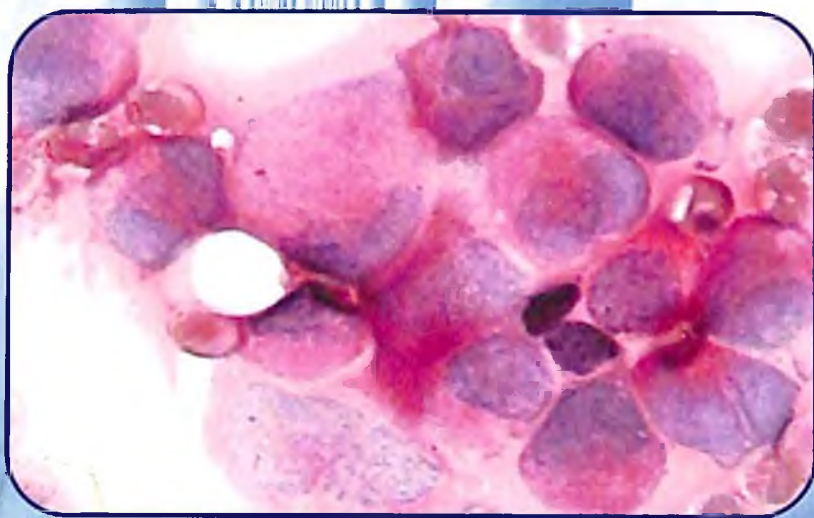


ФАРМОНҚУЛОВ Х. Қ

**ЛЕЙКОЗЛАР
ва
ЛИМФОМАЛАР**



Тошкент 2012

616.15
Л 422

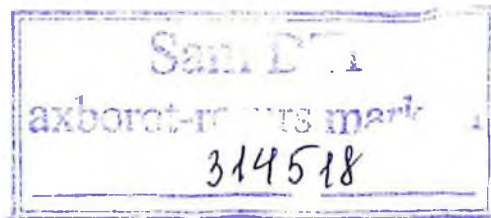
ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ

ТИББИЙ ТАЪЛИМНИ РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ
ИНСТИТУТИ

ЛЕЙКОЗЛАР ва ЛИМФОМАЛАР

(амалий қўлланма)



Тошкент-2012

Лейкозлар ва лимфомалар пайдо бўлиши, клиник ривожланиши, диагностикаси ва даволашларида охириги ўн йилликларда катта ютуқларга эришилди. Замонавий молекуляр-биологик текшириш усуллари амалиётга интенсив жорий қилинди. Протоонкогенлар, ген-супрессорлар, опоптоз тизимларидаги ўзгаришлар ўрганилди. Хужайралар цитогенетик текширишларида катта янгиликлар топилди. Иммуногематологиядаги ютуқлар лимфомаларни ўрганишда катта янгиликлар берди. Бу ўзгаришлар натижасида даволаш принциплари тубдан ўзгарилди. Лейкозлар ва лимфомалар даволанишида йилдан-йилга яхши натижаларга эришилмоқда. Амалий қўлланмада лейкозлар ва лимфомаларга оид ушбу янгиликлар курсантларга, соҳага оид клиник ординаторлар ва магистрантларга, гематологларга, терапевтларга мўлжалланган ҳолда келтирилган.

Тузувчи Фармонкулов Х. Қ – ТВМОИ гематология ва трансфузиология кафедраси профессори, т.ф.д.

Тақризчилар: Қаюмов У.К. - ТВМОИ ички касалликлар ва телемедицина кафедраси мудир, тиббиёт фанлари доктори, профессор.

Маҳмудова А.Д. - ЎзР ССВ гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институтининг илмий ишлар бўйича директор ўринбосари, гемостаз патологияси ва гемодепрессия клиникаси раҳбари, т.ф.н.

Амалий қўлланма институтининг Марказий Ушбу қўлланма малакасини ошириш институтида қўрилди.

«10» «05» 2011 йил Миллий комиссия № 31



[Handwritten signature]

Амалий қўлланма институтининг Илмий Кенгаши Шунингдек малакасини ошириш институтида қўрилган.

«15» «05» 2011 йил Миллий комиссия № 184



[Handwritten signature]

Қисқартирилган сўзлар

ЎХ – ўзак хужайра	БОЭ-Э – бурстообразующая
НК – натурал киллер	единица эритроидная (эритроидлар
ИЛ – интерлейкин	бурстини “тўпламини” ҳосил
ГЎХ – гемопозитик ўзак хужайра	килувчи бирлик
ЭЎХ – эмбрионал ўзак хужайра	HLA – human leukocyte antigen
СД - фарқловчи антиген	(нисон лимфоцит антигени)
(дифференцировочный кластер)	Ig –иммуноглобулин
РЭС – ретикулоэндотелиал система	ЛДГ – лактатдегидрогеназа
КСФ – колония стимулловчи фактор	ПХТ – полихимиотерапия
ДХ – дендрит хужайра	СКТ – суяк кўмиги
ФНО – фактор некроза опухоли (ўсма	трансплантацияси
некрози фактори)	ХТ – химиотерапия
Г-КСФ - гранулоцитлар колониясини	ДВС-синдром – синдром
стимулловчи фактор	диссеминированного
М-КСФ - моноцитлар колониясини	внутрисосудистого свертывания
стимулловчи фактор	крови (томир ичи таркок кон ивши
ГМ-КСФ – гранулоцит, моноцитлар	синдроми)
колониясини стимулловчи фактор	ГА – гемолитик анемия
ГЭММ-КСФ - гранулоцит,	ЯМП – янги музлатилган плазма
эритроцит, моноцит,	ПЭГ – полиэтиленгликол
мегакариоцитлар колониясини	МНС – марказий нерв система
стимулловчи фактор	АТРА (АТРА) - тўлик
ЎЛ – ўткир лейкоз	транскретинид кислотаси
ЎЛЛ – ўткир лимобласт лейкоз	ЯЯМ – ярим яшаш муддати
ЎНЛЛ – ўткир нолимфобласт лейкоз	АТФ – аденозин три фосфор
ЎМЛ – ўткир миелобласт лейкоз	кислота
ЎПЛ – ўткир промиелоцитар лейкоз	ЎБЕ – ўткир буйрак етишмовчилиги
МСН - бир эритроцитдаги	АСТ – аспартатаминотрансфераза
гемоглобин микдори	АЛТ – аланинаминотрансфераза
МСНС - эритроцитдаги гемоглобин	АЧТВ – активированное частичное
концентрацияси	тромбопластиновое время (парциал
ЖССТ – жаҳон соғликни сақлаш	тромбопластин вақтиннинг
ташкilotи	активлиги)
ФАБ (ФАВ) – Франция, Америка,	СК – суяк кўмиги
Великобритания	6-МП – 6-меркаптопурин
ЎММНЛ – ўткир миеломонобласт	Ц – циклофосфан
лейкоз	ЭКГ – электрокардиография
ЎМНЛ – ўткир монобласт лейкоз	ЭХО КГ эхо кардиография

<p>ЎЭЛ – ўткир эритролейкоз</p> <p>ЎМгшЛ - ўткир мегакариобласт лейкоз</p> <p>МДС – миелодиспластик синдром</p> <p>РАИБ – рефрактерная анемия с избытком бластов (ортикча бластли рефрактер камконлик)</p> <p>ЩИК реакция – шифф-йод кислота иштирокидаги реакция</p> <p>PAS реакция – шифф-йод кислота иштирокидаги реакция</p> <p>МП – миелопероксидаза</p> <p>НАЭ – нафтилацетатэстераза</p> <p>ХАЭ хлорацетатэстераза</p> <p>ННЭ – нордон носпецефик эстераза</p> <p>ДНК – дезоксирибонуклеин кислота</p> <p>РНК – рибонуклеин кислота</p> <p>ПЦР – полимеразная цепная реакция (полимераз занжирли реакция)</p> <p>ОТ-ПЦР – рангли микроскоп</p> <p>FISH – флюоресцентная in situ реакция (флюоресцентли in situ реакцияси)</p> <p>SKY – Multicolor spectral raryotyping (хромосома ўзгарилишини кўп ранг ёрдамида аникланадиган усул)</p> <p>НХЛ – ноходжкин лимфома</p> <p>ЛГМ – лимфогрануломатоз</p> <p>МКА – моноклонал антитело</p> <p>КОЭ-ГМ – колониеобразующая единица гранулоцитов, моноцитов (гранулоцит, моноцитлар колониясини ҳосил килувчи бирлик)</p> <p>КОЭ-ГЭММ - колониеобразующая единица гранулоцитов, эритроцитов, моноцитов, мегакариоцитов (гранулоцит, эритроцит, моноцит, мегакариоцитлар колониясини ҳосил килувчи бирлик)</p>	<p>РС – ретиноид синдром</p> <p>ПТИ – протромбин индекси</p> <p>КТ – компьютерная томография</p> <p>МРТ – магнит резонансли томография</p> <p>ЦК – цитостатик касаллик</p> <p>РТПХ - реакция трансплантанта против хозяина (трансплантантнинг ўз эгасига қарши реакцияси)</p> <p>СММЛ – сурункали миеломоноцитар лейкоз</p> <p>ИФН – интерферон</p> <p>СТИ – стандартное цитогенетическое исследование (стандарт цитогенетик текшириш)</p> <p>ТТК – темир танкислиги камконлиги</p> <p>СИМ – сурункали идиопатик миелофиброз</p> <p>ВМ – Вальденстрем макроглобулинемияси</p> <p>СХЛ – соч хужайрали лейкоз</p> <p>МК – миелом касаллиги</p> <p>ГЭС - гиперэозинофил синдроми</p> <p>УЗИ – ультразвуковое исследование (ультратовуш текшириш)</p> <p>ХЛ – Ходжкин лимфомаси</p> <p>ЭБВ – Эпштейн-Барр вируси</p> <p>БРШ – Березовский-Рид-Штернберг</p> <p>НТЛV – инсон Т хужайрали лейкоз чакирувчи вируси</p> <p>ПЭТ – позитрон-эмиссион томография</p> <p>МТХ – метатрексат</p> <p>MALT – ошқозон-ичак тизимидаги экстранодал лимфома</p> <p>БЛ – Беркитт лимфомаси</p> <p>МПИ – международный прогностический индекс (халқаро прогностик индекс)</p>
--	--

Сўзбоши

Гематология, жумладан онкогематология фани сўнгги ўн йилликларда шундай ютуқларга эришдики, улар асосида ушбу соҳалардаги кўпгина тасаввур ва амаллар тубдан янгиланди.

Қон тизимига алоқадор лейкоз ва лимфома ўсма касалликлари этиологияси, патогенези, даволаниши ва профилактикасида иммунологик, генетик, фармакологик омиллар ойдинлаштирилди ва уларнинг янги классификацияси яратилди.

Юкорида қайд этилган илгор ютуқларни камраб олган ва давлат тилида яратилган кўлланма ҳозирча бўлмаганлиги эътиборан муаллиф томонидан юкори талабчан ўқувчиларга ҳавола этилаётган ушбу рисола (кўлланма) алоҳида эътиборга молик бўлади деб ўйлайман.

**Тиббиёт фанлари доктори,
профессор, Россия тиббиёт
фанлари академияси академиги**

С.М. Баҳромов

Кириш

Ўтган асрнинг охирларидан бошлаб лейкозлар ва лимфомаларнинг пайдо бўлиш сабаблари, патогенези, диагностикаси ва даволаш натижаларида катта ижобий хулосалар олинди. Замонавий молекуляр-биологик текшириш усуллари лейкоз ва лимфомалардаги хужайра цитоморфологиясидаги ўзгаришларни янада кенг ўрганишга имкон яратди. Хужайралар геномасидаги протоонкогенларнинг ўзгарилиши оқибатида онкогенларга айланиши, шунингдек ўсма касалликлар ген-супрессорлар тизимидаги ўзгаришлар қайд этилди. Ўсма касалликлар генезида апоптоз тизимининг иштироки ўрганилди. Охириги йилларда цитогенетик текширишларда катта янгиликлар топилди, уларнинг ўсма касалликлар келиб чиқишидаги ахамияти ўрганилди. Бу ўрганишлар оқибатида касалликлар пайдо бўлишига, уларнинг прогнозига аниқлик киритилди. Цитокинларнинг лейкозлар ва лимфомалар келиб чиқишидаги ўрни таҳлил этилди. Иммуногематологиядаги ютуқлар лейкозларни, айниқса лимфомаларни ўрганишда жуда катта ютуқлар берди. Бу ўзгаришлар оқибатида сўнгги йилларда касалликлар янги классификацияси яратилди. Гемобластозларни даволаш шартлари тубдан ўзгарилди. Амалиётга юқори дозали ва интенсив полихимиотерапия даво усули жорий этилди, янги патогенетик даво препаратлари пайдо бўлди. Лейкозлар ва лимфомалар давосида йилдан-йилга яхши натижалар олинмоқда ва давомий ремиссиялар ва соғайишлар фонзи ошиб бормоқда.

Мақсад. Юқоридаги илмий янгиликлар ва уларнинг марказларда амалиётга кенг жорий этилиши сабабли давлат тилида амалиётдаги клиницистларни замонавий лейкоз ва лимфомалар тўғрисидаги тушунчани ҳозирги куннинг ютуқларига етказиш, ҳамда касалликлар диагностикаси ва давоси бўйича амалий кўникмаларни яратишдир.

Вазифалар. Лейкозлар ва лимфомаларнинг пайдо бўлиш сабаблари билан таништириш, охириги янгиликлар асосида яратилган клиник классификацияларни ўрганиш, касалликларнинг клиник кечишидаги назарий ва амалий янгиликларни эътиборга олган ҳолда врачларнинг кўникмаларини ошириш, уларни касалликлар тўғрисидаги замонавий цитоморфо-биологик, цитогенетик ва иммунофенотип диагностикаси билан таништириш ҳамда имкон даражасида амалиётда қўллаш лозимлигини ўргатиш,

шунингдек даволаш принциплари ва жаҳон гематологларининг катта тажрибалари асосида яратилган стандарт даво усуллари билан таништиришдир.

Ўқувчилар билим мукамаллигини ошириш мақсадида касалликлар замонавий диагностикасига ва даво тизимига алоҳида эътибор қаратилган. Кўникмаларнинг ижобийлигини таъминлаш учун лозим бўлган бобларда тушунчалар такрорланишлар билан келтирилган.

Амалий қўлланмани ўзлаштиришда қўтилладиган натижалар:

- Лейкозлар ва лимфомалар тўғрисида тўлиқ тушунча олинади.
- Лейкозлар ва лимфомаларда қўлланиладиган методологик тизим ўрганилади.
- Нисбатан кўп учрайдиган лейкозлар ва лимфомалар тўғрисидаги билим мукамаллаштирилади.
- Лейкозлар ва лимфомаларни чақирувчи сабаблар, касаллик ривожланиши, клиник кечиши, лаборатор диагностикаси ҳамда даволаш тизими ўрганилади.
- Замонавий лаборатор текширишларни тўғри ташкил этиш, текшириш усуллари ва уларнинг таҳлили ўрганилади.

Амалий қўлланма шифокорларнинг назарий ва амалий кўникмаларини тўлиқ қониктира олмаслиги мумкин. Шу туфайли муаллиф ўқувчиларнинг ҳамма таклиф ва мулохазаназларини бажонидил қабул қилади.

Қон ишлаб чиқариш

Ҳозирги кунда қон ишлаб чиқаришда 10га яқин турли хил функционал вазифаларни бажарадиган етилган хужайралар: эритроцитлар, тромбоцитлар, гранулоцитлар (нейтрофиллар, базофиллар, эозинофиллар), моноцитлар/макрофаглар, гуморал ва хужайра иммунитетлари – В ва Т лимфоцитлари ва натурал киллерлар (NK), денритлар фарқланади. Улардан ташқари эндотелиал хужайралар ҳам қон етилиш жараёнида иштирок этиши айтилади ва бу гемопозз тарихидаги гемангиобластга ўхшайди.

Суяк кўмигида 95%гача қон хужайраларининг етилиш жараёнидаги морфологик фарқланадиган хужайралари аниқланади ва бу хужайралар кўмигда эҳтиёжга кўра тезда ҳосил бўлади. Унгача бўлган, пролифератив босқичидаги хужайралар эса мавжуд антиген белгилари асосидагина фарқланади. Авваламбор, суяк кўмигида ҳамма хужайралар яратилишини бошлаб берадиган ва уларнинг илк бўлинишларида морфологик фарқланмайдиган хужайралар пайдо бўлади. Бу хужайраларни ўзак (бош) хужайра (ЎХ) деб аталади. ЎХлар ўз кўринишига ва тузилишига эгаллиги таъкидланади (1-3 расмлар). Бу хужайралар ҳамма қон хужайраларини яратишга қодир. Бир хужайра бўлинишидан ташкил топган хужайралар тўпламини колония ҳосил қилувчи бирлик деб аталади. ЎХ таркибида қон хужайраларининг бир турини (олигопотент) яратадиган ёки кўпгина турларини (полипотент) яратадиган ўзак хужайралари фарқланади.

ЎХлар ўлмайдиган ва доимо бўлиниш имкониятига эга хужайралардир. Ҳозиргача бу хужайрани тўла-тўқис аниқлаш усули яратилмаган. Лекин уларнинг узлуксиз бўлиниши, мультипотентлиги (ҳамма хужайраларни ярата олиши) аниқланган. Бу ЎХлар икки қисмдан иборат бўлади:

1. Биринчи узлуксиз бўлинади ва мультипотентлиги (полипотентлиги) сақланиб қолади.

2. Яна бири бўлинишини давом эттириб, етилган хужайраларгача етиб боради.

Суяк кўмигидаги ЎХ умумий хужайралардан 100 мартабадан ҳам кам аниқланади (4-расм). ЎХларнинг етилган хужайрага айланиши оралик таъсир этувчи (етилтирувчи, кўпайтирувчи) кўпгина факторларга боғлиқ. Демак ЎХларнинг бўлинадиган қисми бир хил эмас экан. Шуларнинг ичида энг илк ЎХлар қисми нисбатан кам. ЎХ кўпайиши ҳардоим табиий апоптоз (хужайралар

ўлиш жараёни) механизми билан биргаликда кечади. Бу механизм кўпайиш борасида пайдо бўлган аномал ҳужайраларни йўқотиб, фақат нормал кўринишдаги ҳужайраларни сақлаб, етилиради. Бу жараёнда ЎХлар кўпайиши ва етилишига таъсир этадиган қатор факторлар мавжуд:

Эритропоэзда бу эритропоэтин бўлиб, буйракда синтез қилинади.

Тромбоцитопоэзда эса тромбопоэтин - жигарда ва шунингдек қисман буйрак, талоқ ва суяк кўмигида ишлаб чиқарилади.

Эозинопоэз ва базофилопоэз интерлейкинлар таъсирида (ИЛ-5, ИЛ-3, ИЛ-4) бўлади.

Лимфоцитопоэз – бошқача бўлади. Уларнинг ҳосил бўлишида факторларгина эмас, шунингдек турли антигенларга ҳам боғлиқ. Илк умумий лимфод ЎХдан аввал В ва Т лимфоцит, шунингдек натурал киллер ва детрит ҳужайралар етилади. Булар ҳосил бўлишида организмдаги тимус ва суяк кўмигидаги ИЛ-2, 4, 6 ва 7-15лар иштирок этади ва уларнинг бўлинишини сақлаб қолади. Кейинги бўлиниши антиген таъсирига боғлиқ. Бу кўп қиррали бўлиниш даврини антигенларга жавоб берувчи иммун жавоб даври дейилади.

Гемопоэздаги бир-бири билан боғлиқ бўлган босқичлар ҳамда факторлар таъсиридан иборат бўлган кўп қиррали етилиш жараёни туфайли ҳужайралар етилади. Бу жараён тартибли, яъни ген назорати билан кечади. Бу жараёнда кўп сонли факторлар, цитокинлар, интерлейкинлар, оксиллар иштирок этади. Бу тизим интенсив ўрганилмоқда ва яқин йилларда тўлиқ аниқлик киритиш имкони пайдо бўлиши мумкин.

Япон олимлари томонидан 80-йилларда сичқонларда ўтказилган эксперимент текшириш бир илк ЎХдан ҳамма қон элементлари тикланиши тасдиқлаб берилган. Бу илк ЎХ узлуксиз бўлиниш ва ўзлигини сақлаш имкониятига эга. Эксперимент текширишлар қон ишлаб чиқариш жараёнида қон ишлаб чиқарувчи органларда турли хил қон элементи колониялари (қон ҳужайралари тўплами) ҳосил бўлишини, қон ҳужайраларини ишлаб чиқарувчи органларнинг турли жойидаги ишлаб чиқарилган қон элементлари колонияларида фарқлар борлигини кўрсатди. Ўтказилган эксперимент текширишлар ҳар бир гемопоетик ўзак ҳужайра (ГЎХ) суяк кўмигидаги 10^4 ҳужайралар сонига тўғри келишини кўрсатди. Ўтказилган текширишлар суяк кўмигидаги ГЎХлар турли хил

фаолиятдаги ЎХлар кўринишида бўлишлигини ҳам аниқлади. Уларнинг етилиш тизими, яъни пролиферацияси ва дифференциацияси турли хил бўлади. Бу эса ГЎХларнинг турли хил яшаш (кисқа ва узок) муддатини яратади.

ГЎХларнинг яна бир хусусияти уларнинг бўлиниши борасида мембрана ва цитоплазмасида ўзига хос антигенларнинг пайдо бўлишидир. Мс.: илк ўзак хужайрада CD34, c-kit ва Sca-1 антигенлари бўлади. ГЎХлар бегона моддаларни (махсус рангларни) мембрана орқали чиқариш фаолияти билан ҳам баҳоланади. ГЎХларни текшириш 2000га яқин генлар ва улар яратадиган фенотипларни текшириш борасида олиб борилди. Буларни таҳлил қилиш ГЎХлар босқичлари ва турларини фарқлаш имконини берди.

ГЎХ эмбрионда илк бор икки жойда: гонадада ва сарик қопчада пайдо бўлади. Кейинчалик ГЎХ жигарга ва суяк кўмигига кўчади. Маълум бир даврда чақалоқларда қон ишлаб чиқариш талоқ ва лимфатугунларда ҳам қузатилади. Кейинчалик қон ишлаб чиқаришда тимус иштирок эта бошлайди. Чақалоқдаги ГЎХларнинг кўчиши уларнинг периферик қонда етарли сақланишини таъминлайди. Бу ГЎХларнинг катталар периферик қонидаги ГЎХдан фарқи, уларнинг пролифератив активлиги юқоридир. Чақалоқнинг периферик қонидаги ГЎХларнинг етарли бўлиши туғилгунча сақланади. Шунинг учун чақалоқнинг қиндик қонида ГЎХ кўп бўлади, бу эса қиндик қонини олиб аутоўзак хужайраларини олиш ва сақлаш имкониятини яратади.

Катталарнинг периферик қонида ҳам ГЎХ мавжуд, уларнинг миқдори суяк кўмигидан 100 маротабалар кам бўлади. Шунингдек унинг пролифератив фаолияти ҳам камроқ. Шу сабабли катталарнинг периферик қонидан ГЎХни олиш ва уни ишлатиш, КСФ ёрдамида амалга оширилади. КСФ суяк кўмигидан ГЎХларни периферик қонга тушириб (периферик қонни улар билан бойитиб), уларни олиш имкониятини яратади. Талоқда, тимусда, лимфатугунларда ГЎХ бўлмайди.

Ишлаш фаолиятида бўлган ГЎХларнинг доимий пролиферацияси ва дифференцировкаси гемограмма тенглигини сақлаб туради. ГЎХнинг жойидан чиқиш, тарқалиш ва бўлиниш механизми ҳалигача номаълум. Бу жараёнда албатта хужайрани етилтирадиган муҳит, факторлар ва рецепторлар иштирок этади. Ҳозирги пайтда қон ишлаб чиқаришдаги муҳитнинг ҳам ЎХси

мавжудлиги айтилади. Бу ҳолат ўрганилмоқда, унинг ҳосил бўлишида ҳам ГЎХ ривожланишидек ўзига хос лигандлар, факторлар, рецепторлар мавжудлиги аниқланмоқда.

ГЎХ хужайранинг энг илк даври эмбрионал ўзак хужайра (ЭЎХ) ҳисобланади. У одатда бластоцит хужайралар таркибида бўлади. ЭЎХ тотипотент ЎХ бўлиб, улардан ҳамма тизим ЎХ лари пайдо бўлади. Мс.: ЭЎХни кўпайтириб инфаркт бўлган жойга ўтказилса, кардиомиоцитлар ҳосил бўлиши кузатилади. Шунингдек нерв, гепатоцит, тери, ўпка эпителийси, ичак, буйрак, томир, ошқозон ости бези ва бошқалар яратилиши мумкин.

Шу туфайли трансплантологияда ГЎХ ўтказганда бошқа хужайралар пайдо бўлиши кузатилади. Бу эса ЎХларнинг бири-бирига ўтиши, яъни ҳоҳлаган дефект ёки дефицитни тўғрилаши мумкин деган тушунчани исботлайди.

Ҳамма кон хужайраларини яратадиган гемопоэтик хужайралар марказий органлари суяк кўмиги ва тимус ҳисобланади. Суяк кўмигида миелопоэтик хужайралар ва В лимфоцитларнинг бошланғич дифференцировкаси бўлади. Т лимфоцит илк даври суяк кўмигида бошлансада, кейин у тимусда етилади.

Талокда ҳар хил кон хужайраларининг етилиш даври ўтади: ретикулоцит, В лимфоцит, лимфатугунлар ва ошқозон-ичак лимфоид хужайралари, периферик кон элементлари ва иммункомпонент В ва Т хужайралар.

Чакалоқда гемопоэтик кон хужайраларининг уч босқич етилиш даври фаркланади:

1. Эмбриондан ташқари (3-5 ҳомиладорлик ҳафтаси)
2. Эмбрионал (5-12 ҳомиладорлик ҳафтаси)
3. Фетал (12-40 ҳомиладорлик ҳафтаси).

Сарик қопчада ҳомиладорликнинг 3-5 ҳафтасида биринчи кон хужайралари (эритробластлар) ва кон томири пайдо бўлади. 6 ҳафтадан кейин кон ишлаб чиқариш ўчоқлари жигарда, 12 ҳафтадан кейин талокда пайдо бўлади. Бу органларда гемопоэтик хужайралар одатда мегалобласт ва Т лимфоцитларни ташкил этади. Кейинчалик илк В лимфоцит пайдо бўлади. Жигардаги кон ишлаб чиқариш деярли чакалоқ туғилгунча давом этади. Талокда эса кон ишлаб чиқариш эртарок, 24 ҳафтада тугайди. Чакалоқ ривожланиши борасида илк гемопоэтик хужайралар жигардан суяк кўмигига кўчади. 16 ҳафтадан суяк кўмиги асосий (марказий) кон ишлаб чиқариш органи бўлиб шакллана бошлайди. Суяк кўмигида

гранулоцитлар кўпроқ бўлади. Тугилганда миелопоэтик ўзак хужайралар эритропоэтик хужайраларга нисбати 1,5:1,0 га тенг бўлади. Чақалоқдаги қон тизими 26 ҳафтада тўлиқ шаклланади. Қисман гемопоз ретикулоэндотелиал система (РЭС) билан ҳам боғлиқ бўлиб, улар организмда тарқалган бўлади. Суяк кўмигидаги гемопоз микромухит ва моноцитар-макрофагал, лимфоцит ва плазматик хужайралар билан чамбарчас боғлиқ ҳолда ишлайдн.

Суяк кўмигидаги етилган хужайралар ўз хусусиятига кўра эндотелий оралиғидан ўтиб вена синусига тушади ва қон айланишига кўшилади. Қон хужайраларининг умумий илк хужайрасини 1961 йили Тилл ва МакКулок экспериментда сичқонлар талоғида колония ҳосил қилувчи бирликни (КОЕ-т) ўрганиш борасида исботлаб берган. Шунингдек эксперимент текшириш билан ГЎҲларнинг турли хиллигини ва уларнинг колониялари кўринишлари кўплигини кўрсатган. Охириги йилларда ГЎҲларнинг хилма-хиллиги ва бир-биридан фарқи улардаги антигенларни моноклон антителолар (МКАлар) билан ўрганиш борасида кўрсатиб берилди. Аслида ГЎҲ ҳамма хужайраларнинг 0,01%ини ташкил этиб, доимий пролифератив хусусиятга эгаллиги аниқланган.

Хужайраларнинг етилиши 100 дан ортиқ КСФлар, интерлейкинлар ва бошқа кичик оқсиллар таъсирида бўлади. Булар қон хужайраларининг ўзидан ёки улар атрофидаги мухит тўқималари иштирокида пайдо бўлади.

Периферик лимфатугунларда антитело ишлайдиган В хужайра ва Т лимфоцитлар яратилади. Уларда Т ва В лимфоцитлар яратилиш тизими бир-биридан ажралган бўлади. Эффектор хужайралар талоқдан тўғри қонга, лимфатугунлардан ва ошқозон-ичак лимфатугунларидан лимфатомирлар орқали кўкрак қўшилмасига тушади. Улар периферик қонда ўз фаолиятини бажаради.

Иммун жараёнда қатнашадиган **дентрит хужайралар (ДХ)** одатда организмда ёт антигенларни ва хужайралар парчаланишидан пайдо бўлган оқсилларни, вирус, микроб ва бошқаларни аниқлаб, унинг ётлигини Т лимфоцитга билдиради. Шунга ўхшаш фаолият В лимфоцит ва макрофагда ҳам бор. Т лимфоцит патоген микроорганизмлар кирганлигини В лимфоцитга билдириб, етарлича антитело синтезини яратиб, уларни йўқотишга ёрдам беради. ДХлар антигенлар тўғрисидаги информацияни олиб

периферик лимфа тугунларга бориб, уердаги Т лимфоцитга таъсир этади. Т лимфоцитлар тўқимага бориб, улар билан курашади. Демак, ДХнинг асосий вазифаларидан бири Т лимфоцитни кўзгатиб ёки унинг фаолиятини аксинча камайтиришдир. Ундан ташқари ДХ киллер хужайрага ҳам таъсир этиши тахмин қилинади.

ДХ суяк кўмигида бўлади, уларнинг илк хужайралари қонга тушиб, тўқималарга ўтади. Детрит хужайралар маълум антигенли моноцитлардан ва гемопозтик илк хужайралардан ҳосил бўлади. Улар моноядро хужайраларнинг 1,5%ини ташкил этади. Тўқималардаги ДХни ўрганиш мушкуллик туғдиради. Одатда лимфоид ва миелоид ДХлар фаркланади. Миелоид ДХ моноцитга якин бўлиб, кўпгина тўқималарда бўлади.

ДХ антигенларни яхши аниқлайди. Патоген микроорганизмларнинг катта бирикмаларини фагоцитоз қилиб, айнан уларнинг антигенларини Т лимфоцит аниқлайдиган кўринишга келтириб, унга маълумот беради. Одатда тўқимада ДХ ноактив бўлиб, антигенларни олиши билан актив ҳолатга ўтиб, актив моддалар: цитокинлар ва бошқалар билан фаолиятини активлаштиради. ДХнинг ўртача яшаш муддати 2 кун, улар тўқима ва лимфатугунлар орасида фаолият кўрсатади.

ДХ организмда иммун толерантликни сақлаб туради, яъни ўзлигини билиш хусусиятини яратади. Борди-ю иммун тизим бузилса (Мс.: аутоиммун касалликлар) уни ўзгартириб, толерантликни яхшилади. Шунинг учун ДХларни аутоиммун ва хавфли касалликларда иммунокорректор сифатида қўлланилади. Ундан ташқари ДХлар вакциналар натижаларини яхшилашда ҳам ишлатилади.

Қон ишлаб чиқаришда иштирок этувчи факторлар

Цитокинлар. Цитокинларнинг ҳозир ҳаммаси бўлиб 115 тури фаркланади. Улар кўп тўқималарда ишлаб чиқарилади ва хужайралараро сигнал берилишида хизмат қилади. Уларнинг активлиги хужайра ташқариси ва хужайра ичи реакцияларида билинади ва махсус рецепторлар орқали фаолият кўрсатади. Цитокинлар эркин ҳамда мембранага боғланган ҳолда бўлади. Цитокинларнинг гормонлардан фарқи улар махсус безларда ишлаб чиқарилмайди. Цитокинлар гемопозда, айниқса шамоллашда актив иштирок этади. Цитокинлар ва уларнинг рецепторлари турли туман ҳажмда акс этади. Цитокинлар ичида бирнечта ўстирувчи

факторлар ва 18 интерлейкинлар фаркланади. Цитокинларнинг функциясига кўра турлари (гемопозтинлар, супрессорлар ва бошқалар) аниқланади. Баъзилари фақат ўстирувчи ёки уни пасайтирувчи (ингибиторлар) бўлса, кўпчилиги ўзининг таъсир доираси кенглиги билан фаркланади. Уларнинг таъсир кучлари ҳам ҳар хил (кучли, кеч ва ҳ.). Мс.: эритропозтин, тромбозин, ГҲХ ўстирувчи факторлар ва бошқалар.

Интерферонлар. Улар вирусга қарши ишлаб чиқарилади. Интерферонлар инсон организмидан тортиб, то ўсимликларгача аниқланган. 60-йилларда интерферонларнинг ўсмалар ўсишини пасайтириши ёзилган. Уларнинг таъсири биргина онкоген ўсма вирусига эмас, бошқа ўсмаларнинг ҳам ўсишини пасайтириши кайд этилган.

Кейинги текширишлар юқумли ва ноинфекцион агентларга: бактерия, оддий паразитларга, эндотоксинларга, полисахаридларга ва бошқаларга ҳам интерферонлар ишлаб чиқариши аниқланди. Ҳатто инсоннинг ўзгарилган геномига қарши ҳам пайдо бўлиши кўрсатилган.

99% интерферонлар қон ҳужайралари ва суяк кўмигида ишлаб чиқарилади. Қон ҳужайраларининг ичида энг кўпи лейкоцитларда синтез қилинади.

Ҳозирги кунда ҳаммаси бўлиб 5 хил: α , β , γ , ω , δ интерферонлар фаркланади. Инсонда α , β , ω интерферонлар генлари мавжуд. Энг кўп интерферон тури α_2 га: α_{2a} , α_{2b} ва α_{2c} га тегишли. Интерферонларнинг тузилиши ва молекуляр оғирлиги маълум.

α -интерферон антивирус, антипролифератив ва иммунмодулятор таъсир кўрсатса, γ -интерферон Т ва В лимфоцит, НК, макрофаг пролиферацияси ва дифференциясида иштирок этади.

Интерферонлар ҳужайраларда олигопептидлар кўринишида синтез қилиниб, шамоллашга қарши ва антипролифератив ферментларни активлаштириш жараёнларида иштирок этади. Интерферонлар бир-бири билан боғлиқ, кўп қиррали ўзининг фаолияти билан антипролифератив ёки антионкоген таъсирини кўрсатади. Бу таъсирлар макрофагларни, Т ва В лимфоцитлар, НКларни активлаштиришда ҳам намоён бўлади.

Хуллас, ҳозирги кунда интерферонларнинг антивирус, антибактериал, антипролифератив, дифференцияловчи ва иммунмодулятор таъсири аниқланган.

Интерферонлар ҳосил бўлиши турлича. Энг аввал α , β пайдо бўлади, уларнинг максимум таъсири 5-8 соатда юзага чиқади. Инфекция тарқалса γ -интерферон ҳам пайдо бўлади.

Интерферонлар синтези доимо иситма билан (38° - 39° C) бошланади. Иситмада ИЛ-1, простогландин E_2 ва ФНО чиқishi тахмин қилинади. Бу иситма парацетамол ва нестероид гормонлар билан енгил йўқолади. Даволаш борасида улар камаяди. Интерферон таъсирида лейкоцит, тромбоцит, ҳатто эритроцит, гемоглобин камаяди.

Онкогематологик касалликлар ичида интерфероннинг энг актив таъсири сочсимон хужайраларни лейкоз ва СМЛда билинади. Интерфероннинг пайдо бўлганига 50 йилдан ошсада, унга бўлган қизиқишлар йил сайин ўсмоқда.

Гемопоз микромуҳит таъсирида ҳам фаол ярат қўрсатади. Хужайраларнинг бир-бирига таъсири улар мембранасидаги рецепторлар иштирокида амалга ошади. Бу таъсирда албатта цитокинлар ва ўстирувчи факторлар иштирок этади. Бу таъсирларнинг ҳаммаси сигналлар берилиши тизимини ташкил этади. Генларнинг активлиги борасидаги бу ўзгаришлар билан хужайра кўпайиши, етилиши ёки апоптоз жараёни содир бўлади.

Гемопоз факторлари. Гемопозга таъсир этувчи қуйидаги факторлар фарқланади.

Ўзақ хужайрага таъсир этади:

Интерлейкин-1 (ИЛ-1) – бошқа ўстирувчи факторларни активлаштиради.

Ўсма некрози фактори

Илк мультипотент хужайраларга таъсир этади:

Интерлейкин-3 (ИЛ-3)

Интерлейкин-4 (ИЛ-4)

Интерлейкин-6 (ИЛ-6)

Илк полипотент хужайраларга таъсир этадиган, ўзақ хужайраларни ўстирувчи факторлар ва б.

