией. Обязательным условием использования результатов определения МОБ для выбора тактики лечения является выполнение исследования в одной из лабораторий, являющейся референсной для конкретного терапевтического протокола.

2B

Всем пациентам младше 18 лет с первично-рефрактерным ОЛЛ группы высокого риска рекомендуется мониторинг МОБ (иммунофенотипирование биологического материала для выявления маркеров МОБ при гемобластозах) после каждого этапа терапии для решения вопроса о целесообразности и сроках проведения ТГСК

Пациентам группы высокого риска мониторинг МОБ абсолютно необходим для решения вопроса о целесообразности и сроках проведения ТГСК, так как необходимым условием успешной ТГСК является наличие МОБ-негативной ремиссии перед трансплантацией. Для принятия терапевтических решений необходимо пользоваться одним и тем же методом для мониторинга МОБ на протяжении терапии и выполнять исследования в одной и той же лаборатории. Анализ МОБ выполняется в образцах КМ.

2B

Мониторинг МОБ (иммунофенотипирование биологического материала для выявления маркеров МОБ при гемобластозах) рекомендуется пациентам младше 18 лет с ОЛЛ, получающим лечение по протоколам, предусматривающим стратификацию пациентов в зависимости от величины МОБ, для контроля эффективности и выбора тактики терапии

Обнаружение МОБ после цитостатического воздействия является мощным прогностическим фактором у пациентов с ОЛЛ, поэтому он используется в некоторых существующих на сегодняшний день протоколах терапии ОЛЛ в качестве стратифицирующего фактора. В зависимости от величины МОБ в определенные конкретным протоколом контрольные точки меняется терапевтическая тактика. Точки исследования МОБ, определяющие прогноз, отличаются в различных терапевтических протоколах. Не рекомендуется измерение МОБ пациентам вне контрольных точек используемого протокола.

Для принятия терапевтических решений необходимо пользоваться одним и тем же методом для мониторинга МОБ на протяжении терапии и выполнять исследования в одной и той же лаборатории. Анализ МОБ выполняется в образцах КМ.

Инструментальные исследования

- УЗИ органов брюшной полости и селезенки: увеличение размеров печени, селезенки.
- УЗИ периферических и внутрибрюшных лимфоузлов – увеличение размеров и изменение структуры лимфоузлов.

- КТ грудного сегмента: инфильтративные изменения легочной ткани, увеличение размеров внутригрудных лимфоузлов, органов средостения.
- ЭКГ: нарушение проводимости импульсов в сердечной мышце.
- ЭхоКГ: признаки сердечной недостаточности (ФВ).

5C

Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ в диагностический период рекомендуется проведение прицельной рентгенографии органов грудной клетки в прямой и правой боковой проекции для подтверждения/исключения поражения средостения и выбора тактики терапии

Диагноз опухолевой массы в переднем средостении ставится по прямому и правому боковому рентгеновским снимкам грудной клетки. В случае ее выявления показано также проведение компьютерной томографии органов грудной полости с оценкой точных размеров опухолевой массы. Прямой и правый боковой рентгеновские снимки грудной клетки должны быть сделаны одновременно и до начала лечения.

5C

Пациентам моложе 18 лет с ОЛЛ в случае выявления опухолевой массы в переднем средостении по данным рентгенографии рекомендуется проведение компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости для оценки точных размеров опухолевого поражения и последующее контрольное исследование по окончании индукционной терапии для оценки остаточного объема опухоли и выработки тактики терапии

В случае выявления поражения средостения по данным рентгенографии необходимо использование более точных методов визуализации с оценкой точных размеров опухолевой массы. Это необходимо в дальнейшем для оценки эффективности терапии, констатации статуса ремиссии или подтверждения необходимости изменения терапии.

5C

Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ в диагностический период рекомендуется проведение ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (комплексное), УЗИ забрюшинного пространства и УЗИ органов малого таза (комплексное) для уточнения распространенности заболевания и оценки состояния пациента, в том числе отдельных органов и систем

Проведение УЗИ необходимо для оценки наличия поражения и размеров инфильтрированных паренхиматозных органов и лимфатических узлов брюшной полости, яичек, органов малого таза, а также выявления сопутствующей патологии.

5C

Биопсия яичка не рекомендуется пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также пациентам с верифицированным ОЛЛ

Диагноз инициального поражения яичек устанавливается на основании клинических данных и УЗИ. Биопсия яичка при подозрении на инициальное поражение не показана. Инициальное поражение яичек не влияет на стратификацию и выбор терапии; односторонняя или двухсторонняя орхиэктомия не предусмотрена.

5C

Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ в диагностический период рекомендуется проведение КТ головного мозга или МРТ головного мозга для исключения/подтверждения инициального поражения ЦНС

5С

Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ в диагностический период и в процессе терапии рекомендуется регистрация электрокардиограммы и расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных и эхокардиографии (Эхо-КГ) для выявления сопутствующей патологии и возможных кардиологических осложнений.

Учитывая кардиотоксичность препаратов группы антрациклинов, используемых в терапии ОЛЛ, каждый раз перед их введением всем пациентам рекомендуется проведение ЭКГ, Эхо-КГ.

Дополнительные диагностические исследования

Показания для консультации узких специалистов:

- врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению – установка центрального венозного катетера из периферического доступа (PICC);
- гепатолог – для диагностики и лечения вирусного гепатита;
- гинеколог – беременность, метроррагии, меноррагии, консультация при назначении комбинированных оральных контрацептивов;
- дерматовенеролог – кожный синдром;
- инфекционист – подозрение на вирусные инфекции;
- кардиолог – неконтролируемая АГ, хроническая сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма и проводимости;
- невропатолог острое нарушение мозгового кровообращения, менингит, энцефалит, нейрорейкоз;
- нейрохирург – острое нарушение мозгового кровообращения, дислокационный синдром;
- нефролог (эфферентолог) – почечная недостаточность;
- онколог – подозрение на солидные опухоли;
- оториноларинголог – для диагностики и лечения воспалительных заболеваний придаточных пазух носа и среднего уха;
- офтальмолог – нарушения зрения, воспалительные заболевания глаза и придатков;
- проктолог – анальная трещина, парапроктит;
- психиатр – психозы;
- психолог – депрессия, анорексия и т.п.;
- реаниматолог – лечение тяжелого сепсиса, септического шока, синдрома острого легочного повреждения при синдроме дифференцировки и терминальных состояний, установка центральных венозных катетеров.
- ревматолог – синдром Свита;
- торакальный хирург – экссудативный плеврит, пневмоторакс, зигомикоз легких;
- трансфузиолог – для подбора трансфузионных сред при положительном непрямомантиглобулиновом тесте, неэффективности трансфузий, острой массивной кровопотере;
- уролог – инфекционно-воспалительные заболевания мочевыделительной системы;
- фтизиатр – подозрение на туберкулез;
- хирург – хирургические осложнения (инфекционные, геморрагические);
- челюстно-лицевой хирург – инфекционно-воспалительные заболевания зубочелюстной системы.

5С

Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ в диагностический период рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный и прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный для выявления распространенности процесса и выбора тактики терапии

Осмотр невролога необходим для выявления/исключения признаков нейрорлейкемии (поражение ЧМН, очаговая симптоматика). Осмотр офтальмолога проводится с обязательным осмотром глазного дна для выявления/исключения лейкоцитарной инфильтрации, кровоизлияний. Всем пациентам моложе 18 лет с ОЛЛ группы высокого риска, а также их сиблингам родителям рекомендуется определение HLA-антигенов с целью поиска потенциального донора для проведения ТГСК.

5C Всем пациентам моложе 18 лет с ОЛЛ группы высокого риска, а также их сиблингам родителям рекомендуется определение HLA-антигенов с целью поиска потенциального донора для проведения ТГСК

Проведение ТГСК показано всем больным высокого риска в 1-й ремиссии при условии обнаружения родственного полностью совместимого донора. Пациентам, не достигшим ремиссии после проведения индукционной терапии, облигатно показана аллогенная ТГСК любого типа (в зависимости от доступности доноров и от технических возможностей). Поэтому всем пациентам HLA-типирование и инициация поиска донора должны проводиться сразу после стратификации пациентов в группу высокого риска.

Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой медицинской помощи:

- сбор жалоб и анамнеза заболевания;
- физикальное обследование (определение ЧД, ЧСС, оценка кожных покровов, определение размеров печени, селезенки, периферических лимфатических узлов).

Диагностические критерии

Основным критерием острого лимфобластного лейкоза является наличие более 20% бластов в костном мозге, определяемых по иммунологическим и цитохимическим характеристикам как лимфобласты.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз в ряде случаев может проводиться:

- С инфекциями прежде всего вирусной (инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирус, Parvo B19, аденовирус, а также бактериальной (токсоплазмоз) этиологии
- С неоплазиями в костном мозге (острый миелобластный лейкоз, лимфомы, миелодисплазии)
- Метастатическими поражениями костного мозга (нейробластома, рабдомиосаркома, саркома Юинга)
- Аутоиммунными и ревматологическими заболеваниями (апластические анемии, ревматоидный артрит, системная красная волчанка)
- Острые миелобластные лейкозы. Инфильтрация костного мозга бластами (более 20%) свидетельствует о лейкемии. Проведение иммуногистохимического исследования и иммунофенотипирования клеток костного мозга, позволяет установить вариант заболевания.
- Миелодиспластические синдромы. Для МДС характерны признаки диспоэза, избыток бластов в костном мозге, хромосомные aberrации, в т.ч. повторяющиеся (моносомия 7 хромосомы, 5q). При количестве бластов более 20%, проведение иммуногистохимического исследования и иммунофенотипирования клеток костного мозга, позволяет установить вариант заболевания.
- Апластическая анемия исключается на основании отсутствия бластоэза, а также, характерных клинических признаков (низкорослость, на коже пятна цвета «кофе с молоком», аномалии

скелета, почек) и отрицательных тестов ломкости хромосом. В некоторых случаях клинические проявления могут отсутствовать. Заболевание диагностируется чаще всего в возрасте 3-14 лет, но в некоторых случаях выявляется после 40 лет.

- Лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов, лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы с миелофиброзом исключаются на основании данных проточной цитометрии (особенно важно для лейкоза из больших гранулированных лейкоцитов и волосатоклеточного лейкоза) и данных гистологического и иммуногистохимического исследования костного мозга (выявляется очаговая или диффузная пролиферация лимфоцитов и/или признаки миелофиброза).
- Мегалобластные анемии. Основным методом диагностики является оценка уровня витамина В12 и фолиевой кислоты. Косвенными признаками, характерными для мегалобластных анемий являются повышение среднего содержания гемоглобина в эритроцитах, повышение среднего объема эритроцитов, мегалобластный тип кроветворения, отсутствие бластога по данным миелограммы.

Лечение

Цели и методы лечения ОМЛ у детей:

- эрадикация лейкемического клона;
- восстановление нормального кроветворения;
- достижение длительной бессобытийной выживаемости.

Лечение ОЛЛ осуществляется при помощи комбинаций цитостатических препаратов, вводимых р/о, в/в, в/м и интратекально при строгом соблюдении дозы, длительности и времени введения согласно выбранному терапевтическому протоколу. Кроме того, для ряда пациентов в предусмотренных протоколом случаях проводится облучение центральной нервной системы. Терапия должна быть начата как можно раньше, однако для начала терапии необходимо быть полностью уверенным в диагнозе и установить объем поражения. Для проведения эффективного лечения необходима адекватная сопроводительная и заместительная терапия.

2B Лечение пациентов моложе 18 лет с ОЛЛ строго рекомендуется проводить с помощью комбинированной цитостатической терапии по одному из следующих терапевтических протоколов, имеющих сравнимую эффективность

2B Протоколы группы Москва–Берлин (ALL-MB-2015)

Лечение должно осуществляться только в соответствии с одним из специально разработанных терапевтических протоколов, подробно регламентирующему дозы и комбинации химиопрепаратов, сроки введения, детали обследования и тактику проведения цитостатической и сопроводительной терапии. Дозы, сроки и длительность введения химиопрепаратов должны быть в строгом соответствии с выбранным терапевтическим протоколом. Замена препаратов, пропуски введения, изменение дозы, длительности или очередности введения препаратов не допускаются. До начала терапии пациенты разделяются на группы риска – подгруппы пациентов с более низким и более высоким риском развития рецидивов заболевания, которое проводится на основании прогностических факторов в определенных при диагностике.

Различные терапевтические протоколы имеют несколько отличающиеся друг от друга критерии, определяющие группы риска, согласно которым пациенты получают различные

варианты лечения, однако в основном больных разделяют на три группы риска: стандартный, промежуточный и высокий.

Современное лечение ОЛЛ состоит из нескольких основных фаз: индукция ремиссии с помощью 4 и более агентов, вводимых в течение 4 –6 недель, консолидация («закрепление») ремиссии и поддерживающая терапия, как правило, антиметаболитами в течение 2 –3 лет.

Фазы терапии ОЛЛ и используемые химиопрепараты

Фаза терапии	Набор химиопрепаратов
Индукционная терапия	Преднизолон, или дексаметазон, винкристин, даунорубицин, L-аспарагиназа/PEG-аспарагиназа
Консолидирующая терапия	Циклофосфамид, цитарабин, меркаптопурин. Меркаптопурин, метотрексат, L-спарагиназа/PEG-аспарагиназа
Реиндукционная терапия	Дексаметазон, L-аспарагиназа, доксорубицин, винкристин, цитарабин, циклофосфамид
Поддерживающая терапия	Меркаптопурин, метотрексат

Имеются убедительные доказательства увеличения эффективности терапии при использовании как минимум 4-компонентной индукционной терапии (глюкокортикостероид, винкристин, антрациклины и L-аспарагиназа/PEG-аспарагиназа).

Индукция ремиссии у пациентов с ОЛЛ должна проводиться в стационарных условиях. При лечении пациента с ОЛЛ необходимо быть готовыми к развитию тяжелых осложнений, требующих безотлагательной интенсивной терапии. Оценка эффективности терапии проводится на 8 -й, 15-й дни и по окончании индукции на 36-й день. На 8 -й день оценивается количество бластных клеток в периферической крови после циторедуктивной профазы. На 15-й день – количество бластных клеток в КМ. По окончании индукционной терапии оценивается достижение ремиссии – количество бластных клеток в КМ, наличие/сохранение экстрамедуллярных очагов. Ликвор оценивается каждый раз при проведении люмбальной пункции. Пациенты, не достигшие ремиссии после индукционной терапии, переводятся в группу высокого риска.

Пациенты, достигшие ремиссии после индукционной терапии, далее получают консолидирующую терапию в зависимости от выбранного терапевтического протокола. Терапия консолидации при отсутствии осложнений может проводиться в условиях стационара одного дня. Если терапевтический протокол предусматривает использование высоких доз метотрексата, они должны проводиться в условиях круглосуточного стационара и мониторинга концентрации метотрексата. Консолидирующая терапия, как правило, состоит из нескольких фаз (протоколы MB: фазы S1, S2, S3). Перед началом каждого этапа обязательно исследование общего анализа крови, биохимического анализа крови. Площадь поверхности тела для расчета доз лекарственных препаратов пересчитывается заново перед началом каждой фазы консолидирующей терапии. Условия начала отдельных этапов консолидации прописываются в каждом терапевтическом протоколе и могут несколько отличаться. Обязательным является сохранение клинико-гематологической ремиссии, отсутствие признаков инфекции и отсутствие цитопении в периферической крови.

1A

Всем пациентам моложе 18 лет с ОЛЛ рекомендуется обязательное использование компонентов, направленных на профилактику или лечение нейтролейкемии

Обязательным компонентом в лечении ОЛЛ является профилактика и лечение нейрорлейкемии. Основными методами профилактики и лечения нейрорлейкемии являются интратекальное введение химиопрепаратов (метотрексат, цитарабин, преднизолон) в возрастных дозировках и краниальное облучение в ранние сроки от начала лечения. Краниальное облучение имеет непосредственные и отдаленные побочные эффекты, поэтому в современных протоколах оно используется только для небольшой четко выделенной подгруппы пациентов промежуточного/высокого риска.

2A У пациентов младше 18 лет Ph⁺-ОЛЛ (ОЛЛ с наличием филадельфийской хромосомы – t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1) рекомендуется использование ИТК в дополнение к стандартной терапии

Особую терапевтическую группу составляют пациенты с Ph-позитивным ОЛЛ (с наличием t(9;22) или BCR/ABL), традиционно отличающиеся плохим прогнозом, связанным с плохим ответом на индукционную терапию и высокой частотой рецидивов. До недавнего времени стандартом терапии для таких пациентов была интенсивная высокодозная химиотерапия с последующим проведением ТГСК при условии достижения ремиссии. Учитывая имеющиеся на сегодняшний день данные проведенных международных исследований, говорящие о высокой эффективности использования у таких пациентов ИТК на фоне химиотерапии сниженной интенсивности, в этой группе пациентов с 15-го дня индукционной терапии рекомендуется ежедневный прием иматиниба в дозе 300 мг/м². ТГСК больше не рекомендуется всем пациентам в первой ремиссии, а остается терапевтической опцией у рефрактерных пациентов и при развитии рецидива заболевания. В случае рефрактерности возможно увеличение дозы иматиниба в два раза (600 мг/м²/сут). В случае отсутствия ответа на увеличение дозы, рекомендуется переход на терапию ИТК 2-го поколения (дазатиниб, нилотиниб). Кроме того, плохая переносимость иматиниба, даже несмотря на достижение ремиссии, и наличие мутаций в гене ABL1, также является основанием для замены его на ИТК 2-го поколения (дазатиниб).

Использование дазатиниба в первой линии терапии рекомендуется в случае наличия инициального поражения ЦНС, т.к. он является единственным ИТК, хорошо проникающим ЦНС.

На сегодняшний день не существует стандартных рекомендаций относительно длительности терапии ИТК. Однако имеющиеся данные позволяют рекомендовать продолжение монотерапии ИТК у пациентов с Ph-позитивным ОЛЛ еще в течение как минимум 3 лет после окончания химиотерапии.

2A У пациентов младше 18 лет с BCR-ABL1-подобным ОЛЛ в случае плохого раннего ответа на терапию и наличия мутаций в генах ABL1, ABL2, PDGFRB, CSF1R, рекомендуется использование ИТК в дополнение к стандартной терапии

Особую терапевтическую группу составляют пациенты с BCR-ABL1-подобным ОЛЛ – вариантом лейкемии с профилем экспрессии генов, сходным с Ph⁺-ОЛЛ, однако без обнаружения химерного гена BCR-ABL1. Эта подгруппа характеризуется плохим прогнозом, высоким риском развития рецидивов и рефрактерности, разнообразием клинических проявлений, многообразием вариантов мутаций, активирующих различные сигнальные пути. Все генетические изменения, описанные при этом варианте ОЛЛ, делят на несколько подгрупп: перестройки CRLF2, перестройки генов ABL класса, перестройки JAK2 и EPOR, мутации, активирующие сигнальные пути JAK-STAT или MAPK, другие редкие нарушения киназ.

Несмотря на сложную генетическую картину, имеющиеся на сегодняшний день данные клинических исследований говорят о наличии в большинстве случаев BCR-ABL1-подобного ОЛЛ, мишени для таргетной терапии. В нескольких исследованиях была показана эффективность у таких пациентов ИТК в комбинации с химиотерапией. При всех дефектах ABL1, ABL2, PDGFRB и CSF1R показана чувствительность к ингибиторам тирозинкиназ (иматиниб или дазатиниб).

Перестройки JAK2/EPOR и другие, активирующие путь JAK-STAT, могут быть чувствительные к ингибиторам JAK2 (руксолитиниб).

1А Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ обязательно рекомендуется проведение поддерживающей терапии антиметаболитами

Поддерживающая терапия проводится до достижения общей длительности терапии 2 года. Поддерживающая терапия состоит из ежедневного перорального приема меркаптопурина с еженедельным введением метотрексата (в/м или р/о в зависимости от терапевтического протокола). Обязательным условием адекватного проведения поддерживающей терапии является своевременная коррекция дозировки меркаптопурина и метотрексата в зависимости от количества лейкоцитов. Задачей является такая юстировка доз, прежде всего меркаптопурина, чтобы лейкоциты стабильно держались в пределах от 2000 до 3000/мкл, не допуская как развития аплазии, так и увеличения лейкоцитов выше 3000–3500/мкл.

Протоколы серии Москва–Берлин предусматривают также проведение реиндукций (дексаметазон + винкристин), каждые 6 недель поддерживающей терапии. На первых трех реиндукциях проводятся интратекальные введения химиопрепаратов. Пациентам, которым проводилось краниальное облучение, интратекально вводятся только 2 препарата – метотрексат не вводится.

3А Пациентам младше 18 лет с ОЛЛ, не достигшим ремиссии после индукционной терапии (группа высокого риска), рекомендуется проведение интенсивной высокодозной ПХТ

Пациенты, определенные в группу высокого риска, по завершении индукционной терапии, получают интенсивную высокодозную ПХТ, представляющую собой короткие последовательные курсы интенсивной ПХТ – «блоки». В зависимости от наличия показаний, совместимого донора и достижения клинико-гематологической ремиссии, пациентам проводится ТГСК в максимально ранние сроки.

Терапия пациентов группы высокого риска проводится только в условиях круглосуточного стационара. Перед началом каждого блока высокодозной ХТ обязательно исследование общего анализа крови, биохимического анализа крови, исследование функции почек (клиренс по эндогенному креатинину), регистрация ЭКГ. Площадь поверхности тела для расчета доз лекарственных препаратов пересчитывается заново перед началом каждого блока. Оценка статуса ремиссии проводится перед началом каждого блока ХТ. Терапия должна начинаться как можно быстрее, что особенно важно для первых трех терапевтических элементов. Временные промежутки между элементами определяются выходом из аплазии, общим состоянием пациента и объективно регистрируемой органной токсичностью.

Минимальный промежуток между началом двух последовательных терапевтических элементов составляет 21 день. Редукция доз не предусмотрена. В случае необходимости сроки

введения конкретного препарата сдвигаются или он отменяется. Терапевтический элемент не должен прерываться.

5C Пациентам младше 18 лет с ОЛЛ группы высокого риска, рефрактерным к стандартным курсам высокодозной ХТ, рекомендуется использование в составе блоков высокодозной ХТ в качестве терапии 2-й линии новых препаратов группы антинуклеозидов – клофарабина/неларабина

Эта группа пациентов нуждается в дальнейшей интенсификации терапии путем проведения аллогенной ТГСК. Необходимым условием успешной ТГСК является наличие МОБ-негативной ремиссии перед трансплантацией, что зачастую является сложной задачей из-за значительной предлеченности, рефрактерности заболевания к «стандартной» ХТ и ограниченного количества новых активных химиопрепаратов. Данные последних международных исследований говорят об эффективности использования у этих пациентов с целью преодоления резистентности и достижения МОБ-негативной ремиссии с последующим проведением ТГСК новых препаратов из группы аналогов нуклеозидов – клофарабина (для ВП-ОЛЛ и некоторых подгрупп Т-ОЛЛ) и неларабина (для Т-ОЛЛ). Клофарабин – пуриновый нуклеозидный аналог 2-го поколения, созданный с идеей использования всех преимуществ его предшественников, флударабина и #кладрибина. Механизм его действия комбинированный, основан на ингибировании ферментов синтеза ДНК, а также непосредственного воздействия на митохондрии с выделением проапоптотических белков и цитохрома С. Неларабин – пролекарство аналога дезоксигуанозин а, которое деметируется аденозиндезаминазой в ara-G и фосфорилируется дезоксигуанозинкиназой и дезоксицитидинкиназой в 5'-монофосфат, который затем конвертируется в 5'-трифосфат, ara-GTP. Аккумуляция ara-GTP в лейкемических бластных клетках приводит к ингибированию синтеза ДНК и смерти клетки. Пациентам с ОЛЛ группы высокого риска, не достигшим ремиссии после проведения «стандартной» высокодозной ХТ, рекомендуется использование клофарабина в максимальных дозах или неларабина (в зависимости от иммунологического варианта ОЛЛ) в комбинации с другими химиопрепаратами в составе блоков высокодозной ХТ в качестве терапии 2-й линии.

2C Пациентам младше 18 лет с ВП-ОЛЛ группы высокого риска с высоким уровнем МОБ после проведения высокодозной ХТ рекомендуется использование блинатумомаба с целью достижения МОБ-негативной ремиссии с последующим проведением ТГСК

Необходимым условием успешной ТГСК является наличие МОБ-негативной ремиссии перед ее проведением. Для рефрактерных пациентов из группы высокого риска, достижение такой ремиссии зачастую является сложной задачей из-за значительной предлеченности и ограниченного количества новых активных химиопрепаратов.

Последнее время пристальное внимание оказывается иммунотерапевтическим подходам в терапии ОЛЛ. Одним из вариантов является использование биспецифичных антител (BiTE AT), которые напрямую мобилизуют эффекторные Т-клетки для противоопухолевого действия. Одним из таких BiTE AT является блинатумомаб – BiTE AT анти-CD19/CD3. Один конец этого одноцепочечного AT связывается с CD19-антигеном, который экспрессируется на лейкемических клетках, а другой – с CD3-антигеном собственных Т-лимфоцитов пациента. Таким образом, блинатумомаб потенцирует нестимулированные Т-клетки и индуцирует прямую цитотоксичность против CD19+ В-лимфоцитов. Самым частым вариантом ОЛЛ у детей является опухоль из В-клеток-предшественников. Арест дифференцировки может произойти на любом этапе развития В-клетки, однако и на ранних, и на более продвинутых

стадиях созревания они, как правило, экспрессируют CD19, таким образом, становясь мишенью для блинатумомаба. Пациентам с ВП-ОЛЛ группы высокого риска, с высоким уровнем МОБ после проведения высокодозной ХТ, рекомендуется использование блинатумомаба с целью достижения МОБ-негативной ремиссии с последующим проведением ТГСК. Блинатумомаб назначается круглосуточной непрерывной инфузией детям, весом до 45 кг в дозе 5 мкг/м²/сут до 8-го дня, затем 15 мкг/м²/сут до 28-го дня. Детям с весом больше 45 кг – 9 мкг/сут и 28 мкг/сут соответственно.

Сопроводительная терапия

Для адекватного выполнения терапевтического протокола необходимо строгое соблюдение принципов сопроводительной терапии, которые подробно описаны в каждом терапевтическом протоколе и зависят от применяемой ХТ. Однако существуют «общие» рекомендации, которые включают в себя следующее.

5C Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ на период интенсивной терапии рекомендуется установка центрального венозного катетера

Наличие центрального венозного катетера, обеспечивающего возможность мониторинга центрального венозного давления, частых заборов крови и высокую скорость введения жидкостей является абсолютно необходимым на начальных этапах терапии и у пациентов группы высокого риска, получающих интенсивную высокодозную ХТ.

5C Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ в первые дни (недели) терапии обязательно рекомендуется проведение терапевтических мероприятий, направленных на профилактику синдрома лизиса опухоли (СОЛ)

СОЛ – это комплекс метаболических расстройств в результате массивного распада опухолевых клеток и высвобождения в плазму и периферические ткани внутриклеточного содержимого и метаболитов. В основе патофизиологии и клинической картины СОЛ лежат нарушения метаболизма и экскреции калия, кальция, фосфатов и мочевой кислоты. Наиболее часто СОЛ развивается в течение первых 4 дней после начала ПХТ, однако описаны случаи и более позднего, до 7-го дня, дебюта синдрома. Степень риска развития СОЛ зависит от инициальной массы опухоли, состояния пациента на момент начала ХТ и индивидуальных особенностей метаболизма. К важнейшим мерам профилактики СОЛ относятся адекватная гидратация, защелачивание мочи, предупреждение и коррекция гиперурикемии, а также борьба с электролитными нарушениями. Стандартной нагрузкой является 3000 мл/м², а у детей весом менее 10 кг – 200 мл/кг жидкости в сутки. Базисный раствор для инфузии состоит из 5% глюкозы и 0,9% NaCl в соотношении 1:1. Инициальная инфузия – без калия. Одна ко в дальнейшем должна проводиться коррекция электролитов в соответствии с данными биохимических анализов. Главным мероприятием является иницирование и поддержание высокого диуреза – 100–250 мл/м²/ч.

Учитывая более низкую растворимость мочевой кислоты в кислой среде, необходимо обеспечить поддержание нейтрального или слабощелочного pH мочи: NaHCO₃ 60 ммоль на литр инфузии (60 мл 7,5% раствора соды либо 100–120 мл 4% раствора соды) добавить к постоянной инфузии (или 100–200 ммоль/м²/сут параллельной инфузией). Регулирование необходимого объема NaHCO₃ соответственно pH мочи. Всем пациентам в первые дни терапии (5–8 дней) показано назначение аллопуринола в дозе 10 мг/кг/сут в 2–3 приема (max – 500 мг/сут). При наличии большой массы лейкоэмических клеток и/или выраженной

органомегалии первая доза глюкокортикостероидов для профилактики СОЛ должна составлять 1/10 – 1/6 от суточной дозы.

5C Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ, получающим химиотерапию, рекомендуется универсальная профилактика пневмоцистной пневмонии ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] на протяжении всего периода лечения

Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] 3 раза в неделю в один прием в дозе 5 мг/кг по триметоприму или 20 мг/кг по сульфаметоксазолу per os (кроме периодов проведения высокодозного метотрексата).

5C Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ в случае появления лихорадки или других признаков инфекции рекомендуется немедленное начало эмпирической антибактериальной терапии

Лихорадкой у пациента с нейтропенией (нейтрофилы < 500/мкл) считается однократное повышение базальной температуры тела > 38,5°C или несколько подъемов (3–4 раза в сутки) до 38°C. Принимая во внимание высокий риск фатального исхода у пациента с инфекцией, лихорадку у такого пациента с нейтропенией, развившую в ходе миелосупрессивной ПХТ, следует расценивать как наличие инфекции, что требует немедленного начала эмпирической антибактериальной терапии и проведения обследования с целью уточнения характера инфекции. При выборе стартовой комбинации антибиотиков необходимо учитывать результаты повторных бактериологических исследований в данной клинике у других пациентов; длительность текущей нейтропении, предшествующий курс ХТ; инфекционный анамнез пациента, предшествующие курсы антибиотиков и их эффективность; наличие клинической симптоматики.

Эффективность стартовой антибактериальной терапии положено оценивать через 24–36 часов для того, чтобы судить о её достаточности, однако всегда необходим повторный с интервалами 8 –12 часов детальный осмотр такого пациента с оценкой стабильности гемодинамики и степени интоксикации, появления новых инфекционных очагов. Антибактериальная терапия продолжается до разрешения нейтропении.

5C У пациентов младше 18 лет с ОЛЛ одновременное применение итраконазола или вориконазола и винкристина вследствие резкого усиления токсичности последнего не рекомендуется

5C Пациентам младше 18 лет с ОЛЛ назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) рекомендуется только в случаях развития тяжелых жизнеугрожающих инфекций

Имеются данные международных исследований о том, что необоснованное применение Г-КСФ может увеличивать риск рецидивов. Поэтому использование Г-КСФ рекомендуется только в случае развития тяжелых, жизнеугрожающих инфекций на фоне аплазии кроветворения с целью стимуляции гемопоэза. Использование Г-КСФ с целью стимуляции гемопоэза для укорочения периода аплазии вне эпизодов тяжелых инфекций не рекомендуется.

5C Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ при снижении гемоглобина ниже 70 г/л рекомендуется пациентам трансфузия эритроцитной массы

Во всех случаях, исключая пневмонию и дыхательную недостаточность, переливание эритроцитной массы должно производиться при содержании гемоглобина ниже 70 г/л и гематокрите

менее 0,3 или при наличии клинических симптомов анемического синдрома (сонливость, тахикардия, одышка). Доза переливаемой эритроцитной массы – 10 мл/кг. При развитии инфекции эритроцитная масса переливается при снижении гемоглобина ниже 100 г/л.

5C Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ при снижении уровня тромбоцитов ниже $15 - 20 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется трансфузия тромбоцитоконцентрата

Трансфузия тромбоцитов при отсутствии осложнений программного лечения проводится при снижении уровня тромбоцитов ниже $15\ 000 - 20\ 000/\text{мм}^3$. Количество переливаемых тромбоцитов составляет 1 доза на 10 кг веса (4-6 доз на $1,5\ \text{м}^2$ площади поверхности тела), при этом в 1 дозе тромбоцитной массы должно содержаться $0,5-0,7 \times 10^{11}$ тромбоцитов. При необходимости выполнения инвазивных манипуляций тромбоцитная масса переливается в случае, если тромбоцитов менее $40\ 000 - 50\ 000$ тыс/мкл. В настоящее время правилом является использование тромбоцитов, полученных от одного донора путём афереза на специальных приборах сепараторах.

Другое лечение

5C Проведение лучевой терапии рекомендуется пациентам младше 18 лет с ОЛЛ в случае наличия инициальной нейтролейкемии или других прогностически неблагоприятных факторов (в зависимости от выбранного протокола терапии)

Краниальное облучение имеет непосредственные и отдаленные побочные эффекты, поэтому в современных протоколах оно используется только для небольшой четко выделенной подгруппы пациентов в риска (в зависимости от рекомендаций выбранного терапевтического протокола). Краниальное облучение проводится по окончании консолидации, как правило, в дозе 12 Гр. Большое значение имеет охватывание площадью облучения всего мозгового черепа и обязательно трех верхних сегментов шейного отдела позвоночника. Особое внимание следует обратить на то, чтобы были охвачены ретроорбитальные области, основание черепа, а также глубоко лежащие участки в области средней черепной ямки. Ежедневная доза должна составлять в первый день 1 Гр, в последующие – 1,7 Гр. Облучать следует 5 дней в неделю до достижения соответствующей общей дозы. Общая продолжительность облучения зависит от индивидуально получаемых лучевых доз. Краниальное облучение должно выполняться на линейном γ -ускорителе.

5C Пациентам младше 18 лет с ОЛЛ из группы высокого риска и рецидивах рекомендуется проведение ТГСК в 1-й ремиссии

В зависимости от наличия показаний, совместимого донора и достижения CR пациентам группы высокого риска проводится ТГСК в максимально ранние сроки. Проведение ТГСК показано всем больным высокого риска в 1-ой ремиссии и больным рецидивами ОЛЛ (за исключением пациентов с поздними изолированными экстрамедуллярными рецидивами) при условии обнаружения родственного полностью совместимого донора (HLA-типирование высокого разрешения).

Поэтому всем пациентам HLA-типирование и инициация поиска донора должны проводиться сразу после стратификации пациентов в группу высокого риска. Пациентам, не достигшим ремиссии после проведения индукционной терапии, облигатно показана аллогенная ТГСК любого типа (в зависимости от доступности доноров и от технических возможностей).

5C

Ведения блинотумумаба в дозе 5-15 мгк/м² в течение 28 дней непрерывно два курса при позитивном МРД ИФТ на 36 день индукции

Немедикаментозное лечение

- Режим и диета зависит от тяжести состояния пациента.
- Режим – палатный.
- Диета – Стол №11, стол №1Б, стол №5П (с исключением острых, жирных, жареных блюд, обогащенная белком).
- Пациенты в изолированные (боксерованные) палаты: Требования: ламинарный поток воздуха; изоляция инфекционных больных в палаты с отрицательным давлением; личная гигиена и правильная обработка рук (согласно «Руководство ВОЗ по гигиене рук в медико-санитарной помощи, Женева, 2006 г.).
- при агранулоцитозе туалет полости рта пороновыми щетками, полоскания антисептиками; диета: низко бактериальная пища, усиленное питание – высококалорийная диета с полуторным по сравнению с возрастными нормами количеством белков, витаминизированная, богатая минеральными веществами. Для детей с различными нарушениями питания включение в питание различных лечебных смесей.
- обеспечение венозного доступа с установкой центрального венозного катетера (из тефлона). Смена катетера по леске запрещается. Применение катетеров из полиэтилена в силу их высокой тромбогенности и риска развития катетерной инфекции запрещается. Уход за центральным катетером осуществляется обученным медицинским персоналом.

Хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях: проводится по жизненным показаниям при развитии острой хирургической патологии.

Диспансерное наблюдение

Специфических профилактических мероприятий в отношении пациентов с ОЛЛ не разработано.

5C

Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ рекомендуется проведение диспансерного наблюдения у гематолога/педиатра

Пациент передается педиатру (гематологу) по месту жительства при наличии полной ремиссии перед началом поддерживающей терапии. Поддерживающую терапию пациент получает по месту жительства. Педиатр (гематолог) по месту жительства руководствуется рекомендациями, данными специалистами учреждения, проводившего лечение. Дальнейшее диспансерное наблюдение осуществляется участковыми врачами-педиатрами и гематологами в тесной взаимосвязи с другими специалистами (по показаниям). Основным компонентом диспансерного наблюдения должно быть своевременное обнаружение прогрессирования заболевания, развитие опухоли другой локализации.

Дальнейшее ведение пациента

Периодичность лабораторных и инструментальных исследований, осмотров специалистов:

- Общий клинический анализ крови (обязателен подсчет лейкоцитарной формулы) проводится 1 раз в неделю до окончания поддерживающей терапии. После окончания поддерживающей терапии – 1 раз в месяц.
- Биохимический анализ крови, включающий все позиции, определяемые при диагностике, до окончания поддерживающей терапии проводится 1 раз в 3 месяца. После окончания поддерживающей терапии – 1 раз в 6 месяцев.

- Пункции костного мозга и люмбальная пункция проводятся только в случае появления подозрения на развитие рецидива заболевания.
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства до окончания поддерживающей терапии проводятся 1 раз в 3 месяца. После окончания поддерживающей терапии – 1 раз в 6 месяцев.
- Гематолог, проводивший лечение, после начала поддерживающей терапии и передачи пациента педиатру (гематологу) по месту жительства осматривает пациента 1 раз в 3 месяца до окончания поддерживающей терапии, 1 раз в 6 месяцев после окончания поддерживающей терапии и при подозрении на развитие рецидива заболевания.
- При передаче пациента педиатру (гематологу) по месту жительства необходимости в плановом осмотре специалистами смежных специальностей нет. В случае наличия у пациента патологии какой-либо системы органов, возникшей в процессе терапии и потребовавшей вмешательства смежных специалистов, периодичность контрольных осмотров устанавливается индивидуально и определяется самим смежным специалистом.

Вакцинация пациентов с ОЛЛ:

- В период лечения вакцинация не проводится (исключение составляет вакцинация против гепатита В, которую можно проводить на фоне терапии по специальной схеме для иммунокомпрометированных пациентов).
- После окончания поддерживающей терапии при условии наличия полной ремиссии вакцинацию можно проводить в полном объеме, исключив живые вакцины.

Возможность пребывания в организованном коллективе:

- Нежелательна на период проведения интенсивной терапии.
- Ограничена эпидемиологической ситуацией и клинико-лабораторным статусом пациента в период проведения поддерживающей терапии.
- Не ограничена после окончания поддерживающей терапии.

Возможность нагрузок и занятий спортом:

- Физические нагрузки не желательны в период проведения интенсивной терапии.
- Ограничены клинико-лабораторным статусом пациента в период проведения поддерживающей терапии.
- После окончания поддерживающей терапии ограничены только развившейся в период лечения патологией опорно-двигательного аппарата или тяжелыми сопутствующими заболеваниями. При их отсутствии не ограничены.

Медицинская реабилитация

5С

Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ рекомендуется проведение комплексной реабилитации

Реабилитация должна проводиться с первого дня заболевания ребенка с учетом специфики текущего периода. Задачами госпитального этапа являются выявление сопутствующих заболеваний и осложнений, лечение основного заболевания, комплексная медицинская и психологическая реабилитация, профилактика осложнений специфической терапии. В связи с особенностями психологического статуса больного ребенка, нарушением коммуникативных функций на фоне дефицита общения со здоровыми сверстниками, педагогической запущенностью, деформацией детско-родительских отношений в сторону гиперопеки,

психолого-педагогическая реабилитация является важнейшим компонентом комплексной реабилитации на данном этапе. На этом этапе реабилитации также решаются и такие, весьма важные для достижения конечной цели реабилитации задачи, как предупреждение возможных нарушений роста и развития ребенка в связи с заболеванием и ограничением двигательной активности, предупреждение двигательных расстройств. Пациент передается педиатру (гематологу) по месту жительства при наличии полной ремиссии перед началом поддерживающей терапии. Поддерживающую терапию пациент получает по месту жительства. Педиатр (гематолог) по месту жительства руководствуется рекомендациями, данными специалистами учреждения, проводившего лечение. На этом этапе проводится также медикаментозная, физическая и психическая реабилитация, восстановление функционального состояния систем пациентов, а также адаптация к условиям и нагрузкам амбулаторного режима, восстановление психологического статуса пациента, восстановление способности к обучению/трудоспособности. Диспансерное наблюдение осуществляется участковыми врачами -педиатрами и гематологами в тесной взаимосвязи с другими специалистами (по показаниям). Комплексная реабилитации является неотъемлемым компонентом диспансерного наблюдения – психопрофилактика, выявление отдаленных последствий терапии и сопутствующих заболеваний, медикаментозная, психологическая, физическая реабилитация, социально-правовая реабилитация: обучение, профориентация, семейное консультирование.

Организация оказания медицинской помощи

Первичная медико-санитарная помощь включает в себя мероприятия по профилактике, диагностике, лечению заболеваний крови, кроветворных органов, злокачественных новообразований лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, медицинской реабилитации и формированию здорового образа жизни. При подозрении у пациента ОЛЛ врач -педиатр участковый, врач общей практики (семейный врач) или иные врачи-специалисты в сроки, установленные законодательством, направляют пациента на консультацию в медицинскую организацию (гематологический кабинет, клинику -диагностическое отделение гематологии) для оказания первичной специализированной медико -санитарной помощи, в которой проводятся основные диагностические мероприятия с целью уточнения и верификации диагноза, в том числе, с использованием специализированных манипуляций (пункция костного мозга, трепанобиопсия костного мозга).