Гемопозни стимулловчи факторлар. Қон ишлаб чиқаришда қон тизимининг тенглигини сақлаб туриш учун гемопозни стимулловчи қатор факторлар ҳам иштирок этади. Қуйида стимулловчи факторлар келтирилади:

ГЭММ – гранулоцит, эритроцит, моноцит, мегакариоцитлар илк хужайралар колониясини стимулловчи фактор

Г-КСФ – гранулоцитлар колониясини стимулловчи фактор

ГМ-КСФ – гранулоцит-моноцитлар колониясини стимулловчи фактор

М-КСФ – моноцитлар колониясини стимулловчи фактор ва б.

Қон ишлаб чиқариш жараёнида, лейкозлар ва лимфомалар ривожланишида протоонкогенлар ва антионкогенларнинг аҳамияти катта.

Протоонкогенлар. Хужайраларнинг нормал етилишида геномадаги протоонкогенларнинг иштироки катта аҳамиятга эга. Улар таъсирида хужайралар етилиши, ўсиш жараёнининг бошқарилиши, хужайралардаги сигналлар берилиши қатъий тарзда амалга ошади. Хужайраларнинг кўп киррали функцияси амалга оширишида хужайра ичига, ҳатто мембрана орқали ядросига рецепторлар орқали сигналлар ўтишида факторлар аҳамияти катта. Бу сигналлар билан: хужайра бўлинади ёки бўлиниши тўхтайдди. Хужайра сигналлар билан ташқи муҳит ва ўзаро таъсирда ўз фаолиятининг нормал кечишини таъминлайди. Молекуляр онкологиянинг ривожланиши борасида ўсма касалликларнинг пайдо бўлишида геномадаги ўзгаришлар туфайли онкогенлар пайдо бўлиши тасдиқланган. Ҳозирги кунда 100 дан ортиқ онкогенлар аниқланади. Онкогенлар хужайралар хромосомасининг трансформацияси туфайли юзага чиқади. Бу ўзгарилиш дефектли онкоген оксиллини пайдо қилади, хавфли ўсмалар ривожланишига замин тайёрлайди. Кўпгина онкогенларга ўхшаш онкогенлар ретровирусларда ҳам аниқланган. Шуларнинг таъсирида протоонкогенлар фаолияти ўзгарилиб, ҳосил бўлган онкогенлар ўсма клони ҳосил бўлишини яратади. Бу ўзгаришлар оқибатида пайдо бўлган оксиллар онкоген активлигини бошлаб беради. Мс.: СМЛ, Беркитт лимфомаси ва б. Бу ўзгаришларни топиб, аниқ диагноз қўйиб, унга даво танлаш келажакнинг долзарб масаласи бўлиб, патогенетик давонинг асосини яратишни таъминлайди.

Антионкогенлар (ўсма супрессорлари). Хужайралар бўлиниши позитив ва негатив регуляторлар таъсирида кечади. Антионкогенлар (онкосупрессор генлари) пролиферацияни етилиш босқичларига тўғри йўналтириб туради. Уларнинг бузилиши юқоридаги онкогенлар билан биргаликда ўсма касаллик пайдо бўлиш хавфини туғдиради. Хужайраларнинг кўпайиш ва етилиш назоратини бузади, ҳамда нормал ҳалоптозга таъсир қилади. Шунинг учун бу бузилишнинг давоси ўзгарилган адиел генни

Ўзгартиришдир. Битта аллел генининг бузилиши ўсма касаллик пайдо бўлиш мойиллигини юзага чиқаради. Одатда бу ўзгариш рецессив бўлиб, тўлиқ антионкоген бузилиши доминант ҳисобланади. Гендаги ўзгариш генлар мутацияси кўринишида бўлади. Ҳозирги пайтда 30 дан ортиқ антионкоген ўзгарилишлар фарқланган ва инсон ўсма касалликларида уларнинг 90% атрофида пайдо бўлиши тасдиқланган. Уларнинг ўзгарилиши босқичма босқич ўсма касаллик ривожланишига олиб келади.

Ўткир лейкозлар

Ўткир лейкозлар (ЎЛ) гетероген гемобластозларга (ёш хужайралар мавжуд касалликлар туркумига) киради. ЎЛда суяк кўмигида морфологик етилмаган қон хужайралар (бластлар) кўпайиши борасида нормал гемопоэз элементларининг камайиши ва уларнинг ўрнини бласт хужайралари эгаллаши юз беради (8-расм). Касаллик ривожланиши борасида периферик қонда бласт хужайраларнинг пайдо бўлиши кузатилади. Кейинчалик эса уларнинг орган ва тўқималарга тарқалиши юз беради. Ҳамма ЎЛ клонал, яъни бир ўзгарилган (аномал) қон хужайраларидан ташкил топади, бу хужайра илк ёки етилаётган босқичдаги ўзак хужайраларидан ҳосил бўлиши мумкин. Бласт хужайраларнинг қайси қаторга тегишлилиги ва етилиш даражаси унинг турини, клиник кечишини, давосини, даво эффеқтини ва прогностини аниқлайди. ЎЛ жами хавфли ўсмаларнинг 3%ини ташкил этади. Ҳамма ЎЛнинг 75%и катталарда, 25%и болаларда бўлади. Ўткир нолимфобласт лейкозларга (ЎНЛЛ) ва ўткир лимфобласт лейкозларга (ЎЛЛ) бўлинади ва улар нисбати 6:1 га тенг. Болаларда 80-90% ЎЛЛ, 40 ёшдан кейин 80% ЎМЛни ташкил этади. ЎЛЛда ўрта ёш 10 ёш бўлса, ЎМЛда эса 60-65 ёшга тўғри келади.

ЎЛни юзага чиқарувчи сабаблар. ЎЛ нормал геномада мутация (хромосоманинг ўзгарилиши) бўлиши ҳисобига пайдо бўлади. Унинг оқибатида ўзгарилган хужайранинг узлуксиз бўлиниши ва бу хужайраларнинг етилиш жараёни йўқлиги туфайли бир хил патологик хужайралар тўпланиши кузатилади. Ҳозирги кунда ҳақиқий ЎЛ сабаби ноаниқ ҳолда қолсада, лекин баъзи бир асосий сабаблари қуйидагича келтирилади:

1. Наслий мойиллик (Мс.: Даун синдроми, Фанкони камқонлиги ва ҳ.)

2. Вирус таъсири (Эпштейн Барр вируси ва б.)

3. Нурланиш таъсири

4. Химик моддалар (мустарген, этапозид ва б.; 85% инкиламчи ЎЛлар ПХТ давоси тугагандан 10 йил ўтгандан кейин юз беради)

5. Чекиш (Мс.: 20% ЎМЛнинг чекишдан бўлганлиги кўрсатилган).

Клиника. Ҳарбир ЎЛ турларининг умумий, ўзига хос, эътиборли хусусиятлари бўлиб, улар касалликнинг клиник кечишига ва давосига, унинг эффективлигига таъсир этади.

Умумий белгилар. Касаллик белгилари суяк кўмигида лейкоз хужайралари тўплами – клони (бир хил хужайралар йиғилиши) ўсиши борасида пайдо бўлади. Клон хужайралари кўпайиши билан атрофидаги нормал қон ишлаб чиқиш жараёни камайиши юзага чиқади. Нормал хужайралар камайиши туфайли клон ва нормал хужайраларининг нисбий ўзгарилиш даражаси ҳисобига клиник белгиларнинг ривожланиши таъминланади. Шу ўсиш давомида баъзи бир, лейкоз ривожланишига хос бўлмаган умумий касаллик белгилари: лоҳаслик, дармонсизлик, тез чарчашлик каби шикоятлар пайдо бўлади. Бу эса ташҳис кўйишда турли хил хатолıklarни юзага келтиради. Баъзи беморларда касаллик кечишида меҳнат қобилияти сакланиб қолади. Ҳаттоки шундай ҳоллар бўладики, касаллик режали тиббий текширишларда қон анализларида бўладиган ўзгаришлар туфайли шубҳа туғилади. Аниқланган қон таркибидаги ўзгаришлар, яъни клон ўсиши натижасида нормал қон таркибида ишлаб чиқариладиган баъзи бир нормал элементларининг камайиши туфайли гемограмма дисбаланси вужудга келади. Шу туфайли ёки камқонлик, ёки тромбоцитлар камайиши, ёки лейкоцитлар пасайиши (аксинча ошиши) каби алоҳида кўринишда ёки уларнинг биргаликда ўзгарилишини келтириб чиқаради. Ундан кейин периферик қонда ёш қон хужайралари – бластлар пайдо бўлади ва кўпая бошлайди. Пайдо бўлган ўзгаришларнинг клиник кўриниши ҳам ҳар хил. Тромбоцитнинг камайиши терида геморрагик тошмалар белгиларини келтириб чиқаради. Бемор дерматологга, бурундан қон кетган тақдирда ЛОР врачга, ошқозон-ичак тизимидан қон кетса хирургга, буӣракдан қон кетса урологга мурожаат қилади. Лейкоцитнинг камайиши бемор ҳимоя кучини пасайтириб, натижада ҳар хил шамоллашлар ва юқумли касалликларга мойиллик пайдо бўлади. Лейкоз билан хасталанган беморларда пайдо бўлган асоратли касалликларга хос белгиларнинг пайдо

бўлиши, уларни ички касалликлар ёки юқумли касалликлар шифохонасига ётқизилишига сабаб бўлади. Бўғимларда кузатиладиган оғриқ ва шишлар пайдо бўлиши беморни ревматизм диагнози билан ревматология бўлимида даволанишига мажбур этади. Баъзан томоқдаги лимфа тугунларнинг катталаниши ва оғриғи билан кечадиган ҳолатлар, айниқса уларнинг йириқли асоратлар бериши беморларни ЛОР клиникага ётқизишига сабаб бўлиб, ҳаттоки жарроҳлик амалияти ҳам ўтказилиши ва унинг оқибатида беморларнинг аҳволи ўта оғирлашиб қолиш ҳоллари ҳам қайд этилади. Ёши каттароқ беморлар баъзан юрак касаллиги: стенокардия, юрак ритмининг бузилиши билан терапия ёки кардиология шифохонасига ётқизилади.

Шу каби ўткир лейкоз билан касалланган беморлар терапевт, пульмонолог, инфекционист, ревматолог, стоматолог, дерматолог, физиотерапевт, невропатолог ва бошқа врачларга мурожаат қилишади. Даволашнинг ижобий натижаси бўлмаса, такрор ўтказилган қон таҳлилларида бўлган кескин ўзгаришлар туфайли, мутахассис маслаҳати билан ўткир лейкоз шубҳа қилиниб, анча кеч, махсус клиникага текшириш ва даволаш учун ўтказилади. Диагноз албатта периферик қоннинг тўлиқ анализи – гемограмма ҳамда суяк кўмигидаги жараёни аниқлаш – миелограммани ўрганиш билан тасдиқланади.

Демак, ўткир лейкоз бошланиши ўзига хос белгилар билан эмас, балки асоратларнинг клиник кўриниши билан кечади. Шундай бўлсада уларнинг турларини аниқлашга имкон берадиган симптомларни топса ҳам бўлади.

Ўткир миелобласт лейкозда (ЎМЛ) ҳамма клиник белгилар нисбатан тез ривожланади, камқонлик ва қон кетиш кўпроқ бўлади. Баданда геморрагик тошмалар ва кўкаришлар, милкдан ва бурундан қон кетишлар, ошқозон-ичак тизимидан қон кетишлар, аёлларда бачадондан қон кетишлар кузатилиши мумкин. Кейинчалик тана ҳарорати кўтарилиши кузатилади. Суякда оғриқ пайдо бўлади. Етилган нейтрофиллар камайиши ҳисобига оғиз бўшлиғида, томоқда, қизилўнгачда ва ошқозон-ичакда яра ҳамда некротли асоратлар пайдо бўлади. Шу кўринишларда септицемия ва захарланиш белгилари кўпроқ юзага чиқади.

Ўткир лимфобласт лейкозда касаллик ривожланиши унчалик тез бўлмасада, камқонлик, геморрагик синдром, стоматит, оссалгия, захарланиш клиникаси кузатилади. Касалликда тана ҳароратининг

кўтариллиши, лимфа тугунларнинг ва талок ҳамда жигарнинг катталаниши кузатилади.

Ўткир монобласт лейкознинг бошланиши ЎМЛ клиникасига ўхшасада, ярали-некрозли жараёнлар, захарланиш кўриниши кўпроқ бўлади. Милкдаги шиш ва некрозли ўзгаришлар унга хос (38 расм).

Ўткир промиелоцитар лейкозда ДВС-синдром кўринишидаги геморрагик асоратлар, захарланиш, ярали-некрозли жараён ва қон кетишлар кўпроқ бўлади.

Юкорида таъкидлангандек, баъзи беморларда объектив кўриқда касаллик белгилари бўлмаслиги ҳам мумкин, лекин кўпинча лимфатугун, жигар, талок катталаниши, милк гиперплазияси, теридаги инфилтратлар, геморрагик тошмалар (петехиядан тортиб қон тўкилишгача), суякларда оғриқ, артралгия, неврологик синдром (бош оғриқ, бўйин мушаклари тортилиши, юз нервлари функциялари ўзгарилиши ва б.) бўлиши мумкин.

Қонда носпецифик ўзгаришлар: уч қон ўсими цитопенияси, ёки камқонлик, ёки фақат лейкопения, ёки тромбоцитопения бўлади. Қонда бласт бўлмаслиги, аксинча лейкоцитларнинг 90-95%и бласт бўлиши мумкин. Лейкоцитлар сони $1,0 \times 10^9$ /лдан $200-300 \times 10^9$ /лгача бўлиши кузатилади. 15% беморларда касаллик 100×10^9 /лдан кўп лейкоцитоз билан бошланади. Ўлда қонда ва суяк кўмигида бластлар ошиши топилсагина диагноз тасдиқланади.

Кийинчилиги: периферик қонда лейкоцитоз чапга сурилиши билан кечса-ю, бласт топилмаса, унда диагнозни аниқлаш фақат типик бластларни топиш билан ҳал этилади.

Экстремедуляр жароҳат касалликга диагноз қўйишда ёрдам беради. Мс.: нейролейкемия. Бу бош ва орқа мия қобигидаги ЎЛ метастазидир. Баъзан бу жароҳат бош мияда ўчоқли ўзгаришлар беради, периферик нерв системаси жароҳати (ҳаракат ва сезгининг бузилиши) билан кечади. Жароҳат клиникаси ҳар хил бўлади.

Нейролейкемия клиникаси: бош оғриғи, кўришнинг бузилиши, бўйин мушаклар тортилиши, Кернинг симтоми ижобийлиги, кўнгил айнаш ва қусиш, бўшашиш, нистагм, ғилайлик ва бошқа асаб тизими жароҳатлари пайдо бўлади. Орқа мия суюқлигида бир мклда 5 тадан кўп хужайранинг борлиги ва уларнинг бласт эканлиги аниқланади. Нейролейкемия клиник белгилари мавжуд бўлса, хужайралардаги бласт камроқ бўлса-да диагноз қўйилади. Агар хужайралар гранулоцитлар ҳисобига ошса мавхумлик

туғдиради. У холда инфекцион шамоллашни инкор қилиш учун 2-3 марта қайта пункция қилиниб, ундан эзма ўтказишни талаб этади. Клиниканинг йўқлиги нейрорлейкемияни инкор этмайди. Чунки 50% беморларда нормал суюқлик бўлсада, уларда лейкоз инфилтратсияси топилади.

Нейрорлейкемия кўпроқ ўЛЛда учрайди. Шу сабабли ўЛЛ беморларида нейрорпрофилактика ўтказилмаса, уларда 30-50% нейрорлейкемия ривожланади.

ўМЛда нейрорлейкемия касаллик бошланишида кам учрайди. Нейрорлейкемия миеломонобласт ўЛларда нисбатан кўпроқ бўлади. Айниқса хромосомадаги 16-inv ҳолатида профилактика қилинмаса 30% нейрорлейкемия кузатилади. ўПЛда даво эффекти яхшиланиши борасида беморларнинг яшаш давомийлиги ошиши оқибатида нейрорлейкемия кўпайди. Охириги йилларда беморларнинг яшаш давомийлиги ошганлиги туфайли кам учрайдиган: тери, кўз, лимфатугун жароҳатлари ҳам кўпайди. Шунингдек «хлорома» - юмшоқ тўқималар жароҳати болаларда кўп учрайди. Ҳозир буларни «миелоид ёки гранулоцитар саркома» дейилади.

Лейкозлар диагностикаси

ўЛлар диагнозини тасдиқлаш учун гемограмма ва миелограмма, баъзан трепанобиопсия текшириш натижалари керак бўлади. ўЛ диагнози периферик қонда ва суюқ кўмиги суртмасида бластлар топилиши билан тасдиқланади. ўЛ иккига бўлинади ўткир нолимфобласт лейкозлар (ўНЛЛ) ва ўткир лимобласт лейкозлар (ўЛЛ). ўНЛЛларга миелопоз қаторидаги ҳамма хужайралар (нейтрофил, эозинофил, базофил, моноцит, эритроцит, тромбоцит) лейкозлари киради. Кўпгина ҳолларда ўЛлар диагнози қўйилишида алоҳида ёки биргалиқда камқонлик, тромбоцитопения ва лейкопения топилади. Беморларда бу кўрсаткичлар турли хил кўринишда бўлади. Камқонликнинг нормохром ва нормоцитар ҳолати кўпроқ. Нормада бир эритроцитдаги гемоглобин миқдори (МСН) – 27-32 пкг ва концентрацияси (МСНС) – 0,33-0,37 г/лни ташкил этади. Қон йўқотган беморларда, айниқса сурункали қон йўқотишда уларнинг камайиши кўп бўлади. Камқонлик ўЛЛга қараганда ўНЛЛда кўпроқ бўлади. Гемоглобин 50 г/лдан ва эритроцит $1,0 \times 10^{12}/л$ дан пасайиши кўпроқ эритромиелозга ҳос бўлиб, эритроцит макроцит ёки нормоцит кўринишда аниқланади.

Тромбоцитопения кўпгина беморларда кузатилади, унинг $10-15 \times 10^9/\text{л}$ дан паст бўлиши кўпроқ қайд этилади. Баъзи ҳолларда ЎНЛЛда (1-2%) тромбоцитоз бўлади.

Лейкоцит сони 0,8 дан $200 \times 10^9/\text{л}$ гача бўлиши мумкин. Бластлар эса периферик қонда 1-95% гача кузатилади. Баъзи ҳолда периферик қонда бласт бўлмаслиги ҳам мумкин, уларда нейтропения кузатилади.

Суяк кўмигида кўп ҳолларда миелокарноцитоз ($30-400 \times 10^9/\text{л}$) кузатилади, баъзан ЎЛЛда лейкопения бўлиши мумкин. Суяк кўмигида бластлар метаплазияси (20%дан кўп) характерли. Нормал гемопоз камаяди. Суяк кўмигида нормобластлар ошса эритромиелозга хос бўлади.

2001 йилги ЖССТ классификациясига кўра (1976 йилги классификациядан фарқи) ЎЛ учун бластлар 20% ва ундан ортик топилиши керак. Агар суяк кўмигида бластлар 20%дан кам, периферик қонда 20%дан кўп бўлса ҳам ЎЛ кўйилади. Морфологик текшириш бластларнинг 70%ини аниқлайди. Қолганларини: иммунофенотип, цитохимик, цитогенетик, молекуляр-биологик ва культурал текширишлар аниқлайди. Биринчи ФАБ (FAB) классификацияси 1976 й. яратилган (ФАБ: Франция, Америка ва Великобритания олимлари иштирокида), у 1991 йилда қайта кўриб чиқилган.

ФАБ классификацияси

Ўткир миелонд лейкозлар

Ўткир миелобласт лейкоз минимал дифференцировка билан (ЎМЛ, M0)

Ўткир миелобласт лейкоз, етилишсиз (ЎМЛ M1)

Ўткир миелобласт лейкоз етилиши билан (ЎМЛ M2)

Ўткир миелобласт лейкоз базофил-хужайрали (ЎМЛ M2_{баз})

Ўткир промиелоцитар лейкоз (ЎПЛ-M3)

Ўткир миеломонобласт лейкоз (ЎММнЛ – M4)

Ўткир монобласт лейкоз, етилишсиз (ЎМнЛ – M5_а)

Ўткир монобласт лейкоз етилиши билан (ЎМнМ5_в)

Ўткир эритромиелоз (ЎЭЛ M6).

Ўткир мегакариобласт лейкоз (ЎМгц7).

Ўткир лимфонд лейкозлар

L₁ – микроформа бластли ўткир лимфобласт лейкоз

L₂ – гетероген бластли ўткир лимфобласт лейкоз

L₃ – макроформа бластли ўткир лимфобласт лейкоз (9 расм).

Янги классификация 2001 й. қабул қилинган, унда аномал хужайраларнинг генотип, иммунофенотип ўзгарилиши ҳисобга олинган.

Бу классификацияда ЎМЛ кўйидагиларга асосланади:

1. Стабил транслокация аниқланади.
2. Мультикатор дисплазияси бўлади.
3. Химиотерапия ўтказилгандан кейинги ўзгаришлар ҳисобга олинади.

ЎЛЛ олдинги классификацияда L_1 , L_2 , L_3 (9 расм) дейилса, 2001 йилда ЎЛЛ илк Т ва В хужайраларидан ташкил топган вариантлари фарқланади.

ФАБ классификацияси диагностикаси морфологик ва цитохимик текширишларга асосланган. Морфологик текшириш бўйича миелоид ва лимфонд лейкозлар турлари аниқланса, цитохимик текшириш эса уларга аниқлик киритади.

Миелоид хужайрада PAS мусбат диффуз, лимфондда эса улар гранула ҳолда бўлади. Ундан ташқари гранулоцитларда (миелоидда) миелопероксидаза ва хлорацетатэстераза мусбатлиги хос, монобласта натрий фторид билан камаядиган носпецифик эстераза топилади.

Кейинги йиллардаги ультраструктур текширишлар, иммунологик, цитогенетик ва молекуляр биологик текширишдаги ютуқлар ФАБ классификациясини бойитди.

80 йиллардан кейин ЎЛ диагностикасига иммунофенотипни аниқлаш жорий этилди. Моноклонал антителаларни (МКА) қўллаш хужайралар етилиш турини (айниқса В ва Т лимфоцитларни), уларнинг субвариантларини, ҳатто бифенотип вариантларини ҳам аниқлашга имконият туғдирди.

Кариотипларни аниқлаш эса ЎЛларнинг хромосом абберацияларида лейкозларнинг турларига қараб ўзига хос ўзгаришларини топди. Цитогенетик бузилишларни аниқлаш лейкозларнинг прогнозини билишга ёрдам бергани учун диагностикада катта аҳамиятга эга.

Кейинги текширишларни ва улардан олинган ютуқларни жорий этиш билан (морфоцитохимик, иммунологик ва цитогенетик) 2001 йили миелопозитик ва лимфонд хужайралари ЎЛларининг комплекс диагностикаси - янги МІС (Morphology, Immunology, Cytogenetic) классификацияси яратилди. ЎНЛЛ ва ЎЛЛ қаторига янги касаллик

турлари келиб қўшилди. Янги классификацияда ЎНЛЛга диспластик ўзгаришлар (1, 2, 3 даражали дизгемопозэлари) қўшилди. Янги классификацияга, яъни ЎНЛЛга 20%дан ортик бласти бўлган беморлар киритилди. Шу туфайли МДСдаги РАИБ-Т ЎНЛЛга қўшилди.

Янги классификацияда FАВ классификациясидаги ЎЛЛнинг L₁, L₂, L₃ турлари инобатга олинмасдан, хужайралар иммунофенотиби, карнотип ўзгаришлари, ҳамда клиник кечишига кўра В ва Т лимоцитар ва унинг подвариантлари қабул қилинди.

ЖССТнинг 2001 й. гемопозтик ва лимфонд тўқима ўсмалари классификацияси

В хужайрали ўсмалар

Илк В хужайрали ўсма

В-лимфобласт лейкоз/илк хужайра лимфомаси

Етилган В-хужайрали ўсмалар:

Сурункали лимфоцитар лейкоз/кичик хужайрали лимфоцитар лимфома

В-хужайрали пролимфоцитар лейкоз

Лимфоплазмоцитар лейкоз

Талоқ маргинал зонаси хужайра лимфомаси

Соч хужайрали лейкоз

Миелома касаллиги

Суяк солитар плазмоцитомаси

Суякдан ташки плазмоцитома

Маргинал зона лимфонд тўқимаси экстранодал В –хужайрали лимфома

Маргинал зона нодал В-хужайрали лимфома

Фолликуляр лимфома

Мантия хужайрали лимфома

Диффуз В-йирик хужайрали лимфома

Медиастинал В йирик хужайрали лимфома

Томир ичи В йирик хужайрали лимфома

Сероз бўшлиғига бирламчи суюқлик тўпланиши лимфомаси

Беркитт лейкози/лимфомаси

Т-хужайрали ва натурал киллер (NK) хужайрали ўсмалар

Илк Т хужайрали ўсма

Т-хужайрали лейкоз/илк хужайра лимфомаси

Бластли НК-хужайрали лимфома
Етилган Т-хужайрали ва НК хужайрали ўсмалар:
 Т-хужайрали пролимфоцитар лейкоз
 Катта грануляр лимфоцитли Т-хужайрали лейкоз
 Агрессив НК хужайрали лейкоз
 Т-хужайрали лейкоз/катталар лимфомаси
 Экстранодал НК/Т хужайрали лимфома, назал тиши
 Т хужайрали лимфома энтеропатия билан
 Гепатолиенал Т хужайрали лимфома
 Тери ости, панникулит кўринишли Т хужайрали лимфома
 Грибовид микоз
 Сезари синдроми
 Бирламчи тери анапластик йирик хужайрали лимфома
 Бирламчи Т хужайрали лимфома
 Ангиоиммунбласт Т хужайрали лимфома
 Анапластик йирик хужайрали лимфома

Ўткир нолимфоцитар лейкозлар

Ўткир миелоид лейкоз минимал дифференцировка билан (ЎМЛ, M0)
 Ўткир миелоид лейкоз, етилишсиз (ЎМЛ M1)
 Ўткир миелоид лейкоз етилиши билан (ЎМЛ M2).
 Ўткир промиелоцитар лейкоз ва унинг атипик варианты (ЎПМЛ-M3 ва M3_v)
 Ўткир миеломоноцитар лейкоз (ЎММнЛ – M4)
 Ўткир монобласт лейкоз, етилишсиз (ЎМнЛ – M5_a)
 Ўткир моноцитар лейкоз етилиши билан (ЎМнM5_b)
 Ўткир эритроид лейкоз (ЎЭЛ M6_a).
 Ўткир тоза эритроид лейкоз (ЎЭЛ M6_b).
 Ўткир мегакариобласт лейкоз (ЎМгц7).

Илгари фарқланмаган **бифенотип** ЎЛ алоҳида категорияга киритилган. Шунинг учун 2001 йилги классификацияда 7 ЎЛ тури фарқланади:

1. ЎНЛЛ такрорланадиган цитогенетик аномалиялар
2. ЎНЛЛ мультикўринишли дисплазиялар
3. ЎНЛЛ цитостатик ва нур терапиясидан кейинги ўзгаришлар
4. ЎНЛЛнинг қолган кўринишлари
5. Аник дифференцияси бўлмаган ЎЛлар

6. Илк В лимфоцитар ЎЛЛ

7. Илк Т лимфоцитар ЎЛЛ

Ҳозирги пайтда ЎЛлар диагностикаси морфологик, цитохимик, иммунологик, цитогенетик ва молекуляр-биологик йўналишдаги текширишлар билан олиб борилади.

ЎЛ диагнозини тасдиқлаш учун текширишга суяк кўмигидан (СК) қўйидаги намуналар олиниши керак.

1. Иммунофенотип текширишга (1 пробирка – 1 мл)

2. Молекуляр текширишга (1 пробирка: 2 мл суяк кўмиги 1 мл цитратда)

3. Цитогенетик текширишга (2 пробиркада 1,5 мл дан суяк кўмиги)

Эслатма: Намуналар +4°C сақланади, музлатиш керак эмас, сутка давомида текшириладиган жойга етказилиши керак.

Текширишлар учун суяк кўмиги стерил пункцияси ўтказилади:

1. Давонинг 7-куни, индукциянинг 36 куни, консолидациядан олдин, реиндукциядан олдин, ҳамда ҳар 3 ойда бир марта, шунингдек рецидив гумон бўлганда қилинади.

2. Иммунофенотипни аниқлашда (диагноз қўйишда ва рецидивда)

3. Молекуляр анализ ўтказишда (диагностикада, консолидациядан олдин, кейин ҳар 3 ойда бир марта)

4. Цитогенетик текшириш қилинганда (диагноз қўйишда, давонинг 36-куни, биринчи қўллаш терапиясидан олдин).

ЎЛда лейкоз элементлари ўзининг полиморфизми билан характерланади. Баъзи қилинган ҳулосалар етарли бўлмаслиги мумкин, бу эса диагнозни аниқлашда ўз қийинчилигини туғдиради. Энг қийини ЎНЛЛ вариантынинг минимал дифференциаллашган кўринишидир. Унинг минимал дифференцировкасидаги турини ЎЛларнинг бошқа турлари билан (лимфобласт, мегакариобласт, бива полифенотиплари билан) фарқлаш керак бўлади. Ундан кейинги қийинчилик ЎНЛЛнинг етилмаган вариантыда бўлади. ЎМЛнинг етилган хужайрали тури нисбатан енгил фарқланади. Бошқа ЎНЛЛ вариантлари ўзига хос ўзгаришлари ва клиник кўринишлари билан кечади.

Миеломонобласт ЎЛ эса бифенотип текшириш натижалари билан тасдиқланади. Ўткир монобласт лейкознинг ўзига хос цитохимик анализи мавжуд. Мбга эса ўзининг эритропоззга хос ўзгаришлари аниқлик киритади. Эритролейкозни албатта

мегакариобласт ва лимфобласт ЎЛлари билан фарқлаш керак. Ундан ташқари мегакариобласт ЎЛи панмиелоз, миелофиброз билан фарқлашни талаб этади.

ЎЛнинг асосий белгиси бласт метаплазиясидир, бластлар эса РАИБ, сурункали миелопролифератив касалликлар бласт кризисда ҳам бўлади. Бу ҳолат ўткир лейкозлар диагнозини қўйишда эътиборга олиниши керак. Дизгемопоз В₁₂ ва фолат етишмаслигида ҳам кузатилади. У ҳолатга витамин В₁₂ ва фолат берилгандан кейинги ретикулоцитоз ва ижобий натижа бўлиши билан баҳо берилади. ЎЛлар диагнозини қўйишда суяк кўмиги гипоплазияси билан кечадиган апластик камқонлик, миелофиброз, МДС, рак метастазларида қийинчилик туғилади. ЎЛЛ ва ноходжий лимфомасидаги қийинчиликларда иммунологик текширишлар аниқлик киритади. ЎНЛЛ ва миелоид саркома орасидаги дифдиагностика мушкуллик туғдиради.

Қуйида цитохимик, иммунологик ва цитогенетик текширишлар тўғрисида батафсил маълумот берилади.

Хужайралар цитохимиясининг диагностикада аҳамияти

Лейкоз диагностикасида замонавий ва юқори информатив текширишлар ичида морфоцитохимия текширишлари ҳозиргача ўз ўрнини мустақкам эгаллаб турибди. Хужайраларнинг морфоцитохимик текширишлари уларнинг химик тузилишини, метаболик актив энзимларини ва бошқа моддаларини рангли химик реакция билан аниқлашга асосланган. Нормал ҳолдаги суяк кўмиги ва периферик қон хужайраларининг химиявий тузилиши етарли даражада ўрганилган. Лейкозларнинг морфоцитохимик диагностикасида айнан шу тузилишдаги ўзгаришлар асос қилиб олинади. Бласт хужайралар касаллигининг бошланиш даврида, одатда нормал хужайралар хусусиятини сақлаб қолади. Шу тўғрисида лейкоз хужайраларнинг қайси каторга мансуб эканлигини, айнан уларнинг энзим ва ички ҳосилаларини химик реакциялар билан аниқланади.

Морфоцитохимик текширишда қуйидагиларни аниқлаш муҳим диагностик аҳамиятга эга: миелопероксидаза, нордон ва ишқорли фосфатаза, эстеразалар (альфа-нафтилацетат-эстераза, нордон носпецифик эстераза, альфа-нафтилбутират-эстераза ва хлорацетат-эстераза). Ундан ташқари липид ва углевод бирикмаларини ҳам аниқлаш аҳамиятлидир.

Қон ҳужайраларининг цитохимик характеристикаси

Углеводлар: Уларнинг парчаланиши ҳужайрани энергия билан таъминлайди ва эҳтиёжини қондиради. Углеводлар турли кўринишда бўлади: моно- ва полисахаридлар, шунингдек гликоген ва нордон мукополисахаридлар, гликопротеидлар, гликолипидлар ва б. Уларни аниқлаш учун Шифф реактиви ва йод кислотаси қўлланилади (ШИК-реакция ёки PAS реакция). Бу реакция асосан гликогенни аниқлайди, шунингдек бошқа углеводларни ҳам билишга ёрдам беради.

Миелобластларда полисахаридлар деярли бўлмайди ёки жуда кам. Шу туфайли кучсиз, диффуз ва кичик гранулалар реакция беради. Ҳужайралар етилиш борасида углеводлар ошади. Энг кўп углевод бирикмалари етилган нейтрофилларда бўлади ва аниқ малина рангидаги гранулалар ёки улар диффуз кўринишда бўлади. Қиёсий баҳо бериш учун олинган натижалар амилаза билан ўтказилган реакцияларда солиштирилади. Бу реакция ўтказилганда углеводлар гликоген кўринишида бўлса қизил ранглини пасайтиради. Эозинофилларда полисахаридлар гранулалар эмас, диффуз бўялади. Кўпгина авторлар базофилларда аниқланмайди десада, баъзилар PAS реакцияни мусбат ҳолда аниқлаган.

Лимфоцитларда полисахаридлар кам миқдордаги майда гранулалар кўринишида бўлади. Лимфоцитларда PAS мусбат моддалар борлиги тасдиқланади.

Моноцитларда майда чангсимон гранулалар оқ бинафша цитоплазма фонида бўлади.

Мегакариоцитларда улар сочилган диффуз гранулалар кўринишида бўлади. Амилаза билан унинг гликогенлиги тасдиқланади.

Нордон сульфатланган мукополисахаридлар етилмаган миелонд ҳужайраларда аниқланади.

Оксидазалар. Бу ферментлар кислородли оксидланиш жараёни кучайтиради. Улар ичида миелопероксидаза (МП) аҳамиятлидир. Улар ҳужайранинг айниқса нейтрофилларнинг муҳим элементи ҳисобланади. Бу фермент ҳужайранинг маркер белгиси бўлиб, бирламчи лизосомал гранулаларда бўлади. Фермент феноллар, перекис водородли аминокислоталар оксидланишини кучайтиради ва перекис водородни парчалайди. Миелопероксидаза миелобластда пайдо бўлади, кейинги ҳужайранинг етилиш

босқичларида у кўпая бошлайди. Энг кўп миқдори промиелоцитда бўлади. Эритроцит ва нормобластда цитоплазманинг енгил бўялиши гемоглобиннинг реактив билан реакцияси ҳисобига бўлади. Эозинофилларда специфик эозинофил пероксидазаси аниқланади. Базофилларда баъзи авторлар истисно этса, баъзилар эса борлигини тасдиқлайди. Базофилларнинг про- ва миелоцитида топилади. Мегакариоцит ва тромбоцитларда специфик миелопероксидаза аниқланади.

Липидлар. Хар хил бирикмалар оддий липид боғлиқлиги кўринишида бўлади: ёғ кислоталари эфирлари, мураккаб липидлар (фосфолипид, гликолилипидлар, аминилипид, сульфополипидлар) тизимида бўлади. Улар кўпгина қон ҳужайраларида бўлади. Лимфоцит ва эритроцит бундан истисно. Липидлар бирнеча усул билан аниқланади. Кўпроқ қора судан Б билан аниқланади, у ерда фосфолипидлар қорага бўялади. Энг кўпи нейтрофил қаторида миелобластдан бошлаб топилади ва улар ҳужайра етилиши борасида кўпаяди. Нейтрофилларда фосфолипидлар кўп. Эозинофил гранулаларида кўп бўлади. Улар етилмаган базофилларда ўзгарувчан ҳолатда учрайди. Моноцитларда бўлмайди, баъзиларида кичик гранула ёки чангсимон кўринишда аниқланади.

Фосфатазалар. Улар липазалар таркибига киради. Ёғлар, полисахаридлар ва нуклеопротендлар алмашинуви жараёнида иштирок этади.

Нордон фосфатазалар. Булар изоферментлар бўлиб, нордон мухитда спирт ва фенол моноэфирлардан фосфатни ажратишни тезлаштиради. Нордон фосфатазалар лизосомада жойлашган ва субстрат гидролизидида бўялган қизил ранлар ҳосил қилиниши билан аниқланади. Нордон фосфатазалар кўпгина суюқ кўмиги ва қон ҳужайраларида мавжуд. Гранулоцитлар, моноцитлар, эозинофиллар ва базофилларнинг етилмаган ҳужайраларида энг кўп миқдорда аниқланади. Фермент активлиги лимфобласт ва лимфоцитларда тез ўзгарувчан бўлади. Улар ичида Т лимфоцитда кўп. Плазматик ҳужайралар, мегакариоцит, тромбоцит ва эритробластларда ҳам аниқланади. Макрофагларда энг кўп бўлади. ХМЛ лимфоцитида кам, нейтрофилида кўп бўлади. Шунингдек эритремия ва миелофиброз нейтрофилларида ҳам кўп аниқланади.

Ишқорли фосфатазалар. Аслида гидролитик фосфатазаларга киради, улар фосфат гуруҳидаги фосфомоноэфирлардан фосфатни

ажратишни ишқор муҳитда тезлатади. Липид ва нуклеин кислота алмашинувуда катнашади. Ишқор фосфатаза активлиги гранулоцитлардагина билинади, баъзан метамелоцитларда ҳам бўлади. Эритроцит, тромбоцит, моноцитларда ишқорли фосфатазалар аниқланмайди, лимфоцитларда қисман аниқланади. Базофилда бўлмайди, эозинофилларда енгил ранг беради. Ишқорли фосфатазалар шамоллашда, бактериал инфекцияларда, лейкомоид реакцияларда, миелофиброзда, полицитемияда ошади. ХМЛда, МДСнинг баъзи босқичларида, ПНГда камаяди. Фермент цитоплазмада сариқ-кўнгир рангда билинади. Ферментлар баъзан ХЛЛ ва мантия зонали лимфомада аниқланади.

Носпецифик эстеразалар гидролазаларга киради. Улар оддий эфирларни гидролизлайди. Бу ферментлар гуруҳи бир хил эмас. Уларнинг 9 изоферменти аниқланади. Гранулоцитларда билинади. Моноцит, тромбоцит ва плазматик хужайраларда аниқланади. Носпецифик эстеразалар лизосомал ферментлардир, буларнинг Т лимфоцитда киллерлик функциясида иштирок этиши мумкинлиги айтилади.

Альфа-нафтилацетатэстераза (альфа-НАЭ) ҳамма миелоид хужайраларда бор, энг кўпи моноцитларда бўлиб, уларнинг натрий фторид таъсирида бўялган рангги пасаяди. Альфа-НАЭ нейтрофил, эозинофил, лимфоцитларда бўлиб, улардаги бўялган рангги натрий фторид камайтирмайди. Лимфоцитларда, айниқса Т лимфоцитда локал, гранула ҳолатида билинади. Тромбоцит ва мегакариоцитларда ҳам бор. Альфа-НАЭ макрофагларда кўп, фақат улардаги рангги натрий фторид камайтирмайди. Эритроид қатордаги хужайраларда бўлмайди.

Нордон носпецифик эстераза (ННЭ) - лизосомал гранулаларда бўлади. Уларнинг активлиги 5,8 рН-да альфа-нафтилацетат реакциясида аниқланади. У Т лимфоцитнинг маркер белгиси ҳисобланади. Шунингдек моноцитларда ҳам аниқланади.

Хлор-ацетатэстераза (ХАЭ) гранулоцитлар ферменти, у ҳам миелопероксидаза каби нейтрофилнинг маркер белгиси ҳисобланади. У фермент промиелоцитдан билинади. Миелобластда жуда кам. Фермент активлиги кўк рангдаги гранулаларда билинади. Эритроцитларда йўқ. Бу фермент нейтрофилларнинг протеолитик таъсирида иштирок этади. ХАЭ ва альфа-НАЭ реакциялари қон суртмасида ўтказилади ва унинг натижаси миеломонобласт

лейкози бор ва йўқлигини аниқлаб беради. Улар иккаласи ҳам ижобий бўлса, бифенотип лейкоз тасдиқланади.

Лейкозлар цитохимик диагностикаси

ФАБ классификацияси ҳужайраларнинг морфологик ва цитохимик текшириш натижаларига асосланган. Кейинги классификацияда эса иммунофенотип ва цитогенетик ўзгаришлар ҳам эътиборга олинган. Шу билан ЎЛларнинг қийин аниқланадиган турларини топиш ҳам ўз тасдиғини топа бошлади. Янги классификацияда бластлар 20% топилганда ЎЛ қўйилади, ФАБда бу эса 30% топилганда қўйилган.

Кўпгина миелобласт лейкозлар ҳозиргача морфоцитохимик текширишлар билан аниқланса-да, охириги текширишлар, уларнинг турларини аниқлашга, давосини танлашга, прогнозини аниқлашга катта амалий ёрдам бермоқда. Хуллас ҳозир ЎЛлар ҳамма текширишлар ёрдамида аниқланишга асосланади.

Цитохимия ҳужайраларни ЎЛЛ ва ЎНЛЛ га ажратади. ЎЛлар диагностикасида цитохимия етарли аҳамиятга эга.

Цитохимик реакциялар периферик кон, лейкоконцентрат, суяк кўмиги, лимфатутун, талок ва бошқа суртмаларда ўтказилади.

Реакция ўтказилишидаги қатъий талаб, бу намуналарни ва реактивларни тўғри тайёрлаш, суртмалар фиксациясини аниқ бажариш, инкубацияни ва бўяшларни қониқарли ўтказишдир.

Цитохимик текширишлар даво олингунча ўтказилиши керак. Даво ва касаллик рецидивлари реакциялар натижаларига таъсир қилади, ҳатто ферментлар активлигининг кескин ўзгарилишига олиб келади. Лейкозларнинг цитохимик текшириш усуллари куйидаги реакцияларда ўтказилади:

1. Полисахаридларни аниқлайдиган PAS-реакцияси.
2. Фосфолипидларни аниқлайдиган судан қора Б реакцияси.
3. Миелопероксидаза активлигини аниқлайдиган усул.
4. Хлорацетат эстераза активлигини аниқлайдиган усул.
5. Нордон фосфатаза активлигини аниқлайдиган усул.
6. Альфа-нафтилацетат-эстераза активлигини аниқлайдиган усул.
7. Ишқорли фосфатаза активлигини аниқлайдиган усул.

Мусбат реакциялар нурли микроскопда бўялиш интенсивлигига қараб баҳо берилади. Мусбат 3%дан 100%гача баҳоланади. Бўялиш

коэффициенти: 0-нисбий; 1-енгил; 2-мусбат; 3-кескин мусбат билан баҳоланади.

0 да – хужайра бўялиши йўқ.

1 да – цитоплазмада оз миқдордаги гранулаларгина бўялади. Бошқача айтганда энгил диффуз ёки локал бўялади.

2 да – ҳамма гранулалар ёки ҳамма цитоплазма диффуз бўялади.

3 да – ҳамма гранулалар кескин бўялади. Ҳатто ядро устида ҳам гранулалар бўялгани билинади. Диффуз бўлса ҳамма цитоплазмада ранг кескин бўлади.

Цитохимияни баҳолаш соғлом инсон хужайралари бўялиши натижасига нисбатан ўрганилади.

Цитохимик текширишларнинг хулосаси. Демак морфцитохимияни текшириш усуллари ЎНЛЛларни аниқлашга катта ёрдам беради. Аммо лейкозлар турларини аниқлаш ҳозирги кунда иммунофенотип ва цитогенетик текшириш натижаларига асосланади.

Лейкозларда хромосома анализи ва диагностикада аҳамияти

Бу бобда цитогенетик текширишнинг диагностикадаги, дифдиагностикадаги ва касалликнинг прогнозидаги аҳамияти кўрсатилади. Ҳозирги пайтда генетик ўзгаришларнинг лейкозлар пайдо бўлишидаги ва унинг ривожланишидаги таъсири тўлиқ тан олинади. Лейкозларнинг уч асосий цитогенетик хусусияти амалиётда доимо эътиборга олинади:

1. Лейкозларнинг клоналлиги.
2. Кариотип ўзгаришларнинг аниқланиши.
3. Лейкозлар прогрессиясида янги хромосома ўзгаришларининг пайдо бўлиши.

Лейкозларда специфик, яъни фақат шу лейкозга хос хромосома ўзгаришлари, баъзиларида эса унга хос бўлмасда, лекин касалликка оид хромосомалар ўзгарилиш тизими аниқланган.

Ҳозир 100 дан ортиқ тан олинган специфик хромосома ўзгаришлари топилган. Уларнинг салбий таъсирлар асосида нормал хужайраларнинг кўпайишини ва етилишини яратадиган генларда ўзгарилиш бўлишлиги аниқланган (5-расм). Одатда нормал генларнинг хосиллари (оксиллари) хужайраларнинг нормал кўпайиши ва етилишини таъминлайди. ЎЛлар ривожланишида аҳамиятли бўлган икки гуруҳ ген фарқланади: бу генлар юкорида

ёзилган протоонкогенлар ва антионкогенлардир (хавфли ўсмалар супрессорлари).

Малигнизацияда протоонкогенлар фаолияти ўзгарилиб, хромосомадаги ўзгаришлар ҳисобига онкогенга айланади. Кўпгина онкогенлар малигнизация чакирадиган вирус онкогенига ўхшайди. Онкогенлар доминант кўринишда бўлади, яъни икки аллелнинг бирини ўзгартиради. Супрессорлар эса рецессив таъсир қилади. Одатда бу ўзгаришлар шартли бўлади.

Кўпгина хромосома аномалиялари (лейкозларда ва лимфомаларда) транслокация кўринишида бўлади, яъни бир хромосома фрагменти иккинчисига кўчади, яъни хромосомалар қисмлари билан алмашади. Транслокациянинг иккита хили фарқланади: биринчи типини протоонкогенларнинг тизимини ўзгартирмасдан активлаштиради; иккинчи типини эса янги уникал ген, химер (гибрид) ген ҳосил қилади. Бу химер ген ўзгарилган икки ген фрагментидан ҳосил бўлади.

Онкогематологияда энг аниқ специфик хромосома транслокациялари:

- 1) $t(9;22)$ ($q34; q11$) – 95-98% ХМЛда ва 20% ЎЛЛда;
- 2) $t(8;14)$ ($q24; q32$) (6 расм) – 90% Беркитт лимфомасида;
- 3) $t(15;18)$ ($q22; q21$) – деярли ҳамма ЎЛЛда;
- 4) $t(11;14)$ ($q13; q32$) – 70% мантия зонаси лимфомасида

топилади.

90% ЎЛ беморларида цитогенетик ўзгарилиш (аномалия) топилади. Цитогенетик аномалияларни топиш касаллик диагнозининг тўғри қўйилишини таъминласа, даvonинг эффеkтивлигини ва прогнозини аниқлашга ҳам ёрдам беради. Мс.: 16-хромосоманинг инверсияси миеломонобласт лейкознинг эозинофилия вариантини, $t(8;21)$ 40% М2ни, $t(15;17)$ ЎПЛни аниқлайди. Бу аномалияларни топиш касаллик кечишида прогнознинг ижобий бўлишини ҳам кўрсатади. Шунингдек ЎМЛда $t(8;21)$ ва $t(15;17)$ топилиши унинг 70%ида тўлиқ ремиссия, яшаш муддатининг давомийлигини ошишини кафолатлайди. Иккиламчи ЎМЛларда 5, 7 хромосомасининг ўзгарилиши, 11 хромосомада q23 аномалияси борлиги унинг прогнозининг ўта ёмонлашини кўрсатади. ЎЛЛда $t(9;22)$ ва $t(4;11)$ бўлиши ёмон прогностик белгиси бўлса, гиперплоид кўриниши эса яхши прогностик белгидир. ЎЛЛли болаларда $t(9;22)$ ўзгарилиш уларнинг 2%ида, катталарда 25-30%ида бўлиб, даvonинг натижаси ёмон

бўлишлигини тасдиқласа, $t(12;21)$ топиллиши эса аксинча яхши натижа беришини билдиради.

Асосий цитогенетик терминлар. Соматик хромосомалар диплоид, жинсий эса гаплоид бўлади. Хромосомалар узунлигига кўра 1 дан 23 гача рим рақами билан номланади. Алоҳида хромосома жуфтлигини ва уларнинг ўзгарилганини ҳам хужайралар кариотиби дейилади. Хромосомалар эркакларда 46 ва ХУ, аёлларда 46 ва ХХ бўлади (5 расм).

Хромосома центромер билан узун (q) ва қалта (p) елкаларга бўлинади. Елкаларнинг терминал қисми теломера дейилади. Махсус бўяқчаларда хромосомалар кўндаланг бўлган чизиклар билан оқ ва қора бўлмаларга бўлинади. Бу бўлмаларга рақам берилган, улар эса районларга бўлинади. Бир район бирнеча бўлмаларга эга бўлиши мумкин. Буларни ҳисобга олганда хромосомада 4 кўрсаткич фарқланади: 1. Хромосома номери. 2. Елкаси. 3. Район. 4 Бўлмалар (полосалар). Мс.: 14q32, яъни 14-инчи хромосоманинг узун елкасидаги 3-нчи районининг 2-нчи бўлмаси.

Кариотипта сон ва тизим ўзгариллиши бўлади. Сон ўзгариллишида тўлиқ хромосоманинг сони кўпаяди ёки камаяди. Хромосома сони ўзгариллиши анеуплоидия (нормадан бошқача) дейилади. Нормал хромосомани диплоидия дейилади. Агар сони нормал, лекин унинг ичида ўзгариллиш бўлса псевдодиплоид, сони кўпайса гипердиплоид, камайса гиподиплоид дейилади. Хромосома сонининг 1,5 мартадан кўп ошишини полиплоид (три-, тетра-, пентаплоид) дейилади.

Делеция (del) – хромосома материали йўқолиши;

Инверсия (inv) – бир хромосомадаги сегментнинг 180° га айланиб қолиши.

Транслокация – унда хромосома материалининг бир қисми бошқасига ўтади. Бунда тенгликнинг сақланиши бўйича ўзгариллиши ҳамда тенгликнинг бузилиши туфайли ўзгариллиши фарқланади. Тенгликнинг бузилишида бир қисм материал йўқолади.

Делеция хромосоманинг охирида ёки бошида ҳам бўлиши мумкин. Ўзгарилган хромосомалар маркер хромосомалар дейилади.

Хромосомаларни ўрганиш учун препаратлар олиш. Цитогенетик текшириш митознинг метафазасида (бўлиниш арафасида) қотирилган суртмаларда амалга оширилади. Бу суртмаларда хужайранинг морфологик кўринишига баҳо бериб бўлмайди.

Препаратни тайёрлаш: 1. Митозни метафазада тўхтатадиган химик моддалар кўшилади (колхицин, колцемид, винбластин).

2. Гипотоник ишлов бериш, бунда хромосомалар алоҳида жойлашади.

3. Суртмаларни узок саклаш учун фиксация (қотириш) ўтказиш.

4. Ранг бериш, бунда биргина хромосома эмас, унинг бўлмачалари ҳам бўялади.

ПЦР. ДНК полимеразаси билан ДНКнинг маълум жойларини (аномалия жойларини) кўп мароталаб кўпайтириб (амплификация) ўрганиш усули. Шу туфайли намунада ўзгарилш кам бўлса-да ($1:10^4-1:10^6$) яхши аниқланади. Аномалия қисмини махсус молекуляр зонд – праймерлар билан ҳам ўрганилади.

FISH. Маълум бир ДНК қисмини нишонлаб, кейин ўрганиш. Бу ўрганиш нормал зондлар билан қиёслаб, аномалиялар ўрганилади. Усулни Романовский-Гимза усулида бўялган суртмаларда ўрганса ҳам бўлади. Карнотипни, унинг аномалиясини тўлиқ ўрганиш учун бу усулда етарли миқдордаги зондлар бўлишини талаб этади.

Кўплаб специфик бўёқлар билан ўрганадиган усул (SKY) ҳар бир хромосомани алоҳида бўялишини таъминлагани учун хромосоманинг транслокация бўлган қисмларини, шунингдек уларни қайси хромосома билан алмашганини аниқ кўрсатади ва ўрганишни енгиллаштиради.

Хулоса қилганда, цитогенетик комплекс текширишлар ўЛ диагнозини тўғри ҳал қилиб, даво тайинлашга ва прогнозини билишга кўмак беради. Янги иммунофенотип ва цитогенетик текширишлар амалда «клонал ремиссия», «касалликнинг қолдик белгилари», «цитогенетик ва молекуляр рецидив» деган ибораларни яратди.

Лейкозларда икки хил ўзгарилш фарқланади:

1. Нормал хужайра хромосома генларининг протоонкоген ҳисобига ўзгарилши ва ўзгарилган онкоген кўринишидаги геннинг оқсил ҳосиласи туфайли аномал хужайранинг назоратсиз ўсиши кузатилади.

2. Нормал хужайраларнинг супрессор гени (антионкоген) ўзгарилши ҳисобига бўлади ва ўсма хужайралар ўсишига олиб келади.

Юқоридаги икки хил ўзгаришни ўз ичига олган генлар – транскрипция дейилиб, уларнинг оқсил ҳосилалари ДНК таъсири иштирокида ўзгарилш ҳосил қилади. Бу генларнинг структур ва

функционал ўзгарилиши лейкогенезда катта аҳамиятга эга. Ҳозирги кунда лейкоздаги ген ўзгарилиши ва унинг кўпайиши кўп босқичли жараён эканлиги ҳеч кимга сир эмас.

Ўзгарилишларни полимер занжирли реакция (ПЦР) билан аниқланади. Кўп мароталаб нусха берадиган (амплификация) усули ДНКнинг лейкозларга хос ўзгарилган қисмини аниқлаб беради. ПЦР усулида транслокациядаги ДНК тартиби ва узунлигини ўрганиш имконияти катта. Усулнинг асосий хусусияти ўзгарилган жойни кўп мароталаб кўпайтириб анализ қилишга имкон яратади.

Кейин FISH усулида ДНК структурасига хос тартибда жойлашган зондлар билан улардаги ўзгарилшларни текшириш олиб борилади. Шу билан ДНКнинг жойлашиш тартиби аниқланади. Зондга флюоресцент моддалари юборилиб ДНК структурасини, аномалияларини ва бу аномалияларнинг нечталигини аниқласа бўлади. FISHнинг ижобий томони ўнлаб ва юзлаб ҳужайраларни текширса бўлади.

Ўткир полимфобласт лейкозлар (ЎНЛЛ). ЎНЛЛ гуруҳига кирадиган касалликлар гетероген. Улардаги хромосома ўзгарилшларни ўрганиш XX асрнинг 50-йилларидан кейин бошланган. Унинг интенсив ўрганилиши 70-йиллардан сўнг бошланди. Йиғилган маълумотларга кўра ЎНЛЛда 5000 дан ортиқ клонал хромосома ўзгарилиши топилган. Цитогенетик ўзгарилшлар аниқлигини юзага чиқариш учун кўп сонли муаллифлар фикри ва кўп контингентли, кўпгина географик жойлардаги натижалар йиғиб ўрганилган.

Бу ўзгарилшларнинг диагностика ва прогностик аҳамияти таҳлил қилинган. ЎНЛЛнинг кариотип аномалияси 70-80 фойизни ташкил этади. Бу текширишларда кўпгина лейкоз клонларида ўзига хос цитогенетик ўзгарилш лейкозни тасдиқласа, баъзиларида эса 2-3 хил кариотип ўзгарилшлар лейкозни тасдиқлайди. Айримларида кўпгина кариотип ўзгарилшлари асосида билинади.

Топилган аномалияларнинг 55 фойизида битта цитогенетик аномалия аниқланади, 45%ида - 2 ва ундан кўп ўзгарилшлар қайд этилган. Шу билан бирга текширувчилар ЎНЛЛда хромосома ўзгарилиши 30%гача бўлмаслигини ҳам ёзишган. Демак кариотип ўзгарилиши бўлмаслиги диагнозни инкор қилишга асос бўла олмайди. Баъзан субмикроскопик шароитда, FISH ва ПЦР билан текширишлардаги ўзгарилшлар бўйича аниқланади.

Ҳозирги пайтда транслокацияларнинг аниқ ўзгаришлари диагнозни тўғри қўйишда ва даво танланишида аҳамиятли эканлигини амалиёт тасдиқлади. Шу билан бирга буни хатосиз аниқлаш, унга ёрдам берадиган қатор, ҳар хил ўзгаришларга ҳам боғлиқ. Охириги йилларда хромосомадаги кариотип ўзгаришларнинг прогнозга боғлиқлиги текширилмоқда. Ҳосил бўлган кариотип ўзгаришларнинг морфологик ва клиник боғлиқлиги ҳам ўрганилмоқда. Цитогенетик ўзгаришлар, яъни кўп сонли текширишлар натижаси морфологик турли хил гуруҳларнинг ўзига хос умумий кариотип ўзгаришларини ҳам аниқлади. Бу ўзгаришлар ўзининг ўта гетерогенлиги билан фарқланади. Шу гетероген кариотип ўзгаришлардан, айнан ЎНЛЛда прогнози яхши (70%гача 5 йилдан кўп яшаган) ва прогнози ёмон (5-15%гача 5 йилдан кўп яшаган) турлари аниқланган.

Куйида ЎНЛЛга хос асосий хромосом аномалиялари келтирилади:

1.ЎПЛда t(15;17) (q22; q21) транслокацияси - PML/RAR α химер гени 90-95% учрайди. Бу касалликда АТРАдан 70-80% ремиссия олина бошланди. Давонинг атрапклинлар комплекси иштирокидаги ремиссияси 95% га етади.

2.Транслокация (8;21) (q22; q22).

3.inv(16) (p13;q22) ва (16;16) (p13;q22).

4.Трисомия 8(+8).

5.Делеция (7q) ва б.

Хромосома ўзгаришларининг ҳар хиллигини ўрганиш уларнинг клиникасида, касаллик кечишида, прогнозида, ремиссиясида, рецидивдаги фарқларни аниқлайди. Хромосомани ўрганиш касаллик прогнозини ўрганиб, унинг прогнозини ёмон ва ўртача бўлишлигини билишга имкон яратади. ЎНЛЛларда иккиламчи ўзгаришлар содир бўлиши ва даводан кейинги пайдо бўладиган хромосомалар аномалиясининг турли-туманлиги ва кийин ўрганилиши қайд этилади.

Ўткир лимфобласт лейкоз (ЎЛЛ). Улар гетероген гуруҳ, шунингдек кариотип ўзгариши ҳам гетероген. Уларда 3000 хромосома ўзгарилиши таҳлил қилинган. Хромосома аномалиялари ЎЛЛда – 70-80% учрайди. Шулардан 30%и гипердиплоид, 10% гиподиплоид, колганлари псевдодиплоид. Шундан 30га яқин хромосома ўзгарилишлари ЎЛЛга хос деб баҳоланган. В лимфоцит ЎЛЛда Ig лар гени аномалияси кўп бўлса, Т лимфоцит ЎЛЛда

рецептор генлари аномалиялари кўп учрайди. ЎЛЛ хромосома аномалиялари болаларда ва катталарда фарқ қилади. ЎЛЛнинг болаларга қараганда катталарда прогнози ёмон. Бу аномалиялар тизим ва миқдор аномалияларидан иборат. Гипердиплоидда гиподиплоидга қараганда прогнози яхши. Структурали ўзгаришларнинг таҳлили даво натижаси ва касаллик прогнозига таъсир этишини кўрсатган. Уларда филодельфия хромосомаси - t(9;22) тури ҳам учрайди, бунинг топилиши ёмон прогнозни таъминлайди. Бу ҳолда беморнинг умрини ўзақ хужайра трансплантацияси чўзади, холос. ЎЛЛнинг турли хил транслокациялари, делециялари таҳлил этилган, уларнинг прогностик аҳамияти, даво комплекси ўтказилиши кўрсатмалари ўрганилган. Ёши улуғ беморларда ЎЛЛ лейкоцитоз ($30-50 \times 10^9$ /лдан кўп), t(9;22) транслокацияси ва L_3 лейкоз кўринишларда бўлса, прогнози ёмон ҳисобланади. В-ЎЛЛ ва Т-ЎЛЛдаги алоҳида ўзгарилишлар ҳам ўрганилган.

В-ЎЛЛ. 1. Транслокация (9;22) (q34;q11) 20-25%да топилади. Бунда юкори лейкоцитоз, бластоз ва МНС жароҳати кузатилади. Резус мусбат беморларда прогноз ёмон.

2. Транслокация (4;11) (q21;q23) – 5% учрайди (ёшларда). Булар лейкоцитоз, бластоз ва органлар катталашиши (гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия) билан кечади.

3. Транслокация (1;19) (q23;p13) – 1% учрайди. Буларда прогноз ёмон, рецидив тезрок.

4. Транслокация (8;14) (q24;q32) (6 расм), (2;8) (p12;q24) ва (8;22) (q24;q11) 85-90% учрайди. Бу ҳолатларда МНС жароҳати, гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия, қонда сийдик кислотаси ва ЛДГ ошади. Пролиферация юкори, митотик цикл қисқа бўлади.

5. Транслокация (12;21) (p13;q22) 25% учрайди. Бу ўзгариш оддий цитогенетик текширишда аниқланиши қийин кечади. FISH ёки ПЦРда энгил топилади. Прогноз яхши, ремиссия 100%га яқин.

6. Делеция (6q) – 5-10 %. Прогнози ёмон.

Т-ЎЛЛ. Катталардаги В-ЎЛЛга қараганда прогнози яхши. 90-95% ремиссия беради, 5 йил яшаши 50%ни ташкил этади. Ҳамма Т-ЎЛЛ ҳозирги танланган ПХТларга яхши жавоб беради. Транслокация (10;14) (p24;q11) прогнози нисбатан ёмон. Умуман ЎЛЛда гипердиплоидиянинг прогнози яхши, айниқса болаларда. Гипердиплоидия 50-60 хромосома сони билан 20% болаларда учрайди. Агар хромосома сони 47-50 бўлса, прогноз ўрта

кўрсаткичларни беради. Буларда гипердозали ва интенсив ПХТ давосини ўтказиш беморларнинг 75%нда 4 йил яшашни таъминлайди. Стандарт давода эса у 41%ни ташкил этади. Гиподиплондия (46 дан кам) прогнози ёмон, 3 йил яшаш муддати 11%ни ташкил этади. Гипердиплондия: метатрексат, 6МП, тиогуанин, цитозин-арабинозид, L-аспаргиназага сезгир.

Иккиламчи лейкозлар. Даводаги ижобий натижалар ва беморлар умрининг чўзилиши борасида ҳар хил препаратларни қўллаш ЎНЛЛда 10-20%гача иккиламчи лейкозлар пайдо бўлишлигини кўрсатди. Иккиламчи лейкозлар МДСдан кейин ҳам кузатилади. Иккиламчи лейкозларда кариотип ўзгаришлар ўта гетерогенлиги билан фарқланади. Бу ўзгаришларнинг ҳагто препаратлар турларига боғлиқлиги ҳам кўрсатилган. Кузатишлар иккиламчи лейкозлардаги баъзибир кариотип ўзгаришлари цитостатикларга резистентликни кўрсатди. Бу ҳолат, айниқса, қарияларда кўп учрайди.

МДС. 1800 хромосома ўзгарилиши таҳлил қилинган. Ўзгарилиш ЎНЛЛга ўхшаш, айниқса иккиламчи МДСда хромосоманинг камайиши, делецияси кўпроқ учрайди. 1/3 беморларда хромосома ўзгарилиши йўқ. МДСдаги хромосома ўзгарилиши, унинг клоналлигини тасдиқлайди. Аномалия борлиги умрининг кичикалиги ва ЎЛга ўтиш тезлигини таъминлайди. МДСда аномалия йўқ бўлса, ЎНЛЛга кам ўтади, беморнинг яшаш муддати чўзилади. Муаллифлар фикрича кариотипдаги ўзгаришлар кўпчилиги унинг прогнозини ёмонлаштиради.

Эритремия. – 41% беморларда хромосома ўзгарилиши топилган. Касаллик хуружи борасида аномалиялар ошади. Баъзи беморларда хромосома ўзгаришсиз қолади. ЎНЛЛ ва МДС га ўтса, уларга ўхшаш хромосома ўзгаришлари пайдо бўлади.

СЛЛ (В ва Т). СЛЛдаги хромосома аномалиялари 325 беморларда ўрганилган: 55% 13q; 18% 11q делецияси, 16% - 12 трисомия, р17 делецияси ва 6q делецияси -7% топилган. СЛЛ да аниқланган аномалия прогнози:

1. Трисомия- 12 (10-15%) – прогнози ёмон.
2. 50% беморларда 13 делецияси аниқланган. Прогнози ёмон.
3. 17 ва 11 делециясида ҳам прогноз ёмон.

Хуллас, СЛЛда:

1. Нормал кариотипда прогноз яхши.
2. Кўп аномалия бўлиш, прогнозни ёмонлаштиради.

3. Картиотипдаги кўп ўзгариш касалликнинг агрессивлигини таъминлайди.

Миелома касаллиги. Аномалия 50-55% топилган. FISH билан трисомия 89-90% аниқланади. Транслокация 14q32 75% беморларда бўлади. Нормал картиотипнинг прогнози яхши, гиподиплоидия ва гипердиплоидия ўзгаришларда прогноз ёмонлашади. Делеция 13, моносомия 13, делеция 11 ва t(11;14) (q13; q32) давога резистентли бўлади. Картиотипнинг кўп ўзгарилиши ҳам прогнознинг ёмон бўлишини кўрсатади.

Хавfli лимфомалар. 80-90% аномалия бўлади. В-лимфомаларда характерли иммуноглобулин ўзгарилиши кузатилади. Лимфомаларда бир неча минг картиотип текширишлари таҳлил қилинган ва қўйидаги натижалар олинган:

1. Транслокация t(2;5) (p1/23; q35) 20% ПЦР билан аниқланган.

2. Транслокация t(11;14) (q13; q32) мантия зонаси лимфомаларида топилди. Лимфомалардаги аномалияларнинг 50-75%и FISH ва ПЦР билан аниқланади.

3. Транслокация t(8;4) (q24; q32) – 75-85% лимфомаларда, t(8;22) (q24; q11) ва t(2;8) (p12; q24) – 15-25% Беркитт лимфомаларида топилган.

4. Транслокация t(3;14) (q27; q32) – 8-12% дан кўпроқ диффуз йирик ҳужайралар лимфомаларда учрайди.

5. Транслокация t(14;18) (q32; q21) НХЛда 15% гача бўлади, бу ўзгарилиш кўпинча фолликуляр лимфомаларга хос. АКШда 80% фолликуляр ва 20% диффуз лимфомаларда, Россияда 10% фолликуляр ва 3% лимфосаркомаларда учрайди. BCL-2|Ig11 генларининг бирлашиши апоптозни пасайтиради.

НХЛларнинг картиотип ўзгаришларида ҳанузгача ноаниқлик кўп. Шунинг таъкидлаш керакки, беморларда аномалияларнинг кўп бўлиши (10 ва ундан кўп) унинг камлигига (4-5 ўзгарилиш) нисбатан яшаш муддатини қисқартиради.

Лимфогранулематоз. Бу касалликда хромосомалар аномалиялари 40-80%ни ташкил этади. Улар НХЛга ўхшаш. Мс.: del (6q) df 14q⁻. Баъзи аномалиялар лимфомага қараганда ЛГМда кўп. ЛГМда аномалияларнинг прогнози аниқланмаган.

Ҳужайралар иммунофенотиби ва диагностикада аҳамияти

Ўзак ҳужайралар бўлиниши ва етилиши борасида улар мембранаси ва цитоплазмасида 150 дан ортик махсус антигенлар,

яъни уларни фарклайдиган (дифференциал) кластерлари (СД) пайдо бўлади. Бу антигенларни уларга қарши маҳсуе ишлаб чиқилган моноклонал антителолар билан аниқланади. Бу эса хужайра мембранаси ва цитоплазмасидаги СДни аниқ топилишига имкон яратади. Мембранадаги кўп антигенлар гликопротеинлардир, оз қисми корбогидрат ёки гликолипидлардан иборат. СДларни аниқлаш билан хужайра қаторига ҳамда уларнинг етилиш босқичига баҳо берилади. Хужайра мембранасида нормага хос бўлмаган антигенларни топиш лейкомик иммунофенотипни топилишига асос бўлади.

Хужайра иммунофенотипини аниқлаш ЎЛнинг вариантини, бифенотип ўзгарилиш борлигини, касалликнинг дебютини, даводан кейинги қолган мутантларни, касаллик прогнозини билишга ёрдам беради.

Лимфоид хужайра қаторига хос антигенлар: СД1, СД2, СД3, СД4, СД5, СД7, СД8, СД9, СД10, СД19, СД20, СД23, СД56, СД57, СД79а.

Миелоид хужайра қаторига хос антигенлар: СД11, СД13, СД14, СД15, СД33, СД36, СД41, СД42, СД65, HLA-DR.

Дифференциалловчи кластерлар текширилганда топишган антигенлар 20%дан ортиқ бўлса ижобий ҳисобланади. ЎЛларнинг дианози ва прогнози кўпроқ улардаги СДларни топиш билан аниқланади. ЎМЛда эса иммунофенотип текшириш М0 ва М7 ни аниқлашга ёрдам беради. Иммунофенотипни текшириш 20-35% ҳолатларда ЎМЛ, ЎЛларнинг маркер антигенлари борлигини тасдиқлаш билан кечади. Бу антигенларни морфологик ва цитохимик усул билан аниқлаб бўлмайди.

Морфологик текшириш ЎЛ борлигини аниқласа, иммунодиагностика унинг турини, вариантларини аниқлайди, ҳамда дифдиагностика ўтказишга ёрдам беради.

Иммундиагностика ЎМЛда унинг вариантини аниқлаб, прогнозига баҳо берса, лимфоид лейкозларда хужайранинг қайси қаторга мансублиги, хавфли ўсмаларнинг босқичларини ва клонал касалликнинг хавфлилиқ даражасини аниқлайди.

Иммундиагностиканинг ривожланиши биринчидан аниқ диагноз қўйишни ва тўғри даволашни яратган бўлса, иккинчидан хужайраларнинг пролиферацияси ва етилишини ўрганиб, ўсмаларнинг ўсиш интенсивлигини, пролифератив активлигини, хужайранинг химиотерапияга сезгирлигини ва унинг биологик

хусусиятини аниқлашга ёрдам бериши. Иммунодиагностика лимфоид ўсмаларнинг вариантларини билишга кўпроқ ёрдам беради, ҳамда уларга хос иммунофенотипларни аниқлайди.

ЎЛларда асосий иммунодиагностик текширишлар периферик қон ва суяк кўмиги намуналарида ўтказилади. Агар ўсмаларда лимфома ҳужайралари топилса, МКА билан уларнинг тури ва клоналлигини аниқлаш лозим бўлади. Лимфомани аниқлаш қон, суяк кўмиги намуналаридагина эмас, биопсия материалларида ҳам олиб борилади. Текшириш натижасининг тўғрилиги текширувчининг тажрибасига, иш услубига ва имкониятига (аппаратлар, реактивлар, МКА ва б.) боғлиқ. Текшириш парафин блокларда, криостат қирқмаларда, тўқима ҳужайраларининг суспензиясида олиб борилади. Парафин блоки одатдаги текшириш бўлса, иммуногистохимик (иммунофермент) текшириш эса намуналарни бўяш билан олиб борилади. Криостат қирқмаларда иммунофлюоресцент усули қўлланилади. Суспензияда эса оқма цитофлюориметрия текшириши ўтказилади.

Лимфомаларни аниқлаш одатда биоптатнинг гистологик қирқмаларида олиб борилади. Ундан кейинги текширишлар иммунофлюоресцент усулида олиб борилиши лозим. Иммунофермент текшириш ҳужайралар полиморф бўлса ўтказилади.

Иммуноморфологиядаги ишончли усул люминесцент микроскопдир. Кам учрайдиган лимфомалар, уларнинг полиморф кўриниши албатта илк морфологик текширишни тўлиқ ўрганишни талаб этади.

Иммунофлюоресцент текшириш ҳар қуни кўпгина анализлар қилиш лозим бўлганда қулай. Сифатли реактив ҳамда яхши люминесцент микроскоп билан текшириш артефактсиз ва тез бажарадиган информатив усулга кирилади. Ундан кейин ҳужайралар ривожланиш босқичи ва ЎЛлар вариант турлари аниқланади. Иммунофенотипларни аниқлаш тизимида тўғри дифдиагностикани ўтказиш учун ўртача 12-15 МКАлар қўлланиши талаб этилади.

Иммунофлюоресцент текширишда яхши мутахассис, криомикротом, люминесцент микроскоп, маълумотни сақлайдиган компьютер керак бўлади. Уларнинг бўлиши текширув усулини хатосиз ўтказишга ёрдам беради. Криостат қирқмаларни МКА билан флюорохромида таҳлил этиш ўта юқори даражали мутахассис, ва унинг тажриба ва илмга эга бўлиши талаб этилади.

Мутахассис қора фонда бўялган антигенларни нормал антигендан фарқлаши лозим бўлади.