В случае невозможности проведения диагностических исследований пациент направляется в иную медицинскую организацию, которая оказывает профильную медицинскую помощь пациентам с гематологическим и заболеваниями для установления диагноза и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-гематологами и иными врачами-специалистами в условиях стационара круглосуточного пребывания и включает в себя профилактику, диагностику, лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию, которая оказывается медицинскими организациями, имеющими необходимую материально-техническую базу, наличие высококвалифицированных специалистов и лицензию на осуществление медицинской деятельности.

На данном уровне оказания медицинской помощи пациентам с ОЛЛ, тактика обследования и лечения, а также определение целесообразности госпитализации устанавливается врачами-гематологами с привлечением, в случае необходимости иных врачей-специалистов. Решение

консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается всеми участниками и вносится в медицинскую документацию пациента.

При выявлении или подозрении на ОЛЛ в ходе оказания скорой медицинской помощи пациента направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с гематологическими/онкологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Показания для госпитализации в стационар (планово):

- Первично при подозрении на злокачественное заболевание крови для проведения диагностического этапа
- Необходимость проведения очередного этапа терапии (кроме поддерживающей терапии)

Показания для госпитализации в стационар (экстренно):

- Первично при подозрении на злокачественное заболевание крови для проведения первичного лечения
- Любое ухудшение состояния пациента, развитие осложнений, требующих проведения экстренной терапии в условиях стационара
- Подозрение на рецидив заболевания/развитие второй опухоли

Показания к выписке пациента из медицинской организации

- Окончание этапа терапии при условии отсутствия инфекционных и токсических осложнений, системных нарушений, требующих терапии в условиях стационара
- Окончание интенсивной терапии при сохранении клинико–гематологической ремиссии
- В случае признания пациента инкурабельным, для дальнейшего оказания паллиативной медицинской помощи в медицинской организации по месту жительства.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии ответа на терапию

Критерии ремиссии:

Периферическая кровь

- отсутствие бластемии;
- абсолютное количество нейтрофилов более $1,0 \times 10^9$ /л;
- тромбоциты более 100×10^9 /л;
- отсутствие бластов и промиелоцитов в периферической крови.

Костный мозг

- менее 5% бластов при клеточном костном мозге;
- отсутствие экстрамедуллярных очагов.

Нейролейкоз

- отсутствие бластов в спинномозговой жидкости при цитологическом исследовании. Может наблюдаться цитоз более 5 кл/мкл, но данный признак не является обязательным.

Рефрактерность:

- отсутствие ремиссии после завершения I фазы индукции

Прогрессия:

- Увеличение не менее чем на 25% количества циркулирующих бластов или бластов в костном мозге или появление новых экстрамедуллярных очагов Рецидив:
- Костномозговой рецидив – выявление при очередном исследовании в костном мозге более 5% бластов у пациента с ранее подтвержденной костномозговой ремиссией;
- Нейрорецидив – выявление бластов в спинномозговой жидкости вне зависимости от цитоза или объемного внутрочерепного образования с гистологическим подтверждением. При отсутствии возможности проведения биопсии образования может быть выполнена ПЭТ/КТ.
- Тестикулярный рецидив – диагностируется на основании одно- или двустороннего безболезненного опухания яичка, уплотненного при пальпации.
- Другие экстрамедуллярные рецидивы – поражение кожи, орбиты, средостения, лимфоузлов, миндалин и др. верифицируется гистологически и иммуногистохимически.

№	Критерии качества	Проведено
13.	Пациенту младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а с верифицированным ОЛЛ при первичном приеме, на 8 день индукционной терапии и далее во время проведения ХТ выполнен общий (клинический) развернутый анализ крови с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула)	Да/Нет
14.	Пациенту младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также с верифицированным ОЛЛ на этапе индукции (на 15-й день терапии и по окончании индукции) выполнено получение цитологического препарата КМ путем пункции с последующим цитологическим исследованием мазка КМ (миелограмма)	Да/Нет
15.	Пациенту младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ выполнено цитохимическое исследование препарата КМ	Да/Нет
16.	Пациенту младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ выполнено иммунофенотипирование гемопоэтических клеток-предшественниц в КМ	Да/Нет
17.	Пациенту младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ выполнено цитогенетическое исследование (кариотип) и молекулярно-генетическое исследование (FISH-метод) на одну пару хромосом аспирата КМ	Да/Нет
18.	Пациенту моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также с верифицированным ОЛЛ в диагностический период и в процессе терапии выполнены спинномозговая пункция с последующим исследованием уровня белка в спинномозговой жидкости, исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости, микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза) и цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости	Да/Нет
19.	Пациенту моложе 18 лет с верифицированным диагнозом ОЛЛ назначено лечение по одному из следующих терапевтических протоколов, протоколы группы Москва –Берлин (ALL-MB-2008 или ALL-MB-2015) либо протоколы группы BFM (ALL-BFM-95 или ALL-BFM-2000)	Да/Нет
20.	Пациенту моложе 18 лет с верифицированным диагнозом ОЛЛ выполнена профилактика лечение нейрорлейкемии	Да/Нет
21.	Пациенту младше 18 лет с верифицированным диагнозом ОЛЛ назначена поддерживающая терапии антиметаболитами	Да/Нет
22.	Пациенту младше 18 лет с Ph ⁺ -ОЛЛ (ОЛЛ с наличием филадельфийской хромосомы – t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1) к стандартной терапии добавлены ИТК	Да/Нет

23.	Пациентам младше 18 лет с верифицированным диагнозом ОЛЛ на период интенсивной терапии установлен центрального венозного катетера	Да/Нет
24.	Пациенту младше 18 лет с верифицированным диагнозом ОЛЛ в первые дни (недели) терапии проводятся терапевтические мероприятия, направленные на профилактику СОЛ	Да/Нет

Приложения

Методология разработки клинического протокола

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований
3	Клинические исследования, с применением мета-анализа
4	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
5	Несравнительные исследования, описание клинического случая

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

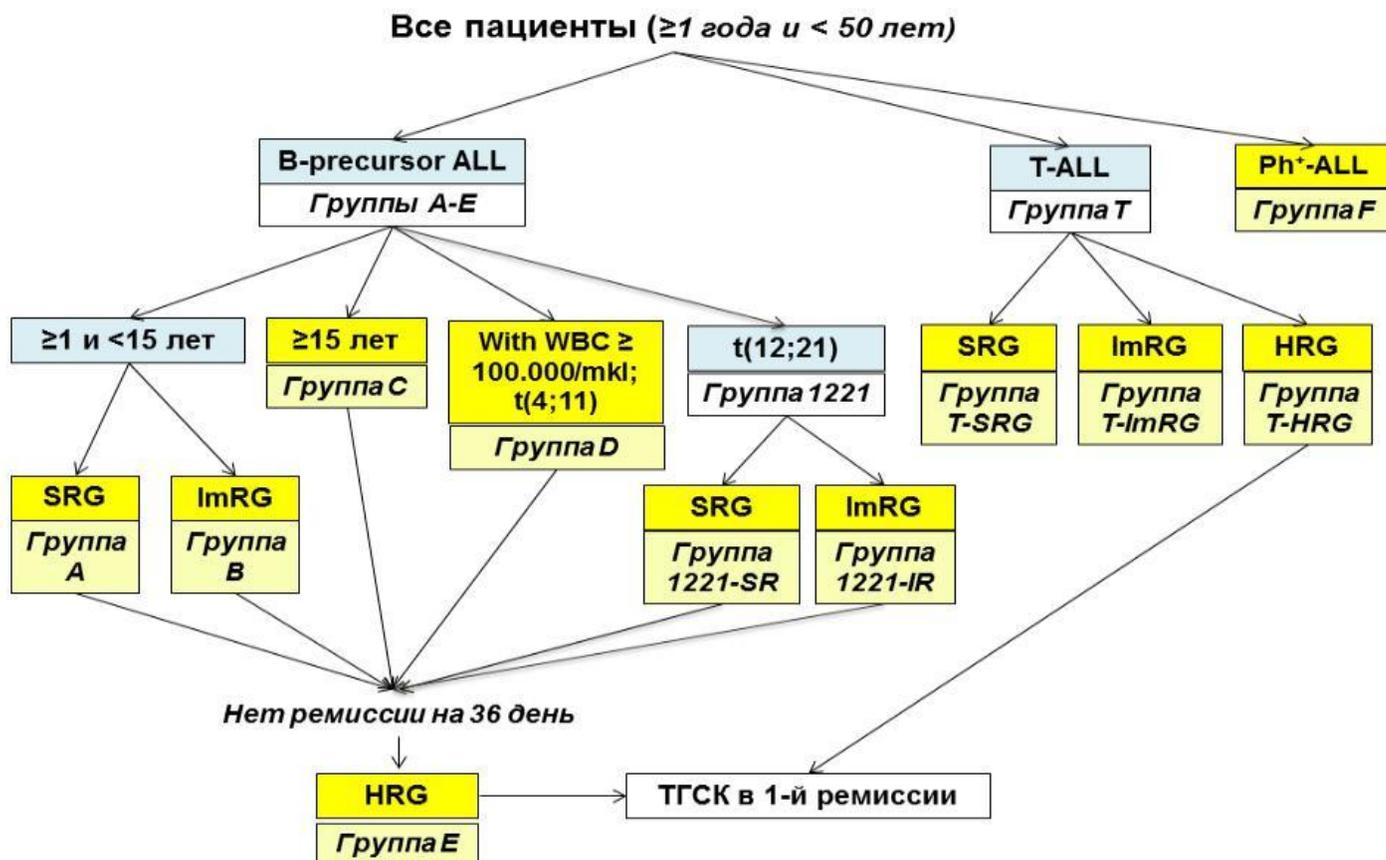
УДД	
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций

УРР	
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Основные положения и схемы терапии протокола российской исследовательской группы ALL-MB 2015.

В исследовании ALL-MB 2015 вместо понятия «группа риска» используется термин «терапевтическая группа». Терапевтическая группа определяется предварительно перед началом терапии и окончательно определяется после получения результатов генетического исследования. Повторно каждый пациент оценивается на 36 день терапии (для ОЛЛ из В-клеток-предшественников), на 15 и 36 день (для Т-ОЛЛ) и, в случае плохого ответа на лечение, переводится в одну из групп высокого риска. Протокол для конкретной терапевтической группы должны получать только те пациенты, у которых известны все инициальные данные и проведены все необходимые обследования. Если информация по какому-либо пункту отсутствует (например, не проведено иммунофенотипирование, первичная люмбальная пункция и т.д.), пациент не может быть отнесен определенной терапевтической группе, и терапевтический план для него устанавливается индивидуально руководителем исследования совместно с врачами клиники.



Стратификация на терапевтические группы в исследовании ALL-MB 2015

Критерии стратификации на терапевтические группы

Все пациенты изначально стратифицируются в зависимости от иммунофенотипа бластных клеток на ОЛЛ из В-клеток-предшественников и Т-ОЛЛ. Пациенты с наличием Ph-позитивного ОЛЛ (t(9;22); *BCR-ABL1*) выделяются в отдельную группу (группа F).

Среди пациентов с ОЛЛ из В-клеток-предшественников выделяются:

- Пациенты с t(12;21) любого возраста и независимо от наличия/отсутствия любых других критериев, выделяются отдельно. В зависимости от наличия или отсутствия дополнительных клинических критериев они делятся на 2 группы: группу «1221 -SR» (пациенты «стандартного риска») и группу «1221-IR» (пациенты «промежуточного риска»). Группа «1221-SR»: инициальное количество лейкоцитов $<30 \times 10^9/\text{л}$ и размеры селезенки <4 см, статус ЦНС I/II. Группа «1221-IR»: инициальное количество лейкоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ и/или размеры селезенки ≥ 4 см и/или статус ЦНС III (достаточно одного критерия).
- В терапевтическую группу D независимо от возраста выделяются пациенты с инициальным лейкоцитозом $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ (группа «D1») и/или наличием t(4;11) независимо от инициального лейкоцитоза (группа «D2»). При этом больные с инициальным лейкоцитозом $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ и t(12;21) в группу «D1» не включаются.
- Среди остальных пациентов проводится стратификация в зависимости от возраста: пациенты младше 15 лет получают терапию в зависимости от наличия или отсутствия дополнительных критериев: группа «А» – пациенты «стандартного риска» и группа «В» – пациенты «промежуточного риска». Группа «А»: инициальное количество лейкоцитов $<30 \times 10^9/\text{л}$ и размеры селезенки <4 см, статус ЦНС I/II. Группа «В»: инициальное количество лейкоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ и/или размеры селезенки ≥ 4 см и/или статус ЦНС III (достаточно одного критерия).
- Больные старше 15-ти лет выделяются в отдельную терапевтическую группу «С».
- Пациенты с ОЛЛ из В-клеток-предшественников всех терапевтических групп («А», «В», «С», «D1», «D2», «1221-SR», «1221-IR») при отсутствии ремиссии на 36 день терапии переводятся в группу высокого риска (группа «Е»).

Пациенты с Т-ОЛЛ *независимо от возраста* разделяются на 3 терапевтические группы (низкого, промежуточного и высокого риска). Стратификация производится на основании экспрессии CD1a и Т-клеточных рецепторов (TCR – T cell receptor) на бластных клетках и ответа на 8, 15 и 36 день терапии. Для каждой группы («Т-LR», «Т-IR», «Т-HR») предусмотрена своя линия терапии.

Группа «Т-LR»: «CD1a+, TCR–» при инициальном лейкоцитозе $<500 \times 10^9/\text{л}$ и при условии хорошего ответа на 8 (<1000 бластных клеток/мкл ПК) и 15 ($<30\%$ в КМ) дни терапии и достижения ремиссии на 36 день терапии. При наличии на 8 день терапии ≥ 1000 бластных клеток в мкл ПК пациенты переводятся в группу Т-IR.

Группа «Т-IR»: «CD1a+, TCR+» или «CD1a–, TCR–» при условии хорошего ответа на 15 день терапии ($<30\%$ в КМ) и достижения ремиссии на 36 день терапии.

Пациенты групп Т-LR и Т-IR при плохом ответе на 15 день ($\geq 30\%$ в КМ) или не достижении ремиссии на 36 день терапии переводятся в группу высокого риска (Т-HR).

Пациенты с вариантом экспрессии «CD1a–, TCR+» изначально относятся к группе Т-HR.

Терапевтические планы

Пациенты групп «А», «В», «1221-SR», «1221-IR» получают индукцию, три консолидации и поддерживающую терапию. Пациенты группы «В» в возрасте 10 лет и старше получают дополнительно краниальное облучение в дозе 12 Гр. Терапия группы «1221 -SR» практически не отличается от таковой в группе «А», а «1221-IR» – от таковой в группе «В». Единственным отличием является то, что никто из пациентов группы «1221» не получает краниальное облучение.

Пациенты группы «С» после индукции получают 6 консолидаций с общим количеством 36 введений аспарагиназы, но в дозе 5 000 ЕД (таким образом, кумулятивная доза аспарагиназы соответствует таковой для больных промежуточного риска исследований ALL-MB 2002 и ALL-MB 2008), и поддерживающую терапию. Пациенты этой группы при отсутствии инициального поражения ЦНС не облучаются.

Пациенты группы «D1» получают индукцию, три консолидации, краниальное облучение в дозе 12 гр и поддерживающую терапию. Пациентам этой группы ПЭГ - аспарагиназа вводится на 5-е сутки индукции (а не на 3-и, учитывая, как правило, большую массу опухоли). Терапия в группе «D2» аналогична таковой в группе «D1», но с дополнительным включением введений бортезомиба в реиндукциях.

Пациенты групп «Т-LR» и «Т-IR» получают индукцию, три консолидации и поддерживающую терапию. Пациенты этих групп при отсутствии инициального поражения ЦНС не облучаются. Пациенты группы «Т-IR» получают дополнительную 2-ю фазу индукционной терапии (Protocol 1b). Пациенты группы «F» получают индукцию, три консолидации, краниальное облучение в дозе 12 гр и поддерживающую терапию. Начиная с 15 дня индукции, в течение всей терапии (включая поддерживающую) и как минимум еще 3 года после ее окончания, пациенты постоянно получают иматиниб в дозе 300 мг/м²/сут, если в процессе мониторинга молекулярного ответа не возникнет необходимости в увеличении дозы иматиниба или в смене препарата на другой ингибитор тирозинкиназы.

Все пациенты групп «А», «В», «С», «1221», «Т-LR», «Т-IR» при наличии инициального поражения ЦНС (ЦНС III) получают терапию согласно протоколу для соответствующей терапевтической группы с дополнительным проведением краниального облучения в дозе 12 гр.

Пациенты групп «Е» и «Т-HR» (пациенты высокого риска) по окончании индукции получают блоки ПХТ «F1» и «F2». Далее, в зависимости от статуса ремиссии и иммунологической принадлежности бластных клеток (не-Т-ОЛЛ/Т-ОЛЛ), различные блоки интенсивной химиотерапии, в ряде случаев экспериментальную терапию с включением неларабина или клофарабина. В ряде случаев пациентам группы «Е» может быть предложена терапия препаратом блинатумумаб, представляющим из себя моноклональное биспецифическое антитело анти-CD19. Всем пациентам групп «Е» и «Т-HR» (пациенты высокого риска) после достижения ремиссии в рамках химиотерапии высокого риска в максимально короткие сроки облигатно показана аллогенная ТКМ любого типа (в зависимости от доступности доноров и от технических возможностей).

Поэтому всем пациентам этих групп HLA-типирование и инициация поиска HLA-совместимого донора должны проводиться сразу после стратификации пациентов в эту терапевтическую группу.

Схемы терапии

Индукция

- Дексаметазон – 6 мг/м²/сут per os в 2 приёма (введения) в день с интервалом соответственно в 12 часов. Дни с 1 -го по 28-й. Полная суточная доза достигается постепенно в зависимости от инициальной массы опухоли. С 29 дня терапии начинается снижение дозы дексаметазона: 29 -31 дни – 3 мг/м², 32-34 дни – 1,5 мг/м², 35-36 дни – 0,75 мг/м²; далее дексаметазон отменяется полностью.
- Пэгаспаргаза – 1 000 Ед/м² в/в кап. на 3 день терапии.
- Винкристин – 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 8, 15, 22, 29 и 36-ой дни.
- Даунорубицин – 45 мг/м² в/в кап. на 8 и 22 день терапии. У пациентов групп «А» и «1221-SR» введение на 22-ой день осуществляется только при обнаружении более 10% бластных клеток в костном мозге на 15-ый день лечения.
- Иматиниб – пациенты группы «F» с 15 дня индукции в дозе 300 мг/м²/сут per os. Интратекально (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – в возрастных дозировках в 0/1, 8, 15, 22, 29 и 36-ой дни лечения.

Дозирование препаратов для интратекальной терапии в зависимости от возраста:

Возраст	Метотрексат (мг)	Цитарабин (мг)	Преднизолон (мг)
Менее 1 года	6	20	4
От 1 года до 2 лет	8	30	6
От 2 года до 3 лет	10	40	8
Старше 3 лет	12	50	10

Консолидация 1

- Меркаптопурин– 50 мг/м² в день per os ежедневно (7 -12 неделя); в группе «Т-IR» – 12-17 неделя
- Метотрексат – 30 мг/м² внутримышечно 1 раз в неделю (7 -12 неделя); в группе «Т-IR» – 12-17 неделя

Доза 6-МП и метотрексата корректируется в зависимости от лейкоцитов крови.

- Аспарагиназа – внутримышечно 1 раз в неделю ровно через сутки после введения метотрексата, (7-12 неделя; в группе «Т-IR» – 12-17 неделя); в дозе 5 000 Ед/м² в группах «А», «С», «1221-SR», в дозе 10 000 Ед/м² в группах «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «Т-LR», «Т-IR»
- Интратекально (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – в возрастных дозировках на 7, 9, 11 и 13 неделе; в группе «Т-IR» – 12, 14, 16 и 18 неделя
- Дексаметазон – 6 мг/м²/сут per os в 2 приёма (введения) в день с интервалом соответственно в 12 часов на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней – недели 13-14; в группе «Т-IR» – 18-19 неделя.

- Винкристин – 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 85, 92 день (13, 14 неделя); в группе «Т-IR» – на 124, 131 день (18, 19 неделя).
- Даунорубицин – 30 мг/м² в/в кап. Дважды в группах «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «Т-LR» – на 44 и 65 дни (недели 7, 10), «Т-IR» – на 79 и 93 дни (недели 12, 14); и один раз в группе «С» – на 85 день (13 неделя).
- Иматиниб – пациенты группы «F» постоянно в течение всей консолидации получают в дозе 300 мг/м²/сут per os.
- Бортезомиб – пациенты группы «D2» в дозе 1,3 мг/м² в/в болюсно за 3-5 сек с последующим промыванием катетера физиологическим раствором на 85, 89, 92, 96-й дни (13, 14 неделя).

Консолидация 2

- Меркаптопурин – 50 мг/м² в день per os ежедневно (15 -20 неделя); в группе «Т-IR» – 20-25 неделя.
- Метотрексат – 30 мг/м² внутримышечно 1 раз в неделю (15-20 неделя); в группе «Т-IR» – 20-25 неделя.

Доза 6-МП и метотрексата корректируется в зависимости от лейкоцитов крови.

- Аспарагиназа – внутримышечно 1 раз в неделю ровно через сутки после введения метотрексата, (15-20 неделя ; в группе « Т-IR» – 20 -25 неделя); в дозе 5 000 Ед/м² в группах «А», «С», «1221 -SR», в дозе 10 000 Ед/м² в группах «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «Т-LR», «Т-IR».
- Интратекально (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – в возрастных дозировках – однократно на 141 день (21 неделя) в группах «А», «В (те, кому планируется облучение)», «D1», «D2», «F», «1221-SR»; 4 введения в группах « В (не получающие лучевую терапию)», «1221 -IR», «С», «Т-LR» на 15,17,19 и 21 неделе; в группе «Т-IR» – на 20, 22, 24 и 26 неделе.
- Дексаметазон – 6 мг/м²/сут per os в 2 приёма (введения) в день с интервалом соответственно в 12 часов на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней – недели 21-22; в группе «Т-IR» – 26-27 неделя.
- Винкристин – 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 141, 148 день (21, 22 неделя); в группе «Т-IR» – на 180, 187 день (26, 27 неделя).
- Даунорубицин – 30 мг/м² в/в кап. Дважды в группах «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «Т-LR» – на 98 и 121 день (недели 15, 18), «Т-IR» – на 135 и 156 дни (недели 20, 23); и один раз в группе «С» – на 141 день (21 неделя).
- Иматиниб – пациенты группы «F» постоянно в течение всей консолидации получают в дозе 300 мг/м²/сут per os.
- Бортезомиб – пациенты группы «D2» в дозе 1,3 мг /м² в/в болюсно за 3 -5 сек с последующим промыванием катетера физиологическим раствором на 141, 145, 148, 152-й дни (21, 22 неделя).

Консолидация 3

- Меркаптопурин– 50 мг/м² в день per os ежедневно (23 -28 неделя); в группе « Т-IR» – 28-33 неделя.

- Метотрексат – 30 мг/м² внутримышечно 1 раз в неделю (23-28 неделя); в группе «Т-IR» – 28-33 неделя

Доза 6-МП и метотрексата корректируется в зависимости от лейкоцитов крови.

- Аспарагиназа – внутримышечно 1 раз в неделю ровно через сутки после введения метотрексата, (23-28 неделя ; в группе «Т-IR» – 28 -33 неделя); в дозе 5 000 Ед/м² в группах «А», «С», «1221 -SR», в дозе 10 000 Ед/м² в группах «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «Т-LR», «Т-IR».
- Инtrateкально (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – в возрастных дозировках – однократно на 197 день (29 неделя) в группах «А», «В (те, кому планируется облучение)», « D1», «D2», «F», «1221-SR»; 4 введения в группах « В (не получающие лучевую терапию)», «1221 -IR», «С», «Т-LR» и «Т-IR» на 23, 25, 27 и 29 неделе; в группе «Т-IR» – на 28, 30, 32 и 34 неделе.
- Дексаметазон – 6 мг/м²/сут per os в 2 приёма (введения) в день с интервалом соответственно в 12 часов на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней – недели 29-30; в группе «Т-IR» – 34-35 неделя.
- Винкристин – 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 197, 204 день (29, 30 неделя); в группе «Т-IR» – на 232, 239 день (34, 35 неделя).
- Даунорубицин – 30 мг/м² в/в кап. Однократно в группах «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «Т-LR» – на 163 день (24 неделя); в группах «С» и «Т-IR» – на 197 день (29 неделя).
- Иматиниб – пациенты группы «F» постоянно в течение всей консолидации получают в дозе 300 мг/м²/сут per os
- Бортезомиб – пациенты группы «D2» в дозе 1,3 мг/м² в/в болюсно за 3-5 сек с последующим промыванием катетера физиологическим раствором на 197, 201, 204, 208-й дни (29, 30 неделя).

Консолидация 4 (только пациенты группы «С»)

- Меркаптопурин– 50 мг/м² в день per os ежедневно (31-36 неделя)
- Метотрексат – 30 мг/м² внутримышечно 1 раз в неделю (31-36 неделя)

Доза 6-МП и метотрексата корректируется в зависимости от лейкоцитов крови.

- Аспарагиназа – внутримышечно 1 раз в неделю ровно через сутки после введения метотрексата, (31-36 неделя); в дозе 5 000 Ед/м²
- Инtrateкально (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – в возрастных дозировках – однократно на 253-й день (37 неделя).
- Дексаметазон – 6 мг/м²/сут per os в 2 приёма (введения) в день с интервалом соответственно в 12 часов на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней – недели 37-38.
- Винкристин – 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 253, 260 дни (37, 38 неделя).
- Даунорубицин – 30 мг/м² в/в кап. Однократно на 253 день (37 неделя).
- Консолидация 5 (только пациенты группы «С»).
- Меркаптопурин– 50 мг/м² в день per os ежедневно (39-44 неделя).
- Метотрексат – 30 мг/м² внутримышечно 1 раз в неделю (39-44 неделя).

Доза 6-МП и метотрексата корректируется в зависимости от лейкоцитов крови.

- Аспарагиназа – внутримышечно 1 раз в неделю ровно через сутки после введения метотрексата, (39-44 неделя); в дозе 5 000 Ед/м²
- Инtrateкально (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – в возрастных дозировках – однократно на 309-й день (45 неделя).
- Дексаметазон – 6 мг/м²/сут per os в 2 приёма (введения) в день с интервалом соответственно в 12 часов на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней – недели 45-46.
- Винкристин – 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 309, 316 дни (45, 46 неделя).
- Даунорубицин – 30 мг/м² в/в кап. Однократно на 309 день (45 неделя).

Консолидация 6 (только пациенты группы «С»)

- Меркаптопурин – 50 мг/м² в день per os ежедневно (47-52 неделя).
- Метотрексат – 30 мг/м² внутримышечно 1 раз в неделю (47-52 неделя).

Доза 6-МП и метотрексата корректируется в зависимости от лейкоцитов крови.

- Аспарагиназа – внутримышечно 1 раз в неделю ровно через сутки после введения метотрексата, (47-52 неделя); в дозе 5 000 Ед/м²
- Инtrateкально (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – в возрастных дозировках – однократно на 365-й день (53 неделя).
- Дексаметазон – 6 мг/м²/сут per os в 2 приёма (введения) в день с интервалом соответственно в 12 часов на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней – недели 53-54
- Винкристин – 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 365, 372 день (53, 54 неделя).

Вторая фаза индукции (протокол Ib) (только пациенты группы «Т-IR»).

- Циклофосфамид – в дозе 1000 мг/м², в/в кап. за 1 час, в дни 43 и 71.
- Месна – 400 мг/м² внутривенно перед инфузией циклофосфамида, а также на 4 и 8 час после введения препарата.
- Цитарабин – в дозе 75 мг/м²/сут, вводится внутривенно струйно, в дни 45, 46, 47, 48; 52, 53, 54, 55; 59, 60, 61, 62 и 66, 67, 68, 69 (четыре 4-х-дневных блока).
- Меркаптопурин – в дозе 60 мг/м²/сут, per os, с 43 по 71 день (всего 28 дней; 4 недели)
- Инtrateкально (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – в возрастных дозировках на 52 и 66-ой день.

Терапия пациентов высокого риска (группы «Е» и «Т-HR»)

Блок F1-F2

- Метилпреднизолон – 80 мг/м²/сут, per/os или в/в в три приёма; дни 1 – 5; 11 – 15.
- Винкристин – 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр.; дни 1, 6 и 11.
- Метотрексат – 5 000 мг/м² в/в за 24 часа в день 1. 1/10 общей дозы, как нагрузочную дозу в/в кап. за 30 минут. 9/10 общей дозы в виде длительной внутривенной инфузии за 23,5 часа.

- Фолинат кальция – 15 мг/м² в/в на 42 -ой, 48-ой и 54 -ый часы инфузии метотрексата

Увеличение количества введений и дозы лейковорина в зависимости от концентрации метотрексата в крови.

- Цитарабин – 2 000 мг/м² в/в в виде 3 -х часовой инфузии на 11 -й и 12 -й дни. 4 введения с интервалом в 12 часов.
- Пэгаспаргаза – 1 000 Ед/м² в/в капельно за 2 часа; дни 4 и 14.
- Инtrateкально (метотрексат, цитарабин, преднизол он) – в возрастных дозировках; дни 1 и 15.

Блок HR-1

- Метилпреднизолон – 80 мг/м²/сут, per/os или в/в в три приёма; дни 1 – 5.
- Винкристин – 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр.; дни 1 и 6.
- Метотрексат – 5 000 мг/м² в/в за 24 часа в день 1.
- 1/10 общей дозы, как нагрузочную дозу в/в кап. за 30 минут 9/10 общей дозы в виде длительной внутривенной инфузии за 23,5 часа.
- Фолинат кальция – 15 мг/м² в/в на 42 -ой, 48-ой и 54 -ый часы инфузии метотрексата. Увеличение количества введений и дозы лейковорина в зависимости от концентрации метотрексата в крови.
- Циклофосфамид – 200 мг/м² в/в капельно за 1 час; дни 2– 4. 5 введений с интервалом в 12 часов.
- Месна – 70 мг/м² внутривенно перед инфузией циклофосфана, а также на 4 и 8 час после введения препарата.
- Цитарабин – 2 000 мг/м² в/в в виде 3-х часовой инфузии на 5-й день. 2 введения с интервалом в 12 часов.
- Пэгаспаргаза – 1 000 Ед/м² в/в капельно за 2 часа; на 6-й день.
- Инtrateкально (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – в возрастных дозировках; в 1-й день.

Блок HR-2

- Метилпреднизолон – 80 мг/м²/сут, per/os или в/в в три приёма; дни 1 – 5.
- Метотрексат – 5 000 мг/м² в/в за 24 часа в день 1.
- 1/10 общей дозы, как нагрузочную дозу в/в кап. за 30 минут 9/10 общей дозы в виде длительной внутривенной инфузии за 23,5 часа.
- Фолинат кальция – 15 мг/м² в/в на 42 -ой, 48-ой и 54 -ый часы инфузии метотрексата Увеличение количества введений и дозы лейковорина в зависимости от концентрации метотрексата в крови.
- Пэгаспаргаза – 1 000 Ед/м² в/в капельно за 2 часа; на 6-й день.
- Инtrateкально (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – в возрастных дозировках; в 1-й день.
- Виндезин – 3 мг/м² (максимальная разовая доза 5 мг) в/в в дни 1 и 6.
- Ифосфамид – 800 мг/м², в/в в течение 1 часа, дни 2 – 4. 5 введений с интервалом в 12 часов.
- Месна – 400 мг/м² внутривенно перед инфузией ифосфамида, а также на 4 и 8 час после введения препарата.
- Даунорубин – 30 мг/м², в/в кап. за 24 часа, день 5.

Блок HR-5

- Метилпреднизолон – 80 мг/м²/сут, per/os или в/в в три приёма; дни 1 – 3.
- Клофарабин – 52 мг/м² (для больных младше 30 лет) в/в кап. за 2 часа, дни 1-5
- Циклофосфамид – 300 мг/м² в/в кап. за 1 час; дни 1 – 5. 5 введений с интервалом в 24 часа.
- Месна – 100 мг/м² внутривенно перед инфузией циклофосфана, а также на 4 и 8 час после введения препарата.
- Этопозид – 100 мг/м², дни 3-5, в/в кап. за 2 часа. 3 введения с интервалом в 24 часа.
- Инtrateкально (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – в возрастных дозировках; в 1-й день.

Блок HR-6

- Метилпреднизолон – 80 мг/м²/сут, per/os или в/в в три приёма; дни 1 – 5.
- Неларабин – 1 400 мг/м² в/в кап. за 1 час; дни 1, 3, 5.
- Цитарабин – 300 мг/м² в/в за 3 часа, дни 3-5. 6 введений с интервалом в 12 часов.
- Циклофосфамид – 200 мг/м² в/в капельно за 1 час; дни 1 – 5. 5 введений с интервалом в 24 часа.
- Месна – 70 мг/м² внутривенно перед инфузией циклофосфана, а также на 4 и 8 час после введения препарата.
- Пэгаспаргаза – 1 000 Ед/м² в/в капельно за 2 часа; на 6-й день.
- Инtrateкально (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – в возрастных дозировках; на 6-й день.

Блок HR-7

- Дексаметазон – 6 мг/м²/сут, per/os или в/в в два приёма; дни 1 – 5.
- Клофарабин – 52 мг/м² (для больных младше 30 лет) в/в кап. за 2 часа, дни 1-5.
- Цитарабин – 1000 мг/м² в/в в виде 3 -х часовой инфузии, дни 1 -5. 5 введений с интервалом в 24 часа.
- Идарубицин – 8 мг/м², в/в кап. за 6 часов, дни 3-5

Краниальное облучение

Лучевая терапия проводится у пациентов в возрасте 10-15 лет терапевтической группы «В», у всех пациентов старше 3 -х лет терапевтических групп «D» и «F». Доза облучения одинакова для всех терапевтических групп и составляет 12 Гр.

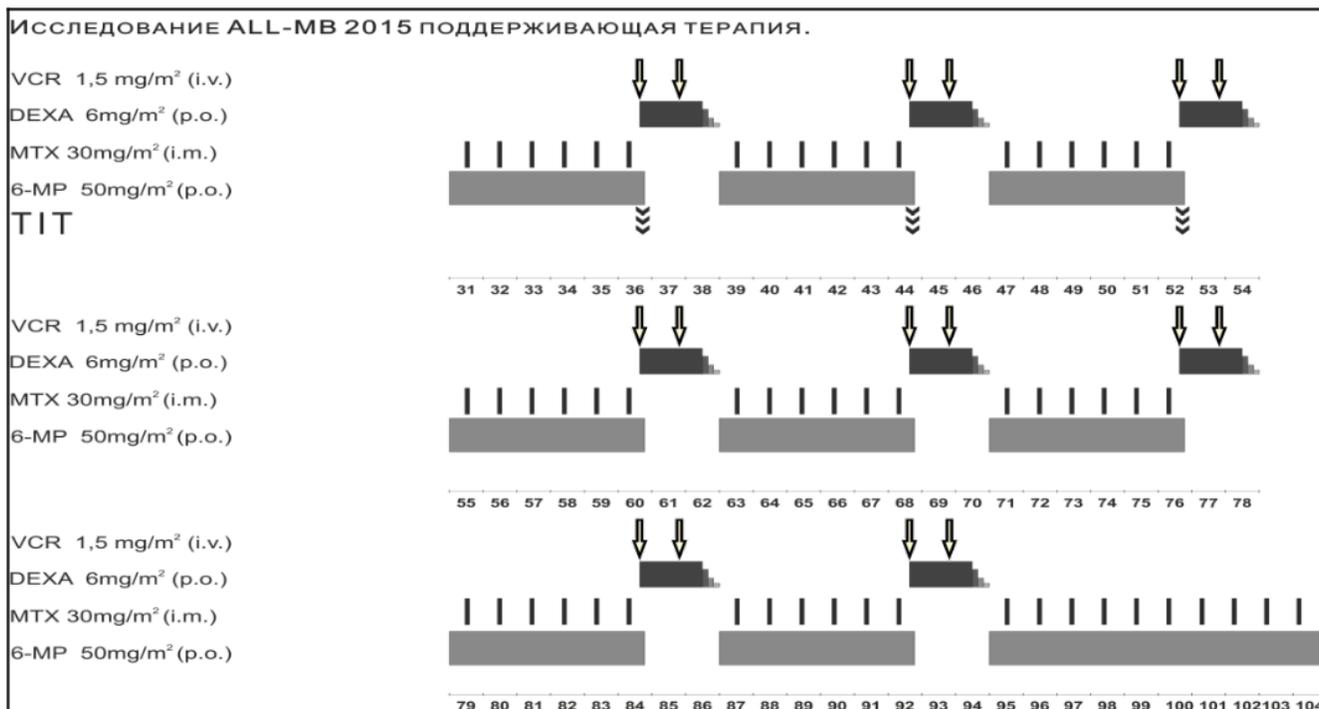
Лучевая терапия проводится у всех пациентов с инициальным поражением ЦНС (статус ЦНС III), принадлежащих по другим критериям к любой группе. Доза облучения у пациентов в возрасте от 1 года до 3 лет составляет 8 Гр, в возрасте ≥ 3 лет – 12 Гр.

В период облучения проводится 2 инtrateкальных введения препаратов (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – 1 раз в неделю.

Меркаптопурин – 50 мг/м² в день per os ежедневно на протяжении всего периода краниального облучения. Доза 6-МП корригируется в зависимости от лейкоцитов крови.

Поддерживающая терапия

Поддерживающая терапия начинается на 31 неделе протокола для пациентов терапевтических групп «А», «В», «D 1», «D2», «F», «1221-SR», «1221-IR», «T-LR». У пациентов группы «С» она начинается на 55 неделе терапии. У пациентов группы «T-IR» – на 36 неделе.



Поддерживающая терапия продолжается до достижения общей длительности лечения 2 года. Она состоит из 6-ти недельных курсов Меркаптопурин+Метотрексат, с последующей 2 -х недельной реиндукцией «Дексаметазон+Винкристин» с одним интратекальным введением 3-х препаратов (метотрексат, цитарабин, преднизолон). Интратекальная терапия проводится только на 1-м году терапии.

- Меркаптопурин– 50 мг/м² в день per os ежедневно.
- Метотрексат – 30 мг/м² внутримышечно 1 раз в неделю.

Доза 6-МП и метотрексата корректируется в зависимости от лейкоцитов крови.

- Дексаметазон – per os еже дневно на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3 -х дней. Суточная доза препарата распределяется на 2 приема с интервалом 12 часов.
- Винкристин – 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. 1 раз в неделю (в 1-й и 8-й дни реиндукции).
- Интратекально (метотрексат, цитарабин, преднизолон) – в возрастных дозировках на 37, 45 и 53 неделе (вместе с первым введением винкристина на каждой реиндукции). Далее интратекальная терапия не проводится. Интратекальная терапия после лучевой терапии проводится двумя препаратами (цитарабин, преднизолон).

Информация для пациента/родителя/опекуна

Лейкоз, или лейкемия – заболевание костного мозга, в обиходе иногда называемое «раком крови». При лейкозе нарушено нормальное кроветворение: производится избыточное количество аномальных незрелых клеток крови – предшественников лейкоцитов. Эти бластные клетки, размножаясь и накапливаясь в костном мозге, мешают выработке и функционированию нормальных клеток крови, что и обуславливает основные симптомы заболевания. Кроме того, эти опухолевые клетки могут накапливаться в лимфоузлах, печени, селезенке, центральной нервной системе и других органах, также вызывая появление специфических симптомов.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – самый распространенный вид лейкоза у детей и подростков, на его долю приходится 75-80% всех опухолевых заболеваний кроветворной системы у детей (3-4 случая на 100 тысяч детей в год). Чаще всего ОЛЛ возникает в возрасте до 14 лет; пик детской заболеваемости приходится на возраст 2-5 лет. У мальчиков эта болезнь встречается чаще, чем у девочек. Термин «острый» означает быстрое развитие болезни, в противоположность хроническому лейкозу. Термин «лимфобластный» означает, что незрелые клетки, составляющие основу болезни, являются лимфобластами, то есть предшественниками лимфоцитов.

ОЛЛ характеризуется множеством различных признаков и у разных больных может проявляться по-разному. Большинство наблюдаемых симптомов, однако, обусловлено тяжелыми нарушениями кроветворения. Обычно наблюдаются слабость, бледность, снижение аппетита, потеря веса, учащенное сердцебиение (тахикардия) – проявления анемии и опухолевой интоксикации. Недостаток тромбоцитов проявляется мелкими кровоизлияниями на коже и слизистых оболочках, кровотечениями из десен, носовыми и кишечными кровотечениями, кровоподтеками, синяками. Из-за накопления бластных клеток часто увеличиваются лимфоузлы – в частности, шейные, подмышечные, паховые. Нередко увеличиваются также печень и селезенка. Дефицит полноценных лейкоцитов приводит к ослаблению иммунитета, развиваются частые инфекции с высокой температурой.

Распространяясь по организму, лейкемические клетки приводят не только к изменениям в составе крови. Так как лейкозные клетки заполняют костные полости и костный мозг, то появляются боли в костях и суставах, иногда возникают патологические (то есть вызванные заболеванием) переломы костей. Опухолевые клетки могут скапливаться в печени, селезенке и лимфатических узлах; могут наблюдаться боли в животе. В некоторых случаях ОЛЛ вызывает изменения и в других органах: глазах, почках, яичках у мальчиков и яичниках у девочек, причем у мальчиков поражение половых органов наблюдается чаще. Нередко возникает поражение центральной нервной системы – нейролейкемия.