Флюоресцент усулида намуна ацетонда мустаҳкамланган бўлса, тўқима бузилиши ва ўзгариши бўлмайди. Иммунофермент усулида эса намуна формалинда мустаҳкамланиб, парафинда қотирилгани учун кўпгина оксиллар ўзгарилади. Шунинг учун уларни текширишдан олдин тиклаб, кейин текшириш талаб этилади. Тайёрланган намуналарда лимфoid ва миелоид қатор мавжудлигини аниқлаш учун МКАлар билан текширилиб, диагноз қўйилади. Лозим бўлганда (бимодал ёки кўп, ҳамда миелоид ёки лимфoid ва ҳ.) қўшимча МКАлар билан тасдиқланади ёки инкор этилади.

Хулоса қилганда, ўткир лейкоз диагностикасида гистолог, цитолог, гемоцитолог, иммунолог, цитогенетик, молекуляр биолог мутахассислари иштирок этиши мақсадга мувофиқдир.

ЎМЛлар иммунодиагностикаси. ЎМЛ 80% қатгаларда, 20% болаларда учрайди. FAB классификацияси морфоцитохимик текшириш билан ЎМЛнинг М1-М6 турини аниқлаган бўлса, 2001 йилги классификацияда эса иммунодиагностик усул билан М0 ва М7 ни аниқлаш талаб этилади. Бу усул билан хужайраларнинг етилиш босқичи ҳам аниқланади. Унинг ижобий томони М0-М7ни аниқ ажратиб бера, салбий томони эса монобласт ва гранулоцитар лейкозларни ажратиб бера олмайди. Шу туфайли иммунофенотип текшириш морфоцитохимик текширишни тўлдирадиган усул деб ҳисобланади. Иммунофенотипни аниқлаш усулининг яна бир ижобий томони лейкозларнинг агрессив кечишини кўрсатадиган ва давосининг натижасини баҳолайдиган усул ҳисобланади. Шу сабабли ўрганишлар натижаси ва усулларнинг кейинги такомиллашиши гемаблостозлар классификациясини ўзгартиришга ёрдам бериши мумкинлиги таъкидланмоқда.

ЎМЛ вариантларини аниқлашга ёрдам берадиган белгилар. ЎМЛ дифференцировкасини аниқлайдиган антигенлар ва уларнинг МКАлари хилма хил. Шундай бўлсада баъзиларигина кенг аниқланади. МКАларни қўллаш албатта бирламчи диагностика учун керак бўлади. ЎМЛ иммунологик маркерлари 3 га бўлинади: умумий миелоидли, етилиш босқичига хос ва тизимга хос. Умумий маркерлар миелоид қаторининг ҳаммасида учрайди. CD13 ва CD33 ҳамма гранулоцитар ва моноцитар етилишда мавжуд, CD65 ундан камроқ. CD13 КОЕ-ГМ дан бошланиб, ҳамма етилиш

хужайраларида бўлади. СД33 КОЕ-ГЭММдан бошлаб, ҳамма гранулоцитар-макрофагал хужайраларда қайд этилади. Бу антиген БОЕ-Э да ҳам бўлади. Факат етилган гранулоцитларда (миелоцит, гранулоцит) камроқ. ЎМЛда 85% СД65 антигени бўлиб, у миелоид қаторининг специфик антигени ҳисобланади. Уларнинг прогностик хусусияти ўрганилмаган.

ЎМЛ хужайраларида етилиш босқичига хос маркер антигенлар (СД34, СД116, СД14, СД15) фарқланади. СД34 илк хужайраларда бўлиб, морфологик фарқланадиган хужайраларда бўлмайди. Суяк кўмигидаги 1,5% мононуклярларда СД34 борлиги аниқланган. ЎМЛнинг 45%ида СД34 бошқа антигенлар билан бўлади.

СД15 – гранулоцитларда аниқланади ва унинг бўлиши промиелоцитдан бошланади. СД15 яна монобластда бўлиб, ундан кейинги босқич хужайраларида бўлмайди.

СД116 – бу антиген кейинроқ пайдо бўлади ва хужайранинг етилишини тасдиқлайди. Бу моноцит, макрофаг ва НКларда ҳам бўлади.

СД14 – бу етилайётган моноцитлар босқичида бўлади. Баъзи ҳолларда етилган гранулоцитларда ҳам учрайди ва дифдиагностикага ҳалақит беради.

Хужайралар қаторига хос маркер антигенлар мавжудлиги эритроид, мегакариобласт ва бошқа қаторларни аниқлаб беради. Эритроид қаторининг маркер белгиси гликофорин А ҳисобланади. У эритробластдан то эритроцитгача мавжуд. КОЕ-Э, БОЕ-Э да йўқ. Эритроид қаторида СД34, СД13, СД33, HLA-DR, СД38, СД71, СД7 антигенлари бўлади.

Мегакариобласт лейкозда СД41, СД42, СД61 антигенлари бўлади. Унинг маркер белгиси DRII/IIIa антигенидир.

ЎМЛда энг қийини М0дир. Бу вариантни уч белгига қараб аниқланади:

1. Миелопероксидаза мусбат, судан қора Б юкори эмас.
2. Панмиелоид СД13, СД33, СД_w65 ёки босқичга хос СД116, СД15, СД14 антигенлари бўлади.
3. Бластлар миелоид кўринишга эга.

ЎМЛ турларига кўра қуйидаги антигенлар бўлиши мумкин:

М0 – СД34, СД114, СД38, HLA-DR, СД13 ёки СД33 бўлади. ТdТ, СД7 бўлиши мумкин. Миелопероксидаза (МПО) ёки мусбат, ёки манфий.

М1-2 – СД11, СД13, СД14, СД15, СД33, HLA-DR, СД34^{±/±}, МПО

М3 – СД13, СД33, СД11 ва СД15 кам, HLA-DR ва СД34.

М4 – СД11, СД13, СД14, СД15, СД33, СД64, HLA-DR. Ундан ташқари Т-лимфоцитдаги СД4 ва СД34.

М5 – СД11⁺, СД13, СД14, СД15, СД33, СД64, HLA-DR, СД4. Баъзи беморларда СД14 бўлмайди.

М6 – Гликофорин А ва НВА бўлади. СД33, СД34, HLA-DR, СД3в, СД38.

М7 – СД41, СД42в, СД61. Уларда СД13, СД33 ва СД7 ҳам топилади.

Қуйида ЎМЛ диагнозини қўйишга асос бўладиган маркер антигенлар келтирилган

ЎМЛ тури	Маркер антигенлар									
	СД 11	СД 13	СД 14	СД1 5	СД 33	СД 34	HLA -DR	СД 41	СД 42в	ГФА гликофорин
М0	-	+/-	-	-	+	+	-	-	-	-
М1	-	+	-	-	+	+	+	-	-	-
М2	+	+	+/-	+	-	-	-	-	-	-
М3	+	+	+/-	+/-	+	-	-	-	-	-
М4	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-
М5	+/-	+	+	+	+	-	+	-	-	-
М6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
М7	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-

Агар антиген ўзининг 2 йўналиш (миелоид ва лимфоид) антигенларини берса, суммаси 2 баллдан ошса (2 антигендан кўп бўлса) бифенотипик дейилади, унинг стандарт давоси ишлаб чиқилмаган.

Иммунологик текширишларнинг перспектив йўналиши ЎМЛларнинг маркер антиген белгиларини топиб, унинг клиник кечишига кўра прогностик аҳамиятини ўрганишдир.

ЎМЛ иммунологик маркерларининг прогностик аҳамияти. Касалликнинг аниқ антиген маркерлари аниқланмаган. Лекин тўлиқ ремиссия ва унинг давомийлигини, ҳамда беморнинг яшаш давомийлигини узайтирадиган ҳолатлар антигенлар билан боғлиқлиги таҳлил қилинган. Катталардаги ЎМЛда СД7 бўлиши хавфли прогност дейилади. СД14 ҳам шунга яқин. HLA-DR эса яхши натижа белгиси ҳисобланади. Беморлар бирхил «7+3» даво олганда кўп ремиссия HLA-DR билан Т хелпер ва эритроид антигенларида

олинади. Прогнознинг яхшилиги икки хил препаратда кузатилади. Бу цитозин-арабинозид ва идарубицинда бўлади. Уларнинг миқдорини ошириш прогнози ёмон ҳолатларда ҳам ижобий натижа кузатилади. FAV классификациясининг M1, M2, M3, M4 ларида CD7, HLA-DR, CD34 маркерларининг йўқлиги яхши прогноз берган. Прогнози ёмон гуруҳга M5, M6, M7 ва юқоридаги антигенлардан иккитасидан кўпи бўлса киритилган.

Болаларда эса «7+3» T хелпер антигенларида яхши прогноз берган бўлса, ёмони CD116да бўлган. Охириги йилларда катталарда олинган даво натижасини ўрганиш иммуноцитогенетик ва морфоцитохимик умумий белгиларида ҳам ўхшашлик аниқланди. Мс.: M2да t(8:21) билан CD13 йўқ бўлса, ҳамда M3да t(15:17) HLA-DR, CD15 ва M4да эозинофилиялар inv (16) топилса, прогноз бошқаларга нисбатан яхши бўлишлигини кўрсатди.

ЎЛЛ иммунодиагностикаси. ЎЛЛда ҳамма беморларга имкон даражасида иммунофенотипни аниқлаш ўтказилиши керак. Лимфобласт 20%дан кўп бўлса, ЎЛЛ диагнози иммунофенотип усулларини ўтказиб тасдиқланади. Ҳозирги талаб бўйича даво дастури ушбу натижага кўра тавсия этилади. Мембрана, цитоплазма ва ядро антигенларини аниқлашнинг турли усуллари бор. T ва B лимфоцитлар ва миелоид қаторнинг маркер белгиларини аниқлайдиган МКАлар, эритроид ва мегакариоцитар йўналиш дифференцировкасидаги антигенларни аниқлайдиган МКАлар бор. Сўнгги йиллари бир марталик текширишда антигенларни 2-3 хил ранглайдиган, шу билан турли антигенларни аниқлайдиган информатив текширишлар пайдо бўлди. Бу текшириш тўлиқ ремиссияларни ҳам аниқлашга ўта қўл келади. Масалан, CD45 антигени лимфоид ҳужайраларининг етилиш борасида кўпайиб боради. Юқоридаги текшириш билан бластларнинг ва етилган ҳужайраларнинг нисбатини CD45 билан баҳоласа бўлади.

ЎЛЛ иммун классификацияси антигенларни аниқлашнинг пайдо бўлиши борасида ҳал бўлган. Ундан ташқари антигенларни ўрганиш ЎЛЛнинг клиник кўринишлари билан (жинс, ёш, лейкоцитоз, бластоз, камконлик, тромбоцитопения, резистентлик) боғлиқлигини кўрсатди. Иммун текшириш В қаторда – 4, T қаторда 2 вариант турини аниқлашга имкон берди. Болаларда иммунфенотипнинг уч варианты аниқланади ва уларга индивидуал даво комплекси яратилган: етилган T ва B ЎЛЛ ва илк ҳужайрали B

лимфоцитли ЎЛЛ даволари тавсия этилган. Катталарда Т иммун вариант 20% учрайди ва ўртача прогноз беради.

Т-ЎЛЛнинг характерли клиникасида юкори лимфоцитоз, кўкрак орти ва ўпка ораллигидаги лимфа тугунлар катталашиши, МНС жароҳати бўлади. Унда ремиссия даври киска бўлади. Т-ЎЛЛнинг етилиши борасида куйидаги СДлар топилади: СД1а антигени кортикал тимоцитларда бўлиб, суяк кўмиги Т лимфоцити ва етилган Т лимфоцитларда бўлмайди. Т лимфоцитнинг илк антигени СД7 бўлади. Кейинчалик мембранада СД5, цитоплазмада СД3 бўлади. Кортикотимоцитларда эса улардан ташқари СД4 ва СД8 пайдо бўлади. Етилиши тугалланаётган хужайралардаги мембран антигенлари: СД3, СД5, СД7, СД4 ва СД8дир. Мембрана антигенларидан СД10 йўклиги ёмон даво натижасини аниқлайдиган белги эканлигини кўрсатди. Унинг борлиги эса прогнознинг, давонинг яхшиланишини беради.

ЎЛЛнинг 60-80%и В лимфоцит каторидаги лейкозлардан иборат. Унда 2 вариант тури аниқланади: пре В хужайрали ва илк пре В хужайрали.

Пре В-ЎЛЛда t(1:19)транслокациянинг прогнози яхши эмас (касалликда 20-30% учрайди). Илк пре В тури катталарда кўп учрайди (В-ЎЛЛнинг 50%и), унинг прогнози яхши. Унда СД10 аниқланади. СД10 бўлмаса прогнози яхши бўлмаганлиги учун уни алоҳида «илк пре-В СД10 негатив» тури деб аталади. Чақалокларда пре-В ЎЛЛ илк вариант турига караганда кўп, 90%гача учрайди.

ЎЛЛнинг энг кўп тури илк-пре-В СД10 позитив вариантдир. ЎЛЛнинг «пре-пре-В» варианты ҳам фаркланади, унинг пре-Вдан фарқи СД10 бўлади, фақат цитоплазмада μ -цепь иммуноглобулини бўлмайди. Бу вариант тури химиятерапияга сезгир ва прогнози яхши.

2-3% В-ЎЛЛнинг клиник кечиши агрессив, уларда экстремедуляр ўсмалар кам бўлиши мумкин. Прогнози яхши эмас. ВФМнинг катта дозали курс давоси 5 йилгача рецидивсиз ремиссия бериши мумкин. Давоси В хужайрали лимфомаларга ўхшаб, катта дозали циклофосфан, цитозар, метатрексат, интратекал даво билан олиб борилади. Катталарга ҳам шу тартибда ўтказилади.

Кам холларда морфоцитохимик текшириш лимфоид хужайраларни кўрсатса-да, иммунфенотип миелоидликка (кўпинча гранулоцитар, моноцитар, камроқ эритроид ва мегакариоцитга) хослигини кўрсатади. Бу холда даво миелоид каторга хос бўлади.

Юқорида ёзилган бифенотип ЎЛЛ болаларда 15%, катталарда 30%гача бўлади. ЎЛЛ эритроид антигенлари билан алоҳида гуруҳга киради. Бу гуруҳнинг катталарда прогнози яхши эмас.

ЎЛЛларнинг антигенларини ўрганишда турли гемопозитик катордаги антигенлар ҳам топилади: CD10, HLA-DR, CD38, CD34. Бу ЎЛЛни даволашда препаратларга бўлган резистентликни эътиборга олиб, даво комплекс ҳолда ўтказилишни талаб этади. Про-В ЎЛЛ L-аспарагеназа ва тиогуанинга резистентли, Т-ЎЛЛ преднизолон, дексаметазон, L-аспарагеназа, винкристин, даунорубицин, доксорубицин, тенипозид ва циклофосфамидга кам резистентли бўлади.

Иммундиагностиканинг пайдо бўлиши ЎЛЛнинг илмий ва амалий натижаларига катта ижобий ҳисса кўшди. Бу ютуқ ҳам лейкозларга, ҳам лимфомаларга тааллуқли бўлди.

В-катордаги илк хужайра лимфомасида CD45, CD19, CD10 топилади. Т каторда CD7 бўлади. Буларни топиш лимфобласт лимфомасини кўйишга асос бўлади.

Қуйида В-ЎЛЛ турларининг маркер антигенлари келтирилган:

Про-В (эрта) ЎЛЛ (**В-I**) – бластларда HLA- DR, TdT, CD19, CD79a

Пре-пре-В (**В-II, common**) - HLA- DR, TdT, CD10, CD19, CD20^{+/+}, CD22^{+/+}, CD79a

Пре-В (**В-III**) - HLA- DR, TdT^{+/+}, CD10^{+/+}, CD19, CD20^{+/+}, CD22^{+/+}, CD79a, cyt7Ig/

Етилган В (**В-IV**) - HLA-DR, CD19, CD20, CD22, CD79a, sIg.

Қуйида Т-ЎЛЛ турларининг маркерлари келтирилган:

Про-Т (эрта) ЎЛЛ (**Т-I**) – TdT, cytCD3, CD7

Пре- Т-ЎЛЛ (**Т-II**) - HLA- DR^{+/+}, TdT, cytCD3, CD10^{+/+}, CD2, CD7

Кортикал- Т ЎЛЛ (**Т-III**) - TdT, cytCD3, мембранада CD3, CD1a, CD10^{+/+}, CD2, CD5, CD7 бор. Шу билан бирга кўшимча CD4 ва CD8 бўлиши ҳам хос.

Етилган Т-ЎЛЛ (**Т-IV**) – TdT, мембрана антигенлари CD3, CD2, CD5, CD7.

Дифференциаллашмаган ЎЛ. Буларда умумий антиген бўлиб, ЎЛ турига хос антигенлар аниқланмайди. Мс.: CD34, HLA- DR, CD38, CD7. CD7 Тл ларга хос бўлсада, лекин у илк хужайраларда учрайди.

ЎЛлардаги абберент иммунофенотип. Ҳамма ЎЛлар иммунофенотипи нормал хужайраларда ҳам аниқланади. ЎЛдаги

фарк улар аномал (абберент) антигенлар борлиги билан фаркланади. Мс.: 20% ЎМЛда лимфoid антигенлар ҳам бўлади. ЎМЛда Т ЎЛЛ антигенлари В ЎЛЛга караганда кўп учрайди. Натурал киллер CD5 антигени миеломонобласт ва монобласт ўткир лейкозларда учрайди. Бу ҳолат кейинчалик бу турдаги ЎЛларни ўрганишга туртки беради.

Минимал қолдик касаллик. ЎЛлар индукция, консолидация ва қўллаш даволардан кейин стандарт текширишлар билан касалликнинг минимал қолдиги аниқланади. ЎЛ ҳужайралари диагноз қўйилганда 10^{12} бўлса, ремиссияда (суяк қўмигида 5%дан кам бластлар аниқланишида) ўта сезгир стандарт текширишлар 10^{10} - 10^{11} лейкоцит ҳужайралар борлигини аниқлайди. Унинг бўлиши индивидга ҳам боғлиқ. Беморларда касаллик қолдиги унинг терапевтик тактикасини аниқлайди. Касаллик қолдигини аниқлаш ЎЛ ҳужайраларининг характерли морфологик, цитохимик, иммунофенотипик, кариотипик ва цитогенетик текшириш натижаларига асосланади. Шуларнинг ичида қулайи оқимли флюороцитометрия билан аномал ҳужайраларининг иммунофенотипини аниқлашдир. Бу аниқлаш усули ЎЛ ҳужайраларининг ўзгарилган антигенлари борлигини аниқлашга қаратилган:

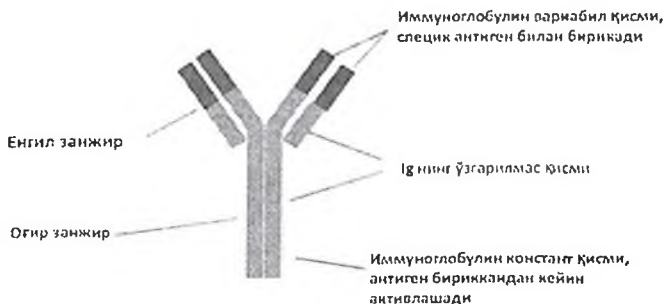
1. Миелoid бласт ҳужайраларида лимфoid антигенлар учрашлиги ва аксинча
2. Нормал етилатган ҳужайраларда бир ёки бирнеча антигенларнинг нономал аниқланиши
3. Антигенларнинг ошиқча учрашлиги.

Иммуноглобулинлар ва диагностикада аҳамияти

Иммуноглобулин молекуласи тузилиши. Иммуноглобулин (Ig) организмдаги ёт антигенлар учун ишлаб чиқариладиган ва уларни боғлаб, организмни антигенлардан тозалайдиган биологик оқсил бирикмадир. Иммуноглобулин 4 занжирдан иборат бўлиб, икки хил полипептиддан ташкил топади. Икки узун – оғир занжирдан («Н» занжир) ва икки енгил занжирдан («L» -занжир) иборат. Иммуноглобулин стабиллигини оғир занжирларни боғлайдиган дисульфид боғламалар ва енгилдаги ковалентсиз боғланишлар таъминлайди. Иммуноглобулинда енгил занжир оғир занжирнинг N-қисми билан бирикади. Оғир ҳамда енгил занжирларнинг

бириккан қисмини, иммуноглобулиннинг боғловчи вариабил (ўзгарувчан) қисми – Fab фрагменти деб аталади. Енгил занжири бўлмаган иммуноглобулиннинг узун занжир қисмини –Fc фрагменти (констант қисми) деб аталади.

Иммуноглобулин тўзилиши



Иммуноглобулиннинг N-қисми (Fab фрагменти) аминокислоталардан иборат. Енгил занжир узуннинг тўртдан бир қисмини ташкил этади. Оғир ва енгил занжирлар доменларидан иборат. Доменлар ҳар 60-70 аминокислотадан кейин дисульфид билан боғланган карманлардан (букиямалардан) иборат. Енгил занжир бир вариабел ва бир констант доменидан, оғир эса бир вариабел ва 3-4 констант доменидан иборат бўлади. Fab- ва Fc фрагментларининг бир-бири билан боғланган жойи иммуноглобулинларнинг ҳаракатини белгилаб беради ва бу жой шарнир деб аталади. Хуллас иммуноглобулиннинг вариабил ва констант қисмлари бир-бири билан узвий боғланган бўлиб, бу боғланиш билан иммуноглобулиннинг оптимал функционал фаолияти ташкил этилади.

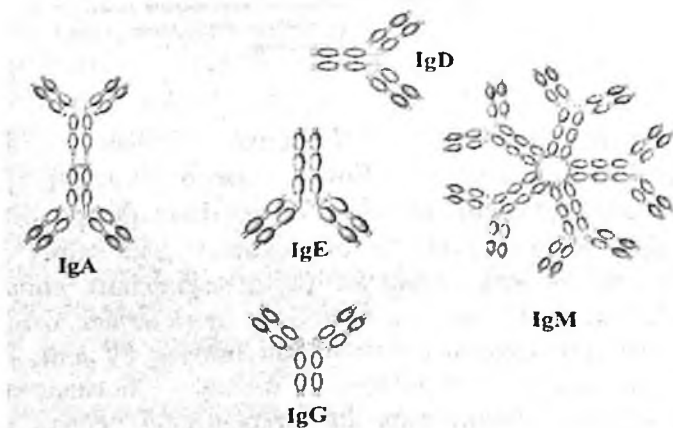
Иммуноглобулиннинг хилма-хиллиги. Иммуноглобулин хилма-хиллиги, яъни унинг антигенга спецификлиги оғир (H қисми) ва енгил (L қисми) занжирларнинг бириккан жойидаги ўзгаришлар билан юзага чиқади. Ҳамма доменлар уч турга: К (енгил занжирдаги κ-капа тури), У (енгилдаги λ-лямбда, ҳам Hга (оғир занжир) бўлинадди. Улар эса гуруҳчалардан иборат. Гуруҳчалар аминокислоталар ўхшашлиги борлиги билан ажратилади. Ҳаммаси

ўз генига эга. Хар бир гуруҳчалар ўзининг индивидуал доменларидан иборат. Бу ўзгариладиган доменлардаги аминокислоталар тизими турли хил антигенларни боғлашга йўналтирилган иммуноглобулинларнинг антигенларга хос хилма-хиллигини таъминлайди. Иммуноглобулинда вариабел аминокислоталар 15-20%ни ташкил этади. қолган 80-85% қисми унинг таянч қисми ҳисобланади.

Инсонда 5та оғир (γ , α , μ , δ , ϵ) занжирлар ва шунга хос IgG, IgA, IgM, IgD ва IgE иммуноглобулинлар мавжуд. Инсонда уларнинг субкласслари: тўртта - IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄ ва иккита- IgA₁, IgA₂ фарқланган.

Ундан ташқари иммуноглобулинларда тизим турлари мавжуд: IgG, IgD ва IgEлар мономер, IgA димер ва IgM пентамер. Енгил занжир эса икки вариантдан (κ -капа, λ -лямбда) иборат.

Иммуноглобулин турлари



Иммуноглобулиннинг вариабел қисми антигенларни боғлагандан кейин Fc – фрагменти комплементларга ва хужайралар фагоцитози таъсирига туртки беради. Унинг оқибатида фагоцитоз юзага чиқади ва организм антигендан тозаланади.

Иммуноглобулинлар биосинтези. Иммуноглобулинларни синтез қиладиган тўртта В лимфоцит фарқланади:

1. Бўлинмайдиган В лимфоцит – унда синтез қилинган иммуноглобулинлар мембранага чиқиб, махсус рецепторлик ролини бажаради.

2. Плазмобласт (иммунобласт). В лимфоцит хужайраси етилиши борасида пайдо бўлади ва плазмоцитгача етилади.

3. В лимфоцит бласт хужайраси. Бу хужайра антигенга бўладиган иммун жавоб пайтида пайдо бўлади. В бласт хужайранинг плазмобластдан фарқи, унда эса сакловчи В лимфоцит хужайра ҳам яратилади.

4. Плазматик ва лимфоплазматик В лимфоцит. У хужайра етилган ҳисобланади, бўлинмайди. Катта миқдорда иммуноглобулинларни синтез қилади.

Хужайра етилиши борасида иммуноглобулин тури ўзгарилса-да, лекин идиотип иммуноглобулинлар ишлаб чиқарилиши сакланади. Мембранадаги иммуноглобулиннинг боғланиши учун қўшимча ушлаш қисми бўлади, плазмадаги эса у қисм бўлмайди. В лимфоцитда мавжуд иммуноглобулинларнинг 90%и мембранада бўлса, плазмоцит мембранасида иммуноглобулин бўлмайди, улардаги иммуноглобулин деярли ҳаммаси мембранадан ажралади. В лимфоцит мембранасидаги иммуноглобулин антиген билан боғлангандан кейин, плазмоцит ҳосил бўлиб, ҳар секундда 2 млн.гача антитела синтез қилади. Унинг фаолият кўрсатишидаги асосий йўналиш антигенга идиотип антитело ишлашдир.

Имуноглобулинларнинг оғир ва енгил занжирлари ҳам плазматик хужайраларнинг рибосомасида синтез қилинади. Улардан иммуноглобулин ясаш 20-30 минутда содир бўлади ва у цитоплазмадан чиқарилади. Ҳар доим иммуноглобулин ҳосил бўлганда, енгил занжир нисбатан кўпроқ синтез қилинганлиги учун цитоплазмада ортиқча қисми борлиги кузатилади.

Имуноглобулин генетикаси. Узун занжир H – 14-нчи, енгил L_κ – 2 ва енгил L_λ – 22-нчи хромосомада жойлашади. Занжирлар бир неча ген таъсирида ҳосил бўлади. Улар занжирларнинг турли қисмини синтез қилади. Енгил занжир 40га яқин сегментдан иборат ва улар синтезида фарқ генларга боғлиқ. Хужайра етилиши борасида специфик антителолар ишлаб чиқарилиши ошади. Иммуноглобулинларнинг ишлаб чиқарилишида цитокинлар таъсири ҳам катта (Мс.: ИЛ-4).

Демак, иммуноглобулин уникал тузилмадан иборат бўлиб, геннинг турларига қараб, антигенларга хос (идиотип) антителолар ишлаб чиқаради.

Парапротеннемик лейкоз аномал, клонал В-лимфоцит ёки плазматик хужайралар кўпайиши борасида ривожланиб, унинг

маркер белгиси моноклонал иммуноглобулинлар пайдо бўлиши билан кечади. Баъзи ҳолларда моноклон иммуноглобулинлар ўсмаси енгил занжирни ортикча синтез қилиши туфайли сийдикдан ажралиб чиқади. Ҳосил қилишда бўйракни жароҳатлаб, ўзига ҳос клиник белгилар яратади. Енгил занжир оксид моддаси Бенс-Джонс номи билан юритилади. Миелом касаллигида 50-60% моноклон IgG, 20-25% IgA, 1-2% IgD бўлиб, IgM ва IgE умуман кам учрайди. Бенс-Джонс оксиди 17-25% учрайди. Баъзида миелом моноклонлари фақат цитоплазмадагина бўлиб, аниқланиши кийин кечади. Улар иммуногистохимик анализлар билангина аниқланади.

Бемор плазмасидаги иммуноглобулинлар электрофорез усули билан аниқланади. Баъзи ҳолатларда иммуноглобулинларни аниқлаш кийин бўлса, уларни иммунохимик йўл билан фарқланади. Одатда аномалияни аниқлаш бирнечта форезларда тасдиқланади. Бирламчи форез дарров бўялиб контрол ҳолда фойдаланилади. Кейин такрор электрофорез аниқ антимуун зардоблар билан биргаликда форез қилинади ва ҳосил бўлган преципитациялар нормал иммуноглобулинларга қиёслаб ўрганилади, ҳамда иммуноглобулин турларни аниқланади. Бу усул оз миқдордаги фракцияларни ёки қўшилиб кетган фракцияларни ҳам аниқлашга имкон яратади. Баъзан аномал клон иммуноглобулинларни иммунэлектрофорез усулида аниқланади. Иммунэлектрофорез усулида гелга аниқ антимуун зардоблар сингдирилиб, текшириладиган плазма қўшилади. Гел 18 соатга инкубация қилинади ва антиген ва антителолар преципитация реакцияси бўйича уларнинг хили ва миқдори тўғрисида хулоса чиқарилади.

Одатда парапротеинемияларда текшириш икки босқичда олиб борилади. Биринчи босқичда электрофоретик текшириш ўтказилиб, иммуноглобулинлар (айниқса IgG, IgA, IgMни) ва к/л нисбати зардобда ва сийдикда аниқланади. Кейин сезгир иммуноэлектрофорез текширишлар ўтказилиб, М-градиент аниқланади. М-градиентни аниқлашдаги қийинчиликлар:

1. М-градиент оз миқдорда бўлса.
2. М-градиент Бенс-Джонс оксиди билан бирикиб, альфа ва бета-глобулинлар каби ҳаракатда бўлса.
3. Баъзан ноиммун оксид ҳисобига нотўғри М-градиент аниқланади. Мс.: С-реактив оксиди.
4. Лизоцим ҳам гамма зонада қисқа градиент беради. Мс.: сурункали моноцитар лейкоз.

5. Фибриноген ҳам гамма зонада ёлгон «градиент» беради.
6. Альфа₂ глобулинининг ўта ошиши ҳам М-градиентга шубҳа туғдириши мумкин.
7. Гемолиз туфайли бўлган эркин гемоглобиннинг зардобда ошиши ҳам М-градиент билан янглиштириши мумкин.
8. Катта иммун комплекси ва эримайдиган криоглобулинлар старт жойда қизик қолдириб М-градиент борлиги шубҳасини туғдиради.

Моноклонал антителони аниқлаш миелом касаллиги, Вальденстром макроглобулинемияси ва бошқа лимфопролифератив касалликларни фарқлайдиган маркер белги ҳисобланади. 50-60% иммуноглобулинопатия (гаммапатия) касаллигидаги ўзгаришлар касаллик белгиларидан анча олдин билинади. Бу ҳолатни ноаниқ моноклонал гаммапатия дейилади. IgGнинг 35г/л, IgA ва IgMнинг 20 г/л дан ортиқ аниқланиши, Бенс-Джонс оксидининг қисман ошиши 25 йилдан кейин уларнинг 40%ида миелом ва бошқа лимфопролифератив касалликларнинг пайдо бўлишлигини кўрсатган. Бу интервал 2 йилдан 29 йилгача бўлган. Касал бўлганларда IgG ошгани – 73%ни, IgA – 11%ни, IgM 14%ни ташкил этади. Шунингдек IgG парапротенемиясида клиник белги 14% 10 йилдан кейин, 29% 20 йилдан кейин; IgAда 18% ва 37%; IgMда эса 23% ва 52% (тегишлича) пайдо бўлган.

Демак иммуноглобулинлари ошган кишилар касалликка хавfli гуруҳ ҳисобланиб, кузатиб боришни талаб этади. Уларда қайси касаллик бўлиши мумкинлиги ноаниқ. Шунингдек Бенс-Джонс оксидининг сийдикда пайдо бўлиши ва кўпайиши касаллик бошланишидан дарак бериши тасдиқланган. Шу сабабли бу гуруҳларни ҳар 3 ойда бир лаборатор текширишдан ўтказиб бориш лозимлиги тавсия этилади.

Имуноглобулинларни текшириш парапротенемик ўзгаришларнинг тури ва унинг ривожланиш даражасини, бошқа парапротеннларни ва полипарапротеннларни (буйрак касаллиги, иммунодефицит ва б.) ўз вақтида аниқлашга ва даволашда бунга эътибор беришга ёрдам беради.

Имуноглобулинлар ўзгаришини текширишга кўрсатма.

1. ЭЧТгининг ошиши. Одатда у иммуноглобулинлар ошишида кузатилади. ЭЧТга Бенс-Джонс оксиди таъсир этмайди.

2. Оксид миқдорининг глобулин ҳисобига ошиши.

3. Қон ёпишқоклиги ошиши (гипервискоз ҳолат). Бу катга молекулали иммуноглобулин ва оксил комплексларининг ошишида кузатилади (IgG₃, IgA, IgM ва б.).

4. Протеинурия. Бу Бенс-Джонс оксили ҳисобига бўлиши мумкин. У ҳолатда ЭЧТ, қондаги оксил ошмаслиги мумкин.

5. Совуқ таъсиридаги панагглютинация бўлса.

6. Амилоидоз. Бунда моноклон ҳам бўлади, кўпроқ кичик иммуноглобулин занжирлари к ва λ ошган бўлади.

7. Шамоллашга мойиллик, ўпка шамоллаши, сийдик йўллари шамоллаши. Бу ҳолатлардаги ўзгаришлар ҳам иммуноглобулинларни фарқлаш йўлини ўтказишни талаб этади.

Моноклонал гаммапатнялар

Бу гуруҳда бир қанча касалликлар бўлиб, улар иммуноглобулинларнинг моноклон синтези борлиги билан фарқланади (М-градиент, М-компонент, М-протеин, парапротеин).

Соғлом инсонда 80% IgG бўлиб, у турли хил антителолар мажмуини (бактерияларга, микробларга, вирусларга қарши) ташкил этади. IgA шиллик парда ҳимоясини ташкил этиб, уларни турли хил патогенлардан асрайди. IgM иммун жавобнинг илк даврида пайдо бўлиб, бактериemia ва вирусемиянинг илк босқичларида катта аҳамиятга эга. IgD оз миқдорда бўлади ва унинг вазифаси унча аниқланмаган. IgE ҳам оз бўлиб, аллергияда ва глист инвазиясида ошади. Иммунглобулинлар электрофорезнинг гамма зонасида жойлашиб, миқдорига кўра ник ва ёйилган бўлади. Иммуноглобулинлар қисман бета ва альфа зонасида ҳам бўлади.

Моноклон гаммапатнялар пайдо бўлганда лимфонд ва плазматик ҳужайраларнинг назоратсиз ўсиши клиник белгиларини юзага чиқаради. Клон ҳужайралари нормал ҳужайралар ривожланишидек плазматик ҳужайраларгача етилади. Одатда нормал плазматик ҳужайра 100.000 молекулагача антиген специфик иммуноглобулинлар синтез қилади. Клон ҳужайрада, нормал плазмоцитга ўларок бир хил гомоген иммуноглобулин синтези ва уларнинг цитоплазмадан чиқиши кузатилади.

Нормада оғир ва енгил занжирлар деярли тенг синтез қилинади. Клон ҳужайраларда эса унинг тенглиги бузилиб, нисбатан енгил ҳужайралар кўпроқ синтез қилинади. Енгил занжирлар буйрак фильтрациясидан ўтиб, сийдикда Бенс-Джонс оксили кўринишида аниқланади.

М-градиент пневмония, гепатит, паразитар инфекция, жигар циррози, аллергия, АИГА, амилоидоз, саркоидоз, ЎХ трансплантациясида пайдо бўлади. Соғлом кишиларда ҳам (22-55 ёшда) 5%гача М-протеин топилади. 55 ёшдан катталарда 7-8%, 80 ёшдан юқорида 10%гача учрайди.

М-градиентнинг ошиши 12% инсонларда амилоидоз, 27%ида миелома, 5%ида энгил кечувчи миелома, 3%ида солитар плазмацитома, 3%ида Вальденстром макроглобулинемия, 3%ида бошқа лимфомалар ва 3%ида бошқа хавфли ўсмалар беради. М-парапротеиннинг зардобда 30г/лдан ошиши беморда хавфли касаллик бўлишининг аниқ белгиси ҳисобланади.

ЎЛлар кечмиш босқичлари ва даво талаби

Охириги йилларда ЎЛларда адекват терапиялар пайдо бўлди ва улар стандарт дастурлар каби қўлланилмоқда. Шунинг борасида Ўткир лейкозларда маълум бир ўзига хос клиник, морфологик, цитогенетик, иммунофенотип ва бошқа белгилар борлиги яратилди. ЎЛларнинг терапияси ичида эффеktiv ва нозффеktiv даволар аниқланмоқда. Эффеktiv даволар хавфли гуруҳларни ажратишга ва уларга янги эффеktiv даволарни яратишга ёрдам бермоқда. Бунда эътиборга олинадиган нарсалар: ёш, жинс, беморнинг бирламчи ҳолати, клиник, морфологик, цито- ва иммуногенетик белгилардир. Бу белгиларни аниқлаш беморга мақсадли даво танлашга ёрдам беради. Касалликларнинг даво натижаларини ўрганиш, ва уларнинг ремиссиясини ёки рецидивини таҳлил қилиш борасида стандарт даволар аниқланади. 1-10 ёшли болаларда ЎЛЛнинг 15 ёшлиларга ёки катта ёшдагиларга қараганда прогнози яхши. ЎМЛ эса қарияларга қараганда ёшларда яхши натижа беради. Прогнозни аниқлашда лейкоцит ва лактатдегидрогега микдори, СДлар ва уларнинг бифенотипик кўриниши, бошқа белгилар ҳам ёрдам беради.

Касалликнинг бирламчи аниқланган ўткир давридаги (дебют) ёки унинг манифестациясида ўтказиладиган даволаш давомийлигида ремиссия ва рецидив фарқланади. Касалликнинг клиник хуруж даври хужайралар сони 10^{12} дан ошса билинади. Клиник олди даврининг қанча давом этиши аниқланмаган. Баъзи бир ЎЛдаги асорат белгилари (Мс.: камқонлик) анча олдин билинади. Демак бемор касалхонага тушгандан даволаш керак деган тушунча ортиқча. Авваламбор аниқ диагноз қўйилиши керак. Имкони бўлса

ҳамма текшириш усуллари ёрдамида диагноз тасдиқланиши лозим. Кейин беморни индукцион даволашга тайёрлаш керак бўлади. Текширишларга 1-3 кун вақт кетади. Ундан ошириб юбориш мақсадга мувофиқ эмас.

Давонинг энг асосий принципи етарли дозада ва унинг интенсив ўтказилишидир. Даво ўтказишда адекват дозада танланган курс цитостатик препаратларининг аниқ вақтларда юборишнинг амалга ошириш керак.

Ундан кейинги принцип дориларни энг юқори эффективлигига ва резистентлик бўлмаслигига қараб танлаш зарур. Дорилар танлангандан кейин босқичма-босқич терапия принципини амалга ошириш керак бўлади. Эксперимент ва клиник текширишдан олинган натижалар препаратлар дозасини 20%га камайтириш эффектни 50%га камайтирса, дозани икки марта ошириш лейкоз хужайраси ўлимини 10 марта оширганлигини кўрсатган. Шу билан бирга, шунинг эътиборга олиш керакки, цитостатикларни ўта катта миқдорда қўлланилиши препаратларнинг миелотоксик таъсири сабабли беморлар ўлимини оширади. Шу туфайли ҳозир «доза-интенсивлик» даво принципида цитостатикларнинг адекват миқдор эффекти ҳам инobatга олинади.

Даволаш натижаларини ўрганиш кичик ва узок ишлатилган цитостатикларнинг лейкоз хужайралари резистентлигини юзага чиқариши тўлиқ исботлаган. Ўллар даволанишининг асосий шarti: лейкоз хужайраларини йўқотиш ва нормал хужайраларни тиклаш бўлади. Бунда, албатта, беморларнинг касалликдан рецидивсиз яшашини таъминлаш кўзда тутилган. Бу эса ўсмага қарши миелотоксик ҳолатгача бўладиган препаратларни ишлатиш, ўсма хужайралари ҳажмининг максимал камайтириб, миелоаплазиягача олиб бориш деганидир. Натижада клонал ва нормал хужайралар конкуренцияси юзага чиқади ва нормал хужайралар тикланиши имконияти пайдо бўлади.

Ўлларни даволаш кўп босқичли ва кўп компонентли жараён ҳисобланади. Ўллар давоси индукция (клонал хужайраларни йўқотиш) ва консолидация (индукцияни мустаҳкамлаш), қўллаш терапияси (олинган натижани ушлаб туриш), нейролейкемия профилактикасидан иборат. Индукция одатда 1-2 курс ўтказилади, унинг ижобий натижаси суяк кўмигида лейкоз хужайраларини 100 мароталаб камайтиради. Умуман олганда ремиссияда суяк кўмигида бластлар 5%дан кам бўлиши талаб этилади.

Консолидация одатда давонинг энг агрессив босқичи ҳисобланади. Бу босқичнинг мақсади индукциядан кейин қолган ЎЛ хужайраларини максимал камайтиришдир. Консолидация ҳам 1-2 курсе ўтказилади.

Ундан кейин олинган натижани ушлаб туриш давоси ўтказилади. Бу даво босқичида ЎЛларнинг ҳар хил тур ва вариантларига қараб, препаратларни бериш давомийлиги ва интенсивлиги турлича бўлади. Бу босқичда цитостатикларнинг дозаси индукция давосидагидан анча кам, яъни қолган ЎЛ хужайраларини йўқотишга мўлжалланган бўлади.

Даволашнинг принципиал босқичи нейролейкемиянинг профилактикаси ва давосидир. Буни ҳамма босқичларда амалга ошириш мумкин. Нейролейкемия профилактикаси 5 марта интратекал дори юборишдан иборат. У одатда индукциянинг биринчи курсида ўтказилади. Ундан ташқари нейролейкемия профилактикаси қўллаш терапиясида ҳам ҳар уч ойда бир маҳалдан ўтказилиб турилади.

ЎМЛда нейролейкемия давоси биринчи 3 курсе индукция ва консолидация давосида (ЎЛЛда индукция, консолидация ва реиндукция босқичларида) ўтказилиб, кейин у ҳам қўллаш терапиясининг биринчи йилида ҳар уч ойда бир маҳалдан ўтказилади. Нейролейкемия давоси ЎЛЛ ва ЎМЛда бир хил тартибда ўтказилади, яъни ҳар 2-3 кунда орқа мия пункцияси билан 3 препарат юборилади. Даво орқа мия суюқлигида охириги 3 пункцияларда нормал цитоз бўлмагунча давом эттирилади. Ундан кейин 3 ойгача ҳар икки ҳафтада бир маҳалдан қилинади. Шу даврда бош миyaning рентген терапиясини (2400 рад микдориди) ўтказиш режалаштирилади. Нурланиш қон тизими депрессияси билан давом этади. Рентген нурланишдан кейин (церебрал суюқлик нормаллашгандан кейин) люмбал пункция 2-3 ойда бир маҳалдан 2 йилгача давом эттирилади.

Терапия эффе́ктивлигини баҳолаш критериялари

ЎЛнинг тўлиқ ремиссияси: суюқ кўмигида бластлар 5%дан кам, бошқа қон элементлари нормадан кам бўлса-да қуйидагича бўлиши керак – нейтрофиллар $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ва тромбоцитлар $100 \times 10^9/\text{л}$ дан кўпроқ бўлиши керак, ҳамда бу ҳолатда экстремедуляр ўчоқлар бўлмалиги керак. Бу ҳолат бир ой ва ундан кўпроқ муддат сақланиши керак. Тўлиқ ремиссия ЎМЛда 3-4 ҳафтада баҳоланса, ЎЛЛда 4-5 ҳафтадан кейин баҳоланади.

Агар кон суртмасида Ауэр таяқчаси топилса, тўлик ремиссия ҳисобланмайди. Лаборатор текширишларда тўлик ремиссиянинг уч кўриниши фаркланади: 1. Цитогенетик 2. Молекуляр 3. Тўлик периферик коннинг нормаллашиши (нейтрофиллар $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ва тромбоцитлар $100 \times 10^9/\text{л}$ дан кўпроқ).

Қисман ремиссия: бластларнинг суяк кўмигида 5%дан камайиши, периферик кон кўрсаткичларининг нормаллашиши (бласт йўқ, тромбоцит $50 \times 10^9/\text{л}$ дан кам эмас ва $100 \times 10^9/\text{л}$ дан юқори эмас).

ЎЛнинг резистентлик формаси: икки курс ЎМЛ ва икки босқич ЎЛЛ давосидан кейин тўлик ремиссия йўқлиги, яъни бласт 5%дан ошмаса-да, периферик кон нормага тушмаслиги кузатилади. Ундан ташқари яна бир критерияси: консолидациядан кейин бластлар 5%дан кўп бўлса кўйилади.

Эрта ўлим: ЎМЛда индукция курсида, ЎЛЛда икки босқич давомида (56 кун ичида) ўлим кузатилса, эрта ўлим дейилади. Бу ўлим икки ҳолатда: аплазия ва миелотоксик агранулоцитоз даврида кузатилади.

ЎЛ рецидиви. Ремиссия даврида суяк кўмигида бластлар 5%дан ошса кўйилади. Агар стернал пункция муддатидан олдин ўтказилса ёки КСФ қилинган беморларда бластлар 5%дан кўп бўлса бу баҳслидир. Шу туфайли стернал пункция биринчи курсдан кейин 7-10 кун ўтгач қилинади. Бунда бласт 5%дан кўп бўлса ёки улар кўпайса рецидив бўлади. Эрта рецидив ремиссиядан кейин бир йил ичида бўлса, кечки рецидив ундан бир йил ва ундан кўп ўтса айтилади. Рецидив экстрамедуляр ўчоқ пайдо бўлишига қараб ҳам аниқланади (нейролейкемия, мойқлар жароҳати, талок катталашиши ва х.). Бемордаги рецидив касалликнинг дебют бошланишидан фарқ қилади. Рецидивни иккинчи лейкоз, янгича клоннинг бошланиши, резистентли вариант деб тушунмоқ керак. Рецидивлар ЎЛЛда замонавий давода 4-8%, ЎМЛда ундан камроқ кузатилади. Экстрамедуляр ўчоқ бўлган рецидивни кўпроқ стандарт индукция (дастур бўйича) ўтказишдан бошлаш керак. Ҳозирги кунда диагностика замонавий текширишлар билан бойиди. Замонавий текширишлар нормал гемопозитик 10^3-10^6 хужайралар ичида битта бласт бўлса ҳам аниқлайди. Шу туфайли рецидив критериялари ҳам ўзгарилди.

Минимал резидуал касаллик, бу кичик ўчоқлардаги қолган ўсманинг белгиларидир. Бу ҳолатни 10^4-10^6 хужайралар ичида

биғта бласт бўлса ҳам аниқлайдиган текшириш усулларида билинади.

Цитогенетик ремиссия. Бунда хромосома аномалиялари йўқолиб, ҳужайралар нормал ҳолатга келиши бўлади. Ремиссияда митозлар (метафаза) 20 дан ошмайди. Бу ремиссия суяк кўмигини регуляр текшириладиган ҳолатда тасдиқланади.

Цитогенетик рецидив. Клиник-гематологик ремиссия олинган беморлар суяк кўмиги кейинги анализларида митозлар аномалиялари пайдо бўлиши билан тасдиқланади.

Молекуляр ремиссия. Бирламчи, дебют пайтида аниқланган аномалияларнинг йўқолишини ПЦРда тасдиқланади.

Молекуляр рецидив. Клиник-гематологик кўрсаткичларда тўлиқ ремиссия олинган беморларнинг кейинги суртмаларда пайдо бўладиган аномалияни топиш билан аниқланади.

Умумий яшаш давомийлиги. Ҳисобга олинган ва рўйхатга киритилган ҳамма беморлар таҳлил қилинади. Бу таҳлилда эрта, ремиссияда ва рецидивдаги ўлим, хабарсиз беморлар, даволашдан бош тортганлар, трансплантация қилинганлар алоҳида текширилади.

Рецидивсиз яшаш давомийлиги. Бунга тўлиқ ремиссия олганлар киритилади ва муддати тўлиқ ремиссия бўлган даврдан бошланади. Рецидив бўлганлар, консолидация ва қўллаш терапиясида ўлганлар, шунингдек бошқа сабабдан ўлганлар ҳам алоҳида таҳлил қилинади. Натижа таҳлил қилган пайтдаги тўлиқ ремиссияда бўлган беморлар сонига нисбатан олинади. Худди шунингдек даволашни хоҳламаган ва трансплантация қилинган беморлар ҳам алоҳида анализ қилинади.

Асоратсиз яшаш давомийлиги. Касаллик бошланган кундан беморларнинг яшаш муддати ҳисобга олинади. Эрта ўлим ва бошқа сабаблар билан ўлганлар эътиборга олинади.

Тўлиқ ремиссиянинг сақланиш эҳтимоллиги: Бунда фақат тўлиқ ремиссия олган беморлар киритилади. Муддат тўлиқ ремиссия олгандан кейин ҳисобланади. Эрта ўлим, умумий ўлим, кетган беморлар, трансплантация бўлган, даволашга қарши бўлган беморлар кўрсатилган муддатгача тўлиқ ремиссия деб ҳисобга олинади.

Ўтқир лейкозлар давосини ўтказиш шартлари

Асосий даво адекват дозадаги маълум бир давомийликда ва аниқ вақтларда ўтказиладиган, клонларни тезда ва тўлиқ йўқотишга қаратилган цитостатиклар тизимидир. Ундан кейинги энг аҳамиятли даво принципи бу беморларни чуқур миелотоксик аплазия ҳолатидан чиқаришдир. Унинг икки босқичи фарқланади: бири асоратлар профилактикаси, иккинчиси ПХТ давоси даврида бўлган асоратларни даволашдир.

Профилактиканинг асосий талаби томирга дориларни юбориш эркинлигини юзага келтиришдир. Шунингдек массив лизис профилактикаси: суюқлик кўп қуйилиши, диурезни кучайтириш, аллопуринол ва ҳақозолар билан ўтказилади. Флебитнинг профилактикаси (агар марказий венада зонд бўлмаса), кўнгил айнаш ва қайт қилишнинг олдини олиш, гемокомпонент терапияси қилинади. Бу ерда шунни айтиш керакки, агар чуқур гипоксия ҳолати бўлмаса (хушни йўқотиш ҳоллари, бош айланиш, бош оғриғи, тахикардия ва б.) гемоглобин 75-80 г/л бўлса, қон қуймаслик (эритроцитлар масса) тавсия этилади. Шунингдек электролит бузилишига қарши (Мс.: амфотерицин В юборилганда калий кўп чиқиши), коагуляцияни ўзгаришларга қарши, инфекцияни асоратларга қарши даво ўтказилади.

Асоратларга кўрсатиладиган ёрдам ҳажми, даво тизимидаги препаратлар миқдорига ҳамда асоратлар профилактикасига қараганда бир неча маротаба кўп бўлади. Энг хавфли асорат бу инфекциядир. Индукция ремиссияда 80-90% инфекцияни асорат кузатилади. Бунинг асосий принципи босқичма-босқич инфекцияга қарши даво ўтказишдир. Даволашдан олдин, албатта бакпосев ўтказилиши шарт. Унинг асосида антибиотикотерапия танланади ва ўтказиш режалаштирилади. Геморрагик синдром касаллик кечишида 10-15%ни ташкил этиб, бу асорат тромбоконтрат қўлланилгандан кейин кескин камайди. 90 йиллардан кейин КСФ қилиш даво тизимига киритила бошлади. Суяк кўмигини стимулловчи факторлар лейкомик хужайраларни кўпайтирмаслигини кўрсатган. Шу билан бирга улар миелотоксик синдромни қискартиради (ўртача 3-5 кун). КСФларни қўллаш инфекцияни асоратларни камайтириб, антибиотиклар ва антигрибоккли терапия ҳаражатини камайтиради. КСФнинг яна бир ижобий томони бласт хужайраларни кейинги ПХТ циклига сезиларли қилиб ўстиришни таъминлайди. КСФнинг таъсирини

яқшиллаш учун лейкоцит паст бўлганда, агранулоцитоздан чиқиш пайтида юборилиши мақсадга мувофиқ бўлади. Қолган пайтда КСФ препаратлари таъсири камроқ бўлади.

Ўткир лимфобласт лейкоз

Клиникаси. Қон тизими ўсма касалликларининг 30%ини, 15 ёшдан кичикларда 75%ни ЎЛЛ ташкил этади. Пик 3-4 ёшга тўғри келади. ФАБ классификациясидаги L₁, L₂, L₃ (9 расм) ҳамма жойда тан олинган, лекин замонавий диагностикаси клон хужайраларининг фарқлаш антигенларини (СД) аниқлашга асосланган. Жуда вариабил лейкоз. Ҳозирги кунда ЎЛЛ асосий ташхис иммунофенотип текшириш натижасига қараб қўйилади. Шунингдек, унинг цитогенетикаси ҳам эътиборга олинади. Цитохимия бу лейкоз диагностикасида қўшимча омил ҳисобланади. ЎЛЛда миелопероксидаза реакцияси манфий бўлиб (29 расм), PAS реакцияси грануляр кўринишда бўлади (35 расм). В-лимфобластларда гликоген катта гранулали, ҳатто ҳаммаси бўлиб 1-2 дона бўлишини билан характерлидир. Бу хусусияти билан бошқа лейкоз турларидан фарқланади, айрим лейкозларда гранулалар майда гранулали бўлади. Баъзан В-лимфобластда гликоген майда бўлса-да, лекин α-НАЭ ва ННЭ юқори бўлади.

Касаллик бошланиши аста-секинлик билан, баъзан жуда тез кечади. Энг кўп белгилари: қувватсизлик, ҳарорат кўтарилиши, оссалгия, артралгия. Инфекцион асоратлар нейтропения 0,2x10⁹/л дан камайса кўпаяди. Баъзи беморларда касаллик лимфоаденопатия, суякда ва умурткадаги оғрик билан бошланади. Беморларда органомегалия ва қонда морфологик ўзгаришлар ҳамда бластлар топилади (8-10 расмлар). Баъзан касаллик апластик анемия билан бошланади. Вазн камайиши касаллик давомли кечса бўлади. 1% беморларда касаллик асаб тизими жароҳати билан бошланади, унда бош оғриғи, кўнгил айнаш, қайт қилиш кузатилади.

Физикал текширилганда рангпарлик, петехиал геморрагик тошмалар, кўкаришлар, милк қонаши, ҳарорат кўтарилиши, лимфоаденопатия, томоқ лимфатугунларининг катталашини, спленомегалия, гепатомегалия ва ундаги оғриқ, белдаги оғриқ (Пастернацкий белгиси мусбат), агар В-иммунофенотип бўлса тери жароҳати ҳам пайдо бўлади.

Диагноз қўйишда 60% беморларда лейкоцит $10 \times 10^9/\text{л}$, 10% беморларда $100 \times 10^9/\text{л}$ дан кўп кузатилади, тромбоцитопения ($50 \times 10^9/\text{л}$ дан кам) 60% беморларда бўлади. Агар беморларда лейкоцит $50 \times 10^9/\text{л}$ дан кўп бўлса: лимфоаденопатия ва гепатоспленомегалия қайд этилади. Бу кўпроқ Т лимфоцитли ЎЛЛларда учрайди.

Суяк пунктатида кўп хужайрали ҳолат ва тотал бласт метаплазияси кузатилади. Кам миқдорда нормал миелоид хужайралар ва мегакариоцитлар ҳам топилади. Унда лактатдегидрогеназа ошади, гиперурекемия, гиперфосфатемия ва гиперкальциемия бўлади. Рентгенда туш суяк орти лимфатугунлари катталашганлиги аниқланади. Тимус ҳам катталашади. Қорин ва қорин орти лимфатугунлари УЗИда катталашганлиги қайд этилади. 3-5% беморларда орка мия суюқлигида бластлар топилади.

60-70% беморларнинг суяк кўмигида хромосома аномалиялари топилади. ЎЛЛни Т ва В хужайрали лимфомалардан, баъзан хавфли ўсмаларнинг суяк кўмигига метастазидан фарқлаш керак.

Прогностик факторлар: бу биринчи навбатда лейкоцитлар сонидир. Лейкоцит $50 \times 10^9/\text{л}$ дан кўп бўлса ремиссия 42 ой, ундан кам бўлса 74 ой бўлади. В-ЎЛЛда лейкоцит $30 \times 10^9/\text{л}$ дан ва Т-ЎЛЛда лейкоцит $100 \times 10^9/\text{л}$ дан юқори бўлса касаллик прогнози ёмон дейилади. Иккинчиси, бемор ёши, 5 йилдан кўп яшаш 1-5 ёшда 83-97% бўлса, 6-9 ёшда 62-84%, 10-15 ёшда 49-66%, 15-35 ёшда 43%, 35-55 ёшда 28%, 55 ёшдан катталарда 11%ни ташкил этади. Учинчиси зардобдаги ЛДГ 1000 ед/л ва ундан кўп бўлса, прогноз ёмон ҳисобланади. Тўртинчиси, тўлиқ ремиссия 4 ҳафтада олинса ремиссия 41 ой, агар ундан кейин бўлса ремиссия 26 ой давом этади.

Юқорида қайд этилганидек, қолган прогностик факторлар иммунофенотип, цитогенетик, молекуляр-биологик текширишлар билан аниқланади. Агар $\text{CD}10^+$ бўлса (илк пре В вариант) прогноз яхши, Т вариантыда ёмон. Прогнозни билишда охириги пайтларда цитогенетик текширишга катта аҳамият берилмоқда. Гиперплоид хромосоманинг прогнози яхшилиги кўрсатилмоқда. Кейинги текширишлар бу кўрсаткич тушунчасини кенгайтиради.

Даволаш принципи. Болалардаги ЎЛЛдаволанишида яхши натижалар олинади. Уч препаратдан (винкристин, преднизолон, L-аспарагиназа) 85-95%гача тўлиқ ремиссия беради. Натижа социал ҳолатга ҳам боғлиқ: ёмон озикланиш ва кам вазнли болаларда бу

кўрсаткич 26%ни, нормал вазили болаларда эса 83%ни ташкил этади.

Бундай натижалар катталарда кам. Сабаби уларда хромосома аномалияси кўп ва ҳархил, прогнозни ёмонлаштирадиган мутант генлар кўп учрайди. Гиперлейкоцитоз ҳолат Т-вариантли ЎЛЛда кўпроқ учрайди. Юкори дозали интенсив замонавий даволарда катталарда ҳам 75-80% тўлиқ ремиссия олинмоқда, улардан 30-40%и 5 йилдан кўп яшайди.

Бу олинган ютуқлар, албатта, турли хил цитостатикларнинг катта клиник синиви билан тасдиқланади. ЎЛЛнинг даво эффекти катта ва кўп сонли текширишларда ёшга ва лейкоцитлар сонига боғлиқлигини аниқлаган.

Сезиларли ютуқлар суяк кўмиги трансплантацияларида олинган.

Биринчи яхши натижа ГНЦ РАМНда предфаза, индукция, консолидация, нейрорлейкемия профилактикаси ва қўллаш терапиясидан иборат ПХТдан олинган.

Предфазада беморга 3 кун преднизолон ва циклофосфан берилган.

Индукциянинг биринчи фазаси. Катта дозада дексаметазон, даунорубин, винкристин ва L-аспарагиназа қилинган.

Индукциянинг иккинчи фазаси. 6-меркаптопурин, циклофосфан, цитарабин, L-аспарагиназа берилган.

Консолидация. Метаксантрон, цитарабин, циклофосфан, дексаметазон ва метатрексат қўлланилган.

Қўллаш терапияси алмаштирилиб ўтказиладиган СОАР, СОМР, 5 кунлик RASOPдан иборат бўлган. Қуйида ПХТнинг тўлиқ тафсилоти берилади.

Ph^- ЎЛЛнинг индукцияси давосидаги биринчи фазасида гематологик, иккинчи фазасида молекуляр ремиссия олинса, биринчи курс консолидациясида суяк кўмиги трансплантациясига тайёрлаб, иккинчи курс консолидациясидан кейин ЎХларни ўтказиш ремиссияни 20 ойгача чўзади.

Иккинчи яхши ютуқ Ph^+ ЎЛЛ беморларда гливекдан олинди. Тажриба натижасига кўра кунига курсдан олдин 400 мгдан 14 кунлик гливек ыабул ыилиниши тўлиқ ремиссия беради ва олинган натижага кўра бу ҳолат ауто ёки аллотрансплантацияга имкон яратади деган хулосага келинди. ЎЛЛларда гливек билан даво бошланса, 2 йиллик рецидивсиз яшаш 28% дан 35%гача ошади. Қуйида даво дастури ўтказилиши тўлиқ ёзилади.

Олинган кўп йиллик тажрибалар хулосаси шуни кўрсатдики, ЎЛЛ терапияси дифференциаллашган бўлиши керак. Ҳар бир иммунофенотипда ўзига хос цитостатиклар тизими, уларнинг олиниш тартиби, интервали, дозаси ва курсини аниқлаштириш лозим бўлади.

Бунга В-ЎЛЛ мисол бўла олади. Иммунофенотип, хромосомалар аномалияси билан аниқланган бу вариантга стандарт ёндоқнинг кам эффект беради. Шу туфайли ўтказилган импульсли, 6-8 марта юкори ва кўп компонентли «блоклин» даво 50% беморларнинг давомли яшашини яратади: метатрексат – 1,5-3 г/м², цитарабин 3 г/м² ва циклофосфан 200-600мг/м². Дастурда ундан ташқари эпопозид (тенипозид), преднизолон (дексаметазон), винкристин ва доксорубицин тавсия этилади. Бу ерда доза миқдори ўта аҳамиятлидир. Мс.: метатрексатни 0,5 дан 1,5г/м² гача кўтариш ремиссия даврини ҳам, узок яшашни ҳам таъминлайди. Узок даволаш ва кўп марказларнинг текшириш хулосалари салбий факторларнинг даво натижасига тўғридан тўғри таъсири борлигини (Мс.: ёш, лейкоцитлар сонни, лимфатугунлар катталашиш даражаси ва лаборатор маълумотлар) кўрсатиб берди.

ЎЛЛ давосини баҳолаш, албатта, кўп сонли даволаш шаҳобчалари ва марказларнинг натижалари бўйича бўлиши керак. Лекин ҳозиргача натижаларнинг баъзибир номаълум томонлари ҳам мавжуд. Ўтказилган таҳлиллар куйидаги препаратларни кўллаш кераклигини кўрсатди:

- Индукцияда доимо глюкокортикоидлар
- Винкристин
- Антрациклин антибиотиклари
- Циклофосфан
- L-аспарагиназа
- Цитарабин стандарт дозаси (4 кунлик даво)
- 6-меркаптопурин

Индукция икки фазадан иборат бўлиб, 4-6 ҳафтани ўз ичига олади. 4 ҳафтадан кейин ремиссия аниқланади. Номаълум тарафи, ҳозиргача препаратларнинг катта дозасининг аҳамияти тўлиқ ҳал этилмаган. Мс.: цитарабинни (1-3 г/м²) 3 ёки 6 кун митаксантрон билан қилиниши ремиссияни 84-94%дан оширди. Ундан ташқари 80-нчи йилларда преднизолон, винкристин ва L-аспарагиназага ҳафтада бир маҳал 20 мг/м²дан ортиқ даунорубицинни кўшиш индукцияни ҳам, узок яшашни ҳам таъминлайди.

Даунорубинин билан ўтказилган даволар натижаси унинг дозасига боғликлиги аниқ кўрсатиб берилди. Худди шунингдек циклга кунга $10\text{мг}/\text{м}^2$ дан идарубинин юборилиши ҳам юқори ремиссия беришини намоён қилди. Худди шу каби ҳар бир препаратнинг натижаси даволаш давомида тўлиқ ўрганилди ва уни баҳолаш борасида даво дастурлари ишлаб чиқилди. Уларнинг ҳар бир даво босқичидаги эффекти аниқланди. (Мс.: преднизолон, дексаметазон, L-аспарагиназа ва ҳ.).

Шундай қилиб, кўп компонентли, кўп босқичли ўЛЛнинг катталардаги давонинг стратегик шартида ўсма хужайраларига бўлган таъсирни даволаш босқичларида ўрганиб боришни талаб этади. Ўрганишнинг энг муҳим тарафи индивидуал даво комплексини ишлаб чиқишдир.

Нейролейкемия профилактикаси ва уни даволаш усули.
Нейролейкемия профилактикасини ўтказилмаслик, беморларда 40-60%гача марказий нерв системасини жароҳатлашни юзага чиқаришга сабаб бўлади. Биринчи диагностик пункция биринчи кун қилинади ва $12,5\text{мг}/\text{м}^2$ метатрексат юборилади. Кейинчалик 3 препарат (метатрексат, цитозар, преднизолон) ҳар хил шприцларда юборилади. Умумий юборилган суюқлик 10-12 мл бўлиши керак. Препаратлар дистилланган сув билан эритилади. Метатрексат – $12,5\text{мг}/\text{м}^2$ (максимал доза 15 мг) миқдорининг ҳар бир 1 мл эритилган дистилланган сувда 1,5 мг миқдорда бўлиши таъминланиши керак. Илк эритиш 6 мл дистилланган сувда амалга оширилиши керак. Кейин метатрексат эритмасини юборилишдан олдин, унга 2-3 мл орқа мия суюқлиги олиниб, аралаштириб юборилади. Цитозин арабинозид 3 мл ($20\text{мг}/\text{м}^2$), предниолон (30 мг) 3 мл (ёки дексаметазон 4 мг) суюқликда бўлади. Орқа миядан текширишга олинаниган суюқлик миқдори юбориланиган суюқликнинг ярмини, яъни 5-6 млни ташкил этиши керак.

Профилактика биринчи фазада, яъни цитопения хавфи камроқ пайтда ўтказилади. 5 марта препаратлар юборилишининг бир ой давомида ўтказилиши эффектни яхшилайтиди. Профилактика тугагандан кейин ҳар 3 ойда 1 маҳалдан уч препарат билан бутун даво давомида (2,5 йил) давом эттирилади. Агар беморда гиперлейкоцитоз бўлса (илк пре В вариант) бошга 2400 рад рентген нури берилади.

Асорати: Баъзан пункциядан кейин қуйидаги клиник белгилар кузатилади: бош оғриғи, кўнгил айнаш, қусиш, белда ва оёқда

оғрик, ҳарорат кўтарилиши. Булар мия қобиги қаттиқланиши (бўйин мушаклар тортилиши, Кернинг симптоми) ҳисобига бўлади. Бу ҳолатда оғриқсизлантирадиган дорилардан ташқари: лазикс, эуфиллин, диакарб (мия отекига қарши) бериш керак. Ундан ташқари бир маҳал гормон ҳам (преднизолон) юбориш керак. Агар борди-ю бу клиник белгилар 3-7 кун давом этса ёки 1-2 кунда кучайса бактериял менингитни инкор қилиш керак.

Эндолюмбал пункцияда препаратларнинг фақат эндолюмбал юборишга мўлжалланган ҳили ябаул қилиниши керак.

Нейролейкемия давоси. Интратекал препаратлар ва бошга рентген даво берилади. Пункцияда 3 препарат юборилиб (профилактикадаёй), фақат даво интенсив 1-2 кун оралиғи билан олиб борилади. Давомийлиги охириги 3 пункциядаги цитоз нормага тушгунча давом эттирилади. Ундан кейин бошга рентген нури (2400 рад) берилади. Уни консолидация ўртасидаги танаффусда қилинади. Даволаш тугагандан кейин интратекал дорилар юбориш биринчи йили ойда бир маҳал, 2-3 –нчи йиллари эса 2-3 ойда бир маҳал қилинади. Агар борди-ю препаратлар юбориш имкони бўлмаса, унда алтернатив метатрексат ва цитозарларнинг катта дозалари қилинади. Цитарабин – 3 г/м² кунига 2-3 кун, метатрексат 1,5 г/м² бир кун давомида қилиниши керак. Метатрексат 1,5 г/м² кун бўйи қилинганда лейковорин юборилади. Нейролейкемия даво давомидаги преднизолон ўрнига дексаметазон қилингани маъқул.

Суяк кўмиги трансплантацияси (СКТ). Болаларга СКТ тавсия этилмайди. Уларда резистентли вариант рецидив берсагина ўтказиш мумкин. Катталарда ҳали баҳсли. Бунга сабаб ХТ ва СКТ орасидаги натижада катта фарқ йўқлигидадир. СКТ одатда резистентли, прогнози ёмон ЎЛЛ вариантларида ўтказилганлиги учун олинган натижалар ижобий деб баҳоланмоқда. Демак кўрсатилган ЎЛЛ турларида СКТни тавсия этса бўлади. Уларда СКТси 2 ва ундан кейинги ремиссияларда, шунингдек ёмон прогнози бор беморларнинг биринчи ремиссиясидан кейин, шунингдек Ph⁻ беморларга мутант ген йўқлиги даврида ўтказса бўлади.

ЎЛЛ рецидивини даволаш. Рецидив кўп ҳолда бирламчи клоннинг препаратларга резистентлигидан бошланади. Клон ҳужайралар бирламчи рецидивда кам ҳолда ўзининг морфологиясини, иммунофенотипини, цитогенетикасини ўзгартиради. Мс.: ЎЛЛ билан даволанган беморларда ЎМЛ клони

ривожланиши мумкин. Бу ҳолатни иккиламчи ЎЛ дейилади. Рецидивда даволаш услуби ва унинг прогностик аҳамияти икки хил натижа беради. Бирламчи рецидивнинг бошланиши, яъни бирламчи тўлиқ ремиссиянинг давомийлигида (эрта ёки кеч) пайдо бўлса (рецидив суяк кўмигида ёки экстремедуляр ўчоқда) 85-90% болаларда ва 50-70% катталарда иккинчи марта тўлиқ ремиссия олиш мумкин. Болаларда ЎЛда бирламчи ремиссиянинг давомийлиги 18 ой бўлса, иккинчи ремиссиянинг даво эффекти ва янаш давомийлиги кўрастакчи эртага қараганда нисбатан қисқа бўлади. Эрта рецидив янги агрессив даво талаб қилади, иккинчи ремиссиядан кейинги рецидивда яхшиси аллоген СКТси қилиш мақсадга мувофиқ. Кечки рецидив бўлса реиндукцияда қилинган программани ўтказишни ва ремиссияда аллоген СКТ си ўтказишни талаб этади.

Мс.: Агар болада даво тугагандан кейин рецидив бўлса – 4 йил яшаш 75%ни ташкил этган бўлса, даво пайтида рецидив бўлганларда 20%ни ташкил этади. Катталарда эса бу 25% ва 0%ни (тегишлича) ташкил этади.

Экстремедуляр рецидив 10-15% аниқланади ва прогностик ёмон эмас. Экстремедуляр рецидивда краниал нурланиш ёки катта дозали дастур: метатрексат 1-3г/м², цитозин-арабинозид 1-3 г/м², тухумдонга 2400-3000 рад рентген билан даво ўтказиш керак. Болалардаги локал МНС жароҳатида эрта рецидивда (12 ойгача) яшаш давомийлиги 4 йил – 46,2% бўлса, кечда (12 ойдан кейин) – 83,3%ни ташкил этади.

Ўткир нолимфобласт лейкозлар

Клиникаси. “Ўткир миелоид лейкозлар” термини илк миелопоз хужайрасидан пайдо бўладиган ўткир лейкозлар гуруҳини ташкил этади. Бу гуруҳ турлари ўзига хос морфологик, иммунофенотип ва цитогенетик кўринишларига эгадир. Ҳатто 10% ўткир миелоид лейкозлар эритроид ёки мегакариоцитар йўналишга ҳам хос бўлади. Шу сабабли бу ўткир лейкозлар гуруҳига ўткир нолимфобласт лейкозлар (ЎНЛЛ) термини берилган. ЎНЛЛ ҳамма ёшда қайд этилади, лекин улар кўпинча катта ёшлиларга хос. Касалликнинг ўртача учраш ёши 60-65 га тенг. 10 минг аҳолида ўртача 2 бемор қайд этилади. ЎЛЛдан фарқи касалликлар предлейкемик босқич (предлейкоз, МДС синдром) билан

бошланиши мумкин. ЎНЛЛ беморларнинг 30-40%ида бирламчи миелодисплазия даври фарқланади.

Касалликнинг клиник кўриниши жуда неспецифик. Касаллик бошланишидан бир неча ойлар илгари камқувватлик ва дармонсизлик пайдо бўлади. Касалликда рангпарлик ва бош айланиши каби камқонлик белгилари кайд этилади. 15-20% беморларда инфекциясиз тана ҳарорати кўтарилши ва терлаш кузатилади. Шунингдек беморларда инфекцион жараёнлар (ангина, пневмония ва б.) пайдо бўлади. Беморларда 50% геморрагик синдром (петехиал тошмалар, экхимозлар) кузатилади. Баъзан биргина қон кетиш (бачадондан, ошқозон-ичак тизимидан, милкдан, буйракдан ва б.) бўлиши ҳам мумкин. 10% беморларда терида лейкоидлар кузатилади. Беморлар вази йўқолишига шикоят қилади. 20% беморларда суяк оғриғи кузатилади. Касалликда органомегалиялар ҳос бўлмасда, 50% беморларда жигар, талок ва лимфотугунларнинг катталаниши топилади. Ўткир миеломонобласт ва монобласт лейкоз вариантларида ўзига ҳос милк инфильтрациялари кузатилади. МНС жароҳати ЎЛЛга нисбатан кам кузатилса ҳам, гиперлейкоцитозли ўткир лейкоз турларида ва монобласт вариантларида кўпроқ учрайди.