Так как все наблюдаемые симптомы могут быть связаны и с другими заболеваниями не специфичны для ОЛЛ, перед началом лечения необходима лабораторная диагностика, которая в срочном порядке производится в больничных условиях.

При ОЛЛ возникают изменения в обычном клиническом анализе крови: могут быть понижены уровни эритроцитов и тромбоцитов, появляются бластные клетки, может быть увеличено количество лейкоцитов. Но для окончательной диагностики необходимо получить клетки костного мозга, для этой цели необходима костномозговая пункция.

При морфологическом исследовании диагноз «острый лимфобластный лейкоз» ставится при обнаружении более 25% бластных клеток в костном мозге. Но обязательно производятся более тонкие исследования: цитохимическое (окрашивание клеток, позволяющее более точно установить их природу), цитогенетическое (изучение строения хромосом в лейкемических клетках), иммунофенотипирование (изучение белковых молекул на поверхности клеток). Дело в

том, что важно не только диагностировать ОЛЛ, но и определить конкретный вариант ОЛЛ. Это важное условие для планирования терапии.

Как только диагноз лейкоза поставлен, для планирования терапии необходимо выяснить, насколько в процесс вовлечены другие органы, кроме костного мозга. Более точную информацию дают такие методы диагностики как ультразвуковое и рентгеновское исследование, магнитно-резонансная и компьютерная томография и др. ходе диагностики ОЛЛ также необходимо исследовать состояние центральной нервной системы. Анализ спинномозговой жидкости (ликвора) позволяет определить, нет ли у пациента поражения центральной нервной системы – нейрорлейкемии. Образец ликвора для анализа получают посредством пункции спинномозгового канала (люмбальная пункция).

Перед лечением (и в процессе) у ребенка проверяют, как работает сердце (электрокардиограмма – ЭКГ и эхокардиограмма –ЭхоКГ). Комплексные лабораторные исследования помогают объективно оценить состояние ребенка и обнаружить нарушения обмена веществ или функций каких-либо органов. Эти изменения обязательно учитываются во время лечения. Для возможно необходимых переливаний крови устанавливают группу крови пациента.

Центральное место в лечении ОЛЛ занимает химиотерапия. У некоторых пациентов дополнительно облучается центральная нервная система и/или проводится трансплантация стволовых клеток. Цель лечения – по возможности полностью уничтожить лейкоэмические клетки во всем организме. Интенсивность и продолжительность химиотерапии, необходимость лучевой терапии и трансплантации, а также прогноз зависят от типа лейкоза, различных факторов и ответа на терапию.

Химиотерапия – это лечение медикаментами (цитостатиками), которые блокируют деление клеток или убивают опухолевые клетки. Для наиболее эффективного лечения применяют различные комбинации препаратов.

Современное лечение ОЛЛ основано на разделении пациентов на группы риска, от которой зависят прогноз заболевания и планируемое лечение. Так, говорят о стандартном риске, высоком риске и т.д. Отнесение к той или иной группе зависит от многих факторов. Соответственно, пациенты, относящиеся к группам более высокого риска (то есть те, у кого изначальный прогноз хуже), получают более интенсивную терапию, а в группах более низкого риска можно использовать менее интенсивную терапию и тем самым избегать излишней токсичности и тяжелых осложнений.

Терапия ОЛЛ, как правило, состоит из трех этапов:

Индукция ремиссии – это начальный этап интенсивной химиотерапии, цель которого уничтожить за короткое время максимально возможное число лейкозных клеток и достичь ремиссии. Лечение длится приблизительно 6-7 недель. Под ремиссией подразумевается содержание менее 5% бластных клеток в костном мозге и отсутствие их в крови в сочетании с признаками восстановления нормального кроветворения. На этом этапе применяются различные противоопухолевые препараты. Индукция позволяет достигнуть ремиссии более чем у 95% детей. Консолидация (закрепление) ремиссии направлена на уничтожение остаточных ханомальных бластных клеток во избежание рецидива заболевания. Общая продолжительность этого этапа составляет несколько месяцев и сильно зависит от конкретного протокола лечения.

Существует также понятие реиндукции: это периодически повторяемые уже после достижения ремиссии циклы полихимиотерапии, аналогичные используемым при индукции. Реиндукция позволяет дополнительно снизить число лейкоэмических клеток и тем самым повысить «надежность» ремиссии.

Поддерживающая терапия проводится для поддержания ремиссии, то есть для дополнительного снижения риска рецидива после этапов индукции и консолидации. На этом этапе назначаются невысокие дозы химиопрепаратов. Особенность заключается в том, что терапия проводится длительное время и непрерывно – до достижения 2 лет от начала лечения.

На этапах индукции и консолидации введение химиотерапевтических препаратов производится в основном внутривенно и внутримышечно, в условиях больничного стационара или стационара одного дня. Поддерживающая терапия представляет собой этап наименее интенсивного лечения, пребывание в больнице при этом не требуется (за исключением периода реиндукций).

Для лечения и профилактики нейрорлейкемии на перечисленных этапах химиопрепараты должны вводиться интратекально, то есть в спинномозговой канал посредством люмбальных пункций. Иногда лекарства вводят в желудочки (особые полости) головного мозга через специальный резервуар Оммаи, который устанавливается под кожей головы. У некоторых пациентов используется и облучение головы – краниальное облучение. В ходе лечения ОЛЛ может применяться трансплантация костного мозга от родственного или неродственного донора. Если по плану лечения предусмотрена трансплантация, то ее проводят после достижения ремиссии. Как правило, трансплантация показана только при высоком риске, поскольку вероятность хорошего ответа на стандартную терапию при ОЛЛ в среднем высока, особенно у детей.

К сожалению, несмотря на все перечисленные меры, иногда возникает рецидив ОЛЛ – костномозговой, экстрамедуллярный (то есть вне костного мозга – например, с поражением центральной нервной системы или яичек) или комбинированный. В этом случае проводится противорецидивная терапия. Химиотерапия ОЛЛ высокоэффективна, но зачастую тяжело переносится и может быть связана с серьезными побочными эффектами. Так, в процессе лечения подавляется кроветворение и бывают необходимы переливания компонентов донорской крови – тромбоцитов во избежание кровотечений при очень низком уровне собственных тромбоцитов пациентов, эритроцитов для борьбы с анемией. Переливания донорских лейкоцитов (гранулоцитов) применяются только в редких случаях при тяжелых инфекционных осложнениях.

В числе побочных эффектов химиотерапии можно также назвать тошноту, рвоту, выпадение волос. У каждого из цитостатиков есть свои побочные эффекты. Чаще всего они возникают временно, но иногда сопровождают весь курс лечения.

Серьезная проблема связана с возможностью аллергических реакций на химиопрепараты, вплоть до анафилактического шока – жизнеугрожающего состояния, которое характеризуется отеком, затруднением дыхания, сильным зудом и т.д. Так, сравнительно часто встречается аллергия на аспарагиназу, и может быть необходимо использование аналогов этого препарата.

Поскольку и лейкоз сам по себе, и используемая при его лечении химиотерапия резко снижают сопротивляемость организма различным инфекциям, то пациентам во время лечения необходимы эффективные антибактериальные и противогрибковые лекарства для профилактики и терапии инфекционных осложнений.

Интенсивное лечение ОЛЛ накладывает серьезные ограничения на образ жизни пациента. Необходимо соблюдать определенную диету и строгие гигиенические требования. Во избежание инфекций ограничиваются контакты с внешним миром. При очень низком уровне тромбоцитов нельзя не только допускать травмы, но даже, например, чистить зубы зубной щеткой - чтобы не спровоцировать кровотечение из десен. После достижения ремиссии строгость этих ограничений постепенно снижается. Врачи и медсестры сообщают каждому пациенту, что ему можно и что нельзя на текущем этапе лечения.

Без лечения ОЛЛ приводит к гибели больного в течение нескольких месяцев или даже недель. Однако использование современных протоколов лечения дает при ОЛЛ очень хороший результат: можно вылечить около 80% пациентов детей (некоторые источники приводят и более высокие цифры - например, до 85%).

Список литературы

73. Pui C.-H. Treatment of acute leukemias. New directions for clinical research. New Jersey, Humana Press Inc., 2003.
74. Rabin K.R., Gramatges M.M., Margolin J.F. Acute lymphoblastic leukemia // Principles and Practice of Pediatric Oncology, 7th ed. 2015. P. 463–497.
75. Hunger S.P., Mullighan C.G. Acute lymphoblastic leukemia in children // New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society, 2015. Vol. 373, № 16. P. 1541 – 1552.
76. Cooper S.L., Brown P.A. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia // Pediatric Clinics of North America. W.B. Saunders, 2015. Vol. 62, № 1. P. 61–73.
77. Heerema-McKenney A., Cleary M., Arber D. Pathology and molecular diagnosis of leukemias and lymphomas // Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins. 2015. P. 113–130.
78. Wenzinger C., Williams E., Gru A.A. Updates in the pathology of precursor lymphoid neoplasms // The revised Fourth edition of the WHO Classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Curr Hematol Malig Rep. 2018. P. 275–288.
79. Wang S., He G. 2016 Revision to the WHO classification of acute lymphoblastic leukemia // J. Transl. Intern. Med. Walter de Gruyter GmbH, 2017. Vol. 4, № 4. P. 147– 149.
80. Swerdlow S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC) / ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H T.J. 2017. 585 p. Leukemia. 1995. Vol. 9, № 10. P. 1783–1786.
81. Coustan-Smith E. et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia // Lancet Oncol. 2009. Vol. 10, № 2. P. 147–156.
82. Pui C.H. Toward a total cure for acute lymphoblastic leukemia // Journal of Clinical Oncology. 2009. Vol. 27, № 31. P. 5121–5123.
83. Vrooman L.M., Silverman L.B. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Update on prognostic factors // Current Opinion in Pediatrics. 2009. Vol. 21, № 1. P. 1–8.
84. Hunger S.P. et al. The thirteenth international childhood acute lymphoblastic leukemia workshop report: La Jolla, CA, USA, December 7-9, 2011 // Pediatr. Blood Cancer. 2013. Vol. 60, № 2. P. 344–348.
85. Bürger B. et al. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: Significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21, № 2. P. 184–188.
86. Nellis M.E., Goel R., Karam O. Transfusion Management in Pediatric Oncology Patients // Hematology/Oncology Clinics of North America. W.B. Saunders, 2019. Vol. 33, № 5. P. 903–913.
87. Schultz K.R. et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: A combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children’s Cancer Group (CCG) // Blood. 2007. Vol. 109, № 3. P. 926–935.
88. Gaynon P.S. et al. Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a review. // Cancer. 1997. Vol. 80, № 9. P. 1717–1726.
89. Gao J., Liu W.J. Prognostic value of the response to prednisone for children with acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2018. Vol. 22, № 22. P. 7858–7866.
90. Leoni V., Biondi A. Tyrosine kinase inhibitors in BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukemia // Haematologica. Ferrata Storti Foundation, 2015. Vol. 100, № 3. P. 295.

91. Bernt K.M., Hunger S.P. Current concepts in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // *Frontiers in Oncology*. Frontiers Research Foundation, 2014. Vol. 4 MAR.
92. Borowitz M.J. et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: A Children's Oncology Group study // *Blood*. 2008. Vol. 111, № 12. P. 5477–5485.
93. Conter V. et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: Results in 3184 patients of the AIEOP-BFMALL 2000 study // *Blood*. 2010. Vol. 115, № 16. P. 3206–3214.
94. Schrappe M. et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: Results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study // *Blood*. 2011. Vol. 118, № 8. P. 2077–2084.
95. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей // *Педиатрия*. 2016. Vol. 95(4). P. 11–22.
96. Sramkova L. et al. Detectable minimal residual disease before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation predicts extremely poor prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia // *Pediatr. Blood Cancer*. 2007. Vol. 48, № 1. P. 93–100.
97. Shen Z. et al. Influence of pre-transplant minimal residual disease on prognosis after Allo-SCT for patients with acute lymphoblastic leukemia: systematic review and meta-analysis // *BMC Cancer*. 2018. Vol. 18, № 1. P. 755.
98. Sanchez-Garcia J. et al. Quantification of minimal residual disease levels by flow cytometry at time of transplant predicts outcome after myeloablative allogeneic transplantation in ALL // *Bone Marrow Transplant*. 2013. Vol. 48, № 3. P. 396–402.
99. Balduzzi A. et al. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: Comparison by genetic randomisation in an international prospective study // *Lancet*. 2005. Vol. 366, № 9486. P. 635–642.
100. Schrauder A. et al. Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: Results from ALL-BFM 90 and 95 // *J. Clin. Oncol*. 2006. Vol. 24, № 36. P. 5742–5749.
101. Ribera J.M. et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic, or autologous stem-cell transplantation as postremission treatment for children with very high risk acute lymphoblastic leukemia: PETHEMA ALL-93 trial // *J. Clin. Oncol*. 2007. Vol. 25, № 1. P. 16–24.
102. Duval M. et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure // *J. Clin. Oncol*. 2010. Vol. 28, № 23. P. 3730–3738.
103. Pui C.H. Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukemia: prophylaxis and treatment. // *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology*. American Society of Hematology. Education Program. 2006. P. 142–146.
104. Pui C.H., Evans W.E. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia // *Semin. Hematol*. 2013. Vol. 50, № 3. P. 185–196.
105. Karachunskiy A. et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia // *Leukemia*. Nature Publishing Group, 2008. Vol. 22, № 6. P. 1144–1153.
106. Karachunskiy A. et al. Efficacy and toxicity of dexamethasone vs methylprednisolone - Long-term results in more than 1000 patients from the Russian randomized multicentric trial ALL-MB 2002 // *Leukemia*. Nature Publishing Group, 2015. Vol. 29, № 9. P. 1955–1958.
107. Möricke A. et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000 // *Leukemia*. 2010. Vol. 24, № 2. P. 265–284.

108. Kumar K. et al. L-asparaginase: An effective agent in the treatment of acute lymphoblastic leukemia // *Leukemia and Lymphoma*. Informa Healthcare, 2014. Vol. 55, № 2. P. 256– 262.
109. Schrappe M. et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia // *N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society*, 2012. Vol. 366, № 15. P.1371–1381.
110. Richards S. et al. Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. [Review][Erratum appears in *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Oct;60(10):1729 Note: Attarbarschi, A [corrected to Atta // *Pediatr. Blood Cancer*. Vol. 60, № 2. P. 185–195.
111. Pui C.-H., Howard S.C. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia // *Lancet Oncol*. 2008. Vol. 9, № 3. P. 257–268.
112. Pui C.H. et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation // *N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society*, 2009. Vol. 360, № 26. P. 2730–2741.
113. Pui C.-H. Toward optimal central nervous system-directed treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. // *J. Clin. Oncol*. 2003. Vol. 21, № 2. P. 179–181.
114. Schultz K.R., Bowman W.P., Aledo A. Continuous dosing Imatinib with intensive chemotherapy gives equivalent outcomes to allogeneic BMT for Philadelphia chromosome-positive (Ph⁺) acute lymphoblastic leukemia (ALL) with longer term follow up: Updated Results of Children’s Oncology Group (COG) // *Pediatr. Blood Cancer*. 2010. Vol. 54. P. 788.
115. Schultz K.R. et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children’s oncology group study AALL0031 // *Leukemia*. Nature Publishing Group, 2014. Vol. 28, № 7. P. 1467–1471.
116. Short N.J. et al. Which tyrosine kinase inhibitor should we use to treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia? // *Best Practice and Research: Clinical Haematology*. Bailliere Tindall Ltd, 2017. Vol. 30, № 3. P. 193–200.
117. Porkka K. et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system philadelphia chromosome positive leukemia // *Blood*. American Society of Hematology, 2008. Vol. 112, № 4. P. 1005–1012.
118. Chiaretti S., Messina M., Foà R. BCR/ABL1-like acute lymphoblastic leukemia: How to diagnose and treat? // *Cancer*. John Wiley and Sons Inc., 2019. Vol. 125, № 2. P. 194 – 204.
119. Khan M., Siddiqi R., Tran T.H. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia: A review of the genetic basis, clinical features, and therapeutic options // *Seminars in Hematology*. W.B. Saunders, 2018. Vol. 55, № 4. P. 235–241.
120. Roberts K.G. Why and how to treat Ph-like ALL? // *Best Practice and Research: Clinical Haematology*. Bailliere Tindall Ltd, 2018. Vol. 31, № 4. P. 351–356.
121. Kotb A. et al. Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia: diagnostic dilemma and management perspectives // *Experimental Hematology*. Elsevier Inc., 2018. Vol. 67. P. 1–Pui C.H. et al. Philadelphia Chromosome-like Acute Lymphoblastic Leukemia // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. Elsevier Inc., 2017. Vol. 17, № 8. P. 464–470.
122. Richards S. et al. Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia: overview of 42 trials involving 12 000 randomised children // *Lancet*. 1996. Vol. 347. P. 1783–1788.
123. Shukla N. et al. Phase II trial of clofarabine with topotecan, vinorelbine, and thiotepa in pediatric patients with relapsed or refractory acute leukemia // *Pediatr. Blood Cancer*. 2014. Vol. 61, № 3. P. 431–435.
124. Miano M. et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients // *Leuk. Lymphoma*. 2012. Vol. 53, № 9. P. 1693–1698. P.440-442.

125. Gossai N. et al. A clofarabine-based bridging regimen in patients with relapsed ALL and persistent minimal residual disease (MRD) // *Bone Marrow Transplant*. 2014. Vol. 49, №
126. Liu A.P. et al. Refractory acute lymphoblastic leukemia in Chinese children: bridging to stem cell transplantation with clofarabine, cyclophosphamide and etoposide // *Ann Hematol*. 2016. Vol. 95(3). P. 501–507.
127. Patrick K., Vora A. Update on biology and treatment of T-cell acute lymphoblastic leukaemia // *Current Opinion in Pediatrics*. Lippincott Williams and Wilkins, 2015. Vol. 27, № 1. P. 44–49.
128. Winter S.S. et al. Safe integration of nelarabine into intensive chemotherapy in newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia: Children’s Oncology group Study AALL0434 // *Pediatr. Blood Cancer*. John Wiley and Sons Inc., 2015. Vol. 62, № 7. P. 1176–1183.
129. Hefazi M., Litzow M.R. Recent Advances in the Biology and Treatment of T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia // *Current Hematologic Malignancy Reports*. Current Science Inc., 2018. Vol. 13, № 4. P. 265–274.
130. Zwaan C.M. et al. Safety and efficacy of nelarabine in children and young adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukaemia or T-lineage lymphoblastic lymphoma: results of a phase 4 study // *Br. J. Haematol*. 2017. Vol. 179, № P. 284–293.
131. Dunsmore K.P. et al. Pilot study of nelarabine in combination with intensive chemotherapy in high-risk T-cell acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children’s Oncology Group // *J. Clin. Oncol*. 2012. Vol. 30, № 22. P. 2753–2759.
132. Ribera J.M. Efficacy and safety of bispecific T-cell engager blinatumomab and the potential to improve leukemia-free survival in B-cell acute lymphoblastic leukemia // *Expert Review of Hematology*. Taylor and Francis Ltd, 2017. Vol. 10, № 12. P. 1057 – 1067.
133. Algeri M. et al. Current and future role of bispecific T-cell engagers in pediatric acute lymphoblastic leukemia // *Expert Review of Hematology*. Taylor and Francis Ltd, 2018. Vol. 11, № 12. P. 945–956.
134. Von Stackelberg A. et al. Phase I/Phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia // *J. Clin. Oncol*. American Society of Clinical Oncology, 2016. Vol. 34, № 36. P. 4381–4389.
135. Yu J., Wang W., Huang H. Efficacy and safety of bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab for the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin’s lymphoma: a systemic review and meta-analysis // *Hematology*. NLM (Medline), 2019. Vol. 24, № 1. P. 199–207.
136. Coiffier B. et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: An evidence-based review // *Journal of Clinical Oncology*. 2008. Vol. 26, №16. P. 2767–2778.
137. Cairo M.S. et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: An expert TLS panel consensus // *Br. J. Haematol*. 2010. Vol. 149, № 4. P. 578–586.
138. Agrawal A.K., Chang P.P., Feusner J. Twice weekly pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia // *J. Pediatr. Hematol. Oncol*. 2011. Vol. 33, № 1.
139. Schröder H. et al. Antibacterial prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole during induction treatment for acute lymphoblastic leukemia // *Dan. Med. Bull*. 2001. Vol. 48, №4. P. 275–277.
140. Lehrnbecher T. et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update // *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology, 2017. Vol. 35, № 18. P. 2082–2094.

141. Hill F.G.H. et al. Successful treatment without cranial radiotherapy of children receiving intensified chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia: Results of the risk-stratified randomized central nervous system treatment trial MRC UKALL XI (ISRC TN 16757172) // Br. J. Haematol. 2004. Vol. 124, № 1. P. 33–46.
142. Kelly M.J. et al. Cranial radiation for pediatric T-lineage acute lymphoblastic leukemia: A systematic review and meta-analysis // American Journal of Hematology. Wiley-Liss Inc., 2014. Vol. 89, № 10. P. 992–997.
143. Vora A. et al. Influence of Cranial Radiotherapy on Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Contemporary Therapy // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2016. Vol. 34, № 9. P. 919–926.
144. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.



ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ИННОВАЦИОН СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ МИЛЛИЙ ПАЛАТАСИ
БОЛАЛАР ГЕМАТОЛОГИЯ, ОНКОЛОГИЯ ВА КЛИНИК
ИММУНОЛОГИЯ МАРКАЗИ

Болаларда ўткир миелоид лейкозни даволаш
клиник баённомаси

ТОШКЕНТ 2022

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ИННОВАЦИОН СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ МИЛЛИЙ ПАЛАТАСИ
БОЛАЛАР ГЕМАТОЛОГИЯ, ОНКОЛОГИЯ ВА КЛИНИК ИММУНОЛОГИЯ
МАРКАЗИ



Болаларда ўткир миелоид лейкозни даволаш
клиник баённомаси

КИРИШ ҚИСМИ

Клиник муаммо	Болаларда ўткир лейкозлар
Ҳужжатнинг номи	Болаларда ўткир миелоид лейкозни даволаш клиник баённомаси
Тиббий ёрдам кўрсатиш босқичлари	Стационар ва амбулатор
Ишлаб чиқилган сана	2022 й.
Режалаштирилган янгилаш санаси	2024 й.
Мурожаат учун	Тошкент ш., Чилонзор тумани, Арнасой кўч., 17 ^А Тел.: (71) 203-11-03 E-mail: bgoskim@gmail.com

Мундарижа

Кириш	7
Атамалар	7
МКБ-10 бўйича кодланиши	8
Таърифи	8
Этиологияси ва патогенези	8
Таснифи	8
Прогнозли омиллар	10
Клиник кўриниши	11
Диагностикаси	12
Шикоятлар ва анамнез	12
Физикал текширув	13
Лаборатор текширувлар	13
Инструментал текширувлар	17
Қўшимча диагностик текширувлар	18
Даволаш	19
Илк бор аниқланган ЎМЛ терапияси	19
ЎМЛ рецидивлари ва рефрактер шакллари терапияси	20
Ҳамроҳ терапия	21
Профилактикаси	23
Тиббий ёрдам кўрсатилишини ташкиллаштириш	24
Тиббий ёрдам сифатини баҳолаш мезонлари	25
Иловалар	27
<i>Клиник баённомани ишлаб чиқиш методологияси</i>	27
<i>Даволаш схемалари</i>	28
<i>Ота-оналар учун маълумот</i>	36
Фойдаланилган адабиётлар	38

Ишчи гуруҳ раҳбари:

Абдихакимов А.Н. Болалар гематология, онкология ва клиник иммунология маркази директори, т.ф.д., профессор

Ишчи гуруҳ таркиби:

Ибрагимова С.З.	Болалар гематология, онкология ва клиник иммунология маркази бош шифокори, т.ф.н.
Бабаханова Н.Н.	шифокор-гематолог, Болалар гематология, онкология ва клиник иммунология маркази 1-бўлими раҳбари
Арипова Н.Б.	шифокор-гематолог, Болалар гематология, онкология ва клиник иммунология маркази 2-бўлими раҳбари
Нигматов Х.К.	шифокор-гематолог, Болалар гематология, онкология ва клиник иммунология маркази 3-бўлими раҳбари
Исматова Г.Н.	шифокор-гематолог, Болалар гематология, онкология ва клиник иммунология маркази консултатив-диагностик бўлими раҳбари

Методологик ёрдам:

Ядгарова К.Т., т.ф.н.	Инновацион соғлиқни сақлаш миллий палатаси Клиник протоколлар ва стандартларни ишлаб чиқиш ва тадбиқ этиш бошқармаси бошлиғи
Усмонов С.К.	Инновацион соғлиқни сақлаш миллий палатаси Клиник протоколлар ва стандартларни ишлаб чиқиш ва тадбиқ этиш бошқармаси бошлиғи ўринбосари

Тақризчилар:

Исхаков Э.Д.	Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази Гематология ва трансфузиология кафедраси мудири, т.ф.д., проф.
Сулейманова Д.Н.	РИГИАТМ Анемия маркази раҳбари, т.ф.д., проф.

Клиник баённомани ишлаб чиқишдан мақсад: далилларга асосланган маълумотлар ва тавсияларни тиббиёт ходимларига тақдим этиш, ўткир миелоид лейкозларни олиб бориш бўйича ягона ёндашув тизимини ташкил этиш ва тадбиқ этиш.

Беморлар тоифаси: болалар.

Баённомадан фойдаланувчи гуруҳлар: гематологлар, онкологлар, онкогематологлар, педиатрлар, оила шифокорлари, соғлиқни сақлаш ташкилотчилари, тиббиёт ОТМ ўқитувчилари, талабалари, клиник ординаторлари, магистрантлари ва аспирантлари.

Қисқартмалар рўйхати:

АЛТ	аланин аминотраснсфераза
АСП	аспарагиназа
АСТ	аспартат аминотрансфераза
ВД-метотрексат	юқори дозали метотрексат
ВД-цитарабин	юқори дозали цитарабин
ОИВ	одамнинг иммунитет танқислиги вируси
ВКР	винкрестин
ЮХ	юқори хавф
ВП-16	вепезид
в/и	вена ичига
м/о	мушак орасига
ЮХГ	юқори хавф гуруҳи
ЎХГ	ўрта хавф гуруҳи
СХГ	стандарт хавф гуруҳи
ДНР	даунорубицин
Д	протокол куни
Доксо	доксорубицин
ЕД	бирлик
и/т	интратекал
ИФТ	иммунофермент таҳлил
ИФО	ифосфамид
ИВБДВ	интегрированное ведение болезней детского возраста
СИП	суяк илиги пункцияси
ЛДГ	лактат дегидрогеназа
МРК	минимал резидуал касаллик
МРТ	магнит-резонанс томография
6-МП	меркаптопурин
ЎЛ	ўткир лейкоз
ЎЛЛ	ўткир лимфобласт лейкоз
ЎМЛ	ўткир миелобласт лейкоз
ЎБЕ	ўткир буйрак етишмовчилиги
СУТ	сийдикнинг умумий таҳлили
о/о	оғиз орқали
ПЗР	полимераз занжирли реакция
ЎЎЛС	ўсма ўткр лизиси синдроми
ТГ	тиогуанан
УТТ	ультратовуш текшируви
СБЕ	сурункали буйрак етишмовчилиги
МНТ	марказий нерв тизими
ЦФМ	циклофосфамид
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография

Кириш

Атамалар

- **Ўткир миелоид лейкоз** – қон ишлаб чиқарувчи куртак ҳужайраларидаги мутация билан боғлиқ гематопоестик тўқималарнинг клонал ўсма касаллиги бўлиб, мурғак миелоид ҳужайраларнинг етилиши (дифференциацияси)даги нуқсон ҳисобланиб ва назоратсиз кўпайишига олиб келади.
- **ЎМЛ-нинг тўлиқ ремиссияси деб**, одатда гемопоестик тўқималарнинг асл ҳолатга келиши айтилади, бунда суюк илиги пунктатида 5% ёки ундан кам бласт ҳужайралари (гематопоестик ўсимталарнинг нормал нисбати билан) аниқланади. Яна Ауэр таёқчалари ва экстрамедулларар ўчоқли бласт ҳужайралари мавжуд бўлмаган, периферик қондаги нейтрофиллар сони $\geq 1.0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитлар сони $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, лейкомик жараённинг экстрамедуллар ўчоқлари бўлмаслиги керак. Бу кўрсаткичлар 1 ой ёки ундан кўпроқ вақт давомида барқарор бўлиши керак. **Минимал қолдиқ касаллик (МҚК)** тўғрисида маълумот салбий бўлгандагина бўлганда ўрнатилади. У индукция курсидан сўнг баҳоланади.
- **Минимал қолдиқ касалликсиз тўлиқ ремиссия (МҚК ТР)** – суюк илигида ЎМЛ (ПЗР ёрдамида) ёки анормал иммунофенотипли ҳужайралар (оқим цитометрияси билан аниқланган) генетик маркерлар йўқлиги билан баҳоланади.
- **Минимал қолдиқ касаллик (МҚК)** – ёруғлик микроскопи ёрдамида аниқланмайдиган ўсма ҳужайраларининг кичик популяцияси, лекин текширилган 10^{4-6} га 1 та лейкомик ҳужайрани аниқлайдиган (кўра оладиган) анча мураккаб тадқиқот усули ҳисобланади.
- **Тўлиқ тикланмаган ТР** – доимий нейтропения ($< 1 \times 10^9/\text{л}$) ёки тромбоцитопения ($< 100 \times 10^9/\text{л}$) билан тўлиқ ремиссия.
- **Резистент шакл** – индукция блокидан (АМЕ / АДЕ / АІЕ) кейин тўлиқ ремиссиянинг йўқлиги (юқоридаги таърифга қаранг). Агар бластоз 15% дан кам бўлса ва лейкомик балстлар мавжудлигининг аниқ белгилари бўлмаса (масалан, Ауэрнинг таёқчалари), ИФТ ёки цитогенетик/молекуляр маркерлар ёрдамида рефрактерликни тасдиқлаш керак.
- **Рецидив** – суюк илигидаги лейкомик бластларнинг 10% дан кўпроғи ёки экстрамедулларар шикастланиш биринчи тўлиқ клиник ва гематологик ремиссия ўрнатилгандан кейин камида 1 ой ўтгач. Гематогонларнинг кўпайиши асосида рецидивнинг нотўғри ташҳиси қўйилиши мумкинлигини ҳисобга олган ҳолда, бластозни, аниқланган молекуляр маркернинг "титрини" ва иммунофенотипни корреляция қилиш зарур.
- **Молекуляр/иммунологик рецидив** – кетма-кет икки марталик тадқиқотда, нотўғри иммунофенотипни ёки терапияни бошлашдан олдин ўтказилган молекуляр тадқиқотни таҳлил қилиш шарти билан МҚК ни оқим цитометрияси ва/ёки ПЗР ёрдамида аниқлаш талаб қилинади.
- **Нейролейкемия** – орқа мия суюқлигининг периферик қон орқали зарарланиши билан изоҳланмаган, цитопрепаратдаги ҳар қандай миқдордаги бластлар; ва/ёки краниал асаб шикастланиши ёки хлор ўсиши билан боғлиқ бошқа неврологик аломатлар. Орқа мия суюқлигида лейкомик ҳужайралар бўлмаганда интракраниал ва интраспинал эпидурал "хлоромалар" нейролейкемия ҳисобланмайди.
- **Рецидив** – суюк илигидаги лейкомик бластларнинг 10% дан кўпроғи ёки экстрамедулларар шикастланиш биринчи тўлиқ клиник ва гематологик ремиссия ўрнатилгандан кейин камида 1 ой ўтгач. Гематоген кўпайиши асосида рецидивнинг нотўғри ташҳиси қўйилиши мумкинлигини ҳисобга олган ҳолда, бластозни, аниқланган молекуляр маркернинг "титрини" ва иммунофенотипни корреляция қилиш зарур.
- **А где ранний, очень ранний и поздние рецидивы?**

- **Молекуляр/иммунологик рецидив** – кетма-кет икки марталик тадқиқотда, нотўғри иммунофенотипни ёки терапияни бошлашдан олдин ўтказилган молекуляр тадқиқотни таҳлил қилиш шарти билан МҚК ни оқим цитометрияси ва/ёки ПЗР ёрдамида аниқлаш.
- **Индукция** – бу бошланғич даволаниш даври бўлиб, унинг мақсади ўсимта массасининг энг тез ва сезиларли камайиши ва ТРга эришиш (одатда 1-2 курс). Айнан шу даврда, цитостатик воситалардан фойдаланиш фониди, суюқ илигидаги лейкомик ҳужайралар сони қарийб 100 барабар камаяди, яъни ТР аниқланганда ўсимта ҳужайраларининг 5% дан камроғи суюқ илигида морфологик жиҳатдан аниқланади.
- **Консолидация даври** – бу ЎМЛ терапиясининг иккинчи босқичи – бу саратонга қарши таъсирини мустаҳкамлаш (одатда 2-3 курс). Ҳозирги вақтда консолидация кўп ҳолларда ЎМЛни даволашда энг агрессив ва юқори дозали қадамдир. Бу даврнинг мақсади - индукциядан кейин қолган лейкомик ҳужайралар сонини иложи борича камайтиришдир.
- **Қўллаб-қувватловчи даволаш даври** – бу цитостатик таъсирнинг индукция/консолидациясига қараганда пастроқ дозаларда давом этиши ёки эҳтимолий қолган ўсма клонига таъсирдир.
- **Профилактика ёки керакли ҳолларда нейролейкемияни даволаш** – бу дастурли даволаниш босқичларининг барча давларида ўтказилиши мумкин.
- **Суюқ илиги трансплантацияси (СИТ)** – бу даврда периферик қон суюқ илиги ва киндик ичак (плацентар) қонининг гематопозтик илдиз ҳужайралари трансплантацияси амалга оширилади.

МКБ-10 бўйича кодланиши

C92.0 Ўткир миелобласт лейкоз

Таърифи

- **Ўткир миелоид лейкоз** – қон ишлаб чиқарувчи кўртак ҳужайраларидаги мутация билан боғлиқ гематопозтик тўқималарнинг клонал ўсма касаллиги бўлиб, мурғак миелоид ҳужайраларнинг етилиши (дифференциацияси)даги нуқсон ҳисобланиб ва назоратсиз кўпайишига олиб келади.

Этиологияси ва патогенези

ЎМЛ – клоноген гематопозтик ҳужайранинг генетик материалидаги шикастланиш - мутация натижасидир. Натижада, ҳужайра цикли устидан назоратнинг бузилиши, транскрипция жараёнининг ўзгариши ва бир қатор асосий оқсилларнинг ишлаб чиқарилиши бузилади. Назоратсиз кўпайиш туфайли нотабиий ҳужайралар тўпланиб қолади. Ўткир лейкоз патогенези - генетик бузилишлар билан боғлиқлик туфайли хромосом аберациялари (транслокациялар, делециялар, инверциялар ва бошқалар)ни аниқланиши билан ифодаланади. ЎМЛнинг аниқ сабаби номаълум бўлиб, ушбу касалликни ривожланиш хавфини сезиларли даражада оширадиган қатор омиллар мавжуд. Булар ионлаштирувчи нурланиш, бошқа онкологик касалликлар сабабли муқаддам ўтказилган кимё- ва радиотерапия, бошқа лейкомоген омиллар (паст даражадаги нурланишлар, кимёвий моддалар, чекиш, электромагнит тўлқинлар) билан боғлиқ. Иккиламчи ЎМЛ ривожланиш хавфи олдинги кимётерапия тугагандан сўнг 2 - 9 йилгача юқори бўлади (85%).

Қуйидаги: туғма агаммаглобулинемия, Швахман-Диамонд синдроми, атакция-телангиоэктазия, Луи-Фраумени синдроми, нейрофиброматоз, Диамонд-Блекфан анемияси, оғир туғма нейтропения, Фанкони анемияси, Даун ва Блум синдроми каби туғма ирсий касалликларда ЎМЛни ривожланиш эҳтимоли тасдиқланган.

Таснифи

ЖССТ таснифи (2016) барча ЎМЛни цитогенетик ва молекуляр генетик хусусиятларига қараб ажратади ва айнан шу хусусиятлар клиник ва патологик гуруҳларни ташкил қилади:

- Аниқланадиган барқарор генетик аномалиялар билан ЎМЛ
 - ЎМЛ t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 билан
 - ЎМЛ inv(16)(p13.1q22) ёки t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 билан
 - ЎПЛ t(15;17)(q22;q12); PML-RARA билан
 - ЎМЛ t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL билан
 - ЎМЛ t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 билан
 - ЎМЛ inv(3)(q21q26.2) ёки t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1 билан
 - ЎМЛ (мегакариобластик) t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1 билан
 - ЎМЛ BCR/ABL1 билан
 - ЎМЛ ген мутациялари билан
 - ЎМЛ мутацияга учраган NPM1 гени билан
 - ЎМЛ СЕВРА генининг биаллелик мутацияси билан
- Миелодисплазия билан боғлиқ ўзгаришлар билан ЎМЛ
- Олдинги кимётерапия билан боғлиқ бўлган миелоид неоплазиялар
- ЎМЛ, бошқача кўринишда спецификацияланмаган (NOS)
 - Минимал дифференциацияланган ўткир миелоид лейкоз
 - Етилмаган ҳолдаги ўткир миелоид лейкоз
 - Етилган ҳолда ўткир миелоид лейкоз
 - Ўткир миеломонобласт лейкоз
 - Ўткир монобласт/моноцитик лейкоз
 - Ўткир эритромиелоз
 - Ўткир мегакариобласт лейкоз
 - Ўткир базофил лейкоз
 - Миелофиброзли ўткир панмиелоз (синоними: ўткир миелофиброз; ўткир миелосклероз)
- Миелоид саркома (синоними: экстрамедулляр миелоид ўсимта; гранулоцитар саркома; хлорома)
- Даун синдроми билан боғлиқ бўлган миелоид ўсимталар
 - Транзитор анормал миелопоз (син: Транзитор МПК)
 - Даун синдроми билан боғлиқ миелоид лейкози
- Плазмацит дендритли ҳужайралардан ўсимта
- Дифференциалланишнинг аниқланмаган қатори ўткир лейкозлари
 - Ўткир дифференциацияланмаган лейкоз
 - t(9; 22) (q34; q11.2) билан аралаш фенотипнинг ўткир лейкози; BCR-ABL1
 - t(v; 11q23.3) билан аралаш фенотипнинг ўткир лейкози; KMT2A генини (аввалги MLL) қайта ташкил этиш
 - Аралаш фенотипли ўткир лейкоз, В/миелоид, NOS
 - Аралаш фенотипли ўткир лейкоз, Т/миелоид, NOS
 - Аралаш фенотипли ўткир лейкоз, NOS
 - Дифференциациялашнинг аниқ бўлмаган қатор лейкозлари NOS

Аниқланадиган барқарор хромосома аномалиялари билан кечадиган ЎМЛнинг кичик гуруҳлари:

- t(8;21) (q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 билан ЎМЛ
- Inv (16) (p13.1q22) ёки t(16; 16) билан ЎМЛ (p13.1; q22); CBFB-MYH11 "(бу хромосома ўзгаришлари аниқланганда, суюк илиги пунктатидаги бласт ҳужайралари сонига қарамай, ҳар доим ўткир миелоид лейкози ташҳиси қўйилади).

- t(15; 17) (q22;q12) билан PLL; PML-RARA"; Бошқа жуфтлар билан RARA транслокациялари ЎМЛнинг алоҳида шаклларига ажратилади, масалан, t (11; 17) (q23; q12); ZBTB16-RARA билан ЎМЛ; t (11; 17) (q13; q12); NUMA1-RARA; ЎМЛ t (5; 17) билан (q35; q12); NPM1-RARA билан ЎМЛ; STAT5BRARA билан ЎМЛ.

Ушбу кам учрайдиган вариантлар болаларда кўпроқ аниқланади.

Оддий кариотибли ЎМЛ бўлган беморларда иккита янги тоифа аниқланди:

- мутацияга учраган NPM1 генли ЎМЛ (нуклеофосмин (ядровий фосфопротеин B23, нуматрин))
- мутацияга учраган СЕВРА генли ЎМЛ (ССААТ alfa кучайтирувчини боғловчи оқсил (ССААТ/кучайтирувчи боғловчи оқсил (С/ЕВР) alfa))

Бу мутациялар гематопозитик ҳужайраларнинг дифференциацияланиши бузилишларини аниқлайдиган ва 2-синф мутациялари деб аталадиган далиллар тобора кўпроқ тўпланмоқда.

FMS билан боғлиқ бўлган тирозинкиназа 3 (fms-related tyrosine kinase, FLT3) генидаги мутациялар ЎМЛнинг кўп вариантларида учрайди ва улар 1-синф мутациялари сифатида, яъни ўсимта ҳужайраларининг кўпайишида ва/ёки омон қолиш устунлигини аниқлайдиганлар сифатида таснифланади. FLT мутациялари бўлган ЎМЛ алоҳида тоифага ажратилмайди, аммо бу мутацияларни аниқлаш керак, чунки улар прогностик аҳамиятга эга. Фақат гена FLT3-ITD мавжудлигини аниқлаш эмас, балки ўсимта ҳажмини тавсифловчи аллеллик нисбатини ҳам аниқлаш тавсия этилади. Аллеллик коэффициенти 0,5 га тенг ёки ундан юқори қийматларда юқори, 0,5 дан паст қийматларда паст даражада ҳисобланади. Прогноз қиймати юқори аҳамият касб этади.