Лаборатор текширишдаги периферик қон анализи натижалари турли хил. 85-90% беморларнинг периферик қонда бластлар топилади (2-3%дан 85-90%гача). Беморларга диагноз қўйилганда турли хил даражадаги нейтропения, камқонлик ва тромбоцитопения аниқланади. Яримдан кўп беморларда лейкоцитоз бўлиб, улардан фақат 20%ида лейкоцитлар $100 \times 10^9/\text{л}$ дан ошган бўлади. Гиперлейкоцитозли ЎНЛЛ беморларида лейкостаз ҳисобига қон томирлари ўзгариши билан бош миёда неврологик асоратлар (бош оғриғи, беҳушлик ва б.), ўпкада нафас етишмаслиги, буйрак фаолиятининг бузилиши кайд этилади. Шу туфайли ЎНЛЛларда лейкоцит миқдори $30 \times 10^9/\text{л}$ дан ошса хавфли гуруҳга киритилади. Баъзи бир ЎНЛЛ турларида, айниқса ЎПЛда ДВС-синдроми кузатилади.

ЎМЛ беморларининг ярмидан кўпида, айниқса ПХТдан кейинги клон лизиси даврида урикемия пайдо бўлади. Ўткир монобласт ва миеломонобласт лейкозларда лизоцим миқдори ошиши туфайли буйрак каналчалари жароҳатланади, касалликда гипокалиемия пайдо бўлади. Беморларда ЛДГ миқдори ошади, унинг нормадан 2 мартаба ошиши ёмон прогностик белги сифатида қабул қилинган.

30% ўМЛ беморларида дисплазия (дизэритропоз, дизгранулоцитопоз, дизмегакариоцитопоз) кузатилади. Дизэритропозда суяк кўмиги гипо- ёки гиперплазияси, етилмаган ёш хужайраларнинг нисбий кўпайиши, мегалобластидли ва кўп ядрولي хужайралар, нотекис цитоплазмали ва сидеробластли хужайралар топилади. Дисгрануломоноцитопозда гранулоцитар каторда гипер- ёки гипоплазия, баъзида моноцитар каторнинг гиперплазияси, псевдопельгер аномалияси, хужайра етилишидаги цитоплазма ва ядро диссацияси, ядролар гиперсегментацияси, гранулоцитлар (миелоцит ва промиелоцитлар) микротурлари, промиелоцитларда донадорликнинг камайиши, дифференциаллашмаган хужайралар кўпайиши кузатилади. Дисмегакариоцитопозда гипер- ёки гипоплазия, улар микротурларининг (бир, икки ядрولي мегакариоцитларнинг) кўпайиши, мегакариоцитларнинг тўпланиши топилади. Юқордаги дисплазиянинг аниқланиши беморларнинг ёши катталаниши борасида ошади. Касаллик диагностикасида дисплазиянинг топилиши ёмон прогностик белги ҳисобланади.

Цитогенетикаси. ўНЛЛ беморларнинг 70-80%ида кариотип аномалиялари аниқланади. Цитогенетик текширишлар ҳозирги кунда касалликнинг прогнозини аниқлашга, ҳамда касалликни даволаш давомида қолдиқ клонларни аниқлашга катта ёрдам бермоқда. Шунингдек цитогенетик текширишлар натижасига кўра лейкоз турларида даво цикллари танланмоқда. ўНЛЛ вариантларига кўра цитогенетик ўзгаришлар куйида етарлича ёритилади.

Иммунофенотипи. ўНЛЛ – ўсма хужайраларнинг 80% антигенларида ўзига хос ўзгарувчанлик аниқланади. Кўп ҳолларда лимфоид антигенлар (СД2, СД3 ва х.) пайдо бўлади.

Текширишлар натижасида куйидаги ўзгаришлар қайд этилади:

1. Лимфоид антигенлари бўлиши мумкин.
2. Илк ва кечки антигенлар пайдо бўлиши кузатилади.
3. Баъзан ортикча антигенлар пайдо бўлиши мумкин (Мс.: СД34).
4. Миелоид хужайраларга хос антиген бўлмаслиги мумкин (Мс.: хужайрага хос СД13 бор, СД33 йўқ).

ўНЛЛда 14-60% лимфоид антигенлар бўлади (СД2 – 57%, СД5 - 60%, СД7 – 37% ва х.). ўПЛда лимфоид антигенлар 2 марта кўп

учраса, миеломонобласт лейкознинг эозинофил вариантыда – 8 марта кўп учрайди.

Прогностик факторлар. ЎНЛЛда адекват, етарли дозадаги цитостатиклар комплексини танлаб, тўғри интервал ва давомийликдаги давоини ўтказиш лозим. Уни бузиш биринчи хавfli фактор ҳисобланади. Кейингиси бемор ёшнинг 60 дан ошганлигидир. ЎНЛЛда лейкоцитоз ($30 \times 10^9/l$ дан кўп), ЛДГ юкорилиги (700 ед ошса), шунингдек даводаги чуқур миелодисплазиялар ёмон прогностик белгилар ҳисобланади. Ундан кейинги эътибор қиладиган ёмон прогностик белгилар: химиотерапиягача инфекция ўчоғи, зардобдаги креатинини кўрсаткичининг юкорилиги, оғир геморрагик синдром ва нейролейкемия бўлишидир. Оддий баҳоланадиган ёмон прогностик белги, бу морфологик аниқланадиган монобласт, эритробласт ва мегакариобласт лейкозларидир. Уларнинг прогнози яхши эмас.

ЎНЛЛ беморларни икки индукция курси олгандан кейин даво натижаларига кўра икки гуруҳга бўлинади: биринчиси беморларнинг тўлиқ ремиссия олганлари, иккинчиси ЎНЛЛ беморларининг резистентли гуруҳи. Иккинчи гуруҳ прогностик ёмон гуруҳ ҳисобланади. Бу гуруҳда кўп ҳолларда резистент генлар пайдо бўлиши кузатилади (Мс.: Р-гликопротеин). Шунинг учун прогнозни аниқлайдиган цитогенетик текширишга охириги йилларда катта эътибор қаратишмоқда.

Умуман олганда прогностик белгиларга кўра ЎНЛЛда 3 гуруҳга бщлинади: яхши, ўрта ва ёмон. Бу гуруҳларни аниқлашда таъбиботчилар ҳулосасида катта фарқлар бор. ЎНЛЛда касаллик прогнозини аниқлашда хромосома аномалияларининг ўз ўрни бор. Ёмон прогностик белгиларни аниқлаш салбий фикр туғдириши керак эмас. Аксинча уларни адекват терапияни танлашга ёрдам берувчи омил каби қабул қилиниши керак.

Ўткир миелобласт лейкоз ФАБ классификацияси бўйича уч диагнозни ўз ичига олади: М0 – дифференциаллашмаган, М1 – етилишсиз, М2 – етилиши билан. Ундан ташқари ўткир миелонд лейкоз хужайралари ядросига ва гранулалари миқдорига кўра 3 типга бўлинади:

I тип - кисқа, хаворанг грануласиз цитоплазмага эга хужайра. Ядроси нозик хромотин тизимли, битта катта нуклеолага эга.

II тип – 2-4 кичик нуклеолали, кенгрок ва 20 га яқин азурофил гранулага эга цитоплазмали хужайра.

III тип – периферик қон ва суяк кўмигида кўп азурофил гранулали бласт ҳужайралар бўлади.

Куйида ЎНЛЛлар турларининг характеристикаси келтирилади:

Ўткир дифференциаллашмаган миелобласт лейкоз (ЎМЛ-М0). М0 – ЎНЛЛ 5%ини ташкил этади. Бу ЎМЛ турида ҳужайра киска, ҳаворанг грануласи йўқ цитоплазмага эга бўлади. Ядроси нозик хромотин тизимли, битта катта нуклеолага эга. Морфологик I тип, ҳужайра ўртача катталиқда. Улар 95%гача аниъланади. Бунда миелопероксидаза, липидлар, ХАЭ ва НФ манфий. Енгил: диффуз ёки майда гранулали. PAS-реакциясининг мусбат бўлиши характерли. Баъзан фторид натрий билан камаймайдиган α -НАЭ реакцияси бўлади. Хромосома абберрацияси топилмайди. СД13, СД33, СД34, СД117 бўлади. Бу ЎМЛ кўринишини ЎМЛ-М7 ва ЎЛЛдан фарқлаш керак. Прогноз стандарт давода ижобий эмас (11 расм).

Ўткир етилишсиз миелобласт лейкоз (ЎМЛ-М1). М1 – ЎНЛЛнинг 15%ини ташкил этади. Бундаги миелонд ҳужайраларнинг етилиши минимал. 20 га яқин азурофил гранулага эга цитоплазмали ҳужайра топилади. Пунктатда промиелоцит 3%дан кам. Суяк кўмигида 90%дан кўп бласт бўлади, улар II типга киради. Ауэр таякчаси 50%гача аниқланади. Бластларда миелопероксидаза кам. Бластлар ўрта ва катта диаметрда, нуклеолалари 1 дан 4тагача бўлади. Антигенлари: СД33, СД13, СД117, СД14, СД64, СД15, HLA-DR ва МПО, камроқ СД34, СД117 аниқланади. Цитогенетик текширишда inv (3), 3% t(9;22) топилади. ЎМЛ М2, ЎМЛ М5, ЎМЛ М7 ва ЎЛЛдан фарқлаш керак.

Ўткир миелобласт лейкоз етилиши билан (ЎМЛ-М2). М2 – ЎНЛЛнинг 25%га тўғри келади. Суяк кўмигида бласт 89%дан кам. Ҳужайралар II тип, кўпроқ III типга киради. Ҳамма ҳужайра гранулалари кескин бўялади. Ҳатто ядро устида ҳам гранулалар бўялгани билинади. Диффуз бўлса ҳамма цитоплазмада ранг кескин бўлади. Азурофил донадорлик М1 ҳужайра кўрнинишига эга. Ауэра таякчаси учрайди. Етилаётган ҳужайралар 10%гача бўлади (12 расм).

Характерли маркер цитохимик мусбат реакциялар: миелопероксидаза, липид ва ХАЭ. Ҳужайралардаги миелопероксидаза мусбатлиги ўзгарувчан – 7 дан 100%гача бўлади (31-32 расмлар). М2да М1га қараганда юқори. Миелопероксидаза ортотолдин кўллаганда олтин-сарик гранулалар, бензидинда тўқ

кўк ранг беради. Ферментлар даво жараёнида ўзгарилади. Иккинчи маркер белги – липидларни аниқлайдиган судан қора Ё реакциясидир. Улар 14-100% гача қора гранулалар кўринишида учрайди, ҳатто ҳамма цитоплазmani тўлдирди. ХАЭ ҳам маркер белги бўлиб, ЎМЛ М1 га кўпроқ характерли, фермент промиелоцитда топилади. Полисахарид реакцияси диагностик аҳамиятга эга эмас. PAS – реакция манфий ёки майда диффуз кўринишда бўлади (33 расм). α -нафтилацетатэстераза ўткир монобластан фарқлайди. Миелобластада у манфий, бордию у мусбат бўлса натрий фторид пасайтирмайди (32 расм). Ўткир монобластада эса натрий фторид пасайтиради (34 расм). Фермент кўнгир-қора гранулалар кўринишида диффуз бўялган цитоплазмада топилади. Нордон фосфатаза М1 ва М2 га характерли эмас. Бордию, мусбат бўлса, тартрат натрий пасайтирмайди, монобластада пасайтиради. Иммунофенотиплари: CD13, CD15, CD33, CD64, MPO, HLA-DR. Камроқ CD34, CD117 бўлади. Цитогенетик текширишнинг 30%ида t(8;21) топилади. М2да экстрамедулляр ўзгаришлар (органлар катталашиши) характерли. ЎМЛнинг t(8;21) цитогенетик ўзгариллишида 35% спленомегалия, 29% хлорома, нейтрофил етилиши бузилиши (гипогрануляр, псевдопельгер аномалияси) кузатилади. Бу ген бузилишида пайдо бўладиган оксил синтези миелоид қатордаги хужайралар етилишини бузади. Бу ЎМЛ вариантда цитостатикларга сезгирлик юкори бўлади. Айниқса, интенсив, катта дозали цитостатикларга ўта сезгир бўлади. Шу туфайли 3 г/м² дозали даво беморларнинг рецидивсиз яшаш эффеқтини 70%гача оширади. Қолдик клон миқдори минимал бўлсада, аномал хужайраларни ПЦР усули билан яхши аниқланади. М2да t(6;9) транслокацияси базофилия билан кечади. Унинг прогнози ёмон.

Ўткир промиелоцитар лейкоз (ЎПЛ-М3). ЎНЛЛ нинг 5-15%ини ташкил этади. Бу ўзига хос лейкоз. 0-17 ёшда нисбатан кам (3-4%) учрайди Медиана 38 ёш. Эркақлар ва аёллардаги учрайдиган нисбат 2:1га тенг. (13 расм). Промиелоцит хужайралар ўта атипик бўлади (14 расм). Ядроси нотўғри формада, икки букилган, бир-бирининг устига эгилган, баъзан эксцентрик жойлашган бўлади. Цитоплазма ҳаво рангдан базофилгача кўринишли бўлади. Унинг цитоплазмасида икки хил донадорлик: катта қора ва майда қизил рангдаги гранулалар топилади. Ауэра таяқчаси, ўсимталари билан бўлади (13 расм). Хужайра ядро тузилиши билан ўткир монобласт

лейкознинг етилишига (ЎМЛ M5_b) ўхшайди. Шунинг учун уларни фарклаш керак. Хужайраларда МП, липидлар, ХАЭ максимал миқдорда аниқланади. М1 ва М2га қараганда α-НЭ ва полисахаридлар етарлича. Уларни монобласт лейкозда α-НАЭ реакцияси натрий фторидда пасая борishi билан фаркланади. Клиникаси оғир геморрагик синдром, гематомали қон кетиш, фибринолиз, тўлиқ ДВС–синдром клиникаси, лейкопения борлиги билан фарк қилади. Баъзан шуларнинг ўзи диагнозни тасдиқлайди. 15-20% беморларда гипогрануляр вариантли хужайралар аниқланади. 90% беморларда дебют геморрагик синдром билан бошланади (милк қонаш, териларнинг енгил жароҳатдан қонаши, кўкариш, майда қон тўкилишлар, бурундан қон кетиш, ошқозон-ичакдан қон кетиш). Гепатоспленомегалия ва лимфоаденопатия – 20% беморларда топилади. 80% беморларда лейкопения бўлади (ўртача $1,8 \times 10^9/\text{л}$). Гипогрануляр вариантли беморларда касаллик гиперлейкоцитоз билан бошланади (ўртача $83 \times 10^9/\text{л}$). 80-90% да камқонлик, унинг ярмидан кўпида гемоглобин 100 г/лдан кам бўлади. ДВС-синдром ва фибринолиз 80-90% беморларда кузатилади. Кўп беморларда (90-95%) бластлар 30%дан кам (ўртача 8-10%) бўлади. Аномал хужайралар ўзига хос полиморфизмли гранулалар, цитоплазма ва ядрога эга. Беморларда моноцитопид кўринишли хужайра ва ядролар топилади. 90-95% гипергранулярли промиелоцитларда нозик Ауэра таяқчаси аниқланади. Периферик қонда диспластик нейтрофиллар кўпаяди. Эритроцитлар фрагментацияси ва сфероцитозлари ошади. Характерли иммунофенотип топилади: CD13, CD33. Ундан ташқари беморларда CD34, HLA-DR, CD9 топилади. Бошқа антигенлар ҳам учрайди. Бу кўрсаткичлар билан прогностик факторларни билиш имконияти ўрганилмоқда. ЎПЛда характерли t(15;17) (q22;q12-21) цитогенетик транслокацияси топилади. 15 хромосомада жойлашган PML – гени (промиелоцитар лейкоз гени) 17 хромосоманинг узун елкасига, яъни ретиноев кислотаси генининг α-рецептори (RARα) жойлашган жойга кўчади. Ген RARα (ретиноев кислотаси α-рецептори) нормада баъзибир генларни активлаштиради ёки сусайтиради. Ген RARα миелонд хужайраларнинг етилишига ёрдам беради. PML ген продукцияси – ўсма супрессор протени хужайралар етилишига ёрдам бериб, бўлинишини камайтиради. Химер ген PML-RARα патологик оксил ишлаб чиқаради. Бу оксил цитоплазма ва ядрога кўп тўпланади. Бу оксил ДНКнинг ретиноев

кислотаси боғланадиган жойига ёпишади. Унинг ёпишиши хужайра дифференцировкасини сусайтириб, акенича хужайранинг бўлинишини оширади. PML-RAR α оқели ёпишишини камайтириш, энди фақат етарли концентрациядаги ретиноев кислотаси таъсирида бўлади. Шунинг учун терапия етарли ретиноев кислота препарати билан олиб борилади. Юқоридагилардан ташқари, PML-RAR α оқели (химер ген) аполтозни камайтириб, ўсма хужайрасининг яшашини чўзади. ЎПЛ беморларида бошқа транслокациялар «t(11;17) ва t(5;12)» ҳам топилади. Уларнинг прогностик, морфологик ва бошқа хусусиятлари ўрганилмоқда. Лейкозни ўрганишда ЎПЛнинг ўрни катта. Унинг патогенезини аниқлаш лейкозологиянинг даво принципига янги йўналиш олиб кирди. Кўпгина кузатишлар ретиноев кислота препарати билан 95% гача беморларда тўлиқ ремиссия олинишини кўрсатди. Шу билан бирга бу беморларда тезда рецидивлар бўлиши аниқланди. Бу эса ЎПЛ давосини цитостатик препаратлар билан комплекс ўтказилишини яратди ва бу билан яхши натижалар олинди. Касалликда махсус текшириш билан маркер транслокациянинг аниқланиши юқори фойзда тўлиқ ремиссия олинишига сабаб бўлади. ЎПЛ доимо ДВС-синдром билан кечиши ва унинг патогенези охириги йилларда тўлиқ ўрганилди. ЎПЛ бемори даволанганда ДВС-синдром терапияси ва профилактикаси тўлиқ амалга оширилади.

Ўтқир миеломонобласт лейкоз (ЎММнЛ-М4). ЎНЛЛнинг 25-39%ини ташкил этади. Бу ЎЛ хужайраларнинг етилиши билан фарк қилади. Бластлар суякда 60%дан ошмаса, етилганлари 20-40% бўлади (15 расм). Беморларда жигар ва талок катталашиши, лимфоаденопатия, милк гиперплазияси, бошқа ЎЛларга караганда кўпроқ кузатилади. Теридаги лейкоз инфильтрацияси, МНС жароҳати ва баъзан ДВС-синдром клиникаси бўлади. Цитохимия текширишида миелобластларда МП, липидлар, ХАЭ реакциялари мусбат бўлса, монобластларда МП манфий (16-17 расмлар) ва α -НЭ нинг натрий фторид билан пасайиши кўринишида бўлади (34 расм). Иммунофенотип (хам миелонд, хам моноцитар хужайраларга хос): CD13, CD14, CD15, CD33, CD34, CD58, CD11c, CD117, CD4 ва HLA-DR. Цитогенетик текширишда t(9;11), трисомия 4, t(1;7), t(8,21) учрайди. Алоҳида вариант қилиб эозинофилияли миеломонобласт лейкози ажратилган. Унда inv ёки del 16q22 бўлади. Бу касаллик аномал моноцитондли ядрога эга типик

кўринишдаги хужайралари билан ажралиб туради. Бу вариант лейкоцитоз (100×10^9 /лдан кўп), органомегалия, нейролейкемияси кўплиги (20-25%нда) билан бошқа ўНЛЛлардан фарқ қилади. Бу лейкоцитнинг вариантлари ўрганилмоқда, касаллик кам учрашлиги учун аниқ хулосалар қилинмаган.

Ўткир монобласт лейкоз (ЎМнЛ-М5). ўНЛЛнинг 8-14%ини ташкил этади. Уларнинг етилиш жараёни йўқ (M_{5a}) ва етилиши бор (M_{5b}) вариантлари фарқланади (18-19 расмлар). M_{5a} варианты 80% монобласт беради: бу хужайралар катта думалоқ ва овал кўринишли ядрога эга, унинг 1-2 нуклеоласи бўлади. Хужайра хаворанг ёки базофил рангли цитоплазмага эга. Баъзиларда чангсимон донадорлик мавжуд. Бластда α -НАЭ ва α -НБЭ кўп (уларнинг натрий фторид билан пасайиши бўлади). Носпецифик эстераза моноцит ва монобластнинг маркер белгиси ҳисобланади (34 расм). Бу реакция хужайрани тўлдирган кизил ёки тўқжигаранг майда гранулалар беради. Баъзи монобластларда ХАЭ, МП ва липидлар енгил реакция беради. Баъзан α -НАЭ реакцияси манфий ҳолат беради. M_{5a} ёшларда кўп учрайди (ўртача 49 ёш), улар лейкоцитоз билан кечади. Характерли клиникаси: экстремедулляр жароҳат, милк ва тери лейкомик инфильтрацияси, нейролейкемия, гепатоспленомегалия, лимфоаденопатия бўлади. МНС жароҳати 3-22% бўлиб, баъзан ДВС-синдром кузатилади. 2/3 қисм беморлар қонида юқори миқдорда лизоцим аниқланади, шу туфайли буйрак каналчалари жароҳатланиши ва буйрак етишмовчилиги бўлиш хавфи туғилади.

M_{5b} да бластлар 20-80%гача бўлади, қолгани промиелоцит, моноцит ва гранулоцитдан иборат бўлади. Бунда ҳам α -НАЭ реакцияси ўта ижобий бўлиб, натрий фторид билан пасаяди. Бу лейкозда зардоб ва сийдикда лизоцим кўп.

ЎМнЛда характерли томони нордон фосфатаза активлигининг юқорилиги ва унинг ион тартрат билан босилишидир. ХАЭ бу хужайраларда йўқ, гликоген диффуз ва енгил гранулали бўлади. Иммунофенотип моноцитондди, шунингдек мнелоидли антигенларга хос: CD13, CD33, CD14, CD116, CD11c, CD64, CD68, CD36. M_{5a} да CD34 ҳам бўлади. Цитогенетикада t(9;11), t(10;11), t(11;17) топилади.

ЎМЛдан кам фарқланса-да, лекин интоксикацияси ва гипертермияси билан ажралиб туради. Шунингдек нейтропенияда асоратлар (оғиз бўшлиғидаги ва томоқдаги некротик ўзгаришлар)

кўп учрайди. Асоратга ЎМнЛдаги шиллик пардада бўладиган лейкоз инфильтрациялари сабаб бўлади. Касаллик бошида томёк лимфа тугунларида ва милкда лейкоз инфильтрациялари пайдо бўлса, кечки босқичларда инфильтрациялар кўнгина ички органларда, терида ва шиллик қаватда бўлади.

Ўткир эритробласт лейкоз (ЎЭЛ-М6). Катталардаги ЎНЛЛнинг 5%ини ташкил этади, болаларда эса 0,6%. Касалликнинг икки хили фарқланади. Суяк кўмигининг 50% идан кўпи илк эритроид ҳужайралар ва 20%дан кўпи миелобластлар бўлади. Иккинчи хил эритромиелоз (Ди-Гульельмо касаллиги) – 80%дан ортиқ етилмаган эритроид ҳужайралардан иборат бўлади (20 расм), миелобластлар эса кам. Цитоплазма ва ядронинг шакллари ҳар хил, ўзгарувчан. Бу ҳужайрага хос цитохимик реакция мусбат PAS-реакциядир. α -НАЭ реакцияси кучсиз. Касаллик кам учрайди. Узок предлейкоз даври билан бошланади, кўпроқ гемоглобин камайиши билан кечади. Макроцитлар эритроцитлар темир ва витамин В₁₂ дефицитисиз кузатилади. Нормобластлар (3-5/100 эритроцитларга), лейкопения (ўртача $2-4 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($100-160 \times 10^9/\text{л}$) топилади. Иккиламчи лейкозлар ичида М6 – 10-20% бўлиб, улар 60 ёшдан катталарда қайд этилади. Иммунофенотипи: CD13, CD33, CD41, CD71, гликофорин А. Бу вариантнинг прогнози яхши эмас. Касаллик катта кишиларда учрайди, шу туфайли агрессив даво ишлатилмайди. Бу лейкознинг М6_v варианты фарқланади – унда бластлар кўп, етилиши камроқ бўлади. Унинг антигенлари: гликофорин А ва В, CD36, CD71, CD33, CD117. Цитогенетик текширишда 5 ва 7 хромосомаларда кўпроқ ўзгаришлар (5 ёки 7 даги моносомия, 5q ва 7q даги делециялар) топилади.

Клиникаси. Касаллик камқонлик ва енгил сариклик билан бошланади. Артралгия, серозитлар ва ГА кузатилади. Камқонлик гиперхромия кўринишида, эритрокарноцит ва ретикулоцит ошмасдан давом этади. Касаллик бошида алейкемик ҳолат бўлса-да, унинг ривожланишида лейкокемия бўлади. Лейкопения ва тромбоцитопения бошидан билинади, билирубин ошади. ГА ва В₁₂ етишмаслиги ҳолати кузатилади. Касалликда орган патологияси кам. Камроқ сплено- ва гепатоспленомегалия бўлади. Тўлиқ ремиссия кам бўлса-да, беморлар ўртача умри 6 ойдан 18 ойгача бўлади. Катта ёшли кишиларда ПХТни тўлиқ ўткази олмаслик ҳолати касаллик кечишини оғирлаштиради.

Ўткир мегакариобласт лейкоз (ЎМгцЛ-М7). ЎНЛЛнинг 1-3%ини ташкил этади. Кўпинча бир ёшгача бўлган болаларда учрайди. Суяк кўмиги полиморфли. Цитохимияси қийин. Бластлар 20%дан кам бўлса, суяк кўмиги суртмаси дифференциаллашмаган бласт, миелобласт ва микрогенерацияли мегакариоцитдан иборат бўлади (21-24 расмлар). Препаратларда ўзгарилган мегакариоцитлар ва улар ядросининг парчалари учрайди. Бу беморларда миелофиброз ва остеосклероз клиникаси қайд этилади. Уларда стернал пункция қилиш қийинчилик туғдиради. Мегакариобластларда МП ва ХАЭ йўқ. α -НАЭ юкори, α -НБЭ-етарлича. Характерли иммунофенотипи гликопротеин 1в (СД42), гликопротеин 11в/111а (СД41), гликопротеин IIIа (СД61), СД36. Периферик қонда панцитопения кузатилади, лекин кўпгина беморларда тромбоцитопоз сақланади, 30% беморларда тромбоцит 100×10^9 /лдан кўп бўлади. Бир ёшгача бўлган болаларда t(1;22) транслокацияси билан гигант гепатоспленомегалия бўлади. Бошқа аномалиялар: 8,10, 21 трисомиялари, t(1;4), t(3;3), inv3 топилади. Прогнози ёмон.

Клиникаси. Касалликка хос белгилар кам. Терминал даврда миелопоз камайиши, саркомли ўсиш кузатилади. Одатда кам фонзли ЎЛ клиникасига ўхшайди, гистологик текшириш натижаси миелофиброзга ўхшаб кетади. Қонда ва миелограммада бластлар кам, миелограмма полиморфли, унинг мегакариоцитозли кўриниши диффуз миелофиброз, баъзида остеомиелосклерозни эслатади. Беморларда фебрил температура, талок катталаниши кузатилади.

Бу касалликни сублейкемик миелоздан ажратиш қийин. Касалликнинг секин ривожланиши ва чуқур цитопения билан кечишида цитостатик ишлатиш қийин, шунингдек унинг эффекти ҳам кам. 7+3 ярим дозада ўтказилиши вақтинчалик эффект беради. Преднизолон (Р), Р+Винкристин (В), Р+В+рубомидин билан даво натижалари ҳам кам эффектли. Беморларга тез-тез қон қуйилганлиги сабабли гемосидероз кузатилади ва касаллик кечишини оғирлаштиради. Энг эффектли даво ҳозирги кунда ЎХ трансплантацияси ҳисобланади. Прогноз яхши эмас.

Ўткир базофил лейкоз. ЎНЛЛнинг 1%ини ташкил этади. Специфик клиник белгилари йўқ. Касалликда органомегалия, тери инфилтратлари, суякда литик ўчоқлар, гипергистаминемия бўлади. Иммунофенотипи: СД13, СД33, СД34, HLA-DR. Прогноз ёмон.

Ўткир миелофиброз. Кам учрайди, катталарда бўлади. Касаллик бирламчи ва иккиламчи ҳолда (касалликларнинг даво мобайнида) учрайди. Беморда панцитопения бўлади, спленомегалия бўлмайди. Характерли белгиси суяк кўмиги «куруккиги»дир. Трепанобиопсияда: хужайра кўпинги, гиперплазия, эритроцит, гранулоцит ва мегакариоцит дисплазияси бўлади. Бластлар эса суяк кўмигида сочилган бўлади. Кўп ҳолда мегакариоцитлар дисплазияси топилади. Суякда ретикулинли фиброз бўлиб, коллаген камроқ. Дифдиагностика мегакариобласт лейкоз, миелофиброз ва ЎМЛ мултидисплазия фибрози билан ўтказилиши керак. Иммунофенотипда миелоидга оид CD13, CD33, CD117, эритроидга оид гликофорин А ва мегакариоцитар хужайраларга оид CD41, CD61 топилади. Прогнози ёмон.

Миелоид саркома. Бу ўсада миелобласт, илк миелоид хужайралари топилади. Экстремедуляр ўчоқлар лимфотугунларда, терида, милкда, ўпкада, ошқозон ости безида, кўкрак безида, буйракда, сийдик йўлларида топилади. Кўпрок юз суяклари, кўз суяклари, бурун бўшлиқлари, тўш, қобирга, умуртқа ва тос суякларида бўлади.

Миелоид саркомалари ЎМЛ бошланишидан бир неча ой, ҳатто йиллар олдин бошланади. Унинг дебюти ёки рецидивни бўлиши мумкин. Кўпрок гранулоцитар саркома бўлади. У хужайра етилишига кўра учга бўлинади: бластли (кўпинча бласт), етилмаган (миелобласт, промиелоцит) ва дифференциаллашган (промиеоцит, гранулоцит). Баъзан миелоид саркоманинг монобласт варианты учрайди. Миелоид саркомани лимфоид саркомалардан фарқлаш керак. Диагноз критериясида миелопероксидаза, хлорацетатэстераза мусбат бўлади. CD13, CD33, CD117 (гранулоцитар миеломада), CD14, CD11c, CD68, CD116, лизоцим (монобластда) топилади. Цитогенетикада $t(8;21)$, $inv(16;16)$, аномалия 11q23 аниқланади.

Химио ва рентгентерапиядан сўнгги ЎМЛ. Бу иккиламчи ЎМЛ – лимфогрануломатоз, раklar, гемобластозлар давосидан кейин пайдо бўлади. Беморларнинг ўртача ёши 51. Иккиламчи ЎМЛ – алкил препаратлардан ва рентген нури давосидан кейин пайдо бўлади. Иккиламчи ЎМЛ асосий касалликнинг 5-6 йилги давосидан кейин, кўпинча МДС кўринишида ривожланади. Иккиламчи ЎМЛлар кўпинча ПХТга резистентли, чуқур цитопения билан кечади. Органлар патологияси кам.

Улуғ ёшлилардаги ЎМЛ. Ўртача учрашлиги 64 ёш. Уларнинг илк хужайралардан пайдо бўлгани СД34 борлигидан исботланади. Уларда дисплазия бошқа ёшдаги ЎМЛга қараганда 3 марта кўп бўлади. Шунинг учун прогнози нисбатан ёмон. Қарияларда прогнози ёмон хромосома аномалиялари кайд этилади. Уларда пайдо бўладиган йўлдош касалликлар ҳам даво эффеќтига таъсир этади. Шу туфайли кам дозали ва узок давом этадиган цитостатиклар цикллари тайинланади. Улуғ ёшлиларда бўлган юрак-томир касалликлари, метаболизм бузилиши ҳамда дориларнинг кардиотоксик таъсири даво эффеќтини камайтиради. Ундан ташқари цитостатиклар ичидаги нефротоксик таъсирли препаратларни қариялардаги давода эътиборга олиншини талаб этади. Улуғ ёшлилардаги жигар, ошқозон-ичак тизими ўзгаришлари ҳам даволашда аҳамиятга эга. Булар ҳаммаси қарияларда даво токсиклигини, хужайралар резистентлигини юзага чиқаради.

Ҳомиладорлардаги ЎЛ. Ҳомиладорларда ЎЛ ўта кам бўлишига қарамасдан унинг бўлиши тиббий, этик ва социал муаммони яратади. ЎЛ ҳомиладорликнинг кўпинча II ва III триместрида бўлади. ЎЛнинг онадан болага берилиши деярли йўқ. Химиотерапия тератогенлиги ҳомиладорликнинг I триместрида бўлиши мумкин, шунинг учун бу даврда аборт тавсия этилади. Соғлом бола туғилиши 75%. Ҳомиладорликнинг II ва III триместрида органогенез тугагандан кейин ЎЛ бошланса, ПХТни тўлиқ ўтказиш мумкин. Бу даврда она ва бола орасида табиий биологик барьер юзага келиб, чақалоқга дорилар ўтиши чегараланади. Фақат давода эътиборга олиннадиган нарса, туғишдан олдин ўтказилган ПХТ чақалоқларда панцитопения (нейтро-, тромбоцитопения) чакиради.

Ҳомиладорликнинг охириги даврларида чақалокни саклашни даволовчи врач ҳамда бемор ва унинг қариндошлари, ПХТ давоси таъсиридан келиб чиққан ҳолда ҳал этади. Эрта туғдириш (ПХТдан олдин) шароитга қараб ҳал қилинади. Агар 35-40 ҳафталикда кесероно операциясини ўтказишга кўрсатма бўлса, унда ҳомиладорликнинг 12-34 ҳафталигида стандарт даво ўтказилиши тавсия этилади.

ПХТнинг биринчи курс индукциясида, яъни беморлар туккунча имкони борича етарли дозадаги ПХТдан тўлиқ ремиссия олингани маъқул. Чунки кейинги ПХТ курсигача, 3-4 ҳафта танаффусда ПХТ олмайди. Шу асосда туғдирилган кўп чақалоқлар нормал

ривожланмоқда. ПХТ ўтказилганда гинеколог кузатуви керак. ПХТ бачадон тонусини ва чакалок ҳаракати активлигини ошириши мумкин. Чакалок тугилгандан кейин рецидивда ёки нотўғри режалаштирилган ПХТ туфайли даво олинса, оналарда асоратлар кўпаяди. Ҳомиладорларни даволашда икки инсон ҳаёти ҳисобга олинади. Ҳомиладор беморлар фақат маҳсулланган даволаниш масканларида, гематолог ва гинеколог кузатувида бўлиши керак.

Ўткир миелобласт лейкозларни даволаш шартлари. ЎЛлар ичида энг оғир кечадиган ЎМЛ давосидаги ижобий натижалар цитостатиклар яратиш борасида яшилди. Триоксид мишьякдан бошланган (1865 й.) даво замонавий эффектив стандарт ПХТ давригача бўлган тарихни босиб ўтди. XX асрнинг 70-нчи йилларидан кейингина клиник синов, катта (рондомизация) гуруҳларнинг қиёсий таҳлили ЎМЛнинг эффектив ва стандарт даволарини ярата бошлади. Катта гуруҳларнинг ўтказилган даво натижалари эффектив 7+3 тизим циклини яратди. Бу даво тизими ҳозиргача амалиётда кенг қўлланилади. Бу ўрганиш оқибатида 80-йилларда индукция ва консолидация терапияси босқичлари пайдо бўлди. Стандарт индукция ва консолидация цикллари билан бирга қўллаш терапияси (цикллар билан ўтказиладиган “5+МП” ёки “5+ЦФ”) ўтказила бошланди. ЎМЛ давосидаги асосий талаб, кўп компонентли интенсив ПХТ ўтказишдир. Унинг ижобийлигини кўп клиник тажрибалар изоҳлаб берган. Булар асосида қуйидагилар аниқланди: биринчидан қабул қилинган дастурларга қўшимча цитостатиклар қўлланилди; иккинчидан эски препаратлар ўрнига алтернатив сифатида янги цитостатиклар ишлатилди; учинчидан – цитостатиклар (айниқса цитарабин) дозаси оширилди; тўртинчидан – бластларнинг даво давомидаги ва тикланиш давридаги кинетик параметрлари ҳисобга олиниб курслар ўзгартирилди; бешинчидан – ПХТгача КСФ юборилди. КСФ қилишдан мақсад бласт (клон) хужайраларининг митозини кўпайтириб цитостатиклар таъсирини ошириш бўлса, ундан ташқари ПХТдан кейин нормал хужайралар митозини ошириб, аплазия муддатини камайтиришдир; олтинчидан – цитостатиклар эффективсиз бўлса, янги биологик актив препаратлар қўлланилди; еттинчидан – суяк қўмиги трансплантацияси (аллоген ва ауто) қилинди. Олинган ижобий натижалар ҳулосаси интенсив даво борасида албатта етарли даражада йўлдош терапияга (инфекцияга қарши профилактика ва даво, шунингдек геморагик

асоратлар ва камқонликка) катта эътибор беришлик лозимлигини кўрсатди.