ЖССТ таснифида (2016) илгари аниқланган "кўп чизиқли дисплазия билан ЎМЛ" кичик гурӯҳи "Миелодисплазия билан боғлиқ ўзгаришлар билан ЎМЛ" деб таърифланади. ЎМЛни "Миелодисплазия билан боғлиқ ўзгаришлар билан ЎМЛ" деб таснифлаш мумкин, агар:

1. Суюк илиги ёки периферик қондаги $\geq 20\%$ бласт ҳужайралар;
2. МДС ёки бошқа миелопролифератив касалликнинг (МПК) олдинги тарихи мавжуд;
3. Миелодисплазия билан боғлиқ цитогенетик анормалликлар мавжуд:
 - a. мураккаб кариотип (3 ёки ундан ортиқ хромосома аномалиялари);
 - b. мувозанатсиз тузатишлар: -7 ёки del (7q); -5 ёки del (5q); i (17q) ёки t (17p); -13 ёки del (13q); del (11q); del (12p) ёки t (12p); del (9q); оддий (X) (q13);
 - c. мувозанатли ўзгартиришлар (транслокациялар): t(11;16) (q23;p13.3); t(3;21) (q26.2;q22.1); t(1;3) (p36.3; q21.1); t(2;11) (p21;q23); t(5;12) (q33;p12); t(5;7) (q33;q11.2); t(5;17) (q33;p13); t(5;10) (q33;q21); t(3;5) (q25;q34).
4. кўп чизиқли дисплазия;
5. "доимий аниқланадиган хромосома аномалиялари" мавжуд эмас;
6. илгари бошқа касаллик бўйича кимётерапия ўтказилмаган.

Прогноз омиллари

Касаллик (ЎМЛ) билан боғлиқ прогноз омиллари

Даволашнинг барча босқичларида касаллик билан боғлиқ ва терапия натижаларига таъсир этувчи омиллар таҳлил қилиниши керак. Прогностик омиллар ўсманинг массасини, бласт ҳужайраларининг цитостатикларга таъсирчанлигини, лейкоз ҳужайраларининг элиминацияси тезлигини ва МҚК ҳажмини баҳолаш имконини беради.

Авалло, 100×10^9 /л дан юқори лейкоцитоз, биринчи индукцион курсидан сўнг тўлиқ ремиссияга эришилмаслиги каби ўМЛнинг ёмон кечиши билан боғлиқ бўлган жуда қулай бўлган клиник ва гематологик параметрларни ҳисобга олиш керак.

ўМЛ билан боғлиқ бўлган энг муҳим прогноз омилларидан бири лейкемик ҳужайраларнинг кариотипидир. Кариотипни ўрганиш ўМЛга шубҳа бўлган барча беморлар учун мажбурийдир. Цитогенетик тадқиқотлар маълумотлари, агар асосий бласт ҳужайралар сони (20%дан кам ёки кўп) эмас, балки характерли хромосома аберациялари аниқланса, ўМЛни текширишга имкон беради. Биз, хусусан, CBF (Core Binding Factor) ўМЛ ҳақида гапирамиз, у қўшимча хромосома аберацияси йўқлиги ёки мавжудлигидан қатъи назар, ҳолатларни t (8; 21) транслокация ва inv (16) инверцияси билан бирлаштиради.

Бундан ташқари, кариотипни ўрганишга асосланиб, ўМЛли беморларни 3 асосий гуруҳга бўлиш мумкин: қулай, оралиқ ва ноқулай прогноз. ўМЛли беморларни ушбу гуруҳларга ажратиш пост-ремиссия терапияси тактикасини танлаш нуқтаи назаридан мақсадга мувофиқдир: цитарабинни юқори дозаларда қўллаш (ЦЮД), аллогеник илдиз гематопозетик ҳужайрали трансплантациядан (алло-ГИХТ) фойдаланиш. Сўнгги пайтларда, бир қатор рус ва америкалик мутахассислар, кам самарадорлиги туфайли, нохуш кариотип аномалликлари бўлган беморларга стандарт кимётерапияни тавсия этмайдилар, лекин индукциянинг биринчи курсидан бошқа паст дозали ва мақсадли таъсирларни таклиф қиладилар.

Шуни таъкидлаш керакки, ўМЛли беморларнинг ярмида лейкоз ҳужайраларининг нормал кариотипи аниқланади. Бу баъзи ҳолларда FISH тадқиқотлари ёки молекуляр генетик тадқиқотлар ўтказиш учун асос бўлиб хизмат қилиши мумкин, бу ўМЛ ва прогнознинг ўзига хос клиник ва гематологик фенотипи билан боғлиқ бўлган химер генларни ёки кариотипларнинг парчаланишини излаш учун асос бўлади: RUNX1-RUNX1T1 (t (8; 21)), CBFB-MYH11 (inv16), PML-RAR α (t (15; 17)), MLLT3-MLL (t (9; 11)), DEK-NUP214, 5, 7-моносомияси, 3-хромосома инверцияси ва бошқалар. Шу билан бирга, нормал кариотипли ўМЛ билан оғриган беморларда прогностик салоҳиятга эга бўлган индивидуал генларнинг мутациясини ҳам излаш керак.

Клиник кўриниши

Асосан, клиник кўриниш нормал гемопозетик тўқималар ўрнига ўсма ҳужайралари (анемия, тромбоцитопения, гранулоцитопения) билан алмашиши, уларнинг турли органларга инфильтрацияси ва турли цитокинлар ишлаб чиқариши билан боғлиқ. ўМЛнинг бошланиши тана ҳароратининг сезиларли даражада ошиши, кучли заифлик, интоксикация, қон кетиш ва оғир инфекциялар билан ўткир кечиши мумкин. Бироқ, ташҳис кўпинча тасодифан мунтазам текширув пайтида ёки бошқа сабаб билан касалхонага ётқизилганда аниқланади.

Объектив текширувда ҳеч қандай аломатлар намоён бўлмаслиги мумкин. Аммо тез-тез периферик лимфа тугунлари катталашиши, жигар, талоқ (моно- ва миеломонобласт лейкоз учун хос бўлган), милк гиперплазияси (миеломоно- ва монобластик вариантлар билан), тери инфильтрацияси (миеломоно- ва монобластик вариантлар билан), турли оғирлик даражасидаги геморрагик синдром - петехиал тошмалардан тортиб то қаттиқ қон кетишгача, суюк оғриғи, артралгия, неврологик симптомлар (менингеал белгилари - бош оғриғи, орқа бўйнининг қотиб қолиши, Керниг аломати, юз, кўзнинг ҳаракатланувчи қисми ва бошқа нервларнинг парези, пастки экстремиталарнинг парези, ва бошқалар) учрайди. Қон таҳлиллари ўзига хос бўлмаган ўзгаришларни кўрсатиши мумкин: учкуртаклик цитопения ёки камқонлик, ёки фақат лейкопения ёки лейкоцитоз ёки тромбоцитопения. Периферик қон таҳлилида бласт ҳужайралари аниқланмаслиги мумкин ва аксинча, барча лейкоцитларнинг 90-95% ни ташкил қилади.

Лейкоцитлар сони ҳам 1,0 дан $200-300 \times 10^9/\text{л}$ гача ўзгариб туради. Тахминан 15% ҳолларда касаллик бошланганда $100 \times 10^9/\text{л}$ дан юқори лейкоцитоз аниқланади.

ЎМЛнинг дифференциал диагностикаси жуда оддий, чунки агар унинг морфологик тасдиғи (пунктат ва/ёки периферик қонда бласт ҳужайралари) бўлса, ташҳис аниқ бўлади. Биринчи босқичда қийинчиликлар пайдо бўлади - периферик қон смеарларини таҳлил қилишда, бласт ҳужайралари бўлмаганда. Ҳар хил юқумли жараёнларда формуланинг чапга силжиши билан лейкоцитлар сонининг кўпайиши, шунингдек оғир инфекциялар ва сепсисда тромбоцитопения, анемия ва геморрагик синдром ўЛ касаллигига шубҳа туғдириши мумкин, аммо бундай ҳолларда оддий бласт ҳужайралари ҳеч қачон топилмайди. Юқумли монокүлөз ва бошқа вирусли инфекциялар билан дифференциал ташҳис қўйиш кўпинча талаб қилинади, айниқса клиник белгилар (иситма, томоқ оғриғи, лимфа тугунларининг шишиши, жигар, талоқ) ўЛ касаллигига ўхшаш бўлиши мумкин. Дифференциал ташҳис қўйидаги касалликлар мавжудлигида ўтказилиши керак: бошқа ўткир лейкозлар: ўткир лимфобласт лейкоз, ўткир бифенотипик лейкокемия, миелодиспластик синдром, етилмаган миеломоноцитик лейкоз, лейкокемия реакциялари, апластик анемия; гематологик бўлмаган неоплазмалар (нейробластома, рабдомиосаркома), айниқса, экстрамедулляр шикастланишлари бўлса, сурункали миелоид лейкоз бласт кризи билан (Филадельфия хромосомасининг мавжудлиги ҳар доим ҳам ёрдам бермайди, чунки бу маркер янги ташҳис қўйилган бошқа ўткир лейкозда ҳам аниқланиши мумкин).

ЎМЛда мия шикастланишини назарда тутиб, ташҳислаш жараёнида нейролейкемияга алоҳида эътибор бериш лозим. Нейролейкемиянинг пайдо бўлиши бош ва орқа миyanинг тўрсимон ва юмшоқ қобикларига лейкомик ҳужайраларнинг метастаз бериши билан боғлиқ. Баъзи ҳолларда периферик нервларнинг лейкомик инфильтрацияси, руҳий ўзгаришлар кузатилади ёки, энг хафлиси, бош мия асосининг шикастланиши кузатилади. Нейролейкемия менингеал ва гипертоник синдром билан тавсифланади: доимий бош оғриғи, мумкин бўлган қусиш, летаргия, кўз нервлари дисklarининг шишиши, нистагмус, страбизмус, бош суюги нервларининг шикастланишининг бошқа белгилари, бўйнининг қаттиқлиги, Керниг аломати намоён бўлиши мумкин. ЎМЛда нейролейкемия касаллигининг эрта даврида жуда кам учрайди, шунга қарамай, у миелом ва монобласт вариантларда, айниқса лейкокемия 16-хромосомасининг шикастланиши аниқланганда учрайди. ЎМЛнинг экстрамедулляр шикастланиш турларига – терининг қўнғир рангли кўқарган-қотган тугунлари, тўр пардаси, милklar, мойк, тухумдонларнинг зарарланиши киради. Лимфа тугунлари, ўпка, ичак, юрак мушаклари, сийдик йўллариининг шикастланиши тавсифланган. ЎМЛда юмшоқ тўқималарнинг экстрамедулляр шикастланиши илгари "хлорома" деб номланган. Ҳозирги вақтда миелоид ёки гранүлоцитик саркома атамаси юмшоқ тўқималар ва органларнинг шикастланишини билдиради.

Диагностикаси

Шикоятлар ва анамнез

ЎМЛнинг клиник кўриниши одатда гемограмма - цитопения ўзгариши билан боғлиқ:

- Нейтропения - бу одатда иситма билан кечадиган бактериал инфекция;
- Анемия - заифлик, чарчоқ. Умумий заифлик кўпчилик беморларда мавжуд бўлиб, ташҳис қўйилишидан бир неча ой олдин пайдо бўлиши мумкин;
- Тромбоцитопения - бу петехия, тиш милкидан қон кетиш, бурундан такрорий қон кетиш, меноррагия ва метроррагия кўринишидаги геморрагик синдром.

Баъзи ҳолларда оссалгия, В-белгилар - иситма, вазн йўқотиш, қаттиқ терлаш пайдо бўлиши, яна аксарият ҳолларда, беморларда даволанишдан бир неча ой аввал сабабсиз ҳолсизлик кузатилиши мумкин.

5C

ЎМЛ шубҳа қилинган ва ЎМЛ билан касалланган барча беморларга касаллик анамнезини тўлиқ йиғиш, бу касаллик билан боғлиқ бўлган ёки илгари ўтказилган бошқа касалликларни даволаш, оилавий анамнез, шунингдек ташҳисни текшириш учун беморнинг шикоятларини батафсил тавсифлаш тавсия этилади

Физикал текширув

5C

ЎМЛ шубҳа қилинган ва ЎМЛ билан касалланган барча беморларга бўйи ва тана вазнини, тана ҳароратини ўлчашни ўз ичига олган физикал текширувдан ўтиш, терининг ҳолатини, остеоартикуляр тизимни баҳолаш; геморрагик синдром белгиларини аниқлаш; гепатоспленомегалия, лимфаденопатия мавжудлиги; ташҳисни текшириш учун юрак, ўпка, жигар, эндокрин, асаб тизимининг дисфункцияси белгиларининг мавжудлигини аниқлаш тавсия этилади

Баъзи беморларнинг физикал текширувида (асосан, ўткир миеломонобласт лейкоз, ўткир монобласт лейкоз, сурункали миелоид лейкознинг бласт кризи) билан "пролифератив" синдром - спленомегалия, лимфа тугунларининг шишиши, тери лейкоидлари аниқланади. Лейкемидлар 13% ҳолларда аниқланади ва уларнинг устида тери ранги ўзгарган тугунларга ўхшайди. Миелоид саркомада ҳар хил локализацияли экстрамедулляр ўсимта шаклланиши аниқланади. Акс ҳолда, намоён бўлган кўринишлар жуда аниқ эмас ва анемия ва тромбоцитопения билан боғлиқ симптомларни ўз ичига олади.

Лаборатор текширувлар

5C

ЎМЛ шубҳа қилинган ва ЎМЛ билан касалланган барча беморларга, шунингдек, ҳар кунги ва ойлик частотали терапия пайтида, лейкоцитларни дифференциаллашган ҳисоблаш билан (лейкоцитар формула) умумий (клиник) қон таҳлилини ўтказиш ва қондаги тромбоцитларнинг даражасини текшириш беморни одиб бориш тактикасини аниқлаш ва ташҳисни тасдиқлаш учун тавсия этилади

Одатда, ЎМЛ бошланишида турли оғирлик даражасидаги нормохром, нормоцитар анемия аниқланади. Ретикулоцитлар сони нормал оралиқларда ёки камай бўлади. Беморларнинг 75% тромбоцитопения бор. Ташҳис қўйиш босқичида лейкоцитларнинг ўртача даражаси тахминан $15 \times 10^9/\text{л}$ ни ташкил қилади. Беморларнинг 20% лейкоцитоз $100 \times 10^9/\text{л}$ дан юқори.

5C

Лейкоцитлар формулани ҳисоблаш автоматик анализаторда амалга оширилиши керак эмас. Периферик қон мазокида камида 200 та лейкоцитларни текшириш тавсия этилади

5C

ЎМЛ шубҳа қилинган ва ЎМЛ билан касалланган барча беморларга, шунингдек, терапия пайтида ҳафтада 1-2 мартадан ҳар ойда коагулограмма (гемостаз тизимини тахминий ўрганиш) (АПТТ, протромбин вақти) ўтказиш, биргалиқда патология ва асоратларни ташҳис қилиш, шунингдек, бир вақтда даволаш тактикасини аниқлаш тавсия этилади

5C

ЎМЛ шубҳа қилинган ва ЎМЛ билан касалланган барча беморларга, шунингдек, 3-6 ойда 1 марта частотали терапия пайтида, инсон иммунитет танқислиги вирусига қарши М, G (IgM, IgG) антитаначаларини аниқлаш тавсия этилади. Бир вақтнинг ўзида антитумор ва антиретровирус терапия зарурлигини аниқлаш учун (инсон иммунитет танқислиги вируси ОИВ1) қонда ва агар керак бўлса, инсон иммунитет танқислиги вируси ОИВ1 (инсон

иммунитет танқислиги вируси ОИВ-1) учун қонни молекуляр биологик тадқиқ қилиш тавсия этилади

5C ЎМЛ шубҳа қилинган ва ЎМЛ билан касалланган барча беморларга, шунингдек, 3-6 ойда 1 марта частотали терапия пайтида, қондаги В гепатити вируси (Hepatitis B virus) антиген (HbsAg) ни аниқлаш, қондаги С гепатити вирусига (Hepatitis C virus) антитаначаларни аниқлаш ва агар керак бўлса, В гепатити вируси (Hepatitis B virus) ва С гепатити вируси (Hepatitis C virus) учун молекуляр биологик қон текшируви, вирусли гепатитни қайта фаоллашиш хавфини аниқлаш ва агар керак бўлса, унинг олдини олиш мақсадида, аниқлаш тавсия этилади

5C ЎМЛ шубҳа қилинган ва ЎМЛ билан касалланган барча беморларга оддий учуқ вируси (Herpes simplex virus), цитомегаловирус (Cytomegalovirus), Эпштейн-Барр вируси (Epstein - Barr virus) учун молекуляр биологик қон текшируви учуқ инфекциясини ривожланиш хавфи аниқлаш ва керак бўлганда, унинг олдини олиш учун тавсия этилади

5C ЎМЛ шубҳа қилинган ва ЎМЛ билан касалланган барча беморларга оғиз бўшлиғидан аниқланувчи микробиологик (маданий) текширув, маданий усуллар ёрдамида ичак микробиоценозини ўрганиш, сиериллик учун микробиологик (маданий) қон текшируви; фебрил иситма ва юқумли асоратлар мавжуд бўлганда даволаш пайтида аниқ антибиотикли терапия ўтказиш мақсадида бактериал патогенлар учун сийдикни микробиологик (маданий) ўрганиш тавсия этилади

5C ЎМЛ шубҳа қилинган ва ЎМЛ билан касалланган барча беморларга, шунингдек, рецидив ҳолатида, АВ0 тизими бўйича асосий қон гуруҳларини аниқлаш ва D резус антигени (резус-фактор)ни аниқлаш, даволашдан олдин, терапия пайтида ёки кейин кўрсатилса, гемокомпонентли алмаштириш терапиясини ўтказиш имконияти учун тавсия этилади

5C Барча беморларга даволаш пайтида, ЎЛ шубҳа қилинганда суяк илиги смеарини (мийелограмма) цитологик текширувидан ўтказиш, шунингдек, ЎМЛ тасдиқланган беморларга даволаш вақтида индукция, консолидация дастури тугагандан сўнг, парваришlash терапияси пайтида, ГИХТдан олдин, режалаштирилган даволаниш дастури тугагандан сўнг, шунингдек, қоннинг умумий клиник таҳлилида даволаш билан боғлиқ бўлмаган ўзгаришлар аниқланганда ва/ёки ЎМЛнинг рецидивига шубҳа туғилганда, тавсия этилади. Рецидив аниқланганда (периферик қондаги бласт ҳужайралари фоизидан қатъий назар), суяк илиги микропрепарати (ёки аспират олишнинг иложи бўлмаса, суяк илиги трепанобиопсиясининг суртмаси) ни цитологик ва қўшимча равишда цитокимёвий тадқиқотлар ўтказиш, рецидивни тасдиқлаш ва ҳужайралар дифференциаланишини аниқлаш учун бласт ҳужайраларининг морфологик ва цитокимёвий текширувларини олиб бориш керак

Суюк илигининг цитологик препаратини пункция йўли билан олиш мажбурий мунтазам ташҳислаш муолажаси бўлиб ҳисобланади. Жараён умумий наркоз остида ўтказилиши керак.

Суюк илиги мазоклари Май-Грунвальд, Паппенгейм ёки Райт-Гимза бўйича бўялиши ёрдамида текширилади. Трепан биопсияси ихтиёрийдир, фақат "қуруқ тешиш" деб аталадиган ёки суяк илигининг жуда заиф пунктатаси ҳолатлари бундан мустасно. Суюк илиги суртмасида камида 500 та ядровий ҳужайраларни текшириш тавсия этилади.

Периферик қон ёки суяк илиги суртмасида ЎМЛ ташҳиси қўйилиши учун 20% ёки ундан кўп бласт ҳужайралари мавжуд бўлиши керак. T (15; 17), t(8;21), inv(16) ёки t(16;16) бўлган ЎМЛда ва баъзи ҳолларда ўткир эритромиелозда бласт ҳужайраларининг улуши 20%дан кам бўлиши мумкин. ЖССТнинг 2016 йилдаги янги таснифига мувофиқ, бласт ҳужайраларининг улуши қизил куртакларнинг улушидан қатъи назар ҳисобланади.

5C

ЎЛнинг дастлабки ташҳиси қўйилган барча беморларга, шунингдек, ЎМЛ рецидиви ташҳиси қўйилган беморни текшириш пайтида, суяк илигидаги гематопозитик ўтмишдош ҳужайраларни иммунофенотипини ўтказиш, бласт ҳужайраларининг у ёки бу ҳужайрали дифференциалланиш қаторига мансублигини аниқлаш учун тавсия этилади

Иммунофенотиплаш ҳар доим суяк илиги ҳужайраларида амалга оширилади, ҳатто периферик қондаги бласт ҳужайраларининг кўплиги аниқланса ҳам. Бирламчи ташҳисда бласт ҳужайраларининг фоизини оқим цитометрияси ёрдамида аниқлаш морфологик ҳисоблашнинг ўрнини боса олмайди, чунки бу икки текширув натижалари бир-бирига тўғри келмаслиги мумкин.

Ўсма ҳужайраларининг миелоид йўналишини тасдиқлаш учун миелоид антигенларнинг экспрессиясини баҳолаш керак. МРО-миелоид қаторининг чизиқли специфик маркери, гранулоцитларнинг лизосомал ферменти. Қамроқ даражада специфик миелоид билан боғлиқ антигенларга CD11b, CD11c, CD13, CD15, CD16, CD33, CD64, CD65, CD66b, лизоцим ва бошқалар киради. ЎМЛ ташҳисини, агар МРО аниқланмаса ва ўсимта ҳужайралари бошқа, носпецифик миелоид маркерларини ифодаласа ва ЎЛнинг лимфобласт варианты чиқариб ташланса, қўйиш мумкин.

FABнинг морфоцитокимёвий таснифи ва иммунофенотипик хусусиятлари ўртасида аниқ боғлиқлик йўқ. Кўпгина миелоид маркерлар, фақат мегакариоцитик/тромбоцитлар қатори учун хос бўлган CD41a ва CD61 специфик антигенлари бундан мустасно, FAB бўйича ЎМЛнинг турли хил вариантлари учун ҳам ижобий, ҳам салбий бўлиши мумкин. Ҳатто А гликофорин (CD235a), эритроидлар қатори маркери, эритробласт лейкозда салбий бўлиши мумкин, агар ўсимта ҳужайралари эрта ўтмишдошлардан олинган бўлса. Шундай қилиб, иммунофенотипик (ИФТ) текширувлар маълумотларига кўра, ЎМЛнинг FAB-вариантини аниқлаш мумкин эмас.

Агар бласт ҳужайраларининг 20% ёки ундан кўпроғи (чегара қиймати) аниқланса, мембрана антигени экспрессияси учун мусбат ҳужайралар ижобий ҳисобланади. Цитоплазматик маркерлар учун (масалан, цитоплазматик CD3, МРО, лизоцим, ядровий TdT ва бошқалар) пастроқ чегара ишлатилади - 10%.

Агар суяк илиги аспиратини олишнинг иложи бўлмаса, суяк илиги бош суяги биопсиясининг иммуногистокимёвий текшируви ўтказилади.

ИФТ кўп параметрли оқим цитометрияси ёрдамида амалга оширилади (камида 3- ёки 4-ранг). Агар трепанобиоптат таҳлил қилинса, унинг ИГК текшируви ўтказилади. Айниқса, ИФТни текшириш минимал дифференциалланганлик билан ЎМЛ, ўткир мегакариоцитар лейкоз ва аниқланмаган дифференциалланганлик билан ЎЛ касаллигини аниқлаш учун зарур.

5C

ЎЛнинг дастлабки ташҳиси қўйилган барча беморларга, шунингдек, ЎМЛнинг ташҳислашланган рецидивда суяк илиги аспиратининг цитогенетик текширувини (карётипини) ўтказиш, беморларнинг хавф гуруҳлари бўйича кариотип аномалиясини ва табақаланишини аниқлаш, шунингдек, даволаш тактикасини аниқлаш ва терапия пайтида ўсимта клонининг динамикасини кузатиш учун маркерни аниқлаш тавсия этилади

Стандарт цитогенетик текширув ЎЛ шубҳа қилинган беморда ташҳислаш муолажаларининг зарур компоненти бўлиб ҳисобланади. ЎМЛ билан оғриган беморларнинг ярмида хромосома

аномалиялари учрайди. Бундан ташқари, суяк илигида 20% ёки ундан кўп бласт ҳужайралари мавжуд аномалияларни аниқлаш миелодисплазия белгилари бўлган ЎМЛ ташҳисини қўйиш учун етарли. Кариотипни аниқлаш учун камида 20 та метафазани ўрганиш ишончли ҳисобланади. Кариотип аномалияларини периферик қондан ҳам ўрганиш тавсия қилинади. Дастлабки тадқиқотлар давомида аниқланган кариотип аномалияларини кузатиш, эришилган терапия таъсирининг тўлиқлигини баҳолаш имконини беради ва аллоген ўзак ҳужайраларини трансплантациясини жуда эрта таклиф қилиш имкониятини, биринчи индукция курсидан кейин аплазияда алло-ГИХТ ўтказишгача, албатта муҳокама қилиш зарурлигини кўрсатади.

5C

ЎЛнинг дастлабки ташҳиси қўйилган барча беморларга, шунингдек, ташҳис қўйилган рецидив ЎМЛни текшириш вақтида, молекуляр генетик тадқиқот - RUNX1-RUNX1T1 ген мутацияларини ПЗР ёрдамида молекуляр генетик тадқиқ қилиш, CBFB-MYH11 генидаги мутациялар ПЗР ва FLT3-TKI генидаги мутацияларни молекуляр генетик тадқиқ қилиш, суяк илиги аспиратида беморларни хавф гуруҳлари бўйича табақалаш ва даволаш тактикасини аниқлаш, шунингдек терапия пайтида ўсимта клонлари динамикасини кузатиш учун белгини аниқлаш тавсия этилади

NPM1, CBFA ва FLT3 мутациялари синовларини ўтказиш мақсадга мувофиқдир, чунки ЎМЛни даволашнинг ҳозирги ёндашувлари бу мутациялар ҳақидаги маълумотни талаб қилади, чунки бу терапевтик тактикани аниқлашга таъсир қилиши мумкин. NPM1 ёки CBFA генларидаги мутацияга эга ЎМЛ ЖССТ томонидан шартли тоифалар сифатида белгиланади. ERG, MN1, EVI1, BAALC генларининг экспрессияси, WT1, RUNX1, MLL, KITRAS, TP53, TET2, IDH1 генларининг мутациялари ва МҚК нинг аниқланиши КЛТ доирасида текширилади. Ушбу маркерлар учун молекуляр скрининг мустақил маънога эга эмас, лекин ёрдамчи усул сифатида уни стандарт цитогенетик текширувлар натижалари бўлмаганда ишлатиш мумкин. ЎМЛнинг замонавий молекуляр диагностикасида янги авлодни секвенирлаш усули ҳам кенг қўлланилади, ЎМЛ патогенезида иштирок этадиган бир неча ўнлаб генларнинг диагностик панеллари яратилган бўлиб, улар ўрганилган ЎМЛ у ёки бу хавф тоифасини аниқ таснифлаш имконини беради.

5C

Суяк илиги аспиратининг цитогенетик текшируви (кариотипи) ўтказилмаган (озгина материал, митозлар олинмаган ёки 20 дан кам митозлар олинган) ёки каротипи бузилмаган, аммо ЎМЛнинг симптомлари аниқланган барча беморларга дастлабки ташҳис қўйиш, шунингдек, ЎМЛнинг қайталаниш эҳтимолини аниқлаш, суяк илигидаги генларнинг тўзилишини аниқлаш учун молекуляр цитогенетик текширувини (FISH усули) ўтказиш тавсия этилади

ЎМЛда RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, PML/RARA, MLL ва EVI1 ёки 5q ва 7 хромосомаларининг йўқолиши текширилади, 11q23 соҳадаги транслокацияларда MLL бирикмаларини аниқлаш учун FISH талаб қилинади. FISHни морфологик ва гистологик суяк илиги препаратлари бўйича ҳам бажариш мумкин.

5C

Гемобластозда минимал қолдиқ касаллик белгиларини аниқлаш учун молекуляр маркер борлиги тўғрисида маълумотга эга бўлган ёки анормал иммунофенотипга (ЎМЛ ташҳиси қўйилганда аниқланган) эга бўлган барча беморларга, биологик материални иммунофенотиплаш, даволашни назорат қилиш ва пост-индукция терапияси тактикасини аниқлаш учун беморларга хос праймерлар ёрдамида (прогнози қулай бўлган гуруҳ учун) лейкокемияда минимал қолдиқ касалликнинг молекуляр генетик текширувини ўтказиш тавсия этилади

Терапияга жавобнинг тўлиқлигини ва унинг сақланишини тасдиқлаш учун, замонавий халқаро тавсияларга мувофиқ, назорат нуқталарида МҚКни оқим цитофлуорометрияси (абберант

иммунофенотип) усули ёрдамида ва прогнози яхши бўлган гуруҳ учун эса - ПЗР усули ёрдамида фақат МҚҚни молекуляр текширувлар (RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH1, NPM1 генлари экспрессиясини миқдорий баҳолаш) ўтказилиши керак.

МҚҚнинг салбий назоратидан сўнг, ўртача прогноз гуруҳидаги беморларда терапиянинг 1-курсидан сўнг МҚҚ-манфий ремиссияга эришилганда, МҚҚни янада диққат билан кузатиш давомида алло-ГИХТ ўтқизмасдан кимётерапияни давом эттириш масаласини кўриб чиқиш мумкин. Қулай прогнозли беморларда химерик транскриптнинг динамикаси беморларда алло-ГИХТни амалга оширишнинг мақсадга мувофиқлигини ҳам аниқлайди.

5C Нейролейкемияни ташхислаш ва нейропрофилактика учун барча беморларга орқа мия суюқлигининг умумий (клиник) таҳлили билан люмбал пункцияни бажариш тавсия этилади

Умуман ўМЛда, марказий асаб тизимининг қамраб олиниши беморларнинг 5%дан камроғида учрайди; бир қатор ўМЛ вариантларида, айниқса, моноцитар дифференциациялаш билан, бош мия қобиғининг жараёнга қўшилиш эҳтимоли юқори.

Орқа мия пункциясини бажаришдан олдин қондаги тромбоцитлар сонини $30 \times 10^9/\text{л}$ ва ундан юқори даражада сақлаб туриш мақсадга мувофиқдир. Агар тромбоцитлар даражасини $30 \times 10^9/\text{л}$ ва ундан юқори даражага кўтариш мумкин бўлмаса, МАТ шикастланишининг клиник белгилари бўлмаса, гемограммада тромбоцитлар сони $30 \times 10^9/\text{л}$ дан юқори бўлгунга қадар пункцияни тўхтатиб туриш мумкин.

Агар беморда қондаги лейкоцитоз $100 \times 10^9/\text{л}$ дан юқори бўлса, лейкоцитлар сони $20 \times 10^9/\text{л}$ дан кам бўлгунга қадар биринчи орқа мия пункциясини кечиктириш керак.

5C Нейролейкемияни ташхислаш ва нейропрофилактика учун барча беморларга орқа мия суюқлигининг умумий (клиник) таҳлили билан люмбал пункцияни бажариш тавсия этилади

Инструментал текширувлар

5C ўМЛ билан касалланган барча беморларга махсус терапияни бошлашдан олдин, шунингдек, даволаниш пайтида ҳафтада 1 мартадан ҳар ойгача (ҳамроҳ патологиянинг мавжудлигини ва клиник ҳолатни ҳисобга олган ҳолда), исталган вақтда юрак мушакларидаги импульс ўтказувчанлик бузилишларини аниқлаш ва/ёки мониторинг қилиш учун даволашнинг бутун даври давомида электрокардиографик маълумотларни, рўйхатга олиш, расшифровкалаш, таърифлаш ва талқин қилиш тавсия этилади

5C ўМЛ билан касалланган барча беморларга махсус терапияни бошлашдан олдин, шунингдек, даволаниш пайтида ҳафтада 1 мартадан ҳар ойгача (ҳамроҳ патологиянинг мавжудлигини ва клиник ҳолатни ҳисобга олган ҳолда), исталган вақтда, юрак мушакларининг функционал ҳолатини баҳолаш учун даволашнинг бутун даври давомида эхокардиографияни амалга ошириш тавсия этилади

5C ўМЛ билан касалланган барча беморларга махсус терапияни бошлашдан олдин, шунингдек даволаш давомида 2-3 ҳафтада 1 мартадан 2-3 ойда 1 мартагача (ҳамроҳ патологиянинг мавжудлиги ва клиник кўринишини ҳисобга олган ҳолда) частота билан, шунингдек, агар керак бўлса, бутун даволаш даврининг исталган вақтида, орқа мия тузилмаларидаги ўзгаришларни аниқлаш ва/ёки мониторинг қилиш учун бош миянинг контрастсиз компьютер томографиясини (КТ) бажариш тавсия этилади. Нейролемия мавжуд бўлган тақдирда, бош мия моддаси ва бош ва орқа мия қобиқларини баҳолаш учун бош ва орқа мия томир ичининг контрастланиши билан МРТ ни бажариш тавсия этилади

5C ЎМЛ билан касалланган барча беморларга махсус терапия бошланишидан олдин, шунингдек даволаш давомида 2-3 ҳафтада 1 мартадан 2-3 ойда 1 мартагача частота билан (ҳамроҳ патологиянинг мавжудлиги ва клиник кўринишини ҳисобга олган ҳолда), шунингдек, агар керак бўлса, бутун даволаш даврининг исталган вақтида, ўпка тўқимаси ва кўкс оралиғи органларининг ўзгаришини аниқлаш учун кўкрак қафаси органларининг рентген ва/ёки КТни бажариш тавсия этилади

5C ЎМЛ билан касалланган барча беморларга уларни олиб боришнинг исталган босқичида экстремедулляр ўчоғи мавжудлигига шубҳа билан касалликнинг тарқалишини аниқлаш ёки экстремедулляр рецидивини ташҳислаш учун тегишли соҳанинг контрастли КТ ва/ёки магнит-резонанс томографияни (МРТ) бажариш тавсия этилади

5C ЎМЛ билан касалланган барча беморларга махсус терапия бошланишидан олдин, шунингдек даволаш давомида 2-3 ҳафтада 1 мартадан 2-3 ойда 1 мартагача частота билан (ҳамроҳ патологиянинг мавжудлиги ва клиник кўринишини ҳисобга олган ҳолда), шунингдек, агар керак бўлса, даволаш даврининг исталган вақтида, ўсимта массасининг ҳажмини аниқлаш ва ҳамроҳ патологияни ташҳислаш ва мониторинг қилиш учун қорин бўшлиғининг жигар, талоқ ва қорин бўшлиғи лимфа тугунларининг ҳажмини аниқлаш билан УТТ (ультратовуш текшируви), ўтказиш, шунингдек, қорин бўшлиғи аъзоларининг ҳолатини баҳолаш ва қизларда кичик тос аъзоларининг ва ўғил болаларда мойларнинг УТТни бажариш тавсия этилади

Қўшимча диагностик текширувлар

5C ЎМЛнинг 1-ремиссиясига эришилганидан кейин алло-ГИХТ трансплантациясига номзод деб ҳисобланиши мумкин бўлган барча беморларга, шунингдек, уларнинг сиблингларига суюк илиги билан боғлиқ бўлмаган молекуляр генетик гистомослик текширувини (секвенирлаш ёрдамида НЛани ҳал қилиш) алло-ГИХТни амалга оширишнинг мумкинлиги ва имкониятларини аниқлаш учун потенциал донорни трансплантация марказида маслаҳатлашиб қидириш мақсадида қариндош бўлмаган донорни танлаш учун ўтказиш тавсия этилади

5C ЎМЛ экстремедулляр ўчоғи мавжудлигига шубҳа бўлган беморларга иммуногистокимёвий усуллар ва молекуляр биологик текширувлар ёрдамида биопсия материални патологик ва анатомик текширувларини ўтказиш учун зарур бўлган миқдорда орган/тўқима биопсиясини ўтказиш тавсия этилади

5C ЎМЛнинг 1-ремиссиясига эришилганидан кейин алло-ГИХТ трансплантациясига номзод деб ҳисобланиши мумкин бўлган барча беморларга, шунингдек, уларнинг сиблингларига суюк илиги билан боғлиқ бўлмаган молекуляр генетик гистомослик текширувини (секвенирлаш ёрдамида НЛани ҳал қилиш) алло-ГИХТни амалга оширишнинг мумкинлиги ва имкониятларини аниқлаш учун потенциал донорни трансплантация марказида маслаҳатлашиб қидириш мақсадида қариндош бўлмаган донорни танлаш учун ўтказиш тавсия этилади

Даволаш

Илк бор аниқланган ЎМЛ терапияси

ЎМЛда кимё терапиянинг самарадорлиги иккита асосий омилга боғлиқ - цитостатик таъсирнинг ўзига хослиги ва унга қўшимча даволашнинг етарлилиги. Умуман олганда, ЎЛларни даволашнинг асосий тамойиллари - минимал даражадаги токсиклик билан (таъсир қилишнинг ўзига хослиги ва етарлилиги туфайли) максимал даражада самарадорликка (тўғри танланган ҳамроҳ терапияси туфайли) эришишдир.

Болаларда ЎМЛни даволаш интенсив поликимётерапияга асосланган бўлиб, уни рецидив хавфи юқори бўлган беморларда HLA- генетик жиҳатдан бир хил қариндош ёки альтернатив (қариндош бўлмаган, гаплоидентик) донордан гематопоестик ўзак ҳужайралари трансплантацияси (ГЎХТ) билан тўлдириш керак. Оралиқ хавф гуруҳига мансуб беморларга трансплантацияни амалга ошириш зарурати ҳақида мунозаралар давом этмоқда; у фақат HLA-генетик жиҳатдан бир хил сиблинглар мавжудлигида тавсия этилади.

Терапияни бошлашдан олдин, беморга марказий томирга катетер қўйиш орқали узоқ вақт давомида марказий томирга киришни таъминлаш мақсадга мувофиқдир.

5C Илк бор ЎМЛ ташҳиси қўйилган барча беморларга, имкон бўлса, клиник текширувларда иштирок этиш тавсия этилади

5C Илк бор ЎМЛ ташҳиси қўйилган клиник текширувларга киритилиши мумкин бўлмаган барча беморларда кейинги консолидация билан индукция курсини ўтказиш ва юқори хавф гуруҳига мансуб барча беморларга аллогеник гематопоестик ўзак ҳужайралари трансплантацияси (аллоГЎХТ) амалга ошириш тавсия этилади

Терапиянинг бошланиши - ЎМЛга нисбатан самарали бўлган асосий дорилардан ташкил топган ремиссия индукцияси курсидир (цитарабин, антрациклинлар ва этопозид). Гемопоезнинг ремиссияси ва тикланишига эришилгандан сўнг, цитарабин (қунига 2-3 г/м²) юқори дозаларига асосланган қисқа (3 курсдан кўп бўлмаган) консолидация терапияси ўтказилади.

HLA мос келадиган қариндош донор мавжуд бўлса, юқори хавф гуруҳига мансуб барча беморларда консолидация терапиясининг учта блокдан сўнг биринчи ремиссияда трансплантация амалга оширилиши керак. Юқори хавф гуруҳига мансуб беморларда HLA мос келадиган қариндош ёки қариндош бўлмаган донор ёки альтернатив донордан трансплантация амалга оширилиши керак (гаплоидентик).

Трансплантация фақат ихтисослашган марказларда амалга оширилади, бу ерга беморлар ҳақидаги маълумотлар олдиндан юборилиши керак. Трансплантация марказида ГИХТ учун ариза юқори хавф гуруҳига мансуб беморга ташҳис қўйилгандан кейин ёки бир хил HLA ўхшаш қариндош донор мавжуд бўлганда дарҳол топширилиши керак.

Ҳозирги вақтда узоқ муддатли қўллаб-қувватлаш терапиясини ўтказиш тавсия этилмайди.

5C ЎМЛ терапияси ўтказилган барча беморларга орқа мия пункцияси ва интратекал терапия (дориларни орқа мия каналига юбориш) тавсия этилади

Дастлабки 100x10⁹/л ва ундан юқори миқдордаги лейкоцитозда люмбал пункция индукциянинг биринчи кунда эмас, балки лейкоцитлар 50x10⁹/л даражагача камайганидан кейин – ликворнинг периферик қон бластлари билан контаминацияси (ифлосланиши) ва орқа мия каналда қон кетиш хавфи борлиги сабабли нейролейкознинг нотўғри ташҳисини қўймаслик мақсадида амалга оширилади.

Ёшига қараб интратекал киритиш учун цитарабин дозалари.

Ёши	Дозаси, мг
1 ёшдан кичик	20
1 – 2 ёш	26
2 – 3 ёш	34
3 ёшдан катта	40

Профилактик терапия (марказий асаб тизимида дастлабки шикастланиш бўлмаган ҳолда): цитарабиннинг интратекал киритишлари: ҳар бир терапия блоки бошланишидан олдин 5 та киритиш ва охириги блок тугагандан ва гематопоз тиклангандан сўнг, яна 2 та киритиш 1 ой оралиқ билан.

МАТнинг дастлабки шикастланишлари учун терапия: цитарабинни интратекал киритишлар орқа мия суюқлиги тозаланмагунча, ҳафтасига бир марта, лекин камида 3 марта ўтказилади. Кейин орқа мия каналига цитарабинни киритиш профилактик даволашдаги схема бўйича, яъни ҳар бир кимётерапия бошланишидан олдин ва охириги блок тугагандан ва гематопоз тикланганидан кейин яна 2 та киритиш 1 ой оралиқ билан давом эттирилади.

5C 3 ёшдан ошган с inv(16) билан ЎМЛ бўлган, МАТнинг бирламчи шикастланиши бўлмаган беморлар учун 12 Гр билан профилактик краниал нурлантириш тавсия этилади

5C 3 ёшдан ошган МАТнинг бирламчи шикастланиши билан ЎМЛ бўлган барча беморлар учун цитарабинни 3 та интратекал киритилишидан кейин ликворнинг санациясига эришмаган барча беморларга 18 Гр билан краниал нурлантириш терапиясини ўтказиш тавсия этилади

Краниал нурлантириш гамма-пичоқ ёки чизиқли тезлатгич ёрдамида амалга оширилади. Бундай ҳолда, нурланиш майдонига бутун нейрокраниум, шу жумладан умуртқа бўйин соҳасининг С2 гача бўлган қисмини ўз ичига олган юқори қисми, ретробульбар бўшлиқ ва бош суюгининг тўлиқ асоси тушиши керак; жағ бўғимларининг нурланиш майдонига тушиши майдон конфигурациясига таъсир қилмаслиги керак. Кундалик бир марталик доза - 1,5 Гр-ни ташкил қилади, умуман бемор ҳафта давомида 7,5 Гр доза олади. Нурлантиришнинг умумий давомийлиги 2 дан 3 ҳафтагачани ташкил қилади. Орқа мия нурланиши ҳеч кимга ўтказилмайди. ГИХТ режалаштирилган беморларга трансплантациядан кейин нурлантириш ва цитарабиннинг охириги 2 интратекал киритилиши амалга оширилади.

5C ЎМЛ билан касалланган барча беморларга ВФМ баённомаси бўйича терапиянинг интенсив қисми тугагандан кейин, бемор учун потенциал фойда ва хавфларни ҳисобга олган ҳолда қўллаб-қувватловчи терапияни кўриб чиқиш тавсия этилади

Қўллаб-қувватловчи терапия босқичи охириги кимётерапия курсидан кейин- гематопозни тиклашдан кейин бошланади. Меркаптопурин ҳар куни оғиз орқали 50 мг/м² бошланғич доза билан, цитарабин кунига 2 марта 25 мг/м² дозада ҳар ойнинг 4 кунда тери остига буюрилади. Қўллаб-қувватловчи терапиянинг давомийлиги 12 ой.

Юқори интенсивликдаги «блоки» терапиядан кейинги қўллаб-қувватловчи терапиянинг муҳимлиги, ўтказилган текширувларга кўра, шубҳалидир. Бундан ташқари, қўллаб-қувватловчи терапиянинг умумий омон қолишга салбий таъсири борлиги ҳақида далиллар мавжуд.

ЎМЛ рецидивлари ва рефрактер шакллари терапияси

5C ЎМЛ рецидиви ва рефрактер кечиши қайд этилган беморларга аллоГИХТ билан интенсив юқори дозали поликимётерапияни ўтказиш тавсия этилади

Агар индукция курсидан кейин беморда қисман ремиссияга эришилган бўлса, у баённомага кўра даволанишни давом эттириши керак. ЎМЛ рефрактердир, бунда 2 та кимётерапия блокидан кейин (бу ҳолатда АІЕ ва НАМдан кейин) суяк илигида 5% дан ортиқ бласт инфильтрация ёки экстрамедулляр шикастланиш сақланиб қолади. Бундай ҳолатда ва рецидив ривожланишида, беморни флударабин, цитарабин ва антрациклиннинг юқори дозалари билан даволашга ўтказиш керак.

Флударабинли терапиядан сўнг беморларга гемотрансфузион (қон қуйиш) терапияси учун нурланган қон маҳсулотларидан фойдаланиш керак.

Ремиссияга эришилганда, антрациклинсиз ўхшаш терапия курсини ўтказиш керак, сўнгра – HLA генетик ўхшаш ёки альтернатив донордан аллогеник трансплантацияни амалга ошириш керак. Рефрактер ёки рецидив ЎМЛнинг кимётерапиясини бошлашдан олдин, бемор, сиблинг ва оналаридан HLA-типиклашни ўтказиш ва маълумотларни трансплантация марказига юбориш керак.

ЎМЛ учун мақсадли терапия сифатида энг яхши натижалар сорафениб препаратини қўллашда кўрсатилади. Тирозин киназалари сорафениб *in vitro* селектив бўлмаган ингибитори ITD-Flt-3 рецепторининг фосфорилланишини ингибирлайди; алло-ГИХТдан кейин экстрамедулляр такрорий ЎМЛ бўлган беморда 47 кун давомида ҳар куни 300 мг/м² сорафенибдан муваффақиятли фойдаланиш тўғрисида маълумотлар мавжуд, сўнгра ҳар куни 170 мг/м² сорафениб терапияси ўтказилди.

Индукция вақтида кладрибин (5 кун давомида 9 мг/м²) цитарабин (5 кун давомида 500 мг/м²) билан қўлланилди, сўнгра яна 2 та DAV курси (30 мг/м² даунорубицин 1-3 кунлари 72 соатлик инфузия) 1-5 кунларда 250 мг/м² цитарабин 120 соатлик инфузия, 4 ва 5-кунларда 200 мг/м² этопозид 48 соатлик инфузия) қўлланилди, бу 90-100% беморларда ремиссияни олиш имконини берди, ва бунинг узоқ муддатли натижалар учун баҳосини анча кейинроқ бериш мумкин бўлса-да, бу маълумотлар анча ишонч беради.

Ҳамроҳ терапия

5C Тавсияларга мувофиқ ЎМЛ терапиясини олаётган барча беморларга комбинацияланган ва ҳамроҳ терапияни ўтказиш тавсия этилади. Даво тактикаси ҳар бир ҳолат учун индивидуал равишда танлаб олинади.

Болаларни ламинар боксларда ёки кўчма HEPA - филтрларини ўрнатиш билан юқори босимли мажбурий шамоллатиш тизимига эга бўлинмаларида изоляция қилиш тавсия этилади.

Инфузион терапия:

Индукциянинг биринчи фазасида инфузия калий хлоридсиз амалга оширилади. Декстроза 5% 3000 мл/м²/кун + натрий хлор 10% 30 мл/м² + натрий гидрокарбонат 7,5% 40 - 60 мл/м²/кун. Бу вақтда диурез балансини диққат билан кузатиб бориш керак, агар сийдик тутиб турилиши 6 соат давомида 200 мл/м² дан ошса, 0,5-1 мг/кг дозада фуросемидни киритиш тавсия этилади.

Индукциянинг иккинчи фазасида инфузион терапия ва кейинги барча полимеротерапия курслари: декстроза 5% 2000 мл/м²/кун + натрий хлорид 10% 1 мл/кг/кун + калий хлор 7,5% - 1-2 мл/кг/кун (ёки зардобдаги К⁺ даражаси натижаларига кўра).

Колониестимулловчи омиллар. Колониестимулловчи омилларни режалаштирган равишда тайинлаш тавсия этилмайди. Қўллаш фақат ҳаётини кўрсатмалар билан, яъни гематопоестик аплазия ҳолатида бўлган беморларда сепсис бўлганда ва бактериал ва/ёки замбуруғ инфекцияларини етарли даражада назорат қилинмайдиган антимиқроб терапияси чегараланиши керак.

Антибактериал терапия. Агар инфекция белгилари пайдо бўлганда (ўчоқ шикастланиши ёки номаълум этиологияли иситма), эмпирик антибактериал терапияси буюрилади, яъни бактериологик текширувлар натижалари олинмагунгача. Безгак (лихорадка) деб аксилляр ҳароратнинг $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ битта эпизоди ёки субфебрил иситманинг ($37,5-38,0^{\circ}\text{C}$) 3 та эпизоди ёки $37,5-37,9^{\circ}\text{C}$ бир соат ёки ундан кўпроқ вақт давом этадиган битта эпизодга айтилади. **Субфебрил ҳолатда - иситмани туширувчи воситаларни ишлатманг!**

Пневмоцист пневмония профилактикаси. Пневмоцист пневмонияси ЎМЛ терапиясининг кам учрайдиган асоратлари бўлса-да, триметоприм бўйича ҳафтада 3 кун кетма-кет ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] қабул қилиш тавсия этилади, фақат флударабин олган беморларда.

5C Резистент микрофлоранинг шаклланиш эҳтимоли юқори бўлганлиги, шунингдек, кенгайтирилган спектрли бета-лактамаза (КСБЛ) маҳсулотлари билан энтеробактериялар келтириб чиқарадиган инфекцияларнинг юқори частотасини ҳисобга олган ҳолда, ЎМЛда бактериал инфекцияларнинг антибиотикли препаратлар билан бирламчи профилактикаси барча беморларга тавсия этилмайди (ичакнинг селектив деконтаминацияси)

5C Интенсив индукцион кимётерапияни ўтказиш пайтида беморларга инвазив аспергиллезнинг (ИА) юзага келиши частотаси 10%дан ошадиган тиббий муассасаларда посаконазол билан инвазив микозларнинг профилактикасини ўтказиш тавсия этилади

5C Олдинги курсларда ИА ташҳиси қўйилган беморларга препаратни қўллаш билан ИАдан даволанишга эришилган иккиламчи замбуруғга қарши профилактикани ўтказиш тавсия этилади

5C Фебрил нейтропенияда биринчи босқич антибиотиклари сифатида цефоперазон + сульбактам, пиперациллин + тазобактам, цефепим, цефтазидим дан фойдаланиш тавсия этилади

Антимикробиал терапияни модификациялаш ўтказилган текширув маълумотларига мувофиқ амалга оширилади (КТ, микробиологик текширувлар ва бошқалар). Карбапенемларни фебрил нейтропенияда биринчи босқич антибиотиклари сифатида тайинлаш септик шок мавжуд бўлган, шунингдек инфекциялар этиологиясида КСБЛ ҳосилалари билан энтеробактериялар устунлик қиладиган клиникалар мавжудлигида беморларда оқланади.

5C Гуморал иммунитет танқислиги ва оғир юқумли асоратлар (сепсис), шу жумладан вирусли (цитомегаловирусли) инфекциялари мавжудлигида препаратни тиббий қўллаш бўйича йўриқномаларга мувофиқ дозаларда одам иммуноглобулини томир ичига нормал трансфузиясини амалга ошириш тавсия этилади

5C ЎМЛ билан касалланган 18 ёшгача бўлган барча беморларга тромбоцитлар даражаси $10 \times 10^9/\text{л}$ -дан паст бўлган ёки тромбоцитларнинг бундан юқори кўрсаткичларида геморрагик синдром ёки инфекция мавжудлигида тромбоцитлар трансфузиясини амалга ошириш тавсия этилади

Геморрагик синдромнинг ҳар қандай намоён бўлиши (петехиал, айниқса оғиз шиллиқ қаватида, юзда ва кўкрак қафасининг олд юзасида тошмалар, ҳар қандай қон кетиши) ва/ёки тана ҳароратининг $37,5^{\circ}\text{C}$ дан ошиши, аниқ инфекция ўчоғи бўлмаса ҳам, ҳатто тромбоцитлар миқдори периферик қонда $20 \times 10^9/\text{л}$ дан ошса ҳам, тромбоконцентратлар конфузиясини талаб қилади.

Беморни инвазив муолажаларни бажаришдан олдин тайёрлашда тромбоконтратларни трансфузия қилиш учун шунга ўхшаш кўрсатма бўлиб ҳисобланади.

Индукциянинг биринчи босқичи ва инвазив манипуляцияларни бажариш учун (люмбал пункция, марказий томир катетеризацияси) тромбоцитлар даражаси камида $30 \times 10^9/\text{л}$ бўлиши керак. Ҳар қандай поликимётерапия курсидан кейин гематопознинг аплазияси даврида, агар қон кетишлар бўлмаса ва/ёки фебрил иситма билан инфекция бўлмаса, тромбоцитлар камида $15 \times 10^9/\text{л}$ даражасида сақланиши керак. Фебрил иситма билан инфекция бирлашганда ва Амфотерицин В-дан фойдаланилганда тромбоцитлар камида $20 \times 10^9/\text{л}$ даражасида сақланиши керак.

Шиллиқ пардалардан кучли қон кетиш, ошқозон-ичак трактида қон кетиш, ўпкадан қон кетиши, мияга қон қўйилиши - тромбоцитларнинг ҳар қандай кўрсаткичларида тромбоцитларни трансфузия қилиш учун кўрсатма бўлиб ҳисобланади.

5C 18 ёшгача бўлган ўМЛ касаллиги бўлган барча беморларга гемоглобин 70 г/л-дан паст ва гематокрит 0,3-дан кам бўлганда ёки анемия синдромининг клиник белгилари (уйқучанлик, тахикардия, нафас қисилиши) ривожланишида эритроцитар масса трансфузиясини бажариш тавсия этилади

Кладрибин олган беморларга нурлантирилган қон препаратлари қўйилиши керак.

5C Қон плазмасида гемостаз (гипо- ва гиперкоагуляция) бузилиши ҳолатларида қон компонентлари трансфузиясини бажариш тавсия этилади

Кўрсатмалар ва трансфузияли қўллаб-қувватлаш ҳажми коагулограмма кўрсаткичлари ва клиник ҳолат билан белгиланади.

Кладрибин олган беморларга нурлантирилган қон препаратлари қўйилиши керак.

Янги музлатилган плазма трансфузияси фақат коагулограммада жиддий ўзгаришлар бўлганда амалга оширилади: фибриноген 1 г/л-дан кам, протромбин индекси 50%дан паст, ФҚТВ 55 секунддан ортиқ.

5C Ўткир ёки сурункали оғриқ синдромида оғриқнинг этиологиясини аниқлаштириш тавсия этилади; агар яллиғланиш ўчоғи аниқланса, тегишли клиник кўрсатмаларга мувофиқ яллиғланиш ўчоғини даволаш учун зарур чоралар кўрилади (шу жумладан, агар керак бўлса, жарроҳлик йўли билан даволаш); агар оғриқ синдромининг юқумли ва яллиғланиш табиати чиқариб ташланса, оғриқ қолдириш бўйича мавжуд баённомаларга мувофиқ, шу жумладан, агар кўрсатмалар бўлса, гиёҳвандлик ва психотроп дориларни қўллашда, цитопения билан боғлиқ мумкин бўлган контрэндикацияларни, бошқа клиник ҳолатларни ҳисобга олган ҳолда анестезик терапияни ўтказиш тавсия этилади

Профилактикаси

Асосий касалликнинг паст даражаси ва касалликнинг номаълум сабаблари туфайли ўМЛни бирламчи профилактикасини ўтказиш мумкин эмас.

Касаллик рецидивининг олдини олиш биринчи қатор терапияси баённомаси ва ГИХТни амалга ошириш ҳамда мунтазам динамик кузатувни олиб боришга асосланган.

Асосий касалликнинг паст даражаси ва касалликнинг номаълум сабаблари туфайли ўМЛни бирламчи профилактикасини ўтказиш мумкин эмас.

Касаллик рецидивининг олдини олиш биринчи қатор терапияси баённомаси ва ГИХТни амалга ошириш ҳамда мунтазам динамик кузатувни олиб боришга асосланган.

5C Қўллаб-қувватловчи терапия давомида ойига бир марта умумий (клиник) қон таҳлилини ўтказиш тавсия этилади

Терапия тугагандан сўнг, гематолог ва/ёки педиатр томонидан қуйидаги частотада керакли миқдордаги текширувлар ўтказилиб, кузатилиши тавсия этилади:

1. Суяк кўмиги трансплантациясини (СКТ) олган беморлар трансплантация марказининг тавсияларига биноан кузатиб борилади.

2. СКТсини олмаган беморлар:

- 5C**
- a) лейкоцитар формуласини ҳисоблаган тарзда умумий (клиник) қон таҳлили - биринчи 3 ойда бир марта, сўнгра 5 йилда 6 ойда бир марта.
 - b) одам иммунитет танқислиги вируси ОИВ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1) учун молекуляр-биологик қон текшируви, қондаги В гепатити вируси (Hepatitis B virus) антигенини (HbsAg) аниқлаш, қондаги С гепатити вирусига (Hepatitis C virus) антитаначаларни кимётерапия тугаганидан 6 ой ўтгач аниқлаш
 - c) биокимёвий умумий терапевтик қон таҳлили - альбумин, АЛТ, АСТ, ЛДГ, билирубин (умумий ва тўғридан-тўғри), мочевино ва креатинин, ферритин 1 марта 5 йил давомида.
 - d) ЭКГ ва эхокардиография йилига бир марта 5 йил давомида
 - e) кимётерапия тугаганидан 6 ой ўтгач, экстрамедулляр ўчоқларнинг КТ/МРТси.

Тиббий ёрдам кўрсатилишини ташкиллаштириш

Режалаштирилган равишда касалхонага ётқизиш учун кўрсатмалар:

- ЎЛ касаллигига шубҳа/ташҳис қўйилиши.
- ЎЛЛ рецидивининг диагностикаси.
- Кимё терапиянинг навбатдаги курсини туну-кунги стационарда ўтказиш.
- Режалаштирилган ГЎХТни бажариш.
- Режалаштирилган жарроҳлик аралашувларни бажариш.
- Мунтазам экстракорпорал қонни тозалаш ва буйракнинг алмаштириш терапиясини ўтказиш.
- Гемокомпонентларнинг алмаштириш терапиясини ўтказиш.

Шошилинч равишда касалхонага ётқизиш учун кўрсатмалар:

- лейкоцитоз $100 \times 10^9/\text{л}$ дан юқори
- фебрил иситма ва кимётерапия курсидан сўнг нейтропения фонидида юқумли асоратлар;
- геморрагик аломат;
- тромботик асоратлар;
- гемокомпонентли шошилинч терапияни ўтказиш зарурияти;
- асосий касалликнинг ривожланишидан келиб чиққан ёки даволаниш натижасида ривожланган бошқа тизимли касалликлар.

Беморни касалхонадан чиқариш учун кўрсатмалар:

- Навбатдаги Кимё терапия курсидан кейин периферик қон кўрсаткичларини тиклаш (лейкоцитлар $1 \times 10^9/\text{л}$ дан юқори, гранулоцитлар $0,5 \times 10^9/\text{л}$ дан юқори, тромбоцитлар $50 \times 10^9/\text{л}$ дан юқори, гемоглобин 80 г/л дан юқори).
- 3-5 кун ичида нормотермия ва курсдан кейинги даврда назоратсиз юқумли асоратларнинг йўқлиги.
- Геморрагик асоратларни енгиллаштириш.
- Тромботик асоратларни енгиллаштириш.

- Асосий касалликнинг кечиши натижасида келиб чиққан ёки даволаниш натижасида ривожланган тизимли касалликларни енгиллаштириш.
- Беморни ихтисослаштирилган тиббий муассасага ўтказишнинг мақсадга мувофиқлиги тўғрисида хулоса чиқариш тақдим этилган тиббий ҳужжатлар бўйича олдиндан маслаҳатлашиш ўтказилгандан ва/ёки беморни ўтказилиши режалаштирилган тиббий ташкилот мутахассислари томонидан олдиндан текширилгандан сўнг амалга оширилади.

Тиббий ёрдам сифатини баҳолаш мезонлари

№	Тиббий ёрдам сифатини баҳолаш мезонлари	Бажарилди
1.	ЎМЛ шубҳа қилинган ёки ЎМЛ билан касалланган беморни биринчи қабул қилиш пайтида шикоятлар, анамнез маълумотлари тўпланди ва объектив ҳолат баҳоланди.	Ҳа/Йўқ
2.	ЎМЛ шубҳа қилинган ёки ЎМЛ билан касалланган беморни биринчи қабул қилиш пайтида умумий (клиник) қон таҳлили лейкоцитларнинг дифференциал сони (лейкоцитар формуласи) ва қондаги тромбоцитлар даражасини ўрганиш амалга оширилди.	Ҳа/Йўқ
3.	ЎМЛ шубҳа қилинган беморда суяк илиги мазокини цитологик текшириш (миелограммалар) ва суяк илиги микропрепаратини цитокимёвий ўрганиш амалга оширилди.	Ҳа/Йўқ
4.	ЎМЛ шубҳа қилинган беморда суяк илиги аспиратини цитогенетик ўрганиш (кариотип) амалга оширилди.	Ҳа/Йўқ
5.	ЎМЛ шубҳа қилинган беморда ёки ЎМЛ билан касалланган беморда биринчи қабул қилиш пайтида биокимёвий умумий терапевтик қон таҳлили ўтказилди (креатинин, умумий оқсил, умумий билирубин, лактатдегидрогеназа).	Ҳа/Йўқ
6.	ЎМЛ шубҳа қилинган беморда орқа мия суюқлигининг умумий (клиник) таҳлили ўтказилди.	Ҳа/Йўқ
7.	ЎМЛ шубҳа қилинган беморда кўкрак қафаси ва/ёки миянинг рентгенограммаси ва/ёки КТ текшируви ўтказилди.	Ҳа/Йўқ
8.	ЎМЛ биринчи марта ташҳис қўйилган бемор, имконият бўлган тақдирда, клиник текширувга киритилди.	Ҳа/Йўқ
9.	ЎМЛ биринчи марта ташҳис қўйилган беморда барча диагностик тадбирлари тугагандан сўнг, индукцион терапия ўтказилди	Ҳа/Йўқ
10.	ЎМЛ текшируви ўтказилган, клиник тадқиқотлар доирасидан ташқарида даволанаётган ва терапиянинг индукцион босқичидан кейин ТРга эришган беморга ремиссия консолидация дастури амалга оширилди.	Ҳа/Йўқ
11.	ЎМЛ текшируви ўтказилган, клиник тадқиқотлар доирасидан ташқарида даволанаётган ва терапиянинг индукцион босқичидан кейин ТРга эришган беморга аллогеник суяк илиги трансплантацияси /аллогеник - ГИХТни ўтказиш имконияти ва мақсадга мувофиқлиги масаласини ҳал қилиш учун трансплантация марказида маслаҳатдан ўтказилди.	Ҳа/Йўқ
12.	ЎМЛ текшируви ўтказилган, клиник тадқиқотлар доирасидан ташқарида даволанаётган беморда ремиссия индукциясининг 1 ва 2-курслари тугагандан сўнг, суяк илиги мазокининг (миелограммалар) цитологик текшируви ўтказилди.	Ҳа/Йўқ

13.	ЎМЛ текшируви ўтказилган, клиник тадқиқотлар доирасидан ташқарида даволанаётган беморда ремиссия консолидацияси тугагандан сўнг, суяк илиги мазокининг (миелограммалар) цитологик текшируви ўтказилди.	Ҳа/Йўқ
14.	ЎМЛ текшируви ўтказилган, клиник тадқиқотлар доирасидан ташқарида даволанаётган беморда бутун терапия дастури тугагандан сўнг, суяк илиги мазокининг (миелограммалар) цитологик текшируви ўтказилди.	Ҳа/Йўқ

Иловалар

1-илова

Клиник баённомани ишлаб чиқиш методологияси

Далилларнинг ишончлилик даражасини баҳолаш шкаласи (диагностик ёндошувлар учун)

Далилларнинг ишончлилик 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 ишончлилик даражасини баҳолаш шкаласи (профилактик, даволаш, реабилитацион аралашувлар учун)

Далилларнинг ишончлилик 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 серияси тавсифи, “ҳолат-назорат” тадқиқоти
5	Муолажанинг таъсир механизми асослари (клиника олди тадқиқотлар) ёки экспертлар хулосаси

Тавсияларнинг ишончлилик даражасини баҳолаш шкаласи

Тавсияларнинг ишончлилик даражаси	
A	Кучли тавсия (барча кўриб чиқилган самарадорлик мезонлари (натижалар) муҳим ўринни эгаллайди, барча тадқиқотларнинг методологик сифати юқори ёки қониқарли ва қизиқтираётган натижалар бўйича хулосалари келишилган)
B	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)
C	Кучсиз тавсия (сифатли далиллар келтирилмаган (кўриб чиқилган самарадорлик мезонлари (натижалар) муҳим ўринни эгалламайди, барча тадқиқотларнинг методологик сифати паст ва қизиқтираётган натижалар бўйича хулосалари келишилмаган)

Даволаш схемалари

Хавф гуруҳини стратификациялаш



АІЕ индукция протоколи

**Лейкопения ва тромбоцитопения
борлигидан қатъий назар бошланади!!!**

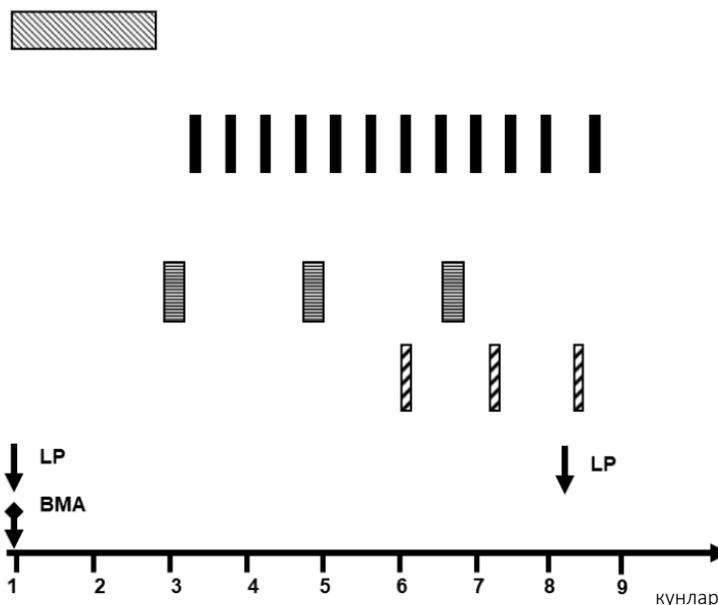
Цитарабин 1 ва 2 кун давомида доимий инфузия билан 100 мг/м²/ кун

Цитарабин 3 дан 8 кунгача ҳар 12 соатда 100 мг/м² 30 дақиқали инфузия билан;

Идарубицин 12 мг/м² ҳар 24 соатда 3, 5, 7-кунларда, цитарабин дан олдин 60 дақиқали инфузия;

Этопозид 6-8-кунлари 150 мг/м² 2 соатлик инфузия билан, Ага-С гача 6 соат олдин;

Цитарабин интратекал тарзда 1 ва 8-кунларда ёшга боғлиқ дозада.



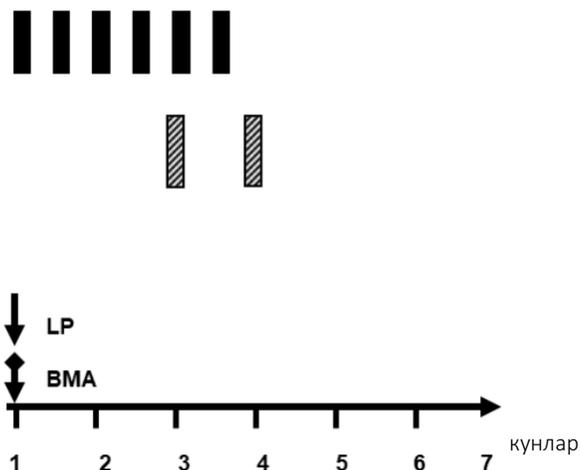
НАМ 2-чи индукция протоколи

Блокнинг бошланиш шarti:
гранулоцитлар > 1000/мкл, лейкоцитлар > 2000/мкл,
тромбоцитлар > 100000/мл

Юқори дозали цитарабин 3000 мг/м² ҳар
12 соатда 1-3 кунларда 3-соатлик инфузия билан;

Митоксантрон 10 мг/м² 3 ва 4-кунларда
60 дақиқали инфузия билан;

Цитарабин интратекал тарзда кунига 1 марта
ёшига кўра дозада.



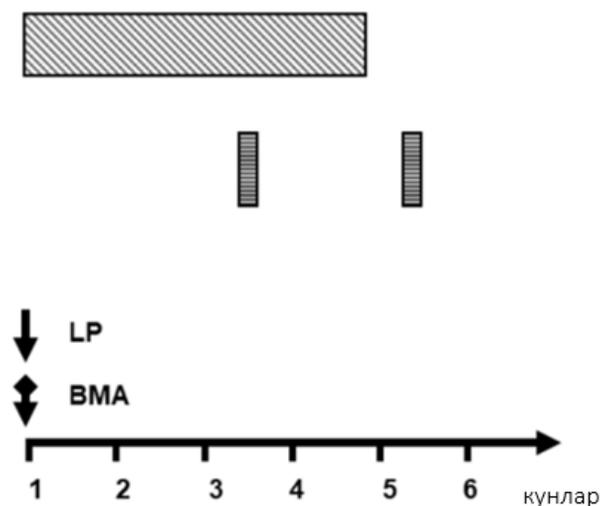
AI протоколи

Блокнинг бошланиш шarti:
гранулоцитлар > 1000/мкл,
лейкоцитлар > 2000/мкл,
тромбоцитлар > 100000/мл

Цитарабин 500 мг/м² /кун 4 кун давомида
узлуксиз инфузия билан;

Идарубицин 7 мг/м² 3- ва 5- кунларда 60
дақиқали инфузия билан;

Цитарабин интратекал тарзда кунига 1
марта ёшига кўра дозада.



hAM консолидация протоколи

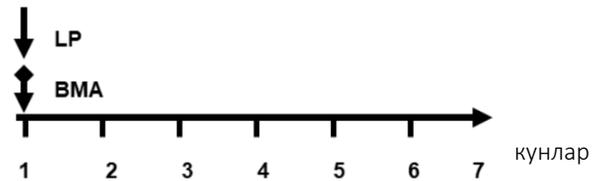
Блокнинг бошланиш шarti:
 гранулоцитлар >1000/мкл,
 лейкоцитлар >2000/мкл,
 тромбоцитлар >100000/мл

Цитарабин 1000 мг/м², 1-3 кунларда ҳар 12 соатда 60 дақиқали инфузия билан.

Митоксантрон 10 мг/м²/кун 3- ва 4- кунларда 60 дақиқали инфузия билан;

Цитарабин интратекал тарзда кунига 1 марта ёшига кўра дозада.

hAM



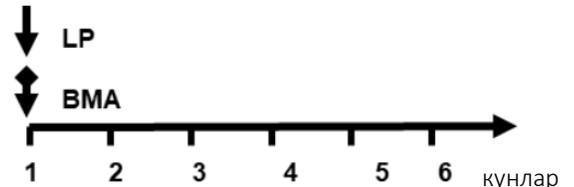
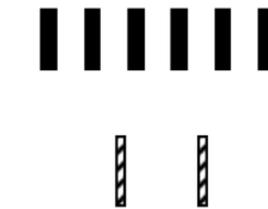
HAЕ интенсификация протоколи

Блокнинг бошланиш шarti:
 гранулоцитлар >1000/мкл,
 лейкоцитлар >2000/мкл,
 тромбоцитлар >100000/мл

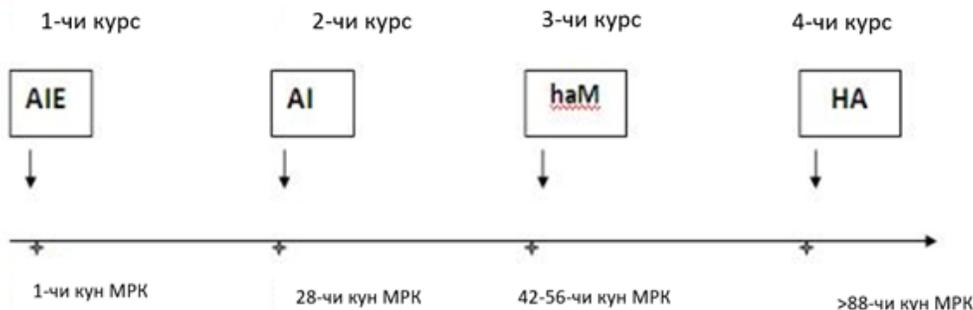
Юқори дозали цитарабин 3 мг/м² ҳар 12 соатда 1-3- кунларда 3-соатлик инфузия билан;

Этопозид 125 мг/м² 2 – 5-кунларида 2-соатлик инфузия билан;

Цитарабин интратекал тарзда кунига 1 марта ёшига кўра дозада.



Даун синдромини даволаш ML-DS 2006 протоколи



ЎМЛ М3 вариантида, шу жумладан Даун синдроми бирга келганда:

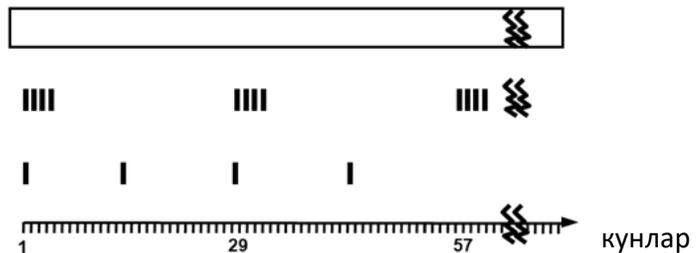
АТО+АТРА+ХТ (арсеникум триоксид+трансетин кислотаси+кимёвий терапия)

ЎМЛ М3 вариантида ягона фарқ: юқори хавф гуруҳда, яъни бошланғич лейкоцит сони 10 000/микролитрдан юқори булса индукция курсида Идарубицин 12 мг/м² 1, 3, 5- кунларда, 4 соатли инфузия қўшилади.

МНТ шикастланишини олдини оливчи қўллаб-қувватлаш терапияси

Қўллаб-қувватловчи (мустақкамловчи) терапия

1. ВФМ гуруҳи баённомаларида, даволаниш бошланганидан 18 ой ўтгунга қадар, охириги кимётерапия курсидан сўнг, гематопэтик тикланишдан сўнг, ҳар ойда 4 кун давомида кунига бир марта 40 мг/м² тери остига цитарабин қўлланилади.
2. Иккинчисига кунига 40 мг/м² бўлган 6-меркаптопурин, 1500 мг/м² дозада гидроксимочевина билан биргаликда киритилиши мумкин ва лейкоцитоз 50x10⁹/л-дан паст бўлгунга қадар буюрилади.
3. Даунорубицин (22,5 мг/м²/кун) ва этопозид (50 мг/м²/кун) лейкоцитлар даражаси 50x10⁹/л-га етгунга қадар, лекин 3 кундан ошмаган ҳолда, доимий инфузия орқали юборилади.
4. Кейин, цитарабин билан индукция антрациклин ва VP-16 дозалари билан амалга оширилади, ундан циторедуктив фазада олинган ушбу дориларнинг умумий дозаси чиқариб ташланади.
5. Бундан ташқари, циторедуктив фазада дексаметазон томир ичига 10 мг/м²/кун дозада (3 та инъекцияга бўлинади) юборилади. Циторедукциянинг бутун курси давомида, агар гемоглобин даражаси 70 г/л-дан пастга тушиб кетмаса, эритроцитларнинг алмаштирувчи трансфузияларини ўтказиш керак эмас.



Қўллаб-қувватловчи терапия:

ВФМ гуруҳи баённомаларида, даволаниш бошланганидан 18 ой ўтгунга қадар, охириги кимётерапия курсидан сўнг, гематопэтик тикланишдан сўнг, ҳар ойда 4 кун давомида кунига бир марта 40 мг/м² тери остига цитарабин билан қўллаб-қувватлаш терапияси қўлланилади.

Бироқ, бошқа тадқиқот гуруҳлари томонидан шунга ўхшаш интенсив кимётерапийадан сўнг паст дозали қўллаб-қувватлаш терапияси фойдаланилмайди.

Бошланғич гиперлейкоцитозда ўпка ва церебрал лейкостазлари билан боғлиқ асоратларнинг профилактикаси. Бу асорат ва 50x10⁹/л- дан юқори лейкоцитозга эга бўлган М4 ва М5 вариантли беморлар ва лейкоцитози 100x10⁹/л-дан юқори бўлган М1 ва М2 вариантли беморлар учун хосдир, гарчи у лейкоцитоз кўрсаткичлари анча паст бўлса ҳам ривожланиши мумкин. Лейкостаз синдроми ривожланишининг энг юқори хавфи остида бўлганлар – бу коагулопатия билан бирга кечадиган ЎМЛнинг моноцитар кичик вариантлари бўлган ёш болалардир. Беморларнинг ушбу гуруҳида цитозин-арабинозиднинг тўлиқ дозаларини тайинлаш лейкостаз хавфининг кескин ошиши билан боғлиқ, натижада бундай беморларга лейкоцитаферез (ёки 3 ёшгача бўлган беморларда алмаштирувчи қон қўйиш) ва/ёки дори-дармонларни циторедукция қилиш кўрсатилади.

Иккинчисига кунига 40 мг/м² бўлган 6-меркаптопурин, 1500 мг/м² дозада гидроксимочевина билан биргаликда киритилиши мумкин ва лейкоцитоз 50x10⁹/л-дан паст бўлгунга қадар буюрилади.

БГОВАКИ тажрибаси цитозин-арабинозидсиз этопозид ва даунорубицин (ёки бошқа антрациклин) камайтирилган дозалари билан циторедукция самарадорлиги тўғрисида далолат беради. Даунорубицин (22,5 мг/м²/кун) ва этопозид (50 мг/м²/кун) лейкоцитлар даражаси 50x10⁹/л-га етгунга қадар, лекин 3 кундан ошмаган ҳолда, доимий инфузия орқали юборилади. Кейин, цитарабин билан индукция антрациклин ва VP-16 дозалари билан амалга оширилади, ундан циторедуктив фазада олинган ушбу дориларнинг умумий дозаси чиқариб ташланади. Бундан ташқари, циторедуктив фазада дексаметазон томир ичига 10 мг/м²/кун дозада (3 та инъекцияга бўлинади) юборилади. Циторедукциянинг бутун курси давомида, агар гемоглобин даражаси 70 г/л-дан пастга тушиб кетмаса, эритроцитларнинг алмаштирувчи трансфузияларини ўтказиш керак эмас.

Индукция ва консолидация курси вариантлари

Индукция ва консолидация дастури	Дори воситалари
ADE	Цитарабин 100 мг/м ² , т/и 1-10-кунлари кунига 2 марта, 1 циклда ҳаммаси бўлиб 20та доза, кейин 1-8 – кунлари ҳаммаси бўлиб 16та доза Даунорубицин 50 мг/м ² , 1, 3 ва 5-кунлари Этопозид 100 мг/м ² , 1-5-кунлар
AME	Цитарабин 100 мг/м ² , т/и 1-10-кунлари кунига 2 марта, ҳаммаси бўлиб 20та доза Митоксантрон 12 мг/м ² т/и, 1, 3, 5-кунлар Этопозид 100 мг/м ² т/и, 1-5-кунлар
AIE	Цитарабин 100 мг/м ² т/и 1-2-кунлари кунига 2 марта, ҳаммаси бўлиб 4та доза, 120 мг/м ² т/и 3-8-кунлари кунига 2 марта, ҳаммаси бўлиб 12та доза Идарубицин 12 мг/м ² т/и, 3-5-кунлар Этопозид 150 мг/м ² т/и, 6-8-кунлар
HAM30	Цитарабин 3000 мг/м ² т/и 1-3-кунлари кунига 2 марта Митоксантрон 10 мг/м ² т/и 4-5-кунлари кунига 1 марта
HiDAC	Цитарабин 3000 мг/м ² 3-соатлик т/и инфузия, кунига 2 марта, 1-3-кунлар
FLAI	Флударабин 30 мг/м ² т/и 30-дақиқали инфузия, 1-5-кунлар Цитарабин 2000 мг/м ² 3- соатлик т/и инфузия кунига 1 марта флударабинни киритгандан кейин 4 соат ўтгандан кейин, т/и 1-5-кунлар Идарубицин 12 мг/м ² т/и 10 дақиқали инфузия флударабин тугагандан кейин курснинг 1,3,5-кунлари

AML-BFM DS 2006 баённомалари

AML-BFM DS 2006 баённомасига кўра қимётерапиянинг умумий режаси

AIE:

Цитарабин 100 мг/м²/кун 1- ва 2- кунлари давомида доимий инфузия билан, кейин

Цитарабин 100 мг/м² 30-дақиқали инфузия билан ҳар 12 соатда 3 – 8-кунлар;

Идарубицин 8 мг/м² 60- дақиқали инфузия билан ҳар 24 соатда цитарабином олдин 3, 5, 7-кунлар;

Этопозид 150 мг/м² 2-соатлик инфузия билан 6-8-кунлар, цитарабингача 6 соат олдин;

Цитарабин интратекал тарзда кунига 1 марта ёшига кўра дозада.

AI:

Лейкопения ва тромбоцитопения борлигидан қатъий назар бошланади!!!

Цитарабин 1 ва 2 кун давомида доимий инфузия билан 100 мг/м²/ кун

Цитарабин 3 дан 8 кунгача ҳар 12 соатда 100 мг/м² 30 дақиқали инфузия билан;

Идарубицин 12 мг/м² ҳар 24 соатда 3, 5, 7- кунларда, цитарабин дан олдин 60 дақиқали инфузия;

Этопозид 6-8- кунлари 150 мг/м² 2 соатлик инфузия билан, Ага-С гача 6 соат олдин;

Цитарабин интратекал тарзда 1 ва 8-кунларда ёшга боғлиқ дозада.

НАМ:

Блокнинг бошланиш шarti: гранулоцитлар>1000/мкл, лейкоцитлар>2000/мкл, тромбоцитлар>100,000/мл

Юқори дозали цитарабин 3000 мг/м² ҳар 12 соатда 1-3 кунларда 3-соатлик инфузия билан;

Митоксантрон 10 мг/м² 3 ва 4-кунларда 60 дақиқали инфузия билан;

Цитарабин интратекал тарзда кунига 1 марта ёшига кўра дозада.

АI:

Блокнинг бошланиш шarti: гранулоцитлар>1000/мкл, лейкоцитлар>2000/мкл, тромбоцитлар>100000/мл

Цитарабин 500 мг/м² /кун 4 кун давомида узлуксиз инфузия билан;

Идарубицин 5 мг/м² 3- ва 5- кунларда 60 дақиқали инфузия билан;

Цитарабин интратекал тарзда кунига 0 марта ёшига кўра дозада.