Шундай қилиб, ЎМЛнинг асосий давоси 7+3 дан бошланган бўлиб, кейин кўп компонентлик давога ўтилиб, этипозид ва квантронлар қўшилган. Натижалар ҳар хил. Даволардан олинган натижалар прогнози ёмон ЎМЛ вариантларида ҳам ижобий натижалар олинганлигини кўрсатди. Ундан ташқари цитарабиннинг дозасини ошириш (юқори доза) прогнози ёмон беморларда яхши натижа бера бошлади. Хуллас ўтказилган даволар ремиссия олиш учун қуйидаги шартларни аниқлаб берди:

1. Беморларда пайдо бўлган инфекцион ва геморрагик синдром асоратларини ўз вақтида ва интенсив даволаш керак.

2. Марказий венага катетер қўйиш керак.

3. Буйрак томирларида блокада бўлмаслиги учун гипергидратация давосини (суткасига 3 литр) тезлаштирилган диурез принципи билан ўтказилиши керак. Аллопуринол 600 мггача кунига тавсия этилади, сув-электролит баланси назорати амалга оширилади.

4. Беморларда лейкоцитоз бўлганда асосий даводан олдин ЎМЛда гидрооксимочевина (100-150 мг/кг), ЎЛЛда эса преднизолон (дексаметазон) даво олди (предфаза) давоси берилади.

5. Агарда беморларда лейкостаз клиникаси бўлса (асаб тизимидаги ўзгаришлар, ўпка ва буйрак етишмовчилиги) лейко- ва плазмаферез ўтказилади.

6. Лейкоцитоз $30 \times 10^9/\text{л}$ дан (айниқса $100 \times 10^9/\text{л}$ дан) ошган ҳамма беморларга нейролейкемия профилактикаси тавсия этилади.

ЎМЛда ўтказилган даво комплексида индукция билан бирга консолидациянинг ҳам аҳамияти катталиги исботланди. Консолидация курслари албатта интенсив ва катта дозада (кўпроқ хавфли гуруҳларда) ўтказилиши керак. Айтиқса цитарабиннинг юқори дозасида олиб борилиши яхши ижобий натижа беришлигини, яшаш давомийлигини максимал оширишини кўрсатди. Қўллаш терапиясини ўтказиш интенсивлиги, давомийлиги, унинг аҳамияти ҳалигача очиқ қолмоқда. Фикрлар кўп. Кўпгина изланувчилар индукция ва консолидациянинг интенсив ўтказилишидан кейин қўллаш терапияси лозимлигини мавҳум қилмоқда. Чунки уни олмаган беморларда ҳам яшаш давомийлигида яхши натижалар олинмоқда.

ЎМЛда олинган даво натижалари

Даво натижасининг тўлиқлигини аниқлашнинг ишончли белгиларидан бири клон ҳужайраларининг қолдиқ натижасини цитогенетик усул билан ўрганиш бўлиб қолди. Шу туфайли ҳамма ЎЛларда цитогенетик ўзгаришларни аниқлаш ўрганилмоқда. Хромосома аномалияларини ўрганиш касаллик давосини белгилашда учта прогноз гуруҳини: яхши, ўрта ва ёмон гуруҳларга ажратишга ҳам ёрдам беради. Буни аниқлаш катта рондомизацион текшириш гуруҳларидан олинган натижалар асосида қабул қилинган. Ундан ташқари гуруҳларга бўлиш билан эффектли, интенсив, агрессив дастурлар яратилди. Натижаларни беморларнинг ремиссияси ва яшаш давомийлиги исботлаб беради. Шу текшириш ва даволашлар борасида аҳамиятга эга бўлган хромосома аномалиялари ҳам таҳлил қилина бошланди. Таҳлил қилиш борасида, даво комплексларида ноаниқликлар борлиги, гуруҳлар ичидаги натижаларда фарқлар мавжудлиги аниқланди. Бу эса катта халқаро рондомизацион текширишлар ўтказишни талаб этади, унинг оқибатида даво дастурлари яратилади.

Шундай дастурларнинг бирини Германия олимлари (Т. Бюхнер) тавсия этган: Индукция 2 курс 7+3 (цитарабин 100 мг/м² кунига доимий юборишда 1-7 кунлари, даунорубиндин 60 мг/м² 3-4-5 кунлари) ўтказилади. Даво бошланган кунининг 21 кун (яъни 15 кунлик танаффусдан кейин) иккинчи курс бошланади. Кейин консолидация ўтказилади. 3 курс цитарабин катта дозада (3 мг/м² 2 маҳал кунига 1, 3, 5 кунлари) юборилади. Консолидация давоси антрациклин антибиотиксиз ўтказилади.

Рондомизацияли клиник текшириш реаллиги. Рондомизация текшириши беморларни танлашни, даволарнинг ҳар хил давомийликда бўлишлигини, улардан олинган натижаларни ва уларнинг орасидаги фарқларни аниқлай олади. Мс.: АҚШда 10 йил яшаганлар ЎМЛда 8%ни ташкил этади. Германияда (ТАД-ГАД дастури) 26%, (НІДАС дастури) 19%ни ташкил этади. Шу туфайли аниқ маълумотлар асосида беморларнинг қатъий танланган эталонли давоси яратилади. Унга кирмаган беморларда эса ўзига хос даво комплексларини яратиш муаммоси юзага келади.

Ёши улуғ беморларни даволаш. ЎМЛ ёши улуғларда нисбатан кўп учрайди (60-70%). Ҳозиргача бу турдаги ЎМЛларни даволаш муаммоси тўлиқ ҳал этилмаган. Олинган натижаларнинг ҳар хиллиги мавжуд. Даунорубиндиннинг дозасини 30 мг/м² дан 60

мг/м² га кўтариш рецидивсиз яшашни оширса-да, лекин у ҳали ўз ечимини тўлиқ топмаган. Шу туфайли ёши улуғларда даунорубинцин дозаси 45 мг/м² лиги маъқулланади. Ёши улуғларда интенсив ва юкори доза (цитарабин 3 г/м²) ўзини оқламади. Шунинг учун 70 ёшдан катталарда кичик доза ва узоқ қўллаш терапияси тавсия этилади. Беморларда 3 курсдан (индукция ва консолидация) кейин қўллаш терапияси: 5 кун цитарабин кунига 10 мг/м² дан тери остига, даунорубинцин 30 мг/м² дан (жами дозаси 650 мг/м² гача) 2 кун давомида қилинади. Даунорубинцинни циклофосфан (600 мг/м² бир кун), 6-тиогуанин (50 мг/м²) ёки 6 меркаптопурин (кунига икки маҳал 5 кун) билан алмаштирилади. Танаффус бир ой. Давомийлиги 3 йилгача чўзилади.

60 ёшдан катталарда ПХТ давоси 7+3 курси билан бошланади. 2 курс 7+3 ёрдам бермаса, кичик дозали цитарабин давосига ўтказилади (10 мг/м² икки маҳал) 3-4 ҳафта. 80 ёшдан ошганда химиотерапия ўтказиш муаммоси ҳал этилмаган.

Ўстирувчи факторларнинг ишлатилиши. Бу факторларни ишлатиш (ёши улуғларда ҳам) ПХТдан кейинги нейтропенияни (панцитопенияни) ўртача 4-8 кунга камайтириб, миелотоксик таъсир давомийлигини камайтиришга ва инфекция асоратлар олдини олишга ёрдам беради. Шу билан бирга баъзи бир текшириш натижаларидан олинган хулосалар баҳсли. Унинг ёши улуғларда инфекция асоратларни, рецидивсиз ҳолатларни, умумий яшаш давомийлигини ўзгартириши сезилмаган. Англия олимлари 803 ЎМЛ беморларда ПХТдан кейин 8-нчи кун КСФ юбориб ижобий натижа йўқлигини кўрсатган. Бошқа текшириш эса Г-КСФдан ремиссия, эрта ўлим, инфекция натижаларида ижобий ўзгариш топмаган. Демак, Г-КСФ нейтропения даврини 4-8 кун камайтирса-да, бошқа кўрсаткичларга ижобий таъсир этмаган.

ЎМЛ беморларда нейрорлейкемия профилактикаси ва давоси. Нейрорлейкемия профилактикаси ўткир миеломонобласт, монобласт, ЎПЛнинг АТРА терапия даврида ва бошқа ЎМЛларнинг лейкоцитоз ($30 \times 10^9/\text{л}$ ва ундан кўп) ҳолатида қилиниши керак. Бу айниқса ЎМЛ ларнинг *inv16* сида зарур. Биринчи стернал пункцияни одатда индукциядан олдин ёки унинг бошида, агар аҳволи оғир бўлса (чуқур цитопения ва лейкоцит $1,0 \times 10^9/\text{л}$ дан кам, тромбоцит $20 \times 10^9/\text{л}$ дан кам, касаллик кечишини оғирлаштирадиган асоратлар бўлса) индукциядаги миелотоксик ҳолатдан чиққандан кейин қилинади. Давода юкори дозадаги

цитарабин ўтказилган пайтда люмбал пункция тўхтатилиб, ундан кейин қилиниши мумкин. Унда тўлиқ ремиссия олинган тақдирда ҳам ҳавфли гуруҳларда люмбал пункция бир йилгача давом эттирилиши керак (айниқса лейкоцитоз, М4, М5, ЎМЛ inv16 билан).

Люмбал пункция профилактика учун биринчи индукциягача ёки II ва III индукцияда, консолидациядан олдин, IV-V—курс олдиндан, кейингилари ҳар 3 ойда қилинади. Нейролейкемия профилактикасининг қисқа варианты: 5 маҳал пункция, ҳафтада 2 маҳалдан индукцияда, консолидациядан олдин қилинади, кейин ҳар 3 ойда бир маҳал ўтказилади.

Нейролейкемия давоси. Ҳар 1-3 кунда ПХТ ўтказилиш жараёнида қилинади. Агар лейкоцит $1,0 \times 10^9/л$, тромбоцит $20,0 \times 10^9/л$ дан камайса тўхтатилади. Бемордаги миелотокеник ҳолат ўтгандан кейин ҳар 3 кунда бир маҳалдан давом эттирилади. Унинг давом эттирилиши 3 марта нормал цитоз олингунча қилинади, кейин 2 ойда бир маҳал кузатиш тугагунча (қўллаш терапияси пайтида ҳам) давом эттирилади. Нейролейкемия давосида рентген нурланиш (24 Гр) ўтказилиши керак.

ЎПЛ давоси. ЎПЛнинг бирламчи стандарт давоси (7+3) 65-70% тўлиқ ремиссия берган бўлса-да, ПХТдан кейинги даврдаги оғир асоратлар туфайли ўлим 40%гача бўлган. СЗП кунига бир литргача қуйилиши, тромбоконцентратни ишлатиш (тромбоцитни — $50 \times 10^9/л$ гача ошириш) ўлимни 50%га камайтирди. Даводаги даунорубициннинг кунига ўртача 45 мг/м^2 дан 70 мг/м^2 гача оширилиши тўлиқ ремиссияни сезиларли кўтарди, рецидивсиз яшашни (30-50%) яхшилади. 80 йиллардаги текширишлар ЎПлда қўллаш терапияси ўтказилиши лозимлигини кўрсатди. Унда даунорубицин ва цитарабин эмас, преднизолон, винкристин, 6 меркаптопурин, метатрексатлар қўшиб ўтказилишининг яхшилигини кўрсатди (POMP: 6МП ҳар кун, МТХ ҳафтада бир маҳал бўлса, винкристин ва преднизолон курс билан ўтказилади).

90 йиллардан кейин ишлатилган АТРА ЎПЛ давосига янги йўналиш киритди. АТРА цитостатик эффекти йўқ биринчи препаратдир. АТРА 45 мг/м^2 қабул қилганда, унинг миқдори 12 соатдан кейин организмда табиий ҳолатгача камаяди. Шунинг учун суткалик дозани кунига 2 маҳал қабул қилиниши керак. АТРАнинг қабули давомли бўлиши (қисқа курсга караганда) эффективли (Мс.: давомли давода тўлиқ ремиссия 87% бўлса, қисқада 69%ни ташкил

этади). Шунингдек АТРАни давомли берганда эрта ўлим камаяди, рецидивсиз натижа кўпаяди. АТРАни давода кўллашнинг яхши эффекти ХТ билан биргаликда ишлатилганда билинади. Шундай қилиб, АТРАнинг эффекти ЎПЛнинг даво натижасини кескин ўзгартирди. Шундай бўлса-да, унинг қабул қилгандаги асорати баъзан оғир клиник ҳолатларни келтириб, ҳатто ўлимга ҳам сабаб бўлади.

Асорати:

1. Бош оғрик, менингиал белгилар, Кернинг синдроми ва б.
2. Кўнгил айнаш, қайт қилиш.
3. Ҳарорат, ҳатто 40^oСгача кўтариледи. Препарат қабул қилиниши тўхтатилса, у нормаллашади.
4. Териде кичиш, тери ва шиллик парданинг қуриши.
5. Суюқлардаги оғрик.
6. Специфик инфилтратлар (терида, мушакда, кўзда).
7. Трансаминаза активлигининг ошиши.

Асоратларнинг ичида энг хавфлиси ретиноид синдромдир. У АТРАнинг қабулидаги биринчи кунларда, шунингдек кейин ҳам кузатилади. Бу юқори ҳарорат, шиш, ўпка АТРА дистресс синдроми (нафас олиш етишмаслиги, ҳатто ўпкадан қон кетиш, плеврал, перикард экссудатлари, гипотензия, буйрак етишмаслиги) бўлади. Дистресс синдроми АТРА таъсирида ўсма хужайралар ўлиmidан серин протеазалар ва катепсиннинг ошиши туфайли капилляр мембраналарининг ўтказувчанлиги ошишидан юз беради. Ретиноид синдроми бошланганда дексаметазон кунига 20 мг/м² дан (уни 2 га бўлиб берса ҳам бўлади) 3 кунгача берилади, у синдром давомийлигига қараб давом эттирилади. АТРА синдроми 15-45% кузатилади. АТРАнинг ишлатилиши тажрибасидан олинган натижалар хулосаси:

1. АТРА ХТ билан бирга ёки уни 3 кун олдин бошлаш керак.
2. АТРАни узоқ (минимум 30 кун) тўлиқ ремиссия олгунча бериш керак.

3. АТРА кўллаш терапияси даврида ҳам ичилиши керак.

ЎПЛ давосида цитостатикларнинг катта дозада ишлатилиши актуал бўлиб турибди. Даволашда қуйидаги муаммолар ҳал этилиши керак:

1. Давода цитарабин керакми?
2. Қайси атрациклин эффектли?
3. Қандай дозада?

4. Қўллаш терапиясининг хили ва унинг давомийлиги.

ЎПЛ давосидаги катта ютуқлардан бири мышьякнинг амалда қўлланилишидир. Унинг ижобий томони ҳамма кўринишда ҳам яхши натижа бери.

Охириги ютуқлардан бири ЎПЛ давосининг цитогенетик аномалияларини аниқлаб, эффе́ктив ПХТ танланишидир.

Умуман хулоса килиб айтганда, ЎПЛнинг ҳамма ютук ва муаммоларининг даво мониторинги асосида олинган натижаларига кўра, қуйидаги даво ўтказиш қондалари тавсия этилиши мумкин:

1. ЎПЛ диагнози морфоцитохимик текширишлар билан биргаликда ПЦРда ҳам тасдиқланиши керак. Чунки t(15;17) бўлмаслиги 15% беморларда учрайди.

2. ЎПЛ молекуляр вариантнини аниқлаш АТРА ва мышьякка сезгирликни аниқлаб беради.

3. Транскриптларни (PML-RARa транскрипти ва унинг экспрессиясини) аниқлаш касалликнинг қолдиқ ҳолатини аниқлашга ҳам ёрдам беради.

4. Транскриптларни аниқлаш терапевтик тактикани режалаштиришга кўмак беради.

5. Молекуляр ремиссияни аниқлаш ЎПЛдаги принципиал шартга киради.

6. Қолдиқ касаллик белгисини аниқлаш давони интенсивликда ўтказиш ва ўтказмасликни аниқлаб беради.

7. Интенсив консолидациядан кейин транскриптни аниқлаш давони интенсив ўтказиш ҳолатини (рецидив профилактикаси учун) аниқлаб беради.

8. Эрта рецидивда антрациклинни алмаштириш, кечки рецидивда 6-12 ойгача интерферон ва АТРА бериш тавсия этилади.

9. Молекуляр мониторингни давонинг 6-8 ойлигида ўтказилиши керак. ЎПЛнинг таҳлили рецидивларнинг 18-24 ойларда кўпайиши аниқланди.

10. Қўшимча СД36 экспрессияси молекуляр маркерларнинг динамикада ўтказилган текширишларида топилади.

11. ПЦР текширишни периферик қонга қараганда, суяк кўмигида ўтказилгани аниқроқ маълумотлар беради.

12. Хатоликни камайтириш учун одатда текширишни янгида олинган намуналарда ўтказилиши керак. ПЦР аниқлиги қатъий ички ва ташқи таъсирлар назоратини талаб этади. Аниқлик ПЦР ва

FISH билан биргалликда ўтказилганда юқори бўлади. Ундан ташқари текширишларни такрорлаш аниқликни мустаҳкамлайди.

13. Рецидивдаги мониторинг суяк кўмиги трансплантацияси олдидан ўтказилади.

14. Аутологик суяк кўмиги трансплантациясида транскрипт топилмаслиги натижанинг ютуғини мустаҳкамлайди.

15. 14-нчнинг акси эса рецидивсиз яшашнинг ёмон прогнозидир.

16. Суяк кўмигида транскрипт бўлмаса-да, унинг концентратиди топилиши ёки унинг акси бўлиши рецидивсиз прогнозни ёмонлаштиради.

17. Аутологик ёки аллоген суяк кўмиги трансплантациясидан кейин транскриптни топиш, икки йил мобайнида интерферон ва ATRA давосини ўтказишни талаб этади.

18. СКТсидан 3 ой кейин транскрипт PML-RARAning топилиши рецидив муқарарлигини тасдиқлайди.

ЎМЛда СКТ. СКТ ЎМЛда кўпгина гуруҳлар билан бажарилган бўлса-да, аниқ ижобий натижалар кўрсатилмаган, ҳамда олинган натижалар ҳар хил. Ўтказилган тажрибалардан хулоса қилиб шунга айтиш керакки, қайси ЎМЛ беморларга аллоген СКТ ўтказилиши кераклигида аниқ фикр айтилмаган. Шунга қарамасдан, аллоген СКТ (агар асорати камайтирилса) натижаси яхшилиги аниқланган. Аллоген СКТсида энг яхши натижа эгизакларда бўлиши кўрсатилган. Ундан ташқари СКТ ёшларда, яъни 40 ёшдан кичикларда катталарга нисбатан ижобий бўлган. Олинган натижалар аллоген СКТ биринчи тўлиқ ремиссияда иккинчи ремиссияга қараганда яхши натижа беришини кўрсатган.

ЎМЛ рецидивини даволаш. ЎМЛдаги даво ютуқларига қарамасдан рецидив ҳозиргача 60-70% кузатишмоқда. Эрта рецидивлар (12 ой ичида) прогнози ёмон бўлиб, уларни бирламчи «резистентлик» дейилади. У ҳолатда юқори дозадаги цитарабин, новантрон ва идарубицин берилади. Бу ҳолатда тўлиқ ремиссия олинса, аллоген СКТ қилинади. СКТсидан кейинги рецидивга антилимфоцитар гамма-глобулин ишлатилади.

ЎЛ давосига янгича ёндошиш. 25-30 йил олдин бошланган давони интенсивлаштиришдан олинган натижаларни ундан ҳам яхшилаш имконияти ҳозир мумкин эмас. ХТ дозасини ошириш ва интенсивлаштириш миелотоксик ҳолатни ошириб, ўлимга сабаб бўлиши мумкин. Бу ҳолат ремиссия фоизини ошириб, яшаш

давомийлигини чўзишга имкон бермайди. Ҳозирги кунда уни яхшилаш фақатгина ПХТ олган беморлардаги панцитопения ва асоратларнинг эффе́ктив давосини жорий қилиш билангина амалга ошириш мумкин. Шу туфайли охи́рги йилларда янги, ҳатто цитостатик бўлмаган дори́ларни ҳам давога киритиш имкони текшириб кўри́лмоқда. Янги дори́лардан бири тирозинкиназа ингиби́тори – гливекдир. Шунга ўхшаш бирнеча фермент ингиби́торлари сино́вдан ўтмоқда. Ундан ташкари даво тизимида қуйндагиларга эътибор бериш:

1. Бемор организмга ўз ретрови́рус генлари бор лейкомик хужайрани киритиш.

2. Бемор детрит хужайраларини кўпайтириб, беморнинг имму́н тизимини кучайтириш мақсадида юбориш.

Кейинги долзарб муаммо моноклонал антителаларни амалиётга кенг жорий этишдир. Интерлейки́нларни даво сифатида қўллашнинг, ген аномалияларини тўғриловчи олигодоксен нуклеотидларни қўллашнинг (аномал генларни ўзгартириш учун) амалга киритиш ишлари олиб бори́лмоқда.

Хулоса қилганда, ўрни даволаш ва профилактикасидаги яқинда йўлга қўйилиб, амалиётга жорий этилган ҳамма услублар давога янги йўналтирилган ҳаракатлар ҳисобланади. Шундай қилиб, цитостатик, биологик ва иммунологик комплекс таъсир этадиган даво туфайли прогнози ёмон учдан бир қисм беморлар соғайиши юз бермоқда.

Лейкозларда қўлланиладиган циторедуктив препаратлар ва уларнинг таъсир механизми

XX асрнинг охи́рларида гемобластозларда хужайра геномасининг ўзгарлиши туфайли уларнинг бўлиниши ва етилиши бузилиб, апоптоз камайиши аниқланган. Булар оқибатида хужайраларнинг кўпайиши кузатилади. Шунинг учун ўсма касалликларда қўлланиладиган препаратлар ўсма хужайраларининг пролиферациясини тўхтатишга қаратилган. Ўтган асрнинг охи́рида, айниқса 80-йиллардан кейинги даврда препаратларни яратишда уларнинг апоптозга таъсир қилишига, ҳамда онкохужайралар резистентлигининг олдини олишга қаратилган. Хужайралар апоптози ядролар кичрайиши, қуриши, парчаланиши, цитоплазмасининг ҳам парчаланиши борасида юз беради. Апоптоз сўзи куздаги барглارнинг тўкилиши маъносини беради. Апоптоз

ички ва ташқи сигналлар таъсири билан бошланади. Апоптоз асосан активлашган литик ферментлар (каспазлар) таъсирида вужудга келади. Хужайраларда у сигналларни қабул қиладиган рецепторлар мавжуд ва уларнинг сони 100 дан ортиқдир. Апоптоз биргина каспазлар таъсирида ва рецепторлардан апоптоз сигналини олиш билангина эмас, қатор оксиллар ва бошқа таъсирлар доирасида ҳам юз беради. Апоптознинг кечинишида митохондрий (энергия берувчи органеллалар) ҳам иштирок этади.

Лейкозлар давосини ўрганиш борасида генома бузилиши оқибатида пайдо бўладиган оксиллар (онкогенлар) ва супрессорларни молекуляр бўғинда тўғрилайдиган препаратлар яратилди. Мс.: гливек, АТРА, ритуксимаб. Бу препаратларни «таргет (мишень) препарат»лар дейилади. Охириги йилларда буларнинг фармакологик, фармакокинетики таъсири ҳамда препаратлар синергизми ва антагонизмининг биохимик асоси ўрганилиб, ўлларнинг комплекс давоси ҳал этилмоқда. Ҳамма препаратларнинг таъсири хужайра ичидаги касалликка сабаб бўлган мишенни парчалай олишига қараб баҳоланади. Қуйида лейкозлар давосида қўлланиладиган препаратларга тасниф берилади.

Алкилловчи агентлар

Булар бир неча гуруҳни ўз ичига олади:

- I. Классик: хлорэтиламин, дисульфон кислота эфирлари, нитрозомочевина асосида яратилган препаратлар.
- II. Ноклассик: триазинлар ва платина комплекс бирикмалари.

Алкил гуруҳларида водород атоми ўрнига углевод ковалент боғланади. Булар бир ва кўп тўйинган углевод тутувчи, мусбат метил, этил алкил гуруҳларидир.

Классик гуруҳли алкил бирикмалар сув эритмаларда юқори активли карбон, сульфон ва азонли мусбат зарядли радикаллар ҳосил қилади. Бу радикаллар нуклеин кислота, оксил, аминокислота ва нуклеотидларнинг нуклеофил (биомакромолекуларнинг манфий зарядланган) қисмларига таъсир этади. РНК ва ДНКдаги нуклеофилларга: фосфор кислота қолдиги, пурин ва пиримидин азот атомлари, энг асосийси гуанин азоти комплекси қиради. Бу ўзгаришлар ДНКни жароҳатлайди ва апоптоз юз беради.

Алкил бирикмалари ДНК репликациясида нотўғри тузилиш содир этади. Бу эса РНКларнинг трансляцияси бузилишига сабаб бўлади. Бу препаратлар токсик эффекти ва ўсмаларга қарши сезгирлиги билан фаркланади. Препаратларнинг таъсири унинг структурасига, липидда эрувчанлигига, хужайрага кираолишига, фармакокинетик кўрсаткичларига, метаболизмга ва хужайраларнинг жароҳатини тиклаш қобилиятига боғлиқ.

1. Хлорэтиламинлар:

а) Эмбихин (мустарген). Препарат билан даволанганда хлор ажралиб алкил ҳосиласи нуклеофил зонаси билан бирикади. Бу бирикиш ҳам ўсма, ҳам нормал хужайраларда ҳосил бўлганлиги учун унинг таъсири сустлиги аниқланди. Шунга қарамасдан ҳозиргача ишлатилади.

б) Хлорамбуцил (лейкеран, хлорбутин) – тузилиши эмбихиндек, лекин таъсири кенгрок.

в) Мельфелан (сарколизин, алкеран). Ўсма хужайралар томонидан препаратни қабул қила олишини оширадиган алкил гуруҳининг метаболитларга боғланадиган янги йўналиши пайдо бўлди. Бу йўналишга ўсма хужайралари мембранасининг аминокислота ва пептидларни нормал хужайрага нисбатан 4-5 марта тезроқ ўтказиши маълум бўлгандан кейин асос солинди. Бу препаратлар Россияда сарколизин, Англияда мельфеландир. Препаратда алкил гуруҳининг актив қисми фенилаланин ҳисобланади. У олдингига қараганда реактивлиги кам. Бу икки препарат ҳам лейцин қирадиган тизим орқали қиради ва шу билан препаратлар цитотоксиклигини пасайтиради. Иккаласи ҳам ДНК тизимига бирикади ва уни бузади. Эмбихиндан фарқи сарколизин энергетик жараёни (митохондрийга таъсири) бузади. Шундай қилиб мельфелан: ядрога ДНКга, цитоплазмада митохондрийга таъсир этади.

г) Цифалин (асалин). Бу сарколизининг валин дипептид N-ацетил сарколизин бирикмаси. Сарколизиндан фарқи нормал ва ўсма тўқималар билан мустаҳкам бирикади, кам реактивлидир. Кўп миқдорда берилганда миелосупрессия чақирмайди. Бу эса гемодепрессияда ҳам кўллаш имкониятини яратади. У мембранадан енгил ўтади ҳамда сарколизинга нисбатан митохондрийга ҳам кучли таъсир этади.

д) Циклофосфан (эндоксан, циклофосфамид). Циклофосфан жигарда активлашади, яъни микросома оксидазаси таъсирида унинг тизими бузилиб, ҳосил бўлган альдофосфамид ўсма хужайраларига ўтади. Бу эса унинг хусусиятини: юқори эффе́ктивлигини, ўсма хужайраларининг яхши танланишини, паст токсиклигини ва иммун супрессорлик эффе́ктини яратади. Унинг таъсири қондаги концентрациясига боғлиқ. Экскрецияси бўйрак орқали бўлади. Ярим чиқиши 3-10 соат. В ва Т лимфоцитларга таъсири орқали иммуносупрессивлигини яратади. Препаратнинг ГЎҲга токсиклиги ҳам мавжуд.

е) Стерицит. Препарат хлорбуцил ва преднизолоннинг эфир боғи билан бирлашган комплекс тури. Плазмада эфир боғлари узилади. Гормон билан бўлгани учун хлорбуцил кўп сақланади, мембранадан ўтиши тезлашади. Унинг токсиклик механизми бошқаларга ўхшайди.

2. Дисульфон кислота эфирлари. Миелосан (бисульфан, милеран). Бу препаратнинг таъсири гуанили бирикмага боғлиқ. Бирикма аминокислота ва оқсилларнинг тиол гуруҳи билан актив таъсирланади. Препаратнинг ДНКга цитотоксиклиги юқори. Цитотоксик таъсири миелопозда лимфопозда караганда кўп. ГЎҲга ҳам токсиклиги юқори, шу сабабли юқори доза билан даволаш мобайнида аплазия юз беради. Биотаъсир юқори: унинг вақти 0,5- 2,5 соат. Препарат кечаси кам элиминация бўлади. Болаларда 3 ёшгача клиренс 2,5-3 марта юқори. Алкил препаратларнинг таъсири вақт ўтиши билан камаяди ва резистентлиги ошади. Бунинг сабаби таъсирида мишеннинг ҳимояси кучаяди. Бу ҳолат мембранадан ўтиши камайиши, уни боғлайдиган тиол бирикмаларининг кўпайишида, препарат таъсирини камайтирадиган ферментлар ошишида, ДНК жароҳати тез битишида билинади. У ДНК жароҳатини билдирадиган апоптоз сигнали камайиши кўринишида содир бўлади.

3. Нитрозомочевина ҳосилалари (кормустин, ломустин). Бу хлорэтилнинг нитрозомочевина ҳосиласи бўлиб, ундан фарқи ҳужайрага пассив киради. У ДНК ва РНКга таъсир этади ва уларни алкиллайди. ДНК жароҳатланади, натижада апоптоз ошади.

Ноклассик гуруҳ. 1. Триазинлар (дикарбазин, прокарбазин). Бу препаратларнинг таъсири биомакромолекула N-метил гуруҳининг ДНК билан ковалент боғ ҳосил қилиши билан юз беради. Препаратлар организмда комплекс метаболизм жараёнидан ўтиб, биомолекула нуклеофил қисмда метилли агентларни ҳосил қилади.

а) Дикарбазин. Бу бирикмадан ҳосил бўлган метилли агент ДНК нуклеофилнинг метилли қисмини метиллаб, унинг синтезини бузади.

б) Прокорбазин. Препарат метаболизми жигарда юзага келади. Ҳосил бўлган актив оралик модда гуанинини метиллаб, ДНКни жароҳатлайди. Генома транскрипцияси ва трансляцияси бўлади → апоптоз юз беради. Препарат пурин ва пиримидин синтезини ҳам бузади.

2. Платина бирикмалари комплекслари (циспластин, карбопластин). Унинг таъсири ҳархил лигандлар билан комплекс ҳосил қилиш кўринишида кечади. Бу ҳосила натурал бўлиб, ҳужайрага яхши ўтади. Бу препаратлар ҳужайра ичида зарядли бирикмалар ҳосил этиб, ДНК билан боғланади, жароҳатлайди → апоптоз юз беради. Препаратларга бўлган резистентлик ДНК жароҳатининг тез битиши, пролиферациянинг кўплиги, мембранада бошқа оксиллар билан бирикиши ва бошқаларга боғлиқ.

3. Антиметаболитлар. Булар нормал метаболитлардан тузилиши ва ҳужайра ичи метаболизми ҳамда цитотоксиклик таъсири билан фарқ қилади. Улар табиий метаболитлар аналогларидир. Улар бошқа нормал аналоглар каби ҳужайрага кира олади ва ферментатив жараёнда катнаша олади. Улар таъсирида ҳам ферментатив ҳам метаболит жараён бузилади.

а) Метатрексат – у фолат аналогидир. Ҳужайрага табиий тетрагидрофолатлардек ўтади. Препаратнинг ҳужайра ичидаги асосий мишени – дигидрофолатредуктаза ферменти ҳисобланади. Ферментнинг актив кўриниши тетрагидрофолатлар ҳолатини ушлаб туради. Метатрексат таъсири мишен сифатида фермент фаолиятини пасайтиради. Натижада ҳужайра ривожланиши пасайиши доирасида ДНК синтезига таъсир этади → апоптоз юз беради.

Препарат асосан синтезда, яъни S фазада таъсир қилади, G₁ ва G₂ да эса таъсири йўқ. Метатрексат катта миқдорда берилганда фолат кислотаси аналоглари иштирок этадиган номал ДНК ва РНК синтезига таъсир этиши мумкин Шу туфайли унинг камайиши оқибатида нормал жараёнлар ҳам салбий таъсирланмаслиги учун даволаш давомида антогонистлар антидотлари – лейковорин (кальций фолинат) схема кўринишида бериб борилади (текстларда келтирилган).

Нейролейкемия профилактикаси ёки давоси учун орқа мияга юборишга ишлатиладиган метатрексатнинг «бензил алкоголи» бўлмаган тури олинishi керак. Бензил алкоголи метатрексатнинг Чехия ва Россия вариантларида бўлади. АҚШ (Pfizer), Австрия (Ebewe) метатрексатларида бўлмайди ва улар орқа мия пункциясида қўлланилади.

б) Пиримидин аналоглари:

1). Цитозин арабинозид (цитарабин). Унинг актив қисми цитозин-арабинозид трифосфатдир. Хужайра циклининг G₁дан S га ўтиш фазасида актив таъсир қилади. Цитарабин ДНК ва РНКга кириб, ДНК-полимеразасини блоклайди. ДНК ўзгарилиши содир бўлади ва хужайра ривожланиши тўхтайдиган → апоптоз бўлади. Организмдан препарат икки босқичда чиқади: биринчиси 10 минутда, иккинчиси 1-3 соатда. Плазмадаги концентрацияси стандарт дозада ўртача 1 мкмоль/л дан, юқориси 15-20 мкмоль/л гача бўлади. 24 соат мобайнида 80% препарат ноактив метаболит – уридин-арабинозид кўринишида буйракдан чиқади. Официал номи: цитозар, алексан.

Цитарабин қилинганда 10-15% беморларда температура, аллергия тошмалар, тери қичиши, конъюнктивит кузатилади. Унда цитарабин алексанга ва аксинча алмаштирилади.

Давоси. Антигистаминлар: таблеткада, инъекцияда, суртмада, томчида (конъюнктивитда) берилади. Препарат берилиши тўхтатилмайди. 50-60% беморларда диспепсия: кўнгил айнаш, қусиш, иштаха йўқлиги кузатилади. Унда қусишга қарши – зофран, навобан, «коктейл» қилинади.

2). Гемзар – цитозин арабинозиддан ҳам актив. Шунинг учун у гемобластозларда эмас, бошқа катта ўсма касалликларида ҳам қўлланилади.

в) Пурин аналоглари.

1) 6-меркаптоурин (пуринетол), тиогуанин. Бу икки препарат пурин аналогларидир. Уларнинг таъсир доираси яқин. Препаратлар цитостатик таъсир кўрсатиши учун хужайра ферментлари иштирокида нуклеотидларга ўтиши керак. Препарат ДНК нуклеотидига кўшилса, бўлинишни саклайди, ammo репликацияда хато бўлганлиги учун тизимли хужайра ўлимга – апоптозига дуч келади. Шу туфайли 24 соатдан кейин хромосома тизими бузилиши юзага чиқади. Препаратлар ичига берилади. Сўрилиши кам, 37% атрофида. Эскреция буйрак оркали бўлади. Уларнинг ўзлаштирилиши ва активлигини ксантиноксидаза ферментлари камайтиради. Шунинг учун ксантиноксидаза ферменти активлигини камайтирадиган аллопуринол билан берилса, биологик ўзлаштирилиши 5 марта ошади.

2) Пентостатин. У хужайрага нуклеозидлар йўли билан ўтади ва ДНК синтезини камайтиради. Бу таъсир ферментларнинг ишнини тўсишдан бошланади. Охир оқибатда ДНК синтезидаги ферментлар дисбаланси туфайли ДНК синтези камаяди. Препарат берилганда буйрак, ўпка ва нерв тизимига токсиклиги юзага чиқади. 24 соатда сийдик билан чиқади, метаболизм кам.

3) Кладрибин – пурин нуклеозиди аналогли. Хужайра ичида бир канча ўзгаришлардан кейин ДНКга табиий нуклеотиддай ўрнашади → апоптоз юз беради. Хужайра бўлинишига бу препаратнинг алоқаси йўқ.

4) Флударабин (флудар) – бу препарат аденозидарабинозидга химик ўзгартириш бериб олинган. Препарат хужайрага ташувчилар билан кириб, бир неча ўзгаришлардан кейин ДНКга киради ва элонгацияга (занжир кўпайтиришига) таъсир қилиб ДНКни бўлади → апоптоз юз беради. Препарат бўлинадиган ва ҳатто кам пролиферацияли хужайраларга ҳам таъсир этади. Ярим яшаш 6-30 соат бўлиб, 30-60% буйракдан чиқади. Препарат цитозар ва диспластин билан синергист, уларнинг таъсир доирасида фарқи бор.