наМ:

Блокнинг бошланиш шarti: гранулоцитлар>1000/мкл, лейкоцитлар>2000/мкл, тромбоцитлар>100000/мл

Цитарабин 1000 мг/м², 1-3 кунларда ҳар 12 соатда 60 дақиқали инфузия билан.

Митоксантрон 7 мг/м²/кун 3- ва 4- кунларда 60 дақиқали инфузия билан;

Цитарабин интратекал тарзда кунига 0 марта ёшига кўра дозада.

НАЕ:

Блокнинг бошланиш шarti: гранулоцитлар>1000/мкл, лейкоцитлар>2000/мкл, тромбоцитлар>100000/мл

Юқори дозали цитарабин 3 мг/м² ҳар 12 соатда 1-3- кунларда 3-соатлик инфузия билан;

Цитарабин интратекал тарзда кунига 0 марта ёшига кўра дозада.

ЎМЛнинг биринчи тўлиқ ремиссиясида ЎМЛнинг молекуляр генетикаси, клиник хусусиятлари ва трансплантацион ўлим хавфига кўра алло-СИТ учун синтетик кўрсатмалар

Интеграллашган хавф гуруҳи	Хавф гуруҳини аниқлаш	Бажарилишига кўра рецидив ривожланиши хавфи		Алло-ГИХТни консолидациялашнинг афзал варианты сифатида қарашга имкон берадиган рецидивга боғлиқ бўлмаган ўлим прогнозининг баллар билан баҳоланиши.		
		КимТ ёки ауто-ГИХТ, %	алло-ГИХТ, %	ЕВМТ шкаласи	НСТ-С1 шкаласи	Рецидивга боғлиқ бўлмаган ўлим хавфи, %
Яхши	<ul style="list-style-type: none"> - t(8;21) ва л. $\leq 20 \times 10^9 / \text{л}$ - inv16; t (16;16) 35 ёшгача - <i>CEBPA</i> мутацияси (2-аллелли) - <i>NPM</i> мутацияси <i>FLT3-ITD</i> мутациясиз - индукциянинг 1-курсдан кейинги ТР • - МҚКнинг мавжуд эмаслиги 	35-40	15-20	≤ 1	< 1	10-15
Оралиқ	<ul style="list-style-type: none"> - t(8;21) ва л. $> 20 \times 10^9 / \text{л}$ - Нормал кариотип (ёки фақат Хнинг ёки фақат Y хромосомасининг йўқотилиши) • л. $\leq 100 \times 10^9 / \text{л}$ билан ва 1-курсдан кейин ТР га эришилганда 	50-55	20-25	≤ 2	≤ 2	< 20-25
Ёмон	<ul style="list-style-type: none"> - Яхши ва оралиқ хавф гуруҳидаги беморларда 1-курсдан кейин ТР га эришмаслик - Нормал кариотип ва л. $> 100 \times 10^9 / \text{л}$ • - Аномал кариотип, оралиқ ва ўта ёмон прогнозли гуруҳда қайд этилмаган 	70-80	30-40	$\leq 3-4$	$\leq 3-4$	< 30
Ўта ёмон	Моносом кариотип	> 90	40-50	≤ 5	≤ 5	< 40

Илк бор ЎМЛ ташҳиси қўйилган беморларда қўлланиладиган диагностик текширувлар

Параметр	Текширувлар	Текширувни ўтказиш зарурияти
Ташҳис қўйиш учун зарур бўлган тадқиқотлар	Формулали клиник қон таҳлили	Ҳа
	Суюк илиги аспирати	Ҳа
	Трепанобиопсия	Кўрсатмаларга кўра
	Иммунофенотиплаш	Ҳа
	Цитогенетика	Ҳа
	FISH	Кўрсатмаларга кўра
	<i>RUNX1-RUNX1T1, CBFβ-MYH1, PML/RARA</i> ёки бошқа генлар скрининги	Ҳа
	Люмбал пункция	Ҳа
Даволашни бошлашдан олдинги керакли тадқиқотлар	Ҳаёт ва касаллик тарихи	Ҳа
	Беморнинг ҳолати (ECOG/WHO шкаласи бўйича)	Ҳа
	Биокимёвий тадқиқот, коагулограмма	Ҳа
	Ҳомиладорлик тести	Ҳа
	HLA-турлаш	Ҳа
	Қонни В, С гипотетелари вируслари маркерарига тест-синови; ОИВ	Ҳа
	Кўкрак қафаси органлари рентгенографияси	Ҳа
	Кўкрак қафаси органлари, бош мия КТ	Ҳа
	ЭКГ; Эхо-КГ	Ҳа
	Биобанкинг	Тавсия этилади
	<i>NPM1, CEBPА, FLT3</i> генлар мутацияси	Тавсия этилади
<i>WT1, RUNX1, MLL, KIT</i> генлар мутацияси	Текширув доирасида	
Прогноз маркерлари тадқиқоти	<i>RAS, TP53, TET2, IDH1</i>	Текширув доирасида
	<i>ERG, MN1, EVI1, BAALC</i> генлар экспрессияси	Текширув доирасида
	Минимал қолдиқ касалликни аниқлаш	Текширув доирасида

Ота-оналар учун маълумот

Ўткир миелоид лейкоз - гематопоестик тўқималарнинг камдан-кам учрайдиган ёмон сифатга эга касаллиги бўлиб, у назоратсиз кўпайиш, дифференциациянинг бузилиши ва суяк илиги ва периферик қонда етилмаган гематопоестик ҳужайралар тўпланиши билан тавсифланади.

Касаллик тарқалувчи ҳусусиятга эга бўлгани учун ЎМЛ нинг ривожланишида барча орган ва тизимлар зарор кўради. Касалликнинг клиник кўринишида суяк илигида, шунингдек, жигарда, талоқда зарарли ҳужайралар сонининг кўпайиши билан боғлиқ синдромлар устунлик қилади, марказий асаб тизими ва бошқа органлар ва тизимларнинг шикастланиши ҳам мумкин.

Касалликнинг энг кенг тарқалган кўриниши:

1) Иситма.

Тана ҳароратининг 38.0 даражадан юқори кўтарилиши бласт (ўсимта) ҳужайраларининг мавжудлиги, уларнинг таркибий маҳсулотларининг ажралиб чиқиши, шунингдек инфекция жараённинг ривожланиши билан боғлиқлиги туфайли касалликнинг биринчи ва ягона намоён бўлиши хисобланади.

2) Юқумли жараён (томоқ оғриғи, стоматит, пневмония ва бошқалар) - бласт ҳужайралар томонидан нормал гематопоестик ҳужайралар - лейкоцитлар/нейтрофилларни силжиши натижасида ривожланади, бу бола танасини соғлом ҳолатда бактериял ва замбуруғ инфекцияларидан ҳимоя қилади.

3) Геморрагик синдроми (қон кетиш, кўкаришлар) – тромбоцитларни (қон кетишини тўхтатиш учун мас'ул ҳужайралар) бласт ҳужайралари томонидан нормал гемопоездан силжиши натижасида юзага келади.

4) Анемия синдроми (рангсизлик, бўшашиш, тез чарчаш, заифлик), шунингдек ЎМЛ билан оғриган беморнинг суяк илигида қизил қон таначалари йўқлиги (гемоглобин камайиши) туфайли ҳам ривожланади.

5) Суяклар ва бошқа шикастланган органларда оғриқ

6) Жигар ва талоқ ҳажмининг катталашиши, сариқ касаллигининг пайдо бўлиши

7) Марказий асаб тизимининг шикастланиши бош оғриғи, қусиш, тиришишлар каби намоён бўлиши мумкин.

Ташҳис қўйиш учун кўплаб қон текширувлари, суяк илиги ва бел пункциялари, рентген ва томографик тадқиқотларни ўтказиш керак. Кимётерапияни ўтказиш учун периферик томирларга бир нечта уколлар қилишни олдини олиш мақсадида марказий томир катетерини (МТК) жойлаштириш талаб қилинади. Барча инвазив жараёнлар (пункциялар, МТКни жойлаштириш) умумий наркоз остида амалга оширилади.

Ўткир миелоид лейкозни даволаш асосан икки босқичдан иборат: терапиянинг интенсив босқичи ва гематопоестик илдиз ҳужайралари трансплантацияси. Интенсив босқичда кимётерапия қисқа вақтдаги интерваллар билан ўтказилади ва бу кўпинча беморнинг касалхонада қолишини талаб қилади. Биринчи босқич кимётерапия учта асосий дори воситаларидан иборат: цитозар, вепезид, даунорубицин (идарубицин ёки митроксантрон). Сўнгра юқори дозали кимётерапиянинг бир неча курслари ўтказилади.

Кимётерапиянинг ножўя таъсирлари:

1. Сочларнинг тўкилиши
2. Кўнгил айнаши ва қусиш
3. Иштаҳанинг пасайиши / ўзгариши
4. Иситма
5. Инфекция ўчоқларининг ривожланиши

Терапиянинг мақсади - касалликни даволаш, касалликнинг қайта юзага келиши ва касаллик шу жумладан гематопознинг индукцияланган (кимётерапия билан боғлиқ) аплазияси билан боғлиқ асоратларнинг олдини олишдир. Даволашнинг умумий давомийлиги ГИХТ ни ўтказмаган ҳолда тахминан 6 ойни ташкил қилади. Терапия давомийлигини қисқартириш касалликнинг қайталаниш хавфини ошириши мумкин. Даволашнинг замонавий дастурларига мувофиқ терапия билан тикланиш эҳтимоли тахминан 70%ни ташкил қилади.

Фойдаланилган адабиётлар

1. Протокол лечения AML-BFM 2019.
2. The EBMT Handbook. 5 Edition. 2008.
3. Manual of pediatric hematology and oncology. Philip Lanzkowsky and andere. 5 edition. 2011.
4. National Palliative Care Guidelines 2013.
5. Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32 (Suppl) S30-S33.
6. Kaatsch P, Spix C: German Childhood Cancer Registry - Jahresbericht / Annual Report 2013/14 (1980-2013). Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz 2014 [URI: <http://www.kinderkrebsregister.de/dkk/veroeffentlichungen/jahresbericht/jahresbericht-201314.html>].
7. Niewerth D, Creutzig U, Bierings MB, Kaspers GJ: A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute leukemia. *Blood* 2010.
8. 2010 by American Society of Clinical Oncology 0732-183 X / 10/2815-2584/\$20.00 DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4857.
9. EUROpean Ewing tumour Working Initiative of National Groups, Ewing Tumour Studies 1999, EE 99, Version 3a, 14th September 2010 <http://www.kinderkrebsregister.de/dkk/veroeffentlichungen/jahresbericht/jahresbericht-201314.html>].
10. Reiter A: Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents. *Klinische Padiatrie* 2013, 225(S 01):S87-S93 [PMID: 23700066].
11. Integrated management of adolescent and adult illness interim guidelines for first level facility health workers. WHO.
12. Elting LS, Lu C, Escalante CP et al. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 2008; 26: 606–611.
13. Cuidelines for the adminis parenteral nutritrion Canada 2010.
14. Simon C., Daniel R. Metagenomic analyses: past and future trends // *Appl Environ Microbiol.* 2011, Feb; 77 (4): 1153–1161.
15. Tooley KL, Howarth GS, Butler RN. Mucositis and non-invasive markers of small intestinal function. *Cancer Biol Ther* 2009; 8: 753–758.
16. Support Care Cancer. 2011 Mar;19 Suppl 1:S37-42. doi: 10.1007/s00520-010-0994-7. Epub 2010 Sep 9. Antiemetics in children receiving chemotherapy. MASCC/ESMO guideline update 2009.
17. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update.//American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2015 Oct 1;33(28):3199-212. [98 references] PubMed.
18. Effect of albumin on diuretic response to furosemide in patients with hypoalbuminemia /Dounngern T1, Huckleberry Y, Bloom JW, Erstad B. //m *J Crit Care.* 2012 Jul;21(4):280-6. doi: 10.4037/ajcc2012999.
19. Tumor lysis syndrome: Prevention and treatment//uptodate.com.
20. Guidelines for the Administration of Enteral and Parenteral Nutrition in Paediatrics. Canada.Third Edition, June 2007.
21. Pediatric Fluid and Electrolyte Management/NHS. Pediatric clinical guidelines. Emergency. 2008.
22. Clinical practise guiedelines. Treatment for acute hyperkaliemia in adults//UK renal association. 2012.
23. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN.NGC 2014.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПАЛАТА ИННОВАЦИОННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ
ИММУНОЛОГИИ



Клинический протокол лечения острого
миелоидного лейкоза у детей

ТАШКЕНТ 2022

ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

Клиническая проблема	Лейкозы у детей
Название документа	Клинический протокол лечения острого миелоидного лейкоза у детей
Этапы оказания медицинской помощи	Стационарный и амбулаторный
Дата создания	2022 г.
Планируемая дата обновления	2024 г.
Адреса для переписки	г. Ташкент, Чиланзарский район, ул. Арнасай, 17 ^А Тел.: (71) 203-11-03 E-mail: bgoskim@gmail.com

Руководитель рабочей группы:

Абдихакимов А.Н. д.м.н. профессор. директор ЦДГО и КИ МЗ РУз

Состав рабочей группы:

Ибрагимова С.З.	к.м.н., главный врач ЦДГО и КИ МЗ РУз
Бабаханова Н.Н.	врач-гематолог, зав. 1-го детского отделения ЦДГО и КИ МЗ РУз
Арипова Н.Б.	врач-гематолог, зав. 2-го детского отделения ЦДГО и КИ МЗ РУз
Нигматов Х.К.	врач-гематолог, зав. 3-го детского отделения ЦДГО и КИ МЗ РУз
Исматова Г.Н.	врач-гематолог, зав. консультативно-диагностическим отделением ЦДГО и КИ МЗ РУз

Методологическая поддержка:

Ядгарова К.Т., к.м.н.	начальник Управления разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов, Национальная палата инновационного здравоохранения
Усмонов С.К.	зам. начальника Управления разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов, Национальная палата инновационного здравоохранения

Рецензенты

Исхаков Э.Д.	д.м.н., проф., зав. кафедры гематологии и трансфузиологии Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников
Сулейманова Д.Н.	д.м.н., проф., заведующая центром анемии РСНПМЦГ

Целевая группа протокола: гематологи, онкологи, онкогематологи, педиатры, семейные врачи, организаторы здравоохранения, преподаватели, студенты, клинические ординаторы, магистранты медицинских ВУЗов.

Цели и задачи создания протокола

Основной целью создания настоящего протокола является возможность проведения современной диагностики и лечения детей с острым миелобластным лейкозом, предупреждение осложнений, снижение инвалидности и летальных случаев.

Основными задачами создания настоящего протокола является обоснование ранней и современной диагностики, применения современных протоколов лечения для повышения выживаемости до уровня мировых стандартов.

Список сокращений:

АЛТ	аланин-аминотрансфераза
АСП	аспарагиназа
АСТ	аспартат-аминотрансфераза
ВД-метотрексат	высокодозный метотрексат
ВД-цитарабин	высокодозный цитарабин
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВКР	винкристин
ВР	высокий риск
ВП-16	вепезид
в/в	внутривенно
в/м	внутримышечно
ГВР	группа высокого риска
ГСрР	группа среднего риска
ГСтР	группа стандартного риска
ДНР	даунорубицин
Д	день протокола
Доксо	доксорубицин
ЕД	единица (мера)
и/т	интратекально
ИФА	иммуноферментный анализ
ИФО	ифосфамид
КМП	костномозговая пункция
ЛДГ	лактат дегидрогеназа
МРБ	минимальная резидуальная болезнь
МРТ	магнитно-резонансная томография
6-МП	меркаптопурин
ОЛ	острый лейкоз
ОЛЛ	острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ	острый миелобластный лейкоз
ОПН	острая почечная недостаточность
ОАМ	общий анализ мочи
п/о	перорально
ПЦР	полимеразно-цепная реакция
СОЛ	синдром острого лизиса опухоли
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ТГ	тиогуанан
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХПН	хроническая почечная недостаточность
ЦНС	центральная нервная система
ЦФМ	циклофосфамид
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография
МРБ	минимальная резидуальная болезнь

Введение

Термины

- **Острый миелобластный лейкоз** – это клональное злокачественное новообразование, в основе которого лежит дефект, стволовых клеток различного уровня, либо поражение клеток-предшественников.
- **Полная ремиссия** – отсутствие клинических проявлений заболевания при наличии 5% бластных клеток в костном мозге при нормальном соотношении других ростков кроветворения и отсутствии экстрамедуллярных проявлений.
- **Молекулярная ремиссия** – это полная клинико-гематологическая ремиссия при отсутствии в костном мозге исходно определявшихся молекулярных маркеров острого лейкоза.
- **Рецидив** – это появление морфологически выявляемых бластных клеток с лейкоз ассоциированным иммунофенотипом после периода, в течение которого идентифицировать опухолевые клетки цитологическими методами не представлялось возможным. Костномозговой рецидив – обнаружение в костном мозге 25% и более опухолевых лимфобластов, без одновременного поражения ЦНС и/или другого экстрамедуллярного поражения после констатации ремиссии. ЦНС-рецидив (нейрорецидив) – появление лимфобластов в ликворе при цитологическом исследовании, а также неврологическая симптоматика, не связанная с другими заболеваниями и повреждениями. При внутричерепном образовании на КТ/МРТ и при отсутствии бластных клеток в ликворе, крови и костном мозге, для диагностирования изолированного рецидива ЦНС необходимо получить гистологическое подтверждение или провести однофотонную эмиссионную КТ головного мозга. В костном мозге число опухолевых бластных клеток должно составлять менее 5%. Тестикулярный рецидив – изолированный рецидив яичка диагностируется при появлении одно- или двустороннего безболезненного яичка и значительного увеличения его плотности при пальпации при наличии в костном мозге $\leq 5\%$ опухолевых лимфобластов и отсутствии поражения ЦНС и требует гистологического подтверждения.
- **Комбинированные рецидивы:** сочетание двух и более поражений различной локализации. При комбинированных рецидивах костный мозг считается пораженным при наличии 5% и более опухолевых лимфобластов.
- **Поздний рецидив** – рецидив, возникший через полгода и более после окончания поддерживающей терапии.
- **Ранний рецидив** – рецидив, зарегистрированный ранее, чем через полгода от момента окончания поддерживающей терапии, но позднее 18 месяцев от начала терапии.
- **Очень ранний (сверхранний) рецидив** – рецидив, развившийся в срок до 18 месяцев от начала терапии.
- **Молекулярный рецидив** – это появление исходно определявшихся молекулярных маркеров острых лейкозов в двух повторных анализах (проведенных с коротким интервалом времени) на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии.
- **Минимальная остаточная болезнь** (МОБ; minimal residual disease – MRD) наличие остаточных лейкоэмических клеток у пациента в ремиссии, не выявляемых рутинными морфологическими методами, но определяемых при помощи высокочувствительных лабораторных технологий (ПЦР в реальном времени и/или многоцветной проточной цитометрией).
- **Бессобытийная выживаемость** (event-free survival – EFS) – рассчитывается от даты начала лечения до любого «отрицательного» события или даты последней явки больного. Под «отрицательным» событием понимают рецидив, смерть по любой причине, развитие второй опухоли или рефрактерность (отсутствие полной ремиссии в сроки, определенные протоколом терапии).

- **Общая выживаемость** (overall survival – OS) – рассчитывается от даты начала лечения до смерти пациента по любой причине. Пациентов, судьба которых неизвестна, цензурируют в тот момент, когда было известно, что они живы.
- **Индукция** – это период начального лечения, целью которого является максимально быстрое и существенное сокращение опухолевой массы и достижение полной ремиссии, называется периодом индукции.
- **Консолидация** – второй этап терапии, направленный на закрепление достигнутого противоопухолевого эффекта. Задачей этого периода является по возможности еще большее уменьшение числа остающихся после индукции лейкоэмических клеток.
- **Поддерживающая терапия** – это длительная цитостатическая терапия в небольших дозах, направленная на уничтожение возможного остаточного опухолевого клона.

Кодирование по МКБ-10

C92.0 Острый миелобластный лейкоз

Определения

Острый миелобластный лейкоз – это клональное злокачественное новообразование, в основе которого лежит дефект, стволовых клеток различного уровня, либо поражение клеток-предшественников.

Морфологическим субстратом заболевания являются неопластически трансформированные клетки, обладающие способностью к подавлению нормального гемопоэза и инфильтрирующие костный мозг, постепенно вытесняя и угнетая нормальные ростки кроветворения. В процессе лейкозной трансформации бласты постепенно утрачивают необходимость в стромальной поддержке (становятся строма-независимыми) и заселяют органы, которые принимали участие в гемопоэзе на различных стадиях эмбриогенеза. Дальнейшая опухолевая прогрессия приводит к тому, что бласты могут поражать практически любой орган.

Классификация

Морфологическая классификация ОМЛ предложена франко-американо-британской группой FAB (French-American-British cooperative group)

M0	Острая недифференцируемая лейкемия. Характерные морфологические особенности бластных клеток отсутствуют
M1	Острая миелоидная лейкемия без созревания. Некоторые бластные клетки содержат азурофильные гранулы, палочки Ауэра или и то, и другое
M2	Острая миелоидная лейкемия с парциальным созреванием. Многие бластные клетки содержат азурофильные гранулы и палочки Ауэра
M3	Острая промиелоцитарная лейкемия. Гипергранулированные промиелоциты с множественными палочками Ауэра
M4	Острая миеломоноцитарная лейкемия. Бластные клетки несут признаки, характерные для клеток моноцитарного и гранулоцитарного ряда
M5a	Острая моноцитарная лейкемия без созревания
M5b	Острая моноцитарная лейкемия с парциальным созреванием
M6	Эритролейкемия, болезнь Ди Гульельмо. Эритробласты составляют более 50% всех ядросодержащих клеток костного мозга, миелобласты – более 30% клеток неэритроидных ростков
M7	Острая мегакариобластная лейкемия. Мегакариобласты составляют более 30% всех ядросодержащих клеток костного мозга

Пересмотренная классификация ВОЗ миелоидных новообразований и острых лейкозов

- Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) и родственные новообразования
- ОМЛ с повторяющимися генетическими аномалиями
 - ОМЛ с t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1
 - ОМЛ с inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11
 - ОМЛ (промиелоцитарный) с PML-RARA
 - ОМЛ с t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A
 - ОМЛ с t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214
 - ОМЛ с inv(3)(q21.3q26.2) или t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM
 - ОМЛ (мегакариобластный) с t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1
 - Предварительная форма: ОМЛ с BCR-ABL1
 - ОМЛ с мутированным NPM1
 - ОМЛ с биаллельными мутациямиCEBPA
 - Предварительная форма: ОМЛ с мутированным RUNX1
- ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией
- Миелоидные новообразования, связанные с терапией
- ОМЛ, неуточненные
 - ОМЛ с минимальными признаками дифференцировки
 - ОМЛ без признаков созревания
 - ОМЛ с признаками созревания
 - Острый миеломоноцитарный лейкоз
 - Острый монобластный/моноцитарный лейкоз
 - Чистый (истинный) эритроидный лейкоз
 - Острый мегакариобластный лейкоз
 - Острый базофильный лейкоз
 - Острый панмиелоз с миелофиброзом
- Миелоидная саркома
- Миелоидные пролиферации, связанные с синдромом Дауна
 - Преходящий аномальный миелопоз
 - Миелоидный лейкоз, ассоциированный с синдромом Дауна

Клиническая картина

Длительность анамнеза заболевания от момента появления первых клинических признаков до морфологической верификации диагноза составляет от нескольких недель до нескольких месяцев. Клиническая картина определяется степенью нарушения функций костного мозга (анемия, геморрагический синдром и развитие инфекций различной степени тяжести) и наличием опухолевой массы (органомегалия, большое количество опухолевых клеток в периферической крови, лимфоаденопатии и поражение средостения, ЦНС, кожи, яичек, лейкоэмическая инфильтрация сетчатки). В некоторых случаях наблюдается развитие болевого синдрома, связанного с поражением костей.

Клиническая симптоматика развёрнутой стадии ОМЛ складывается из пяти основных синдромов: гиперпластического, геморрагического, анемического, интоксикационного, инфекционных осложнений.

Гиперпластический синдром связан с распространением бластных клеток в лимфатические узлы и паренхиматозные органы и проявляется умеренным и безболезненным увеличением лимфоузлов, печени и селезёнки (30-50%). У ¼ больных наблюдается увеличение миндалин, аденоидов, внутрибрюшных лимфоузлов и лимфоузлов средостения с симптомами сдавления. Появляются кожные лейкозные инфильтраты (лейкемиды) в виде красновато-синеватых бляшек. Известны случаи значительного увеличения почек в результате лейкемической инфильтрации, при этом клинические симптомы поражения почек могут отсутствовать. Редким осложнением является инфильтрация миокарда и выпотной перикардит при обструкции путей лимфооттока между эндокардом и эпикардом. Нарушения со стороны дыхательной системы могут быть связаны с увеличенным тимусом или лимфоузлами средостения, лейкемической инфильтрацией лёгочной ткани или кровоизлияниями в неё. Иногда сложно дифференцировать эти осложнения с инфекционным процессом.

Геморрагический синдром связан как с тромбоцитопенией, так и с внутрисосудистым тромбозом (особенно при гиперлейкоцитозе) и наблюдается у 50-60% больных. Геморрагические проявления весьма вариабельны: от мелкоочечных и мелкопятнистых одиночных высыпаний на коже и слизистых оболочках до обширных кровоизлияний и профузных кровотечений – носовых, маточных, желудочно-кишечных, почечных и др. Кровоизлияния очень часто сопровождаются неврологическими нарушениями, острыми расстройствами мозгового кровообращения.

Для **интоксикационного и анемического синдромов** характерны слабость, вялость, головные боли, бледность кожных покровов, снижение аппетита.

Инфекционные процессы, наблюдаемые у 80-85% больных ОЛ, являются грозным, трудно купируемым осложнением. Наиболее многочисленна группа инфекционных осложнений бактериального происхождения (70-80%), включая пневмонии, сепсис, гнойные процессы. Тяжёлые инфекционные осложнения вирусного и грибкового генеза наблюдаются реже: соответственно у 4-12 и 18-20% больных. В последнее время уменьшилась роль стафилококковой инфекции и возросло значение грамотрицательной флоры. Грибковые инфекции обнаруживают тенденцию к увеличению. Вирусные инфекции стали протекать тяжелее, участились случаи цитомегаловирусной инфекции, герпеса. Лихорадка обычно связана с наличием инфекции, особенно у детей с глубокой нейтропенией (менее 500/мкл).

Частым симптомом при ОЛ являются оссалгии и артралгии. Лейкемическая инфильтрация надкостницы и суставной капсулы, инфаркты костей и опухолевое увеличение объёма костного мозга приводят к появлению болей. Боли и отёки суставов могут быть приняты за симптомы ревматоидного артрита или других заболеваний.

Диагностика

Жалобы и анамнез

Жалобы на слабость, недомогание в течение нескольких месяцев, повышение температуры тела, боли в костях и/или суставах, бледность, кровоточивость слизистых полости рта, носа, другие виды кровотечений, увеличение периферических лимфатических узлов, увеличение размеров живота, боли в животе, затруднённое носовое дыхание, одышку. При нейрорлейкозе – головные боли, рвота, судороги. При орхите – одно- или двухстороннее увеличение яичек, безболезненное.

Физикальное обследование

5С Физикальное обследование складывается из следующих: оценка выраженности анемического, геморрагического, гиперпластического синдромов, инфекционного статуса, неврологического статуса.

Лабораторные исследования

- **ОАК** – в периферическом анализе крови могут отмечаться анемия, тромбоцитопения, ускорение СОЭ. В лейкоцитарной формуле - лимфоцитоз, бласты. Между бластными клетками и зрелыми гранулоцитами почти нет промежуточных форм, что отражает провал в кроветворении – лейкемическое зияние. Как правило, отмечается гипорегенераторная нормохромная анемия и тромбоцитопения.
- **Биохимический анализ крови** – увеличение уровня креатинина, мочевины, мочевой кислоты, гиперкалийемия, гипопроteinемия. При наличии септических очагов может наблюдаться повышение уровня С-реактивного белка, увеличение ЛДГ, калий, фосфор могут повышаться при лизисе опухоли, кальций снижается, возможно повышение уровня мочевины, креатинина (при почечной недостаточности, остром лизисе опухоли).
- **Коагулограмма** – гипокоагуляция за счет первой фазы гемостаза, обусловленная тромбоцитопенией.
- **Цитологическое исследование миелограммы** – обнаруживается гиперклеточный костный мозг, с суженными ростками нормального кроветворения и инфильтрацией бластными клетками от 25% до тотального замещения костного мозга опухолью. Морфологическое сходство злокачественных лимфобластов и нормальных клеток-предшественников требует определения процентного соотношения лимфобластов в мазках костного мозга.
- **Цитохимическое исследование бластных клеток:**

Миелопероксидаза	положительная
Судан чёрный (окраска на липиды)	отрицательный
Хлорацетат эстераза	отрицательная
PAS-реакция (реакция на гликоген)	положительная, крупно-гранулярная
Неспецифическая эстераза	отрицательная
Кислая фосфатаза	может быть и положительной, и отрицательной

- **Иммунофенотипирование бластных клеток** – для определения клеточной принадлежности бластной популяции и прогноз заболевания (важно для выбора терапии). Использование панели моноклональных антител к кластерам дифференцировки и определение процентного соотношения их экспрессии в бластной популяции позволяет указать к какой (Т- или В-) линии относится лейкемический клон у данного больного.
- **Ликворограмма** – перед началом циторедуктивной профазы, при проведении люмбальной пункции оценивается степень давления спинномозговой жидкости, прозрачность и цвет ликвора. Проводится биохимическое исследование ликвора на количества белка, сахара и хлоридов. Морфологическое исследование ликвора включает оценку клеточности ликвора (в норме ликвор клеток не содержит), определение всех типов имеющихся клеток. При подозрении на поражение ЦНС обязательным условием является приготовление цитопрепарата на цитоцентрифуге.

- **Цитогенетическое исследование** (стандартное, D-FISH), и молекулярно-генетические – для оценки состояния хромосомного аппарата (количество хромосом и их структурные изменения – транслокации, инверсии, делеции).
- **МРБ** – на наличие остаточных лейкоэмических клеток у пациента в ремиссии (определение высокого уровня МРБ после индукции ремиссии или перед поддерживающей терапией коррелирует с плохим прогнозом).
- **Общий анализ мочи** – отмечается гематурия.

Инструментальные исследования

- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства – для оценки размеров инфильтрированных паренхиматозных органов, увеличение лимфоузлов брюшной полости, наличие свободной жидкости в брюшной полости.
- УЗИ увеличенных лимфоузлов – для оценки количества, структуры и размеров лимфоузлов.
- УЗИ яичек, мошонки – для оценки размеров, структуры яичек, наличие жидкости в мошонке.
- Рентгенография грудной клетки в 2-х проекциях – для выявления выпотного плеврита, инфильтрации в лёгком, тумора средостения), оптимально – компьютерная томография грудной клетки.
- КТ брюшной полости – позволяет оценить размеры, структуру инфильтрированных паренхиматозных органов, увеличение лимфоузлов брюшной полости, наличие образований и свободной жидкости в брюшной полости.

5С

Общий осмотр подразумевает оценку общего физического состояния, роста и массы тела, а также детальную оценку состояния всех органов и систем и неврологического статуса. Особое внимание следует обратить на документирование проявлений основного заболевания (описание всех групп увеличенных лимфоузлов с размерами, размеры печени и селезенки – в сантиметрах ниже края реберной дуги по среднеключичной линии, размеры яичек у мальчиков, наличие/отсутствие лейкемидов на коже) и выявление возможных очагов инфекции

5С

Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- общий анализ крови (подсчет лейкоформулы, тромбоцитов в мазке);
- миелограмма

5С

Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- общий анализ мочи;
- коагулограмма;
- группа крови и резус фактор;
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, глюкоза, ЛДГ, Среактивный белок, щелочная фосфатаза);
- ИФА на маркеры вирусных гепатитов;
- ИФА на маркеры ВИЧ;
- ИФА на маркеры вирусов герпес-группы;
- ЭКГ;
- УЗИ органов брюшной полости (печень, селезенка, поджелудочной железа, желчный пузырь, лимфатические узлы, почки), у девочек - малого таза;
- рентгенография органов грудной клетки

5С

Лабораторные исследования для верификации диагноза, оценки прогностических факторов и общего состояния пациента, проводимые на стационарном уровне:

- общий анализ крови (подсчет лейкоформулы, тромбоцитов в мазке);
- миелограмма;
- цитохимическое исследование бластных клеток (МПО, гликоген, альфа-НЭ, судан черный);
- иммунофенотипирование «панель для острых лейкозов» методом проточной цитофлуориметрии;
- стандартное цитогенетическое исследование;
- исследование методом FISH и молекулярно-генетическое исследование;
- HLA – типирование;
- общий анализ мочи;
- группа крови и резус фактор;
- коагулограмма;
- определение антитромбина III в плазме крови;
- количественное определение уровня D - димеров в плазме крови;
- биохимический анализ крови (белок, альбумин, АЛат, АСаТ, билирубин, щелочная фосфатаза, ГГТП, креатинин, мочевины, мочевиная кислота, электролиты, ЛДГ, глюкоза, С-реактивный белок, иммуноглобулин G, A, M);
- проба Реберга;
- ИФА на маркеры вирусных гепатитов;
- ИФА на маркеры на ВИЧ.

5С

Основным критерием острого миелобластного лейкоза является наличие более 20% бластов в костном мозге, определяемых по иммунологическим и цитохимическим характеристикам как лимфобласты.

Дифференциальный диагноз

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Острый лимфобластный лейкоз	Гиперпластический, анемический, геморрагический синдромы, симптомы интоксикации	Цитохимическое исследование бластных клеток Имунофенотипирование бластных клеток	При ОМЛ реакция на миелопероксидазу положительная Экспрессия антигенов, характерных для ОМЛ
Миелодиспластический синдром	Гиперпластический, анемический, геморрагический синдромы, симптомы интоксикации	Исследование миелограммы	При ОМЛ трансформация костного мозга бластными клетками > 20%. При МДС дисплазия ростков кроветворения, бласты <20%

Приобретенная апластическая анемия	Анемический, геморрагический синдромы, симптомы интоксикации	Исследование миелограммы	При ОМЛ костный мозг клеточный, мономорфный, бластная метаплазия. При ПАА костный мозг малоклеточный, ростки кроветворения угнетены, но костный мозг полиморфный, бластные клетки 5%
Инфекционный мононуклеоз	Лимфопролиферативный синдром, лимфоцитоз, моноцитоз	Исследование миелограммы. ИФА и ПЦР на вирус Эбштейн-Барра	При ОЛЛ трансформация костного мозга на 25% бластными клетками. При инфекционном мононуклеозе позитивные IgM, IgG, DNA-EBV
Солидные опухоли	Метастатическое поражение костного мозга	Исследование миелограммы	Наличие специфических раковых клеток при солидных опухолях и бластная трансформация костного мозга $\geq 20\%$ при ОМЛ

Лечение

Цели и методы лечения ОМЛ у детей:

- эрадикация лейкемического клона;
- восстановление нормального кроветворения;
- достижение длительной бессобытийной выживаемости.

Тактика лечения: заключается в достижении ремиссии посредством проведения высокодозной полихимиотерапии с последующим возможным проведением ТГСК.

Немедикаментозное лечение

- Режим и уход за пациентом с целью минимализации риска инфекционных осложнений: изолированные (боксовые) палаты; ламинарный поток воздуха.
- Диета: Стол №11 (и другие по показаниям) (низко бактериальная пища; усиленное питание – высококалорийная диета с полуторным по сравнению с возрастными нормами количеством белков, витаминизированная, богатая минеральными веществами; при назначении глюкокортикоидов рацион обогащают продуктами, содержащими много солей калия и кальция).
- при агранулоцитозе туалет полости рта пороносовыми щетками, полоскания антисептиками;
- уход за центральным катетером (смена катетера по леске запрещается);
- личная гигиена (правильная обработка рук – мытье исключительно жидким мылом, дальнейшая обработка рук антисептическими растворами);
- изоляция инфекционных больных в палаты с отрицательным давлением.

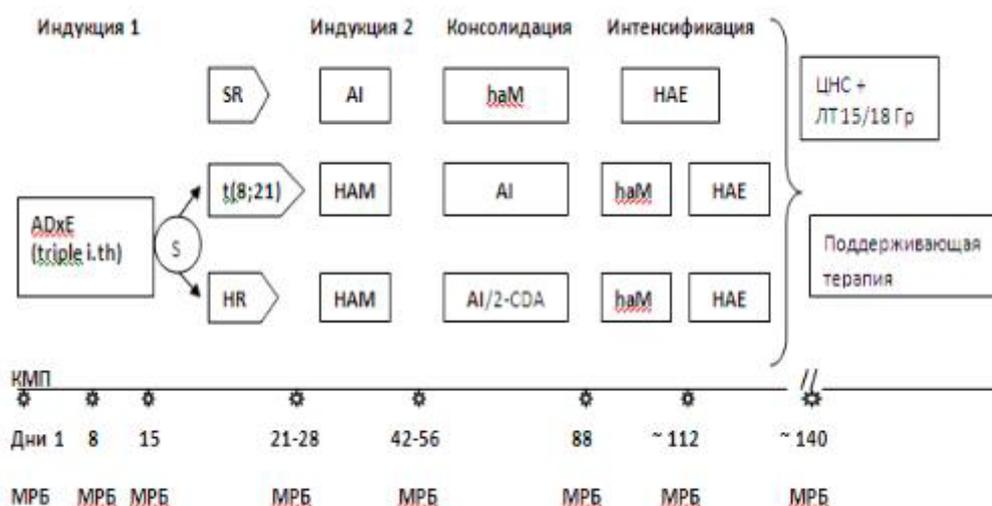
Медикаментозное лечение

За основу взят протокол AML-BFM-2004 (Германия) и обновление этого протокола AML-BFM-2019. Кроме М3 варианте с подтверждённым транслокацией (15;17) PMR лечится по протоколу АТО+АТРА +ХТ (арсеникум триоксид + трансретиноловая кислота+химия терапия). Рецидивные больные лечатся по отдельному протоколу для рецидивов. Терапия проводится в стационарных условиях.

Лечение включает:

- элементы химиотерапии по протоколу AML BFM 2004 и AML-BFM-2019 (Германия);
- профилактика нейрорлейкоза;
- симптоматическая терапия.

Стратификация группы риска



Примечание: Пациенты стандартной группы риска не получают протокол HAM. Исключение пациенты с транслокацией.

Группа стандартного риска (SR):

Морфология	Цитогенетика	Молекулярная генетика	Ответ на терапию
FAB M3 вариант	t(15;17)	PML/RAR α	независимо
AML с синдромом Дауна	Трисомия 21 соматической хромосомы		независимо
FABM1/M2 вариант \pm Auer1	t(8;21)	AML1/ETO	День 15 бластов <5%
AML FAB M4Eo ¹	inv(16)	CBF β /MYH11	День 15 бластов <5%

Группа высокого риска: все остальные случаи ОМЛ, не вошедшие в группу стандартного риска

Дозировка по возрасту детей:

У младенцев (детей <12 месяцев и детей <10 кг), как правило доза считается на массу тела. Для высокодозного Цитарабина (1 г/м² или 3 г/м²), следующие дозировки:

Возраст/месяц	%Дозы/м
≤3	20
4-5	30
5-7	40
8-10	50
11-13	60
14-17	70
17-19	80
20-24	90
≥24	100

Циторедуктивная профаза:

Пациенты с высокой массой клеточной лейкемии (инициальный гиперлейкоцитоз более 50 x 10⁹/л, значительная органомегалия) получают предварительную обработку для медленной циторедукции – тиогуанин (40 мг/м²/день перорально) и Цитарабин (40 мг/м²/день подкожно или внутривенно струйно). Дополнительно используется гидратация из расчета 3000-5000 мл/м², Аллопуринол с целью предотвращения гиперурикемии 10 мг/кг/сут, удельный вес мочи должен быть менее 1010, при недостаточном диурезе фуросемид 1-10 мг/кг, вначале никаких калиевых добавок в инфузию, защелачивать мочи добавлением раствора 3-4% соды, рН мочи поддерживать в пределах 7,0. Лабораторный контроль: калий, кальций, натрий, хлор, фосфат, мочева кислота, креатинин, мочевины.

Если через 3 дня бласты не сокращаются, должна быть начата немедленно индукция терапии, где в дальнейшем при существующем риске кровотечения, возможно, в измененном виде, т.е. с половинной дозой Даунорубицина в индукции. В общем, длительность предварительного этапа не должна превышать 7 дней.

При гиперлейкоцитозе (>100.000) должны быть использованы заменное переливание или лейкоферез. Не должна проводится диагностическая люмбальная пункция, только после достаточного сокращения уровня лейкоцитов в крови.

Пациенты с тяжелыми инфекциями и нарушениями функции сердца также должны получить циторедуктивную профазу.

Протокол индукции АIE длится 8 дней и включает:

- цитарабин 100 мг/м²/день в виде длительной 48-часовой инфузии (с 1-го до 3-го дня);
- цитарабин 100 мг/м² каждые 12 часов в виде 30-минутной инфузии – всего 12 раз (с 3-го по 8-ой дни);
- этопозид 150 мг/м²/день в виде 1 часовой инфузии (в 6-ой, 7-ой и 8-ой дни);
- идарубицин 12 мг/м²/день в/в капельно за 4 часа в 3-ий, 5-ый, 7-ой дни;
- интратекально в 1-ый, 8-ой дни: цитарабин, метотрексат, преднизолон по возрастной дозировке (в схеме прилагается).

Induction AIE

cytarabine¹ 100 mg/m²/d day 1, 2

→ 100 mg/m²/d as a 24h infusion

→ 48h: from day 1 (morning) until day 3 (morning)



cytarabine¹ 100 mg/m² day 3–8

every 12h: 30min infusion

→ 12 applications

→ from day 3 (morning) to day 8 (evening)



idarubicin¹ 12 mg/m²/d day 3, 5, 7

4h infusion

→ before cytarabine



etoposidphosphate^{1,2} 150 mg/m²/d day 6, 7, 8

60min infusion

→ 6h before 8th, 10th and 12th cytarabine infusion



cytarabine/
methotrexate/
prednisoloni.th. day 1³ and 8

↓ LP

↓ BMA

↓ LP

	<1year	1<2yrs	2<3yrs	≥3yrs
cytarabine	16 mg	20 mg	26 mg	30 mg
MTX	6 mg	8 mg	10 mg	12 mg
pred	4 mg	6 mg	8 mg	10 mg



¹ Different doses for infants! Infants ≤ 12 months or ≤ 10kg body weight: dose according to body weight.

² The dose specification indicates the dose of etoposide, 100 mg etoposide correlates to 113.6 etoposide-phosphate; labeling of the study medication refers to the dose of etoposide (etopophos 100 mg).

³ Intrathecal therapy in age-dependent doses on day 1, or with diagnostic LP, LP in hyperleukocytosis ONLY after blast cell reduction. Patients with primary CNS involvement i.th. at weekly intervals plus one additional time after cerebro-spinal fluid is clear and at least three times (day 1, 8 and 15).

Протокол 2-й индукции – НАМ (для группы высокого риска и с транслокацией: протокол консолидации начинается с 21-го дня от начала терапии.

Протокол НАМ длится 4 дня и включает:

- цитарабин 3 г/м² каждые 12 часов в виде 3-часовой инфузии – всего 6 раз (с 1-го по 3-ий дни);
- митоксантрон 10 мг/м²/день в виде 30-минутной инфузии (в 3-ий и 4-ый дни);
- интратекально в 1-ый день: цитарабин в возрастной дозировке. <1 года 20 мг; 1-<2 года 26 мг; 2-3 года 34 мг;>3 лет 40 мг.

2nd Induction HAM

HD-cytarabine¹ 3 g/m² day 1–3

every 12h as 3h infusion

→ 6 applications



mitoxantrone² 10 mg/m²/d day 3, 4

30min infusion

→ on day 3 before administration of HD-cytarabine



cytarabine i.th.³ day 1

age-dependent dose:

<1 year: 20 mg;

1-<2 years: 26 mg;

2-<3 years: 34 mg;

>3 years: 40 mg

↓ LP

↓ BMA



¹ Reduced HD-cytarabine doses in infants (≤24months).

² Mitoxantrone: Different doses for infants! Infants ≤ 12 months or ≤ 10kg body weight: dose according to body weight.

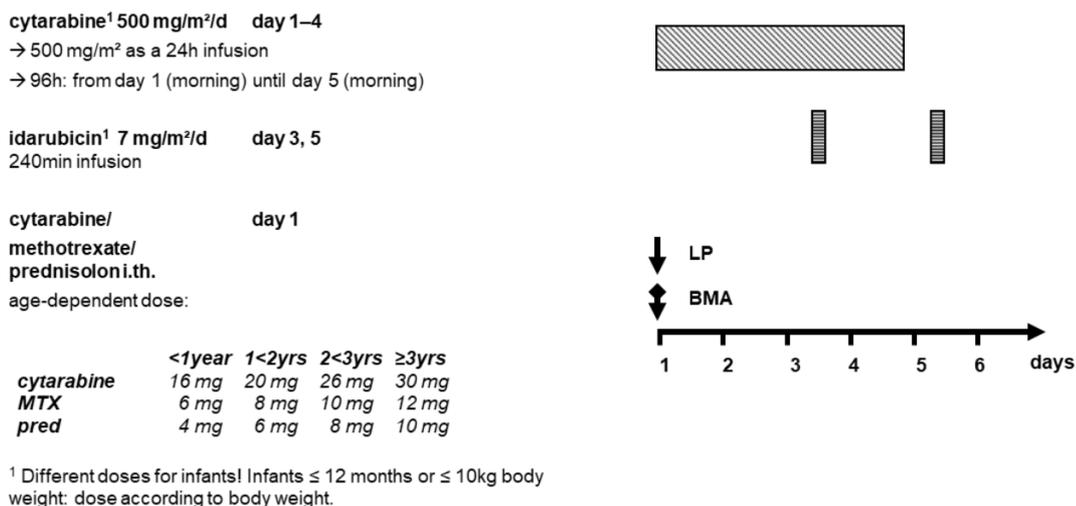
³ There should be a 2–4-hour interval between the i.th. cytarabine administration and the beginning of the first HD-cytarabine administration.

Протокол AI: начинается через 4 недели после начала AIE, в анализе крови: гранулоцитов >1000/мкл, тромбоцитов >80000/мкл:

- цитарабин 500 мг/м²/день с 1-го по 4-й дни (96 часов);
- идарубицин 7 мг/м², в 3-ий и 5-ый дни, в виде 1 часовой инфузии;
- интратекально в 1-ый, 6-ой дни: цитарабин, метотрексат, преднизолон по возрастной дозировке (в схеме прилагается).

Примечание: при ЦНС цитатабин, без введения метотрексат и преднизолона.

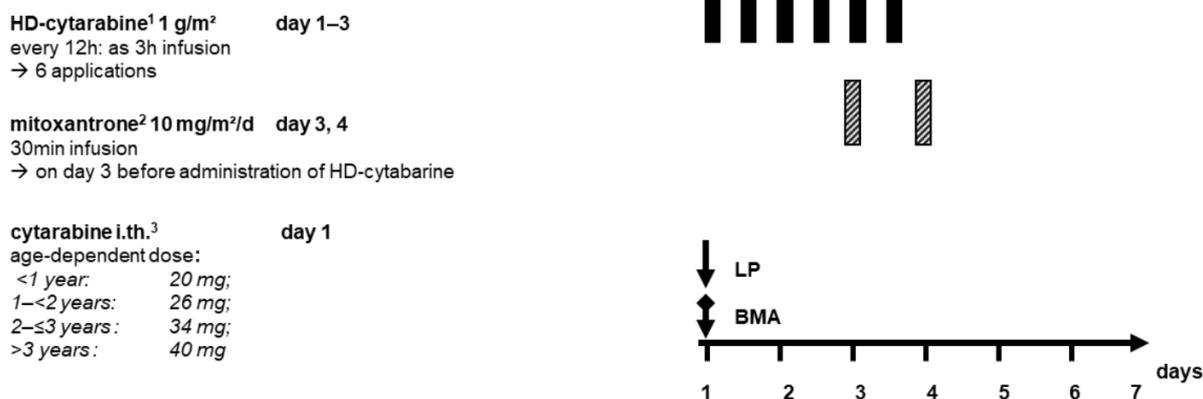
AI



Протокол консолидации hAM: начинается через 4 недели после AI/AI/2-CDA, в анализе крови: гранулоцитов >1000/мкл, тромбоцитов >80000/мкл.

- цитарабин 1 г/м² каждые 12 часов в виде 3-часовой инфузии – всего 6 раз (с 1-го по 3-ий дни);
- митоксантрон 10 мг/м²/день в виде 30-минутной инфузии (в 3-ий и 4-ый дни);
- интратекально в 1-ый день: цитарабин в возрастной дозировке: <1 года 20 мг; 1-<2 года 26 мг; 2-3 года 34 мг; >3 лет 40 мг.

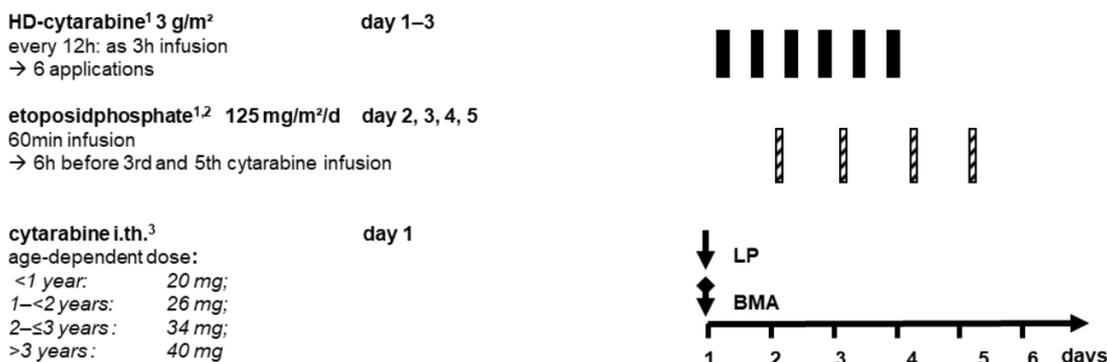
hAM



Протокол интенсификации НАЕ: получают все пациенты, кроме подлежащих к аллотранспалтации, начинается через 2-4 недели после hAM, в анализе крови: гранулоцитов >1000/мкл, тромбоцитов >80000/мкл. Протокол интенсификации длится 5 дней и включает:

- цитарабин 3 г/м² каждые 12 часов в виде 3-часовой инфузии – всего 6 раз (с 1-го по 3-ий дни)
- этопозид 125 мг/м²/день в виде 60-минутной инфузии (во 2-ой, 3-ий, 4-ый и 5-ый дни)
- интратекально в 1-ый день: цитарабин в возрастной дозировке: <1 года 20 мг; 1-<2 года 26 мг; 2-3 года 34 мг; >3 лет 40 мг.

НАЕ



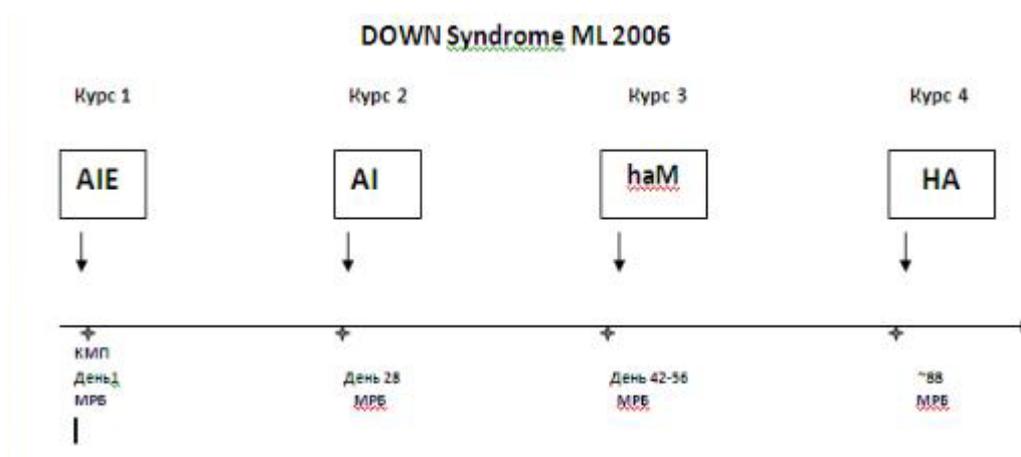
¹ Reduced HD-cytarabine doses in infants (≤24months).

Etoposidphosphate: infants ≤ 12 months or ≤ 10kg body weight: dose according to body weight.

² The dose specification indicates the dose of etoposide, 100 mg etoposide correlates to 113.6 etoposide-phosphate; labeling of the study medication refers to the dose of etoposide (etopophos 100 mg).

³ There should be a 2–4-hour interval between the i.th. cytarabine administration and the beginning of the first HD-cytarabine administration.

При сопутствующем синдроме Дауна: при ОМЛ - Протокол ML-DS 2006.



Аллогенная ТСК при М4-М7 вариантах при первичном ремиссии и при остальных случаях рецидивах ОМЛ от родственного донора: аллогенная ТСК от HLA-идентичных доноров семьи или неродственного донора.

Сопроводительные мероприятия при лечении больных с острым лейкозом

Перечень основных лекарственных средств

Антинеопластические и иммуносупрессивные лекарственные средства:

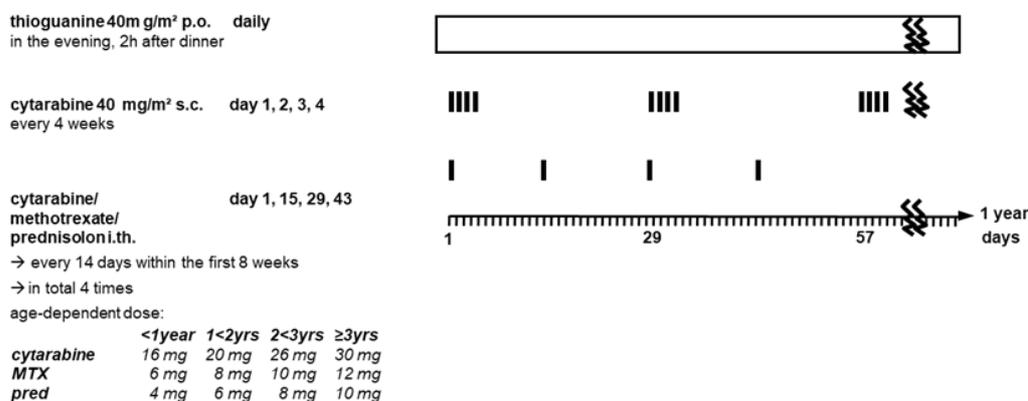
- даунорубицин 20 мг, порошок лиофилизированный для приготовления внутривенного инъекционного раствора;
- липосомальный даунорубицин 50 мг, порошок лиофилизированный для приготовления внутривенного инъекционного раствора;
- цитарабин 100 мг, порошок для приготовления инъекционного раствора для внутривенного введения, эндолумбального введения, с растворителем;
- цитарабин 1000 мг, порошок для приготовления инъекционного раствора для внутривенного введения;
- этопозид 100 мг/5 мл, раствор инъекционный для внутривенных введений;
- кладрибин, раствор для инъекций 10 мг/10 мл;
- митоксантрон, концентрат для приготовления раствора 10 мг в 5 мл, 20 мг/10 мл, 25 мг/12,5 мл, 30 мг/15 мл;
- идарубицин 5 мг, раствор для внутривенных введений;
- метотрексат 10 мг, раствор инъекционный для интратекального введения;
- преднизолон, раствор для инъекций 30 мг;
- меркаптопурин 50 мг в таблетках;
- тиогуанин 40 мг в таблетках;
- третионин 10 мг в капсулах.

Поддерживающая терапия с профилактикой поражения ЦНС:

- меркаптапурин 40 мг/м²/день перорально в течение 1 года.
- цитарабин 40 мг/м²/день подкожно 4 дня подряд, каждые 28 дней, в течение 1 года.
- интратекально: цитарабин, метотрексат, преднизолон по возрастной дозировке (в схеме прилагается), в 1-ый, 15-ый, 29-ый, 43-ий дни.

Примечание: при поражении ЦНС интратекально цитарабин в возрастной дозировке 4 недели.

Maintenance



CNS irradiation is only intended for patients with primary CNS involvement and is carried out 4 weeks after completion of the intensive treatment. During irradiation i.th. is only carried out with cytarabine in age-dependent doses. (<1 year: 20mg; 1-<2 years: 26mg; 2-<3 years: 34mg; >3 years: 40mg).

In case of a body weight ≤10 kg and/or ≤ 12 months, calculate dose according to weight as follows: [weight (kg) x dose (per m²)] /30.

AML-BFM study group; version 03/2019

При рецидивах ОМЛ противорецидивный протокол состоящий из Индукция 2-й ремиссии FLAI

Препараты	Дни введения	Доза, кратность, метод введение
Флударабин	1-5	30 мг/м ² 1 раз в сутки инфузией 1 ч
Ara-C	1-5	2000 мг/м ² 2-часовой инфузией каждые 24 ч; старт через 4 ч от начала инфузии флударабина
Идарубицин	1,3,5	12 мг/м ² 60-минутной инфузией перед Ara-C
Ara-C	1	Инtrateкально в возрастной дозировке

Консолидация 2-й ремиссии FLA

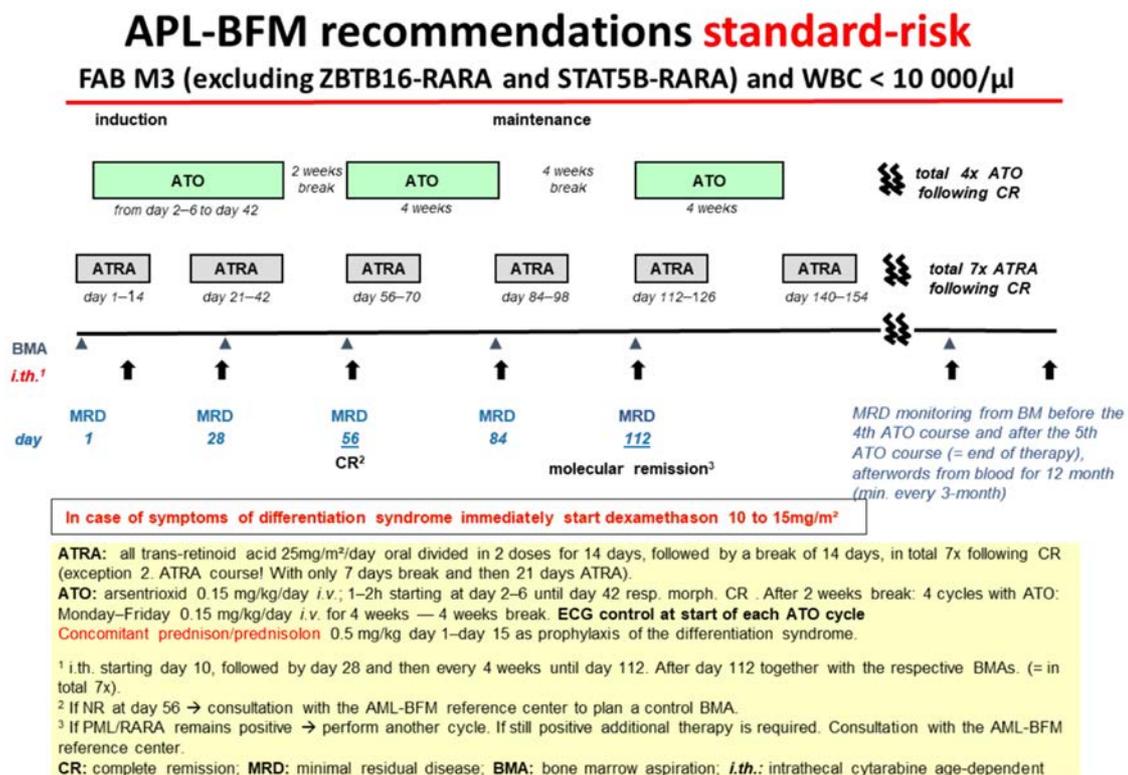
Препараты	Дни введения	Доза, кратность, метод введение
Флударабин	1-5	30 мг/м ² 1 раз в сутки инфузией 1 ч
Ara-C	1-5	2000 мг/м ² 2-часовой инфузией каждые 24 ч; старт через 4 ч от начала инфузии флударабина
Ara-C	1	Инtrateкально в возрастной дозировке

Консолидация 2-й ремиссии iAE

Препараты	Дни введения	Доза, кратность, метод введение
Ara-C	1-5	500 мг/м ² в суточной инфузией
Этопозид	1-5	100 мг/м ² в сутки 1-часовой инфузией
Ara-C	1	Инtrateкально в возрастной дозировке

При МЗ варианте ОМЛ, в том числе при сопутствующем синдроме Дауна:

АТО+АТРА+ХТ (арсеникум триоксид+трансретиноевая кислота+химиятерапия)



AML-BFM study group; version 03/2019

APL-BFM recommendations **standard-risk** FAB M3 (excluding ZBTB16-RARA and STAT5B-RARA) and WBC < 10 000/ μ l

ATRA + ATO initial cycle

ATO 0,15 mg/kg/d
1–2h i.v.

day 2 (latest 6)–42

ATO (36–) 40 days

ATRA 25 mg/m²/d
orally, divided in two single doses

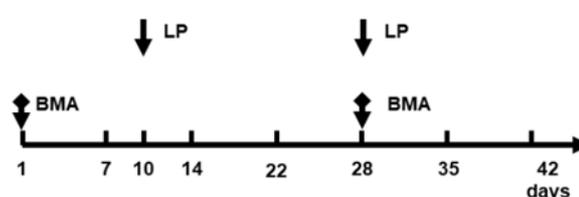
day 1–14, day 21–42

ATRA 14 days

ATRA 21 days

cytarabine i.th.
age-dependent dose:
<1 year: 20 mg;
1–<2 years: 26 mg;
2–<3 years: 34 mg;
>3 years: 40 mg

day 10, 28



Supportive treatment:

Concomitant prednisol/prednisolon 0.5 mg/kg day 1–day 15 as prophylaxis of the differentiation syndrome.

If WBC >5,000/ μ l start with hydroxyurea (2x20–40mg/kg/day).

If WBC >10,000/ μ l: add cytarabine (40mg/m²/day).

AML-BFM study group; version 03/2019

APL-BFM recommendations Maintenance therapy

ATRA + ATO subsequent cycles

ATO 0,15 mg/kg/d
1h i.v.daily from Monday till Friday

day 1–28

ATO

ATRA 25 mg/m²/d
orally, divided in two single doses

day 1–14
day 28–42

ATRA 14 days

ATRA 14 days

cytarabine i.th.
age-dependent dose:
<1 year: 20 mg;
1–<2 years: 26 mg;
2–<3 years: 34 mg;
>3 years: 40 mg

day 1, 28



Перечень дополнительных лекарственных средств

Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов:

- ондансетрон, раствор для инъекций 8 мг/4 мл, таблетки 8 мг;
- трописетрон, раствор для в/в инъекций 5 мг/5 мл, капсулы по 5 мг;
- трамадол для в/в введения 5% 1 мл, трамадол таблетка для приема внутрь 50 мг;
- филграстим раствор для инъекций 0,3 мг/мл, зарегистрирован;
- дексаметазон капли глазные.

Антибактериальные средства:

- азитромицин, таблетка/капсула, 500 мг; порошок лиофилизированный для приготовления раствора для в/в инфузий, 500 мг;
- амикацин, порошок для инъекций, 500 мг/2 мл или порошок для приготовления раствора для инъекций, 0,5 г;
- амоксициллин/клавулановая кислота, таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 1000 мг; порошок для приготовления раствора для в/в и в/м введения 600 мг;
- ванкомицин, порошок/лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения 500 мг;

- гентамицин, раствор для инъекций 80мг/2мл 2мл;
- имипинем, циластатин порошок для приготовления раствора для инфузий, 500 мг/500 мг;
- левофлоксацин, раствор для инфузий 500 мг/100 мл; таблетка 500 мг;
- цiproфлoксацин, раствор для в/в введения 100мг/10 мл.
- линезолид, раствор для инфузий 2 мг/мл;
- меропенем, лиофилизат/порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг, 1000 мг;
- офлоксацин, таблетка, 400 мг; раствор для инфузий 200 мг/100 мл;
- пиперациллин, тазобактам порошок для приготовления раствора для инъекций 4,5 г;
- тикарциллин/клавулановая кислота, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий 3000 мг/200 мг;
- цефепим, порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг, 1000 мг;
- цефоперазон+сульбактам, порошок для приготовления раствора для инъекций 2:
- цiproфлoксацин, раствор для инфузий 200 мг/100 мл, 100 мл; 500 мг;
- эритромицин, таблетка 250 мг.
- эртапенем лиофилизат, для приготовления раствора для в/в и в/м инъекции 1 г
- цефтриаксон, порошок лиофилизированный для приготовления инъекционного раствора для в/в введения 250 мг;
- нетилмицин, раствор для инъекций 50 мг, 2 мл для в/в введения;
- цефтазидим, порошок для приготовления инъекционного раствора для в/в введения 1000 мг;
- метронидазол, раствор для в/в инфузий 100 мл – 500мг, таблетки 250 мг;

Противогрибковые лекарственные средства:

- амфотерицин В, лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекции, 50 мг/флакон;
- вориконазол, порошок для приготовления раствора для инфузий 200 мг/флакон; таблетка, 50 мг;
- итраконазол, капсулы 100 мг;
- каспофунгин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг;
- икафунгин, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 50 мг;
- флуконазол, капсула/таблетка 150 мг; раствор для инфузий 200 мг/100 мл;
- позаконазол, раствор для приема внутрь.

Противовирусные лекарственные средства:

- ацикловир, крем для наружного применения 5%-5,0; таблетка 200 мг; порошок для приготовления раствора для инфузий, 250 мг;
- ганцикловир, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 мг;
- осельтамивир, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 12 мг/мл

Лекарственные средства, применяемые при пневмоцистозе:

- сульфаметоксазол/триметоприм, концентрат для приготовления раствора для инфузий (80мг+16мг)/мл, 5 мл; таблетка 480 мг;

Дополнительные иммуносупрессивные лекарственные средства:

- дексаметазон, раствор для инъекций 4 мг/мл 1 мл;
- преднизолон, раствор для инъекций 30 мг/мл 1 мл; таблетка, 5 мг;
- иммуноглобулин человеческий IgG, раствор для внутривенного введения 10% 2 г/20мл и 5 г/50мл;

Растворы, применяемые для коррекции нарушений водного, электролитного и кислотно-основного баланса, парентерального питания:

- альбумин, раствор для инфузий 10 % - 100 мл, 20 % - 100 мл;
- вода для инъекций, раствор для инъекций 5 мл;
- декстроза, раствор для инфузий 5% - 250 мл, 500 мл;
- декстроза, раствор для инъекций 40% - 10 мл, 20 мл;
- калия хлорид, раствор для внутривенного введения 40 мг/мл, 10 мл.
- кальция глюконат, раствор для инъекций 10%, 5 мл;
- кальция хлорид, раствор для инъекций 10% 5мл;
- магния сульфат, раствор для инъекций 25% 5 мл;
- маннитол, раствор для инъекций 15%-200,0;
- натрия хлорид, раствор для инфузий 0,9% - 250 мл, 500 мл;
- натрия хлорид, калия хлорид, натрий уксуснокислый раствор для инфузий во флаконе 200 мл, 400 мл;
- натрия хлорид, калия хлорид, натрия ацетат раствор для инфузий 200 мл, 400 мл;
- натрия хлорид, калия хлорид, натрия гидрокарбонат раствор для инфузий 400 мл;
- L-аланин, L-аргинин, глицин, L-гистидин, L-изолейцин, L-лейцин, L-лизина гидрохлорид, L-метионин, L-фенилаланин, L-пролин, L-серин, L-треонин, L-триптофан, L-тирозин, L-валин, натрия ацетат тригидрат, натрия глицерофосфата пентигидрат, калия хлорид, магния хлорид гексагидрат, глюкоза, кальция хлорид дигидрат, оливкового и бобов соевых масел смесь эмульсия д/инф.: контейнеры трехкамерные 2 л;
- гидроксипентакрахмал (пентакрахмал), раствор для инфузий 6% 500 мл;
- комплекс аминокислот, эмульсия для инфузий, содержащая смесь оливкового и соевого масел в соотношении 80:20, раствор аминокислот с электролитами, раствор декстрозы, с общей калорийностью 1800 ккал 1 500 мл трехсекционный контейнер;
- нутрикомп* 500 мл в контейнерах.

Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови:

- гепарин, раствор для инъекций 5000 МЕ/мл - 5 мл, гель в тубе 100000 ЕД 50 г.
- губка гемостатическая, размер 7*5*1;
- губка гемостатическая рассасывающаяся, размер 8*3.

Другие лекарственные средства:

- простой инсулин, раствор для в/в введения;
- алюминия гидроксида+магния гидроксид, для приема внутрь;
- аскорбиновая кислота, раствор для в/в введения 5% 2 мл;
- ипратропия бромид+фенотерол, раствор для ингаляций;
- пиридоксин, раствор для в/в введения 50 мг;
- дексаметазон, капли глазные 0,1% 8 мл;
- ацетазоламид, таблетки для приема внутрь;
- диклофенак, таблетки 25 мг для приема внутрь;
- этамзилат, таблетки для приема внутрь;
- этамзилат, для в/в введения 2 мл;
- цетиризин, сироп для приема внутрь;
- каптоприл, таблетка 12,5 мг;
- фамотидин, 10 мг для в/в введения;
- кетопрофен, раствор для инъекций 100 мг/2 мл, таблетки 100 мг для приема внутрь;

- лактулоза, сироп 667 г/л по 500 мл;
- лидокаин, раствор для инъекций, 2% по 2 мл;
- метронидазол, гель стоматологический 20 г;
- омепразол, капсула 20 мг, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 40 мг;
- пантопрозол, для приема внутрь 20 мг;
- ацетоминофен, таблетка для приема внутрь 200 мг;
- повидон–йод, раствор для наружного применения 1 л;
- сальбутамол, раствор для небулайзера 5 мг/мл-20 мл;
- спиронолактон, капсула 100 мг;
- хлоропирамин, таблетки;
- трамадол, раствор для инъекций 100 мг/2 мл – после регистрации;
- трамадол, таблетки 50 мг;
- фуросемид, раствор для инъекций 1% 2 мл, таблетки;
- хлоргексидин, раствор 0,05% 100 мл;
- хлоропирамин, раствор для инъекций 20 мг/мл 1 мл;
- метоклопрамид, таблетки для приема внутрь;
- аллопуринол, таблетки для приема внутрь 100 мг;
- 4% натрия гидрокарбонат, раствор для в/в введения 200 мл;
- метамизол натрия, для внутривенного введения 50% 1 мл;
- дифенгидрамин, для внутривенного введения 10мг/1 мл.

Хирургическое вмешательство: нет.

Постановка порт-системы

Показания: при проведении многократной инфузионной химиотерапии с целью постоянного доступа к центральной вене. Не требует постоянной катетеризации центральной вены (которая имеет ряд осложнений, в т.ч. пневмо-гемоторакс, пункция артерии, инфекционные осложнения и др.).

Противопоказания: общие для проведения оперативного вмешательства в целом дачи наркоза, инфекционные процессы в области установки порт-системы.

Метод проведения: под общим обезболиванием в асептических условиях, после обработки операционного поля, выполняют укол иглой в центральную вену, затем в иглу заводят тонкий металлический проводник, по которому вводят специальный катетер. Выполняют небольшой разрез кожи и устанавливают порт под кожу, затем соединяют порт и установленный в вену катетер. Разрез ушивают несколькими косметическими швами.

Другие виды лечения: нет.

Показания для консультации специалистов:

- консультация психолога – на этапе поддерживающей терапии и по показаниям;
- консультация радиолога – на этапе проведения лучевой терапии;
- консультация невропатолога – при подозрении на нейролейкоз, другую патологию нервной системы.

Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

- угнетение сознания;

- резкое нарушение жизненно важных функций: гемодинамики, дыхания, глотания, вне зависимости от состояния сознания;
- судорожный синдром;
- развитие ОПН при синдроме острого лизиса опухоли;
- некупируемый геморрагический синдром.

Индикаторы эффективности лечения:

- ответ на терапию после протокола индукции – количество бластов в миелограмме менее 5%;
- летальность (на индукции, в ремиссии);
- количество инфекционных осложнений;
- количество геморрагических осложнений;
- количество гемотрансфузионных осложнений;
- количество осложнений от диагностических процедур.

Дальнейшее ведение

Лекарственные препараты и схемы при проведении ПТ.

Дозы препаратов подбираются индивидуально. Ориентиром для модификации дозы служит уровень лейкоцитов, отражающий системную экспозицию к препарату. Стандартной рекомендацией является поддержание абсолютного числа лейкоцитов в диапазоне $2,0-3,0 \times 10^9/\text{л}$. Следует избегать чрезмерно интенсивной терапии, приводящей к миелосупрессии и, как следствие, к перерывам в терапии.

После окончания интенсивного курса полихимиотерапии проводится поддерживающая терапия в течение 12 месяцев.

Схема поддерживающей терапии при ОЛ (на площадь тела 1 м^2):

- меркаптопурин $50 \text{ мг}/\text{м}^2$ ежедневно внутрь: давать ежедневно орально один раз в день одной дозой вечером в 18.00 (на голодный желудок: за 1 час до еды или через 2 часа после еды) в зависимости от уровня лейкоцитов. Вместе с молоком не давать, запивать кипячёной водой.
- цитарабин $40 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{день}$ по четыре дня один раз в месяц подкожно.
- меркаптопурин (таблетки по $50,0 \text{ мг}$) $50 \text{ мг}/\text{м}^2 = X \text{ мг}$.

Уровень лейкоцитов	% дозы меркаптопурина	Доза меркаптопурина на м^2	Таблетки
Менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$	0 %	мг	не давать, отмена препарата
$1,1 - 2,0 \times 10^9/\text{л}$	50 %	мг	таб.
$2,1 - 3,0 \times 10^9/\text{л}$	100 %	мг	таб.
Более $3,1 \times 10^9/\text{л}$	до 150 %	мг	таб.

Поддерживающее лечение проводится в амбулаторных условиях. Во время поддерживающей терапии необходимо контрольное обследование каждые 3 месяца, которое проводится в зависимости от состояния больного в амбулаторных или стационарных условиях. При наличии аплазии кроветворения с инфекционными или геморрагическими осложнениями длительность госпитализации удлинняется более 7 дней и проводится соответствующая симптоматическая терапия.

Перерасчёт площади тела необходимо производить каждые 3 месяца.

**Объем и частота обследования детей с ОЛ в ремиссии
(диспансеризация детей с ОЛ, проводимая по месту жительства)**

	Периоды ремиссии (мес)				
	1-6 мес	6-12 мес	12-24 мес	24-36 мес	Более 60 мес
Контрольный осмотр гематолога	1 раз в мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
ОАК	1 раз в 2 нед.	1 раз в 2 нед.	1 раз в мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.
Лейкоциты	1 раз в нед.	1 раз в нед.	1 раз в нед.	-	-
Биохимический анализ крови	1 раз в мес	1 раз в мес	1 раз в мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
ОАМ	1 раз в мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес	1 раз в год
УЗИ брюшной полости	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год	1 раз в год
ЭКГ	1 раз в мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес*	по показаниям
УЗИ сердца	1 раз в 3 мес	по показаниям	-	-	-
HBsAg и anti/HCV	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	по показаниям	
Невропатолог	1 раз в год		-	1 раз в год	1 раз в год
Кардиолог	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
Окулист	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
Психолог	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год	по показаниям	
эндокринолог	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	по показаниям
иммунный статус	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год	по показаниям	
ПЦР, ИФА на гепатиты	по показаниям				
Миелограмма	по показаниям				
Люмбальная пункция	по показаниям				
R-гр. органов грудной клетки	по показаниям				

Целью обеспечения преемственности и правильного этапного лечения при выписке ребенка из больницы в районную поликлинику должно направляться медицинское заключение с указанием формы заболевания, проведенного и рекомендуемого лечения, гематологических данных, отражающих динамику заболевания (гемограммы и миелограммы, полученные при поступлении в стационар и перед выпиской). Поликлиническое лечение детей, страдающих лейкозом, должно проводиться с применением всего необходимого объема лечебных мероприятий (цитостатические препараты, симптоматические средства) под постоянным контролем лечащего врача, заведующего отделением и врача-гематолога.

Со дня установления диагноза ОЛ ребенку необходимо оформить пособие по инвалидности. Областные департаменты здравоохранения должны обеспечивать право бесплатного проезда во всех видах транспорта больному и сопровождающему лицу до места стационарного лечения и наблюдения. Необходимо строгое соблюдение гарантированного права больных онкопатологией на бесплатное лечение с предоставлением в поликлинике по месту жительства бесплатного рецепта на дорогостоящие цитостатические препараты поддерживающей терапии

Вопросы охранительного режима являются одним из важнейших звеньев в организации амбулаторного лечения и диспансеризации детей, больных лейкозом. Им противопоказаны инсоляция, УФЧ-терапия, горячие ванны и другие тепловые, физиопроцедуры.

Таким детям противопоказано применение с лечебной целью лекарственных средств, обладающих побочным действием на кроветворение, свертывающую систему крови (нестероидные противовоспалительные препараты, антикоагулянты, биостимуляторы); физические, умственные переутомления. Профилактические прививки этому контингенту детей следует проводить только 6 месяцев спустя после полной отмены цитостатической терапии, так как в условиях вторичного иммунодефицитного состояния способность к формированию достаточно выраженного иммунного ответа ослаблена.

Забота об эмоциональном состоянии больного ребенка входит в круг лечебных мероприятий. Ребенок, больной лейкозом, не должен догадываться о характере заболевания. В детских садах, в школе дети, больные лейкозом, должны быть окружены особым вниманием и заботой воспитателей, учителей, сверстников. Однако, широкая известность о характере заболевания у того или иного ребенка нежелательна, поскольку это создает нездоровую атмосферу вокруг ребенка и мешает ему чувствовать себя полноценным участником окружающей жизни.

В декретированные сроки (раз в квартал) дети с ОЛ обследуются в дневном стационаре при высокоспециализированном медицинском учреждении.

Организация оказания медицинской помощи

Первичная медико-санитарная помощь включает в себя мероприятия по профилактике, диагностике, лечению заболеваний крови, кроветворных органов, злокачественных новообразований лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, медицинской реабилитации и формированию здорового образа жизни. При подозрении у пациента ОМЛ врач -педиатр участковый, врач общей практики (семейный врач) или иные врачи-специалисты в сроки, установленные законодательством, направляют пациента на консультацию в медицинскую организацию (гематологический кабинет, клинику -диагностическое отделение гематологии) для оказания первичной специализированной медико -санитарной помощи, в которой проводятся основные диагностические мероприятия с целью уточнения и верификации диагноза, в том числе, с использованием специализированных манипуляций (пункция костного мозга, трепанобиопсия костного мозга).

В случае невозможности проведения диагностических исследований пациент направляется в иную медицинскую организацию, которая оказывает профильную медицинскую помощь пациентам с гематологическим и заболеваниями для установления диагноза и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами -гематологами и иными врачами-специалистами в условиях стационара круглосуточного пребывания и включает в себя профилактику, диагностику, лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию, которая оказывается медицинскими организациями, имеющими необходимую материально-техническую базу, наличие высококвалифицированных специалистов и лицензию на осуществление медицинской деятельности.

На данном уровне оказания медицинской помощи пациентам с ОМЛ, тактика обследования и лечения, а также определение целесообразности госпитализации устанавливается врачами-гематологами с привлечением, в случае необходимости иных врачей-специалистов. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается всеми участниками и вносится в медицинскую документацию пациента.

При выявлении или подозрении на ОМЛ в ходе оказания скорой медицинской помощи пациента направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь

пациентам с гематологическими/онкологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Показания для госпитализации в стационар (планово):

- Первично при подозрении на злокачественное заболевание крови для проведения диагностического этапа
- Необходимость проведения очередного этапа терапии (кроме поддерживающей терапии).

Показания для госпитализации в стационар (экстренно):

- Первично при подозрении на злокачественное заболевание крови для проведения первичного лечения.
- Любое ухудшение состояния пациента, развитие осложнений, требующих проведения экстренной терапии в условиях стационара
- Подозрение на рецидив заболевания/развитие второй опухоли

Показания к выписке пациента из медицинской организации

- Окончание этапа терапии при условии отсутствия инфекционных и токсических осложнений, системных нарушений, требующих терапии в условиях стационара
- Окончание интенсивной терапии при сохранении клинико–гематологической ремиссии.
- В случае признания пациента инкурабельным, для дальнейшего оказания паллиативной медицинской помощи в медицинской организации по месту жительства.

Приложения

Методология разработки клинического протокола

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований
3	Клинические исследования, с применением мета-анализа
4	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
5	Несравнительные исследования, описание клинического случая

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций

УРР	
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Паллиативная помощь

Немедикаментозное лечение:

Режимы по тяжести состояния пациента:

- I – строгий постельный;
- II – постельный;
- III – палатный (полупостельный);
- IV – свободный (общий).

Диета: стол №11, стол №1Б, стол №5П (с исключением острых, жирных, жареных блюд, в то же время, высококалорийная диета с полуторным по сравнению с возрастными нормами количеством белков, витаминизированная, богатая минеральными веществами; при назначении глюкокортикоидов рацион обогащают продуктами, содержащими много солей калия и кальция).

Медикаментозное лечение:

Паллиативная помощь при анорексии/кахексии

- **При гастростазе и раннем насыщении** – прокинетики: **метоклопрамид** перорально, в/м или в/в (дозировка детям в возрасте от рождения до 12 лет по 0,1 мг/кг 2-3 раза в день; детям в возрасте старше 12 лет при массе тела до 60 кг по 5 мг*3 раза в день; детям в возрасте старше 12 лет при массе тела свыше 60 кг по 10 мг*3 раза в день).
- **При анорексии с прекахексией или кахексией** – **метилпреднизолон** 5-15 мг в сутки или **дексаметазон** 2-4 мг в сутки курсами по 5-7 дней перорально.

Энтеральное питание у «паллиативных больных».

Основная энергетическая потребность у детей зависит от возраста: 0-6 мес. 115 ккал/кг/сут, от 7-12 мес. 105 ккал/кг/сутки, от 1-3 года 100 ккал/кг/сутки, от 4-10 лет 85 ккал/кг/сутки, от 11-14 лет 60 ккал/кг/сутки для мальчиков и 48-50 ккал/кг/сутки для девочек, 15-18 лет 42 ккал/кг/сутки (для мальчиков), 38 ккал/кг/сутки (для девочек), «нормальная» потребность в белках 0,6-1,5 г/кг/сутки, потребность в жирах 2-4 г/кг/сутки (35-50% от общего калоража), потребность в углеводах 2-7 г/кг/сутки (40-60% от общего калоража). Расчет диеты проводит врач.

Факторы риска по развитию нарушения питания: неспособность принимать пищу в течение 4-7 дней и более; уменьшение массы тела на 5% за последний месяц и более 10% за последние полгода; анамнестические данные о недостаточном получении белка и калорий в течение длительного времени; псевдобульбарные и бульбарные расстройства; уменьшение мышечной массы, отеки и дряблость кожи. При невозможности обычного приема жидкой и/или твердой пищи использовать питье и/или питание через зонд или гастростому.

Паллиативная помощь при пролежнях, распадающихся наружных опухолях.

Причины: малоподвижность, катаболическая направленность обмена веществ, уязвимость кожи к мацерации и ранениям.

Профилактика пролежней:

- специальные матрасы;
- оборудование и приспособления (подъемники или специальные ремни) для перемещения лежачего больного;
- профилактика травмирования кожи (осторожно снимать одежду и пр.);

- устранение предрасполагающих факторов (уменьшение или отмена стероидов, оптимизация питания);
- профилактика болевого синдрома при перевязке;
- косметические приемлемые для ребенка повязки, документирование времени накладывания и снятия повязки.

При распадающихся зловонных злокачественных опухолях – местно для устранения запаха повязка с активированным углем, кало- и мочеприемники, метронидазол местно, мед и сахар местно; для помещения – освежители воздуха, ароматические масла.

Особенности паллиативного лечения:

Боль при смене повязки/пластыря – быстродействующие анальгетики (ненаркотические или наркотические), местные анестетики; боль присутствует все время – регулярный прием анальгетиков.

Алгоритм:

Шаг №1: профилактика пролежней и притёртостей;

Шаг №2: при покраснении/мацерации – мази с цинком или пленочные пластыри;

Шаг №3: при изъязвлении кожи – гидроколлоидные пластыри;

Шаг №4: при инфицировании – гидрогели/пасты, убрать пораженные или отмирающие ткани; при целлюлите или гнойной инфекции – пероральные антибиотики с определением чувствительности;

Шаг №5: при больших изъязвленных полостях – анальгетики ненаркотических групп или пенные повязки для заполнения;

Шаг №6: при зловонных распадающихся злокачественных опухолях – воздействовать на размер и внешний вид опухоли (иссечение краев, удаление путем хирургического вмешательства, радиотерапия, химиотерапия); альгинаты либо пенные повязки с активированным углем; полностью окклюзионные повязки, метронидазол местно и внутрь или в/в.

Шаг №7: кровоточащая рана – раствор эпинефрина 1:1000 местно; радиотерапия; использовать неадгезирующие и смоченные в изотоническом растворе натрия хлорида повязки.

Паллиативная помощь при болевом синдроме

Принципы обезболивания – лечить причину, лежащую в основе, определить тип боли (ноцицептивная, нейропатическая), использовать фармакологические и нефармакологические методы обезболивания, принимать во внимание психосоциальный стресс у ребенка; регулярно оценивать в динамике статус боли и ответ на лечение.

Нефармакологические методы обезболивания:

отвлекающие методы (тепло, холод, прикосновение/массаж), чрескожная электрическая стимуляция нервов, иглоукалывание, вибрация, ароматерапия;

психологические методы (отвлечение внимания, психотехника наложения образа, релаксация, когнитивно-поведенческая терапия, музыкальная терапия, гипноз).

Фармакологические методы:

Анальгетики ненаркотические и наркотические:

Принципы использования: «через рот» - по возможности перорально, «по часам» - регулярно по графику до того, как заболит (с учетом периода действия препарата); «индивидуальный подход к ребенку» - обезболивание с учетом особенностей конкретного ребенка; «по восходящей» - от ненаркотических до наркотических анальгетиков, далее – повышение дозы опиата до обезболивания.

Анальгетики адъювантные в возрастных дозировках (дополнительно к ненаркотическим и наркотическим анальгетикам): кортикостероиды (дексаметазон, преднизолон) при сдавлении нервных корешков и спинного мозга; антидепрессанты (амитриптилин) при боли, связанной с повреждением нервов; антиэпилептические препараты (габапентин, карбамазепин – детям до 6 лет в экстренных случаях) при различных видах нейропатической боли; спазмолитики (гиосцин) при висцеральной боли, связанной с растяжением или коликами; мышечные релаксанты при дистонии/мышечных спазмах.

Алгоритм обезболивания в паллиативной помощи у детей с онкологической патологией:

Шаг №1: ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибупрофен, +/-адъювантные анальгетики;

Шаг №2: слабые наркотические анальгетики (трамадол) + ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибупрофен,) +/- адъювантные анальгетики;

Шаг №3. сильные наркотические анальгетики (морфин или фентанил) +/-ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибупрофен, +/- адъювантные анальгетики.

Ненаркотические анальгетики

- **Парацетамол** (ацетаминофен) внутрь, доза насыщения 20 мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по 10-15 мг/кг каждые 4-6 часов; ректально доза насыщения 30 мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по мг/кг каждые 4-6 часов; при печеночной и почечной недостаточности необходим снижение дозы и увеличение интервала до 8 часов. У детей в возрасте от 1 до 29 дней по 5-10 мг/кг каждые 6-8 часов; максимум 4 дозы в сутки; детям в возрасте от 30 дней до 3 мес. по 10 мг/кг каждые 4-6 часов, максимум 4 дозы в сутки. Детям в возрасте от 3-12 мес. и от 1-12 лет по 10-15 мг/кг каждые 4-6 часов, максимум 4 дозы в сутки, не более 1 г за один прием.
- **Ибупрофен** внутрь по 5-10 мг/кг каждые 6-8 часов; максимальная суточная доза 40 мг/кг.

Слабые наркотические анальгетики

- Трамадол внутрь детям в возрасте от 5-12 лет по 1-2 мг/кг каждые 4-6 часов (максимально стартовая доза по 50 мг*4 раза в сутки), увеличивать при необходимости до максимальной дозы по 3 мг/кг (или 100 мг) каждые 4 часа; детям в возрасте от 12-18 лет стартовая доза по 50 мг каждые 4-6 часов, увеличивать при необходимости до 400 мг в сутки.

Сильные наркотические анальгетики

- Морфин – после регистрации в РК: начальные средние терапевтические дозы внутрь в возрасте от 1-12 мес. по 0,08-0,2 мг/кг каждые 4 часа; в возрасте старше 12 мес. по 0,2-0,4 мг/кг через рот каждые 4 часа (может быть назначен каждые 6-8 часов у новорожденных или при почечной/печеночной недостаточности); при переводе с перорального пути на другие – пользоваться правилами эквивалентных доз (доза морфина для п/к введения в 2 раза

меньше дозы, принимаемой через рот; доза морфина для в/в введения в 3 раза меньше дозы морфина, принимаемый через рот).

Морфин назначать «по часам», а не «по требованию»: морфин короткого действия – каждые 4-6 часов, морфин пролонгированного действия – каждые 8-12 часов.

Морфин короткого действия – после регистрации в РК: стартовые дозы: внутрь или ректально в возрасте от 1-3 мес. по 50 мкг/кг каждые 4 часа, в возрасте от 3-6 мес. по 100 мкг каждые 4 часа, в возрасте от 6 мес.-12 лет по 200 мкг/кг каждые 4 часа, в возрасте от 12-18 лет по 5-10 мг каждые 4 часа; подкожно болюсно или в/в струйно (в течении минимум 5 мин) в возрасте до 1 мес. по 25 мкг/кг каждые 6 часов, в возрасте от 1-6 мес. по 100 мкг/кг каждые 6 часов, в возрасте от 6 мес.-12 лет по 100 мкг/кг каждые 4 часа (максимально разовая стартовая доза 2,5 мг), детям в возрасте от 12-18 лет по 2,5-5 мг каждые 4 часа (максимально суточная доза 20 мг в сутки); продолжительная подкожная или в/в инфузия со скоростью: в возрасте до 1 мес. по 5 мкг/кг в час, в возрасте от 1-6 мес. по 10 мкг/кг в час, в возрасте от 6 мес.-18 лет по 20 мкг/кг в час (максимум 20 мг за 24 часа); Увеличение разовой и суточной дозы: вариант 1 – увеличить разовую дозу морфина для регулярного приема на 30-50% от предыдущей дозы; вариант 2 – суммировать все дозы морфина за последние 24 часа и разделить полученную сумму на 6, увеличить на это число каждую регулярную дозу, принимаемые каждые 4 часа, также необходимо увеличить дозу для купирования прорывной боли, так как увеличились регулярные дозы.

Морфин пролонгированного (длительного) действия (или медленно высвобождающийся морфин): суточная доза равна суточной дозе морфина быстрого действия через рот; разовая доза морфина пролонгированного действия равна половине его суточной дозы, для купирования прорывной боли использовать морфин быстрого действия. Расчет морфина для купирования прорывной боли: если при регулярном приеме боль появляется между дозами морфина, расписанными «по часам», назначить дозу морфина для купирования прорывной боли; доза для купирования прорывной боли составляет 50-100% от той разовой, которая применяется каждые 4 часа, или рассчитывается как 1/6 от общей суточной дозы морфина, принимаемой в данный момент; доза для купирования прорывной боли должна быть дана не ранее чем через 15-30 мин. от предыдущего приема препарата.

Отмена морфина: отмена приема препарата постепенно на 1/3 каждые 3 дня.

Фентанил: дозу фентанила увеличивать до достижения обезболивающего эффекта.

Фентанил короткого (быстрого) действия:

Стартовая разовая доза:

- трансмукозально в возрасте от 2-18 лет и с массой тела больше 10 кг по 15 мкг/кг (увеличивать при необходимости до максимальной дозы 400 мкг);
- интраназально в возрасте от 2-18 лет по 1-2 мкг/кг (максимально стартовая доза 50 мкг);
- в/в (медленно за 3-5 мин) в возрасте до 1 года по 1-2 мкг/кг каждые 2-4 часа; детям в возрасте после 1 года по 1-2 мкг/кг каждые 30-60 мин;
- в/в длительная инфузия в возрасте до 1 года – начать со стартовой дозы струйно в/в 1-2 мкг/кг (за 3-5 минут), затем поставить титровать со скоростью 0,5-1 мкг/кг в час; в возрасте после 1 года – начать стартовой дозы струйно 1-2 мкг/кг (за 3-5 минут), затем титровать со скоростью 1 мкг/кг в час.

Фентанил пролонгированного действия (в пластырях):

- «размер» (или доза) пластыря рассчитывается на основании эквивалентной суточной дозы перорального морфина: чтобы рассчитать дозу пластыря, нужно дозу морфина, получаемого через рот, разделить на 3;
- после наклеивания пластыря необходимо около 12-24 час, чтобы достичь обезболивания;
- после первого наклеивания пластыря в течение 12-24 час. продолжается введение анальгетиков (например морфин каждые 4 часа);
- доза фентанила увеличивается до достижения обезболивающего эффекта

Адьювантные анальгетики

- Амитриптилин внутрь в возрасте от 2 до 12 лет 0,2-0,5 мг/кг (максимум 25 мг) на ночь (при необходимости можно увеличить дозу до 1 мг/кг*2 раза в день), в возрасте от 12-18 лет 10-25 мг на ночь через рот (при необходимости можно увеличить до 75 мг максимум).
- Карбамазепин внутрь 5-20 мг/кг в сутки в 2-3 приема, увеличивать дозу постепенно, чтобы избежать побочных эффектов (детям до 6 лет в экстренных случаях).
- Габапентин внутрь, в возрасте от 2-12 лет: день 1 по 10 мг/кг однократно, день 2 по 10 мг/кг*2 раза в день, день 3 по 10 мг/кг*3 раза в день, поддерживающая доза по 10-20 мг/кг*3 раза в день; в возрасте 12-18 лет: день 1 по 300 мг*1 раз в день, день 2 по 300 мг*2 раза в день, день 3 по 300 мг*3 раза в день, максимальная доза по 800 мг*3 раза в день. Отмена проводится медленно в течение 7-14 дней, не используются у детей с психическими заболеваниями в анамнезе.
- Диазепам (перорально, трансбуккально, п/к, ректально) в возрасте от 1-6 лет по 1 мг в сутки за 2-3 приема; в возрасте 6-14 лет по 2-10 мг в сутки за 2-3 приема. Используется при ассоциированной с болью тревоге и страхах.
- Гиосцина бутилбромид в возрасте от 1 мес. до 2 лет – 0,5 мг/кг перорально каждые 8 часов; в возрасте 2-5 лет по 5 мг перорально каждые 8 часов, детям в возрасте 6-12 лет по 10 мг перорально каждые 8 часов.
- Преднизолон по 1-2мг/кг в день при умеренной нейропатической боли, боли в костях.
- Дексаметазон при сильной нейропатической боли.
- Кетамин: перорально или сублингвально детям в возрасте 1 мес.-12 лет стартовая доза 150 мкг/кг каждые 6-8 часов или «по требованию», при неэффективности постепенно увеличивать разовую дозу (максимум 50 мг); п/к или в/в длительная инфузия детям в возрасте старше 1 мес. – стартовая доза 40 мкг/кг в час, постепенно увеличивать до достижения обезболивания (максимально 100мкг/кг в час).

Боль в конце жизни (в терминальной стадии болезни):

При прогрессировании нарушения сознания, снижении способности принимать лекарства через рот, отказе от пероральных анальгетиков – альтернативные пути обезболивания (трансбуккальный, ректальный, в/в, через назогастральный зонд, трансдермальные пластыри и подкожно), портативные шприцевые насосы для введения анальгетиков вместе с седативными и противорвотными подкожно; фентаниловый пластырь.

Паллиативная помощь при компрессии спинного мозга:

Причины: интрамедуллярные метастазы, интрадуральные метастазы, экстрадуральная компрессия (метастазы в тело позвонка, коллапс позвоночника, нарушение кровоснабжения).

Алгоритм паллиативного лечения:

Шаг №1: дексаметазон (в возрасте до 12 лет 1-2 мг/кг в сутки с постепенным снижением дозы до поддерживающей; в возрасте от 12-18 лет – 16 мг 4 раза в сутки с постепенным снижением дозы до поддерживающей).

Шаг №2: обезболивание смотреть пункт «Паллиативная помощь при болевом синдроме».

Паллиативная помощь при судорогах:

Алгоритм ведения судорог:

Шаг №1: правильная укладка ребенка, наблюдение в течении 5 мин.

Шаг №2: если судорожный приступ не прошел в течении 5 мин – введение диазепама ректально (раствор в микроклизме) или трансбуккально в дозе 0,5 мг/кг карбамазепин (детям до 6 лет в экстренных случаях). Для детей в возрасте до 5 лет начальная доза 20-60 мг/сут с повышением на 20-60 мг каждые два дня, с 5 лет начальная доза составляет 100 мг/сут, с последующим повышением на 100 мг в неделю. Поддерживающая доза составляет 10-20 мг/кг массы тела/сут за 2-3 приема. Для обеспечения точного дозирования, до 5 лет, необходимо использовать жидкие пероральные лекарственные формы карбамазепина (детям до 6 лет в экстренных случаях).

Шаг №3: если в течение 5 мин судорожный приступ не купировался – повторить шаг №2.

Шаг №4: если в течение 5 мин судорожный приступ не купировался – вызвать скорую помощь (если ребенок находится дома), диазепам п/к в дозе 0,5 мг/кг по показаниям.

Шаг №5: если судороги не купируются более 30 мин. – лечение эпилептического статуса в стационарных условиях.

Паллиативная помощь при судорогах в терминальной стадии болезни:

Алгоритм ведения судорог:

Шаг №1: **карбамазепин** – в возрасте до 5 лет начальная доза 20-60 мг/сут с повышением на 20-60 мг каждые два дня, с 5 лет начальная доза составляет 100 мг/сут, с последующим повышением на 100 мг в неделю. Поддерживающая доза для детей составляет 10-20 мг/кг массы тела/сут за 2-3 приема. Для обеспечения точного дозирования до 5 лет, необходимо использовать жидкие пероральные лекарственные формы карбамазепина (детям до 6 лет в экстренных случаях).

Шаг №2: **фенобарбитал** в/в возраст от 0-18 лет 20 мг/кг (максимум 1 г) однократно или в виде нагрузочной дозы, но не быстрее чем 1 мг/кг/мин; продолжительная в/в или подкожная инфузия возраст менее 1 мес. 2,5-5 мг/кг в сутки, в возрасте от 1 мес. до 18 лет 5-10 мг/кг в сутки (максимум 1 г).

Паллиативная помощь при тошноте/рвоте:

При необходимости назначение двух противорвотных препаратов – оценить их сочетаемость.

Для воздействия на симпатическую нервную систему:

- **Метоклопрамид** внутрь, в/м или в/в медленно или титровать, максимально суточная доза 500 мкг/кг; доза детям в возрасте до 1 мес. по 100 мкг/кг 3-4 раза в сутки (только внутрь или в/в), в возрасте с 1 мес.-1 года (масса тела до 10 кг) по 100 мкг/кг (максимум 1 мг разовая доза) 2 раза в сутки, в возрасте от 1-3 года (вес 10-14 кг) по 1 мг 2-3 раза в сутки; в возрасте от 3-5 лет (масса тела 15-19 кг) по 2 мг 2-3 раза в сутки, в возрасте от 5-9 лет (масса тела 20-29 кг) по 2,5 мг*3 раза в

день; детям в возрасте от 9-15 лет (масса тела 30-60 кг) по 5 мг*3 раза в день; детям 15-18 лет (вес больше 60 кг) по 10 мг*3 раза в день.

Для воздействия на хеморецепторную триггерную зону, продолговатый мозг, блуждающий нерв:

- **Ондансетрон** внутрь, в возрасте от 1-12 лет по 4мг 2-3 раза в день, в возрасте от 12-18 лет по 8 мг 2-3 раза в день, в/в титрование (более 20 мин) или в/в струйно (более 5 мин) в возрасте 1-12 лет по 5 мг/м² (максимальная разовая доза 8 мг) 2-3 раза в день, в возрасте 12-18 лет по 8 мг 2-3 раза в день, рекомендуется назначать вместе со слабительными (способствует возникновению запоров). В среднем при тошноте/рвоте доза в возрасте 1-18 лет составляет 0,1-0,15 мг/кг 2-3 раза в сутки.
- **Дексаметазон** внутрь или в/в короткими курсами, в возрасте менее 1 года по 250 мкг*3 раза в день, при неэффективности увеличивать до 1 мг*3 раза в день, в возрасте от 1-5 лет начальная доза по 1мг*3 раза в день, можно увеличивать до 2 мг*3 раза в день, в возрасте от 6-12 лет начальная доза по 2 мг*3 раза в день, можно увеличивать до 4 мг*3 раза в день, в возрасте старше 12 лет по 4 мг*3 раза в день

Для воздействия на хеморецепторную триггерную зону:

- **Галоперидол** внутрь, в возрасте от 12-18 лет по 1,5 мг на ночь, увеличивая при необходимости до 1,5 мг*2 раза в сутки (максимально по 5 мг*2 раза в сутки), продолженная подкожная или в/в инфузия в возрасте от 1 мес.-12 лет стартовая доза 25 мкг/кг/сутки (максимальная стартовая доза 1,5 мг/сутки), дозу можно увеличивать до максимальной 85 мкг/кг/сутки, в возрасте от 12-18 лет стартовая доза 1,5 мг/сутки, возможно увеличение до 5 мг/сутки.

Паллиативная помощь при кровотечении:

Особенности паллиативного ухода: разъяснительная и психологическая работа с родителями; темные полотенца и салфетки; при дёсенных кровотечениях – мягкая щетка для чистки зубов, антибактериальные средства для полоскания рта.

Особенности паллиативного лечения: профилактика кровотечений – у менструирующей девушки – оральные контрацептивы, при дисфункции печени с нарушением свертывания – препараты витамина К перорально, при низком уровне тромбоцитов – тромбоцитарные трансфузии.

Местное гемостатическое лечение: аппликация эпинефрина 1:1000 (смочить марлю и наложить на рану или кровоточащую слизистую оболочку); гемостатические покрытия (губки, поликапрон) использовать непосредственно на место кровотечения; системное гемостатическое лечение: этамзилат от 10-15 мг/кг/сут, кратность применения – 3 раза/сут в равных дозах. При наружном применении стерильный тампон, пропитанный этамзилатом (в форме раствора для инъекций) накладывают на рану.

- **Витамин К** – в возрасте от 1 мес. до 12 лет 300 мкг/кг/сутки, старше 12 лет 1 мг (внутри или парентерально).
- **Карбамазепин** – в возрасте до 5 лет начальная доза 20-60 мг/сут с повышением на 20-60 мг каждые два дня, с 5 лет начальная доза составляет 100 мг/сут, с последующим повышением на 100 мг в неделю. Поддерживающая доза составляет 10-20 мг/кг массы тела/сут за 2-3 приема. Для обеспечения точного дозирования до 5 лет, необходимо использовать жидкие пероральные лекарственные формы карбамазепина (детям до 6 лет в экстренных случаях).

Дальнейшее ведение – по улучшению состояния пациенты выписываются домой, под наблюдение педиатра, врача общей практики. В местах, где доступна мобильная паллиативная бригада, осмотр больного на дому по обращаемости.

Индикаторы эффективности – купирование болевого синдрома, рвоты, судорог, кровотечения.

Информация для родителей

Острый миелоидный лейкоз называется также острым миелобластным лейкозом и острым нелимфобластным лейкозом. ОМЛ развивается, когда возникает дефект ДНК в незрелых клетках костного мозга. Точная причина ОМЛ неизвестна. ОМЛ проявляются в любом возрасте и являются наиболее частой формой ОЛ у взрослых. ОМЛ вызывают неконтролируемый рост бластных, т. е. незрелых клеток крови и костного мозга, которые не могут нормально функционировать. Пациенты с ОМЛ имеют пониженное количество зрелых здоровых клеток крови всех типов: эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов. В зависимости от типа клеток, на которые болезнь главным образом воздействует, ОМЛ делятся на несколько видов. Точный диагноз устанавливают после исследования образцов крови и костного мозга. Выбор лечения при ОМЛ зависит от разновидности болезни и других факторов, таких как наличие и тип хромосомных нарушений. Симптомы ОМЛ также зависят от разновидности болезни. У пациентов с пониженным содержанием эритроцитов проявляются классические симптомы анемии: быстрая утомляемость, одышка, бледный цвет лица. У пациентов с низким содержанием тромбоцитов могут возникать длительные кровотечения и образовываться синяки.

Пациенты с ОМЛ почти всегда получают ХТ, которая начинается сразу после установления диагноза. Цель такого лечения, называемого индукционной терапией, добиться ремиссии и восстановить нормальное кроветворение. Ремиссия ОЛ – нивелирование патологических проявлений процесса под воздействием противолейкозной терапии. ХТ очень интенсивна и влияет не только на злокачественные, но и на здоровые клетки крови, в результате чего пациенты, получающие индукционную терапию, могут страдать от различных побочных эффектов, таких как тошнота, слабость, повышенная чувствительность к инфекциям. У большинства пациентов в течение нескольких недель после индукционной терапии восстанавливается нормальное кроветворение и констатируется ремиссия ОМЛ. В этот момент принимается решение о применении того или иного метода дальнейшего лечения. Это может быть продолжение ХТ в целях консолидации (закрепления) ремиссии, направленное на более полное уничтожение лейкозных клеток, и поддерживающая терапия.

Другой метод лечения – проведение алло-ТКМ. В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток (незрелые клетки – предшественницы кроветворения, из которых впоследствии развиваются 3 типа клеток крови: лейкоциты, эритроциты и тромбоциты) в настоящее время используют костный мозг, пуповинную кровь или периферическую кровь донора. Какой бы источник не использовался, стволовые клетки вводятся в/в в организм пациента после проведения высокодозной ХТ или лучевой терапии, призванной полностью уничтожить лейкозные клетки пациента. Предтрансплантационная ХТ уничтожает также иммунную систему пациента, которую вводимые клетки донора должны восстановить.

Аллогенная трансплантация требует наличия родственного или неродственного донора, гистосовместимого с пациентом по системе HLA. В качестве родственного донора обычно выступает родной брат или сестра. Независимо от того, родственный или неродственный донор найден, процедура трансплантации одна и та же: производится забор гемопоэтических стволовых клеток донора, которые затем в/в вводятся пациенту.

Список литературы

1. Протокол лечения AML-BFM 2019.
2. The EBMT Handbook. 5 Edition. 2008.
3. Manual of pediatric hematology and oncology. Philip Lanzkowsky and andere. 5 edition. 2011.
4. National Palliative Care Guidelines 2013.
5. Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32 (Suppl) S30-S33.
6. Kaatsch P, Spix C: German Childhood Cancer Registry - Jahresbericht / Annual Report 2013/14 (1980-2013). Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz 2014 [URI: <http://www.kinderkrebsregister.de/dkk/veroeffentlichungen/jahresbericht/jahresbericht-201314.html>].
7. Niewerth D, Creutzig U, Bierings MB, Kaspers GJ: A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute leukemia. *Blood* 2010.
8. 2010 by American Society of Clinical Oncology 0732-183 X / 10/2815-2584/\$20.00 DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4857.
9. EUROpean Ewing tumour Working Initiative of National Groups, Ewing Tumour Studies 1999, EE 99, Version 3a, 14th September 2010 <http://www.kinderkrebsregister.de/dkk/veroeffentlichungen/jahresbericht/jahresbericht-201314.html>].
10. Reiter A: Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents. *Klinische Padiatrie* 2013, 225(S 01):S87-S93 [PMID: 23700066].
11. Integrated management of adolescent and adult illness interim guidelines for first level facility health workers. WHO.
12. Elting LS, Lu C, Escalante CP et al. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 2008; 26: 606–611.
13. Cuidelines for the adminis parenteral nutritrion Canada 2010.
14. Simon C., Daniel R. Metagenomic analyses: past and future trends // *Appl Environ Microbiol.* 2011, Feb; 77 (4): 1153–1161.
15. Tooley KL, Howarth GS, Butler RN. Mucositis and non-invasive markers of small intestinal function. *Cancer Biol Ther* 2009; 8: 753–758.
16. Support Care Cancer. 2011 Mar;19 Suppl 1:S37-42. doi: 10.1007/s00520-010-0994-7. Epub 2010 Sep 9. Antiemetics in children receiving chemotherapy. MASCC/ESMO guideline update 2009.
17. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update.//American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2015 Oct 1;33(28):3199-212. [98 references] PubMed.
18. Effect of albumin on diuretic response to furosemide in patients with hypoalbuminemia /Dounngern T1, Huckleberry Y, Bloom JW, Erstad B. //m *J Crit Care.* 2012 Jul;21(4):280-6. doi: 10.4037/ajcc2012999.
19. Tumor lysis syndrome: Prevention and treatment//uptodate.com.
20. Guidelines for the Administration of Enteral and Parenteral Nutrition in Paediatrics. Canada.Third Edition, June 2007.
21. Pediatric Fluid and Electrolyte Management/NHS. Pediatric clinical guidelines. Emergency. 2008.
22. Clinical practise guiedelines. Treatment for acute hyperkaliemia in adults//UK renal association. 2012.
23. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN.NGC 2014.

ЎЗБЕКИСТОН RESPUBLIKASI SOĞLIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
ИННОВАЦИОН СОĞЛИҚНИ САҚЛАШ МИЛЛИЙ ПАЛАТАСИ
БОЛАЛАР ГЕМАТОЛОГИЯ, ОНКОЛОГИЯ ВА КЛИНИК ИММУНОЛОГИЯ МАРКАЗИ



Лимфобласт ва миелоид лейкозлар бўйича ташхислаш ва даволаш стандартлари

Ишчи гуруҳ раҳбари:

Абдихакимов А.Н. Болалар гематология, онкология ва клиник иммунология маркази директори, т.ф.д., профессор

Ишчи гуруҳ таркиби:

Ибрагимова С.З.	Болалар гематология, онкология ва клиник иммунология маркази бош шифокори, т.ф.н.
Бабаханова Н.Н.	шифокор-гематолог, Болалар гематология, онкология ва клиник иммунология маркази 1-бўлими раҳбари
Арипова Н.Б.	шифокор-гематолог, Болалар гематология, онкология ва клиник иммунология маркази 2-бўлими раҳбари
Нигматов Х.К.	шифокор-гематолог, Болалар гематология, онкология ва клиник иммунология маркази 3-бўлими раҳбари
Исматова Г.Н.	шифокор-гематолог, Болалар гематология, онкология ва клиник иммунология маркази консултатив-диагностик бўлими раҳбари

Методологик ёрдам:

Ядгарова К.Т., т.ф.н.	Инновацион соғлиқни сақлаш миллий палатаси Клиник протоколлар ва стандартларни ишлаб чиқиш ва тадбиқ этиш бошқармаси бошлиғи
Усмонов С.К.	Инновацион соғлиқни сақлаш миллий палатаси Клиник протоколлар ва стандартларни ишлаб чиқиш ва тадбиқ этиш бошқармаси бошлиғи ўринбосари

Ўткир нодифференциал лейкозлар ва лимфобластлардан ташқари бошқа ўткир лейкозлар бўйича тиббий ёрдам кўрсатиш стандарти

МКБ-10 бўйича кодланиши: С 92.0, С 92.4, С 92.5, С 93.0, С 94.0, С 95.0

Диагностик ва даволаш тиббий тадбирлар

Диагностик тадбирлар	Тиббий хизматлар номи	Тиббий ёрдам кўрсатиш даражаси бўйича						Текширувлар сони	Даволаш муддати	
		ОШП	ОП	КТМП	ТТБ/ШТБ	ВИЛ. МАРКАЗИ	РЕСП. МАРКАЗИ			
Мутахассис шифокор маслаҳати	1. Отоларинголог		+	+	+	+	+	1	28-30 кун	
	2. Офтальмолог		+	+	+	+	+	1		
	3. Стоматолог		+	+	+	+	+	1		
	4. Невропатолог		+	+	+	+	+	1		
	5. Кардиолог		+	+	+	+	+	1		
	6. Гинеколог									
	7. Эндокринолог					+	+	1		
	8. Психотерапевт		Заруратга кўра							
	9. Реаниматолог				+	+	+			
	10. Фтизиатр		Заруратга кўра							
	11. Оилавий шифокор	+	+	+	+	+	+	2		
	12. Гематолог			+	+	+	+	2		
	13. Онколог			+	+	+	+	2		
Изоҳ										
Лаборатор текширув усуллари	1. Қоннинг клиник таҳлили		+	+	+	+	+	2		
	2. Суяк кўмиги цитологик текшируви					+	+	1		
	3. Цитокимёвий текширув					+	+	1		
	4. Иммунофенотип текшируви						+	1		
	5. Цитогенетик текширув						+	1		
	6. Қоннинг биокимёвий таҳлили			+	+	+	+	2		
	7. Умумий оқсил			+	+	+	+	2		

	8. Билирубин фракциялари билан			+	+	+	+	2	
	9. АлТ			+	+	+	+	2	
	10. АсТ			+	+	+	+	2	
	11. Мочевина				+	+	+	2	
	12. Креатинин				+	+	+	2	
	13. Қолдиқ азот				+	+	+	2	
	14. ЛДГ					+	+	1	
	15. Электrolитлар					+	+	1	
	16. Сийдикнинг умумий таҳлили		+	+	+	+	+	2	
	17. Қоннинг бактериологик экмаси					+	+	1	
	18. Томоқнинг бактериологик экмаси					+	+	1	
	19. Қон гуруҳи ва резус-омил				+	+	+	1	
	20. Гепатит В, С				+	+	+	1	
	21. ОИТС				+	+	+	1	
	22. Иммуни статусни текшириш					+	+	1	
	23. Цитомегаловирусга текшириш					+	+	1	
	24. Оқсилни PML/RARга текшириш						+	1	
25. Кенгайтирилган коагулограмма					+	+	1		
26. Нечипоренко бўйича сийдик таҳлили				+	+	+	1		
27. Қондаги глюкоза миқдори						+	1		
Изоҳ									
Инструментал текширув усуллари	1. ЭКГ				+	+	+	1	
	2. УТТ бўйрак, жигар, қора талоқ			+	+	+	+	1	

	3. Эхо-КГ				+	+	+	1	
	4. Рентгенография			+	+	+	+	1	
	5. Кўкрак қафаси аъзолари КТ					+	+	1	
	6. Қорин бўшлиғи аъзолари КТ					+	+	1	
	7. Бош мия МРТ					+	+	1	
	8. Бош мия КТ					+	+	1	

Изоҳ

Даво	Дори-воситанинг (халқаро патентланмаган) номи	Тиббий ёрдам кўрсатиш даражаси бўйича						Текши- рувлар сони	Даволаш муддати
		ОШП	ОП	КТМП	ТТБ/ ШТБ	ВИЛ. МАРКАЗИ	РЕСП. МАРКАЗИ		
Консерватив									
Дори-воситанинг АТХ-таснифи бўйича коди									
L01BC01	Цитабарин					+	+		28-30 кун
L01DB06	Идарубицин					+	+		
L01CB01	Этопозид (VP-16)					+	+		
L01DB07	Митоксантрон					+	+		
B05BA03	Глюкоза 5%		+	+	+	+	+		
B05BB01	Натрия хлорид 0,9%		+	+	+	+	+		
B05CB04	Натрия гидрокарбонат 7,5%				+	+	+		
B05XA01	Калия хлорид		+	+	+	+	+		
C03CA01	Фуросемид		+	+	+	+	+		
M04AA01	Аллопуринол				+	+	+		
A04AA01	Ондансетрон			+	+	+	+		
A04AA02	Гранисетрон				+	+	+		
A04AA03	Трописетрон					+	+		

Ўткир лимфобласт лейкозлар бўйича тиббий ёрдам кўрсатиш стандарти

МКБ-10 бўйича кодланиши:	C 91.0
--------------------------	--------

Диагностик ва даволаш тиббий тадбирлар

Диагностик тадбирлар	Тиббий хизматлар номи	Тиббий ёрдам кўрсатиш даражаси бўйича						Текширувлар сони	Даволаш муддати
		ОШП	ОП	КТМП	ТТБ/ШТБ	ВИЛ. МАРКАЗИ	РЕСП. МАРКАЗИ		
Мутахассис шифокор маслаҳати	1. Отоларинголог			+	+	+	+	1	28-30 кун
	2. Офтальмолог			+	+	+	+	1	
	3. Стоматолог			+	+	+	+	1	
	4. Невропатолог			+	+	+	+	1	
	5. Кардиолог			+	+	+	+	1	
	6. Гинеколог					Заруратга кўра		1	
	7. Эндокринолог			+	+	+	+	1	
	8. Психотерапевт			Заруратга кўра					
	9. Реаниматолог				1	1	1	1	
	10. Фтизиатр			Заруратга кўра					
	11. Оилавий шифокор	+	+	+	+	+	+	2	
	12. Гематолог			+	+	+	+	2	
	13. Онколог			+	+	+	+	2	
Изоҳ									
Лаборатор текширув усуллари	1. Қоннинг клиник таҳлили		+	+	+	+	+	2	
	2. Суюқ кўмиги цитологик текшируви					+	+	1	
	3. Цитокимёвий текширув					+	+	1	
	4. Иммунофенотип текшируви						+	1	
	5. Цитогенетик текширув						+	1	
	6. Қоннинг биокимёвий таҳлили				+	+	+	2	

	7. Умумий оқсил				+	+	+	2	
	8. Билирубин фракциялари билан				+	+	+	2	
	9. АлТ				+	+	+	2	
	10. АсТ				+	+	+	2	
	11. Мочевина				+	+	+	1	
	12. Креатинин				+	+	+	1	
	13. Қолдиқ азот					+	+	1	
	14. ЛДГ					+	+	1	
	15. Электродитлар					+	+	1	
	16. Сийдикнинг умумий таҳлили		+	+	+	+	+	1	
	17. Қоннинг бактериологик экмаси					+	+	1	
	18. Томоқнинг бактериологик экмаси					+	+	1	
	19. Қон гуруҳи ва резус-омил				+	+	+	1	
	20. Гепатит В, С				+	+	+	1	
	21. ОИТС				+	+	+	1	
	22. Иммуни статусни текшириш						+	1	
	23. Цитомегаловирусга текшириш					+	+	1	
	24. Оқсилни PML/RARга текшириш						+	1	
	25. Кенгайтирилган коагулограмма					+	+	1	
	26. Нечипоренко бўйича сийдик таҳлили				+	+	+	1	
	27. Қондаги глюкоза миқдори					+	+	1	
Изоҳ									
	1. ЭКГ			+		+	+	1	

Инструментал текширув усуллари	2. УТТ буйрак, жигар, қора талоқ			+	+	+	+	1	
	3. Эхо-КГ				+	+	+	1	
	4. Рентгенография			+		+	+	1	
	5. Кўкрак қафаси аъзолари КТ					+	+	1	
	6. Қорин бўшлиғи аъзолари КТ					+	+	1	
	7. Бош мия МРТ					+	+	1	
	8. Бош мия КТ					+	+	1	

Изоҳ

Даво	Дори-воситанинг (халқаро патентланмаган) номи	Тиббий ёрдам кўрсатиш даражаси бўйича						Текширувлар сони	Даволаш муддати
		ОШП	ОП	КТМП	ТТБ/ШТБ	ВИЛ. МАРКАЗИ	РЕСП. МАРКАЗИ		
Н02АВ06	Преднизолон				+	+	+		28-30 кун
Л01СА02	Винкристин					+	+		
Л01ДВ02	Даунорубицин					+	+		
Л01ХХ02	L-аспарагиназа					+	+		
Л01ВА01	Метотрексат					+	+		
Л01АА01	Циклофосфамид					+	+		
Л01ВС01	Цитозин-арабинозид					+	+		
Л01ВВ02	6-меркаптопурин					+	+		
Н02АВ02	Дексаметазон				+	+	+		
Л01ДВ01	Адриамицин					+	+		
Л01ВВ03	Тиогуанин					+	+		

Сурункали миелолейкоз бўйича тиббий ёрдам кўрсатиш стандарти

МКБ-10 бўйича кодланиши:

C 92.1

Диагностик ва даволаш тиббий тадбирлар

Диагностик тадбирлар	Тиббий хизматлар номи	Тиббий ёрдам кўрсатиш даражаси бўйича						Текширувлар сони	Даволаш муддати
		ОШП	ОП	КТМП	ТТБ/ШТБ	ВИЛ. МАРКАЗИ	РЕСП. МАРКАЗИ		
Мутахассис шифокор маслаҳати	1. Отоларинголог			+	+	+	+	1	28-30 кун
	2. Офтальмолог			+	+	+	+	1	
	3. Стоматолог			+	+	+	+	1	
	4. Невропатолог			+	+	+	+	1	
	5. Кардиолог			+	+	+	+	1	
	6. Гинеколог					Заруратга кўра		1	
	7. Эндокринолог			+	+	+	+	1	
	8. Психотерапевт			Заруратга кўра					
	9. Реаниматолог					+	+	1	
	10. Фтизиатр			Заруратга кўра					
	11. Оилавий шифокор	+	+	+	+	+	+	2	
	12. Гематолог			+	+	+	+	2	
	13. Онколог			+	+	+	+	1	
Изоҳ									
Лаборатор текширув усуллари	1. Қоннинг клиник таҳлили		+	+	+	+	+	2	
	2. Суяк кўмиги цитологик текшируви					+	+	1	
	3. Цитокимёвий текширув					+	+	1	
	4. Иммунофенотип текшируви						+	1	
	5. Цитогенетик текширув						+	1	
	6. Қоннинг биокимёвий таҳлили			+	+	+	+	2	
	7. Умумий оқсил			+	+	+	+	2	

8. Билирубин фракциялари билан			+	+	+	+	2	
9. АлТ			+	+	+	+	2	
10. АсТ			+	+	+	+	2	
11. Мочевина				+	+	+	1	
12. Креатинин				+	+	+	1	
13. Қолдиқ азот				+	+	+	1	
14. ЛДГ					+	+	1	
15. Электrolитлар					+	+	1	
16. Сийдикнинг умумий таҳлили		+	+	+	+	+	1	
17. Қоннинг бактериологик экмаси					+	+	1	
18. Томоқнинг бактериологик экмаси					+	+	1	
19. Қон гуруҳи ва резус-омил			+	+	+	+	1	
20. Гепатит В, С			+	+	+	+	1	
21. ОИТС			+	+	+	+	1	
22. Иммуn статусни текшириш						+	1	
23. Цитомегаловирусга текшириш					+	+	1	
24. Оқсилни PML/RARга текшириш						+	1	
25. Кенгайтирилган коагулограмма					+	+	1	
26. Нечипоренко бўйича сийдик таҳлили				+	+	+	1	
27. Қондаги глюкоза миқдори				+	+	+	1	
28. Ишқорий фосфотаза					+	+	1	
29. Тимол синамаси					+	+	1	
30. Суяк кўмиги кардиологик текшируви						+	1	

	31. Қонда ёки суяк кўмигида bcr-abl аниқлаш							+	1	
Изоҳ										
Инструментал текширув усуллари	1. ЭКГ					+	+	+	1	
	2. УТТ буйрак, жигар, қора талоқ		+	+	+	+	+	+	1	
	3. Эхо-КГ					+	+	+	1	
	4. Рентгенография			+			+	+	1	
	5. Кўкрак қафаси аъзолари КТ						+	+	1	
	6. Қорин бўшлиғи аъзолари КТ						+	+	1	
	7. Бош мия МРТ						+	+	1	
	8. Бош мия КТ						+	+	1	
	9. ЭФГДС						+	+	1	
	10. Миелограмма						+	+	1	
	11. Трепанобиопсия								+	1
Изоҳ										
Даво	Дори-воситанинг (халқаро патентланмаган) номи	Тиббий ёрдам кўрсатиш даражаси бўйича						Текши- рувлар сони	Даволаш муддати	
Консерватив		ОШП	ОП	КТМП	ТТБ/ ШТБ	ВИЛ. МАРКАЗИ	РЕСП. МАРКАЗИ			
Дори-воситанинг АТХ-таснифи бўйича коди										
L01EA01		Иматиниб					+			+
L01XX05	Гидроксикарбамид					+	+		28-30 кун	
M04AA01	Аллопуринол					+	+			