4. Рибонуклеотидредуктаза ингибитори - гидроксимочевина (гидреа). Препарат хужайрага пассив киради. Мишен жойи рибонуклеотидредуктазадир. У рибонуклеотиддифосфатларни деоксирибонуклеотидларга айлантиришда иштирок этади. Бу билан ДНК синтези камаяди. Биотаъминланиши юқори – 80-100%. Ярим яшаш муддати плазмада 3-4,5 соат.

Ўсма ҳужайраларга қарши антибиотиклар. Антрациклинлар ва антрацендионлар 60-йилларда очилган, ҳозиргача кенг қўлланилади. Кейинчалик идарубицин пайдо бўлди ва ЎМЛда ижобийлигини кўрсатди. Антрациклинлар мембранадан факторлар ёрдамида ўтади. Улар ҳужайрада, унинг ташқарисига қараганда 30-1000 марта кўп тўпланади. Ҳозиргача ҳужайрадаги аниқ мишени аниқланмаган. Лекин ДНКдаги узилишлар туфайли уни ДНКга таъсир қилади деб тахмин қилинади. Ундан ташқари препарат ядрога кўп тўпланади ва аминокислоталар билан бирикishi аниқланган. Антибиотикларнинг ДНК тизимидаги пептид занжирларига ва баъзи ферментларга таъсири гумон қилинади. Антрациклинлар ҳужайрада апоптозга хос ўзгаришлар қақиради.

Даунорубицин. Антрациклин антибиотиғи. Цитотоксик таъсири препаратнинг ўзи ва унинг метаболити - даунорубицинолдир. Актив таъсири G₁дан S га ўтишида ва S фазасида бўлади. Таъсир механизми: ДНКга кириб топоизомеразани боғлайди, ҳосил бўлган радикаллар ДНКни парчалайди. Чиқариш 2 фазада бўлади: биринчиси киска 1 соат ичида, иккинчиси узок 18,5-19 соат мобайнида бўлади. Юборгандан 1 соатдан кейин даунорубицинол пайдо бўлиб, унинг ярим чиқishi 26,5 соат, тўлиқ чиқishi 144 соатда (6 кунда) бўлади. Даунорубицин 25% буйракдан, 40% ўтдан (жигардан) чиқарилиб, қайта сўрилмайди.

Препарат 80-90% беморларда диспепсия беради. Препарат юборилганда қусишга қарши препаратлар ишлатилади. 5% беморларда укол қилинган жойда флебит кузатилади. Флебит юбориш инструкцияси бузилган ҳолда рўй беради. Одатда препарат 10 минутда юборилади ва орқасидан 400 мл 5%ли глюкоза қилинади. Флебит бўлганда гепарин мазни, троксовазин қўлланилади. Температурада линкомицин қилинади. Баъзан сутка мобайнида температура 38°C гача кўтарилиши бўлади. Унда препарат тўхтатилмайди. Препарат вена ташқарисига кетса некроз беради. Унинг олдини олиш учун, препарат тери остига кетганда 0,5% новокаин эритмаси билан блокада қилиниб, сўриладиган мазлар қилинади.

Официал номи: даунорубицин, рубомицин.

1. Антрациклинлар эффеқтинни ошириш ва кардиотоксиклик таъсирини камайитириш учун кўпгина препаратлар тавсия этилган. Шулардан эффеқтлиси идарубицин ва митоксантронлардир.

а) Идарубицин. Таъсири доксорубицинга ўхшайди. Унинг таъсири топоизомераза-IIIнинг ингибитори бўлиб, ДНК ўзгаришлари ва кислород радикаллари ҳисобига ДНК жароҳати ва ҳужайра апоптози кузатилади. Кардиотоксиклик таъсири камроқ. Препарат сийдикдан чиқарилади. Препарат метаболизми жигарда бўлади. Препарат юборилгандан кейин бир неча минутда концентрацияси максимал ўсиб, ярим соатдан кейин икки марта камаяди. Кейинги икки марта камайиши 2-27 соатда юз беради. Ярим чиқиши 36-73 соат. Препарат ДНКга таъсир қилади. Унинг занжирини узади.

Официал номи: Заведе (АҚШ), Рубода (Россия)

б) Митоксантрон. Антрациклин антибиотиғи аналог. Ҳужайра циклида ДНКга кириб, нуклеин кислотаси билан боғланади ва РНК, ДНК синтезини камайтиради. Идарубициндан фарқи эркин радикаллар ҳосил қилмайди. Кислород радикаллари камлиги учун кардиотоксиклиги паст. Цитозар билан синергист. Бу синергизм эффективликни оширади. Препарат юборилгандан кейин плазмада 95% оксил билан бирикади, 76%и альбумин билан бириқиб, метаболизми жигарда бўлади. Чиқиш давомийлиги 37 соат. 11%и сийдик билан чиқади, колгани ўзгарилмаган ва метаболит ҳолда ўт билан чиқади. Тўқималарга (буйрак, қалқонсимон без, жигар, юрак, эритроцит, плевра суяклиги) тарқалади. Кардиотоксиклик дозаси кардиологик беморларда 80-120 мг/м² да билинади. Юрак касаллиги бўлмаганда 160 мг/м² да кардиотоксиклиги сезилади.

Препарат гепарин ва гидрокортизон билан қилинмайди.

10% беморларда бош оғриғи, кўнгил айнаш, қусиш, диаррея, қоринда оғрик, сийдик ранги ўзгарилиши (кўқариш), жигар функционал тестларининг ўзгарилиши, йўтал, нафас қисиши, соч тўкилиши бўлади. 1-10% беморларда температура, дерматит, конъюнктивит, сариклик, гипотензия кузатилади. 1% беморларда юборилган жойда тери ўзгарилади.

2. Флеомицинлар. Блеомицин – микроблар продукти, унинг характерли томони гликопептидлар қаторига киришидир. Плазмага тушиши билан олдин мис билан бириқиб, кейин Fe⁺⁺ билан алмашади. Мембранадан яхши ўтади. Цитоплазмага ўтгандан кейин ядрога ўтади. Кислород радикаллари ҳосил бўлиб, ДНКга тўғридан тўғри цитотоксиклик таъсирини кўрсатади. Улар ДНКни жароҳатлайди, ядрони парчалайди → апоптоз юз беради. Ҳужайра G₂ даврида ва митоз ҳолатида блеомицинга сезгир. Препарат узоқ

юборилганда яхши таъсир кўрсатади. Блеомицин фермент таъсирида парчаланadi.

Ўтдан тайёрланган препаратлар. 1. Винкристин, винбластин. 80-йилларгача икки хил ўсимликдан тайёрланган. Уларнинг таъсир қиладиган жойи хужайра микротрубочкаларидир. Микротрубочкаларнинг асосий вазифаси хужайралар митози пайтида хромосомалар икки мартаба кўпайиб, тўлиқ тизим бўлгандан кейин иккига ажратишдир. Уларнинг бошқа функциялари: цитоскелет, икки моддаларни ташиш, секрет ишлаб чиқариш ва мембранадан сигнални ядрога етказишдир. Микротрубочкалар ядро томонидан бошқариладиган 6 хил оқсил моддасидан иборат тубулинлардан ташкил топади. У гетеродимер бўлиб, ораси бўшлиқ бўлади. Тубулинлар тенглиги сақланади, назорат қилинади.

Икки препаратнинг асоси виндомен бўлиб, бирига формил гуруҳи (винкристин), иккинчисига метил гуруҳи (винбластин) бирикади. Бу тузилиш улар таъсиридаги сезиларли фарқни беради. Препаратлар хужайра цитоплазмасига актив ўтади. Ташилиши винкристинда яхши. Хужайра ичида уларнинг концентрацияси ташқарига караганда 50-500 марта кўпаяди.

Улар микротрубочкага таъсир қилиб, уларнинг полимеризациясини бузади ва митотик даврга таъсир қиладди. Шунингдек препаратларнинг бошқа таъсирлари ҳам аниқланган: аминокислоталар киришига конкурент, пурин синтезини камайтиради, липид алмашинувини бузади, оксидланган глутатион миқдори хужайрада ошади, семиз хужайрада гистамин ажраллиши кўпаяди, антидиуретик гормон ажратади, хужайра мембранаси бузилади ҳамда апоптоз юз беради. Препаратга бўлган сезгирликнинг йўқолиши яхши ўрганилган. Унинг асосий механизми препаратнинг хужайрада кам тўпланиши ва ушлаб туришининг камайишидир. Унинг сабаби транспорт генининг гиперэкспрецияли хусусиятидир. Препарат жигар орқали ўт билан чиқарилади. Препаратларнинг 12%и буйракдан, 70%и эса ошқозон-ичак тизимидан чиқади.

2. Эпидофиллотоксинлар (антимитотик заҳарлар). *Podophyllum peltatum* ўсимлиги экстрактидан тайёрланади. Этопозид, тенипозид. Бу препаратларга фосфат гуруҳи бирлаштирилган. Бу ҳолат унинг сувдаги эрувчанлигини таъминлайди. Плазмада эса бу бирикма фосфатаза таъсирида VP-16га ўтади ва хужайрага киради.

Икки препарат ҳам асосий таъсири топоизомераза-II орқали бўлади. Препарат ҳужайра митотик активлигини пасайтиради ва ҳужайрани профазага ўтказмайди. Топоизомераза IIни, яъни ДНК цепи тўлиқлигини таъминлайдиган ферментни ишлатмайди. Уларнинг асосий вазифаси ДНКдаги фосфодиэфир боғини бузишдир. ДНКдаги узиллиш унинг юқори спирал бўлишига ҳалакит беради. Бу жараён ДНК занжирининг ажралиши ва конденсациясига сабаб бўлади. Нормада ДНКдаги бузиллишлар кисқа бўлиб, маълум бир биохимик жараёнлардан кейин у яна топоизомераза билан биттади. VP-16 бирикмаси топоизомераза таъсирининг нормаллашувига тўсик бўлади. Натижада митотик циклга тўсик бўлиб ҳужайра ўлади. Икки препарат ҳам G₂ ва S фазага таъсир этади. Уларнинг эффеќти организмда узоқ муддат сақланишига боғлиқ бўлганлиги учун препаратлар қабул қилиниши давомий бўлиши шарт. Бошқа препаратлардан (антифолатлардан) фарқи топоизомераза-II миқдори ошиши борасида уларнинг таъсир доираси кучаяди. Бу эса даво эффеќтини оширади. Чунки лейкоз ҳужайраларида нормал ҳужайраларга қараганда топоизомераза-II кўп. Шу туфайли лейкоз ҳужайраларига кўп, яъни селектив таъсир қилади.

Гематоэнцефалик барьердан ўтиши кийин. Плазма оқсил билан боғланиши актив 94-97%. Буйракдан чиқади, жигарда парчаланadi. 2-6% ошқозон-ичакдан чиқади.

Официал номланиши – Вепезид (АҚШ), ластет (Япония).

Асорати: 10-15% кўнгил айнал, қайт қилиш, диарея, оғир миозит (бу юқори дозаларда); 1-10% қувватсизлик, уйқучанлик, чарчашлик, температура, бош оғриқ, периферик полинейропатия, камрок тромбозфлебит, токсик гепатит қузатилади.

Препаратлар таъсирининг сусайиши препарат мембранадан ўтиши камайиши, топоизомераза-II миқдорининг камлигида бўлади.

Бу препаратлар мутаген бўлиб, иккиламчи лейкоз чақирши мумкин. Препаратлар антрациклинлар ва митоксантрон билан синергист, биргаликда таъсир доираси кучаяди.

Фермент препаратлари. L-аспарагиназага бўлган эътибор денгиз чўчқасида лейкоз ривожланишига таъсирдан бошланган. L-аспарагиназа аспарагинни катализлаб, уни охириги продуктларга аспарагин ва аммонийга ажратади. L-аспарагиназа синтези ўсма касалликларда, айниқса лимфокаторли лейкозларда пасаяди. Фермент эса L-аспарагинни камайтириб, у иштирок этган оқсил

синтезини камайтиради. L-аспарагин L-глицинда ҳам иштирок этгани учун унинг синтези бузилади. Бу ДНК синтезига таъсир қилади – апоптоз юз беради.

Токсик эффект: 1. Бегона оксилга иммун реакцияси кузатилади.

2. L-аспарагин ва L-глицин камайишида оксил синтези бузилиши юз беради.

Асоратлар: Аллергияси бор беморларда, гепатотоксиклик, гипоальбуминемия, инсулин камайиши туфайли гипергликемияда, зардоб гиполipoproteinемиясида, антикоагулянт оксилларининг камайишида (геморрагия), L-аспарагин ва L-глицин камайишида нейротоксиклик кузатилади.

Бошқа препаратлар билан ишлатилиши: L-аспарагиназининг оксил синтезига таъсири бўлганлиги учун метатрексатни (чунки уни оксил ташийди) юборгандан кейин 10-14 кундан кейин қилиниши керак. Препаратнинг токсиклигини камайтириш учун уни полиэтиленгликолда (ПЭГ) тайёрланади. ПЭГ- аспарагиназа бирикмасининг токсиклигини, асоратини камайтиради ва қонда айлланиш муддатини ҳамда эффективлик давомийлигини оширади.

Мышьяк препарати. As_2O_3 (ок мышьяк) Acidum arsenicosum anhydricum – мышьяк ангидриди. Препарат махсус тайёрланади. Венага юбориладиган препарат:

1. Мышьякли ангидрид 100 г

2. Хлорид кислотаси 1,18 г

3. Инъекция суви 1 л.гача. Шу эритмадан 10 мл ампулаларда препарат тайёрланади.

Препарат фармакокинетикаси. Препарат венага юборилганда концентрацияси тез кўтарилади. 95-97%ни гемоглобин билан бирикиб тўқималарга тарқалади. Сульфгидридга бой тўқималарда (соч, тирнок, суяк кўмиги) бошқаларга қараганда 5-7 марта кўп тўпланади. Ошкозон-ичак тизимидан 2 фазада 90% чиқарилади: 1 – 0,89±0,29 соат, 2 – 12,13±3,31 соат.

Гормонал препаратлар. Кортикостеронидлар – буйрак усти безида ишлаб чиқарилади. Улардан минералкортикостеронидлар (альдостерон ва дезоксикортикостеронид) сув ва электролит балансини сақлайди, булар лейкозларда ишлатилмайди. Лейкоз давосида кўпроқ синтетик аналоглари: дексаметозон, преднизолон, медрол ишлатилади. Гормонлар мембрананинг липид қисмидан ўтади. Цитоплазмада рецепторлар билан бирикиб, гормон-рецептор холатида ядрога ўтади. Ядрога ҳар бир гормонга ўз рецептори бор.

У билан бирикиб, унга сезгир ген экспрессиясини ўзгартиради. Бу ҳолат пролиферацияси ошган лейкозларда ишлатишга кўл келади. Рецепторлар лимфоцит, моноцит ва бластларда кўп бўлганлиги учун уларни кўпроқ камайтиради.

Глюкокортикостеронларнинг асосий физиологик эффекти:

- метабolik: а) углевод метабolизми - кандининг кўпайиши, глюконеогенез кучайиши, гликоген лизиси ва б.

б) оксил метабolизми – мушакларда (лимфoid ва боғловчи тўқималарда) оксил синтези камайиши, жигарда аминокислоталар синтези ошиши.

в) липид метабolизми - триглицеридлардан эркин ёғ кислоталарининг чиқиши кўпайиши.

- циркулятор – юрак кон ҳайдаш ҳажмининг ошиши, катехоламинларга таъсирнинг яшиланиши, бўйракнинг нормал ишлаши.

- скелет мушакларига таъсири – ишлаш қобилиятининг ошиши.

- иммун тизим функцияси модуляцияси.

Глюкокортикостеронларнинг асосий фармакологик эффекти:

- цитостатик

- шамоллашга қарши ва иммуносупрессорлик: томир ўтказувчанлигига, лейкоцитлар кўпайиши, лейкоцит диapedези (хематоксик, фагоцитоз), гистамин чиқишини камайтириш, антителоларни камайтириш, тромбоцит ва лимфоцитларни камайтириш, инфекцияларга чидамлиликини камайтириш, рецепторларни камайтириш, Т хелперлар митогенлигини камайтириш, лимфокинлар синтезини камайтириш.

- боғловчи тўқималарга таъсири: коллаген ва мукополисахаридлар синтезини камайтириш, тўқималар регенерациясини камайтириш, кальций чиқаришини кўпайтириш.

- скелет мушагига таъсири: оксил синтезини камайтириб ва парчаланишини ошириб – стероид миопатиясини юзага чиқаради.

- МНС таъсири: эйфория, психоз, уйқусизлик.

Преднизолон: У гидрокортизон аналоги бўлиб, жигарда актив ҳолатга ўтади. Шу туфайли жигар касалликларида эффекти камайиши мумкин.

Медрол: преднизолон аналоги. Ундан фарқи унинг минералкортикоидлик хусусияти йўқлигидир ва беморлар енгил кўтаради.

Гормонларни узок қабул қилиш буйрак усти бези ва гипофиз функциясини пасайтириб, трофик ўзгаришлар беради. Гормонни бирдан тўхтатиш касаллик хуружини келтириш мумкин.

Асорат: АД, гликемия, коагулопатия, диурез бузилиши, семириш.

Олдини олиш: етарли оксил бериш, натрийни чегаралаш, калий бериш.

Препарат жигарда парчланади. Буйракдан 1-2% гина чиқади.

Гормонал препаратларининг таркибида бензил алкоголи бўлмаганини орқа мияга юбориш керак.

Моноклонал антителолар. Мабтер (ригуксимаб) – ноходжкин лимфомасига қарши дунёда биринчи яратилган антитело ҳисобланади. Япон хомяги геномига инсон В лимфоцитининг мембранасидаги CD-20 генини юбориб, унга қарши антитело олинган. Бу IgG₁га хос бўлиб, унда хомякнинг Fab сегменти ва инсоннинг Fc – сегменти мавжуд. CD-20 антиген В лимфоцитнинг ҳамма ривожланиш босқичида мавжуд. Фақат етилган плазмоцитда бўлмайди. Шу туфайли 90% НХЛ клонида CD20 бўлади. Мабтера хужайранинг CD20 антигени билан бирикади ва хужайра ўлимига сабаб бўлади. CD20 плазмада эркин бўлмайди.

Мабтера берилганда CD20 антигени бор ўсма хужайраларда антиген-антитело комплекси ҳосил қилиб, комплементлар ишга тушади ва В лимфоцит лизиси бўлади. Ундан ташқари Мабтер антипролифератив ва апоптоз таъсир кўрсатади. Препарат гормонлар билан синергист. Мабтер нормал В лимфоцитга ҳам таъсир кўрсатади.

Фармакокинетикаси. Препарат 375 мг/м² юборилади. Бемор организмида дори концентрацияси кейинги инфузияларда олдингиларга нисбатан ошади. Препарат 3 ойдан кейин, ҳатто 6 ойдан кейин ҳам организмда топилган. ЯАМ биринчидан кейин 76 соат бўлса, тўртинчидан кейин 204 соатга ошади.

АТРА (тўлиқ трансретиноид кислотаси). Препарат хужайра етилиши индуктори ҳисобланади. Яқин кунларгача ўсма хужайралар пролиферацияси ва дифференцировкаси бузилишини орқага қайтариб бўлмаслиги қайд этилар эди. Лекин АТРА берилганда унинг кичик молекулали бирикмаларга кўшилиб, дифференцировкани тиклаши бу фикрни йўққа чиқарди. АТРА – промиелоцитни нейтрофил фенотипигача етилишини кўрсатиб берди.

Таббий ретиноидлар нормал дифференцировкада катта ўрин эгаллайди. Ретиноиднинг асосий манбаи ретинолдир (витамин А). Унинг жигарда бир неча тури ҳосил бўлади. Шулардан бири транс-ретиноид кислотадир. Ретиноидларнинг антипролифератив таъсири бўлиб, у ядро рецепторлари билан бириктиши борасида амалга ошади. Ретиноид ядро рецепторларидаги стероид-тиреонид рецепторлари туркумига киради. Шу туфайли у ретиноид ва гормонларни назорат қилиш сигнали оралигида туради. Икки хил ретиноид фарк қилинади: RARs ва RXRs. Уларнинг вазифаси хар хил. RARs ни ишлаб чиқаришда уч ген иштирок этади: RAR α , RAR β , RAR γ . Шулардан RAR α ретиноидларнинг антипролифератив эффекти бор медиатори бўлиб, нормал хужайралар дифференцировкасини амалга оширади.

ЎМЛ ва ЎПЛда транслокация туфайли ҳосил бўлган химер оксил RAR α функциясини блоклайди. Шу туфайли апоптоз пасайиб, хужайраларнинг дифференцировкаси бузилади. Ретиноидлар миқдорини 1000 мартаба ошириш RAR α ген транскрипциясини тиклаб, нормал дифференцировкани юзага чиқаради. ЎПЛда АТРАни кўллаб, ретиноидлар миқдорини ошириш 55-85% тўлик ремиссия беради. Давога резистентлик АТРАнинг дифференцировкага таъсири йўқолишидан бўлади:

- препарат концентрациясининг камайиши унинг таъсири борасидаги оксидланишидан келиб чиқади.

- RAR α генининг мутацияси.

- Ретиноиднинг ядрога кам етказилиши, транспортининг бузилишидан бўлади.

Ҳозирги кунда яхши эффектли АТРАнинг 2-3-нчи авлоди яратилмоқда.

Гливек. Ҳамма филодельфия хромосомаси, яъни t(9:22) транскрипцияси мавжуд СМЛда гливек давоси ўтказилади. Бу транслокацияда химер ген оксили р210 пайдо бўлади. У тирозинкиназа активлигига эга. Тирозинкиназа функцияси АТФга фосфат гуруҳини боғлаб, уни тирозин қолдиғи субстратига ўтказилади. Мутация туфайли тирозинкиназа доимо активлашган бўлади. Натижада миелоид ўсимини стимуллайдди, шунингдек у TP53 ген-супрессорни сусайтиради. Бу ўзгариш апоптозни ҳам блоклайди. Бунинг оқибатида пролиферация кўпайиб, хужайра ўлими камайиши билан хужайралар тўпланади.

Гливек тирозинкиназа активлигини пасайтириб, ҳолатни нормаллаштиради. Пролиферация камаяди, хужайралар дифференцировкаси яхшиланади, апоптоз нормаллашади. Баъзи ҳолларда генома ўзгариллиши бошқача бўлса, гливекга резистентлик бўлиши мумкин.

Гливек кунига 400 мг қабул қилинади. ЯЯМ 18,2 соат. Гематоэнцефалик барьердан ёмон ўтади.

Галидомид: Препаратнинг таъсири: Ўсма некрози факторини сусайтиради ва ангиоген таъсири бор. Шу хусусияти туфайли миелома беморларида қўллаш яхши натижаларни беради.

Бисфосфонатлар. Бонифос (бондранат, зомета) – пирофосфатнинг синтетик аналогли. Организмдаги фосфор алмашинувишининг оралик ҳосиласи. Унинг структурасида фосфор-углерод-фосфор (P-C-P) гуруҳи бор. Унинг асосий хусусияти остеокластларнинг остеолитик активлигини тормозлашдир. Бунинг оқибатида суяк юмшаши, гиперкальциемия, суяк огриғи, патологик суяк синиши камаяди. Бонифослар ўзгарилмасдан буйрак оркали чиқади, шунинг учун унинг буйракка токсиклиги бор. Ичганда ёмон сўрилади. Кальций билан бирикканлиги учун кальцийли овқатларда ёмон сўрилади.

Гемобластоз беморларда дори терапиясига резистентлик. Лейкозларни даволашда ҳал этувчи нарса унинг эффекидир. Унинг учун препаратлар етарли миқдорда хужайрага ўтиши ва ядрога бўлган таъсири таъминлаши муҳим. Ундаги камчилик дориларга бўлган резистентликни аниқлайди. Резистентлик бир ёки бир неча дориларга бўлиши мумкин. Дориларга бўлган резистентлик уларни актив ҳолатга ўтказадиган факторлар (ферментлар) бўлмаслиги ёки хужайралар пролиферацияси ва дифференциацияси пайтидаги ўзгаришлар ҳисобига бўлиши мумкин.

Гиперлейкоцитозли ЎЛларда даво тактикаси

ЎЛда гиперлейкоцитоз ҳолати лейкозларни даволаш тарихида прогнозни ёмонлаштирувчи белги деб қаралган. Кўпгина муаллифлар лейкоцитоз деб лейкоцитлар сонининг $100 \times 10^9/\text{л}$ ва ундан кўпини айтишган. Гиперлейкоцитоз хавфли ҳолат саналиб, тез ёрдам кўрсатиши талаб этади. Ўтган асрнинг 60 - йилларида гиперлейкоцитоздан ўлим нисбатан лейкостаз ҳисобига кўпайиши айтилган. Лейкостаз лейкоз инфильтрациясини бериб, МНС, ўпка

ва бошқа органларда ўзгаришларни ҳамда метаболик бузилишларни юзага чиқаради деб тахмин қилинган. Ҳозирги кунда бу ўзгаришларнинг келиб чиқишига аниқлик киритилган. Бласт ҳужайралар эндотелияда адгезия бўлиб, актив моддалар (цитокинлар) ажратиб, хемотоксик реакциялар ҳисобига томирда жароҳатларни (лейкостазлар инфилтрациясини) юзага чиқаради. Демак бу реакция лейкоцитларнинг кўпайиши ҳисобига эмас, уларнинг функционал хусусияти ўзгарилишидан бўлиши тасдиқланган. Шу сабабли лейкостаз $100 \times 10^9 / \text{л}$ лейкоцитозда эмас, ҳатто лейкоцитоз $50 \times 10^9 / \text{л}$ дан ошганда ҳам бўлиши исботланган.

Текширишлар ЎЛЛга қараганда ЎМЛда лейкоцитларнинг сони $100 \times 10^9 / \text{л}$ дан ошганида лейкостазнинг кўпроқ эрта ўлимга сабаб бўлишини тасдиқлаган. Ўлим генезида ҳам уларда фарқ бўлади. ЎМЛда ўлим МНС ва ўпка патологияси, ДВС-синдром туфайли бўлса, ЎЛЛда шиш ҳужайралари лизиси синдроми сабаб бўлади. Шу туфайли юкоридаги лейкостазга боғлиқ ўзгаришлар ЎЛЛда лейкоцитлар сони $400 \times 10^9 / \text{л}$ дан кўп беморларда кузатилади. Гиперлейкоцитозда ўлимга сабабчи бўладиган белгиларга кўпроқ гиперурекемик синдром ҳам киради. Гиперурекемия цитостатиклар таъсирида ҳужайралар парчланиши ошиши ҳисобига бўлади. Ундан ташқари бемор организмдаги салбий ўзгаришлардан сийдик кислотаси синтези бузилиши ҳисобига ҳам юзага чиқади.

Ўсма ҳужайралари парчланганда буйракдан чиқадиган пурин парчалари ҳосилалари субстрати: ксантин, гипоксантин, калий, фосфатлар кўпаяди. Ксантин, гипоксантин, сийдик кислоталари концентрацияси ошса, уларнинг эрувчанлиги бузилиб, буйрак каналчалари ва йиғиш трубкаларида кристал ҳосил бўла бошлайди. Фосфатлар кальций билан бирикиб буйрак каналчалари ва уларнинг охирида чўка бошлайди, натижада гипокальцемиия, олиго/анурия ва тўкима некрозлари кузатилади.

Ксантин ва сийдик кислоталарининг эрувчанлиги нордон муҳитга қараганда, ишқорли ҳолатда яхши бўлади. Шу туфайли бу ҳолатларда сода эритмалари тавсия этилади. Аммо ишқор муҳити бошқа тарафдан фосфат кальцийнинг чўкишини тезлаштиради. Бу ҳолатлардаги беморларни даволаш пайтида, албатта, эътиборга олиш керак.

Хулоса қилганда бласт ҳужайралари ўлими туфайли пайдо бўладиган метаболик бузилишлар (гиперкальцемиия,

гипокальцемия, гиперфосфатемия) цитостатик даво берилганда янада оғирлашади.

Лейкостазлар синдромида кузатиладиган асоратларни даволаш ва олдини олишни ўрганиш ўтказиладиган давонинг икки хил йўналишини яратди:

- Инвазив: лейкоцитаферез, қонни алмаштириш, органлар нур терапияси (лейкостаз мияга, ўпкага, буйракга асорат берса).

- Консерватив: ХТдан олдин аллопуринол билан гипергидротация ва ишқорли эритмалар (кислота-ишқор тенглиги ва электролит баланси назоратида) берилди. ЎБЕгида гемодиализ қилинади.

Хозирги кунда нуртерапия давоси эффекти кам бўлганлиги учун лейкостазда деярли қўлланилмайди.

80 йилларда кенг қўлланилган лейкоцитаферез ўрнига охириги йилларда аллопуринол билан ХТ ўтказиш ва гипергидротацияга йўналтирилган диурез давосига кўпроқ ўрин берилмоқда. Шунга қарамадан лейкоцитаферезнинг гиперлейкоцитозли беморларда ижобий натижаси борлиги эътиборга олиниши керак.

Гиперлейкоцитозли ўЛларда даво тактикасининг умумий шартлари:

1. Беморларнинг ёшига қараб, ҳамда ҳужайралар иммунофенотиби ва генотипига кўра тавсия этилган стандарт даво ўтказилади.

2. Ҳамма беморларга индукциядан олдин марказий вена катетери қўйилди.

3. Ҳамма ўМЛ беморларига ХТгача кунига 300 мг/м^2 аллопуринол берилди. Аллопуринол гипоксантинни ксантинга, ксантинни сийдик кислотасига ўтказадиган ксантиноксидазани блоклайди ва кристал ҳосил бўлишни камайтиради.

4. Биринчи кундан гипергидротация (кунига 2-3 литр: глюкоза, физиологик ва сода эритмалари қабул) қилинади.

5. Беморда гиперлейкоцитоз бўлса лейкостаз синдромини инкор қилиш керак.

6. Лейкостаз синдромини давогача (МНС, ўпка, буйрак фаолиятларида, гемостаз текширишида) аниқлаш лозим бўлади.

7. Катта ўсма ҳажми бор беморларда (органомегалия, лейкоцитоз $30 \times 10^9/\text{л}$ дан кўп ва б.) гипергидротация давосини (3 литрдан кўп) ўтказиб, диурез назоратини олиб бориш керак бўлди.

8. Гиперурикемия синдроми профилактикаси учун сода (4,2%ли) 100-200 мл (сийдик РНи 7,0 бўлиши керак) қилиниши керак бўлади.

9. ЎЛ беморларда лейкоцитоз $70 \times 10^9/\text{л}$ дан кам бўлса, даво циторедукциясиз бошланади, фақат ЎЛЛга предфазада гормон берилади.

10. Циторедукция ЎЛ турига қараб ўтказилади.

11. Агар ЎМЛ варианты аниқланмаса, тур аниқлангунча гидрооксимочевина кунига 100 мг/кг гача берилади.

12. Гиперлейкоцитозли ЎЛ беморларида даволаш даврида лаборатор ва инструментал текшириш мониторинги ўтказилади:

- кунига 2 маҳал лейкоцит ва тромбоцит
- коагулограмма (протромбин, фибриноген, АЧТВ). Биринчи ҳафтада кунига 2 марта.

- Биохимик (билирубин, АЛТ, АСТ, ЛДГ, креатинин, калий, натрий, кальций, фосфатлар, глюкоза) текшириш ҳар кун.

- Нафас олиш тизими функцияси (коннинг кислородга тўйиниш ҳолати).

- Кислота-ишқор тенглиги
- Диурез (ҳажми, ҳар кун)
- Ўпка рентгени
- Ўпка ва миё КТси

13. ЎБЕ ҳолатида интенсив ёрдам натижа бермаса, беморда диурез тиклангунча гемодиализ қилинади. Ўткир бўйрак касалликлари ПХТ ўтказишга монe эмас.

Гиперлейкоцитозли ЎМЛдаги предфаза давоси

ЎМЛда гиперлейкоцитоз ҳолати $30 \times 10^9/\text{л}$ дан ошса қўйилади. ЎМЛнинг бу тури 5-30% беморларда учрайди. Ҳамма беморларга асосий даво режалаштирилганда гиперлейкоцитоз ҳолат ва ундаги лейкостаз асорати бўлишлик хавфи эътиборга олинмиши керак:

1. Лейкостаз синдроми ЎЛЛга қараганда ЎМЛда кўпроқ бўлади.

2. ЎМЛда лейкостаз $100 \times 10^9/\text{л}$ гача ҳам бўлиши мумкин.

3. ПХТ бошланмасдан олдин предфаза давосида беморларга 300 мг/м^2 дан аллопуринол ва 3 г гача суюқликлар диуретиклар билан берилади.

4. ЎМЛда лейкоцит $30 \times 10^9/\text{л}$ дан кўп ва $70 \times 10^9/\text{л}$ дан кам беморларга гидрооксимочевина бермаса ҳам бўлади. Уларга марказий вена катетери қўйилиб, кейин даво тез бошланиши керак.
5. ЎМЛда лейкоцитоз $70 \times 10^9/\text{л}$ дан кўп бўлса гидрооксимочевина 100 мг/кг (уни 150 мг/кг гача ошириш мумкин) ва минутига 2 мкг/кг доимий юбориладиган допмин (буйрак функциясини яхшилаш учун) берилади.
6. ПХТ лейкоцит $50-70 \times 10^9/\text{л}$ да бошланади, допмин курс тугагунча давом эттирилади.
7. Агар лейкоцит миқдори 2 кун ичида гидрооксимочевинадан тушмаса, даво предфазасиз бошланади.
8. Гидрооксимочевинанинг максимал берилиши 3 кун. Препарат ПХТнинг эртаси кунни тўхтатилади.
9. Агар лейкостаз синдромига гидрооксимочевина ёрдам бермаса, 1-2 марта лейкоцитаферез даво сеанси ўтказилади.
10. Лейкоцитаферез лейкоцитозни 30-40% камайтириб, лейкоцитларни $100 \times 10^9/\text{л}$ дан камайтирса ПХТ бошланади. Лозим бўлса плазмаферез ҳам ўтказилади.
11. Лейкоз ҳажми камайиши билан олдин цитозин-арабинозид юборилиб, плазмаферез қилиниши мақсадга мувофиқ. Лозим бўлса биринчи 2-3 кунлари ҳам (цитарабиндан кейин) плазмаферез ўтказилади. У ҳолатда рубомицин юборилиши 2-нчи кундан, ҳатто 3-5 кунларигача кечиктирилади.
12. Плазмаферез лейкоцит кам бўлсада ПХТдан кейин лизис синдроми (температура, ўпка етишмовчилиги, буйрак ва жигар етишмовчилиги белгилари, МНС патологияси, геморрагик белгилар) бошланса ҳам ўтказилади.
13. Тромбоцитопения мавжуд беморларда даво давомида (бир юборишга ўртача 8-10 доза) тромбоконцентрат юборилиб турилиши керак.
14. Агар лейкоцит $100-150 \times 10^9/\text{л}$ бўлса-ю, лейкостаз синдроми бўлмаса, лейкоцитаферез қилмаса ҳам бўлади. Унда 1-2 кунлик гидрооксимочевинадан кейин ПХТ бошланади. Цитарабин юборилгандан 3-4 соат ўтгач, рубомицингача плазмаферез қилинади (0,8-1 л.гача).
15. Цитарабиннинг организмдан чиқарилиши тез бўлганлиги учун, плазмаферез унинг қондаги миқдорига таъсир этмайди, лекин рубомицин секин чиққанлиги учун унинг клиренсига плазмаферез таъсир қилиши мумкин.

16. Гемоглобин, тромбоцит ва альбуминнинг камлиги плазмаферез ўтказишга тўсик бўлмаслиги керак. Уни эрмасса, тромбомасса, альбумин ва СЗП юбориб тиклаш мумкин.

17. Агар лейкоцит $150 \times 10^9/\text{л}$ дан кўп бўлса, лейкоцитаферез билан бирга, албатта, бошқа циторедуктив даволар, цитолитик синдромини олдини олиш билан ўтказилиши керак бўлади.

Гиперлейкоцитозли ўЛЛдаги предфаза давоси

1. ўЛЛдаги гиперлейкоцитозда лейкостаз синдромлари кам кузатилади.

2. ўЛЛ диагнози қўйилса ҳаммага $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ преднизолон берилиб, предфаза бошланади (7 кун).

3. Лейкоцитоз $100 \times 10^9/\text{л}$ дан кўп ($300-400 \times 10^9/\text{л}$ ва ундан юкори бўлса ҳам) шу режимда преднизолон берилди.

4. ўЛЛда ўМЛга караганда кўпроқ ўсма хужайралари лизиси оқибатидаги метаболит бузилиш синдроми содир бўлади. Унда катта ҳажмдаги ўсмаларда ўтказиладиган циторедуктив давосига тегишли бўлган текширишлар мониторинги ўтказилиши керак.

5. ўЛЛда лейкоцитаферез консерватив давода фақат лейкоцит $500 \times 10^9/\text{л}$ дан кўп бўлсагина тавсия қилинади.

6. Агар 5 кун предфазада лейкоцит ва бласт камаймаса, миелограммасиз $10 \text{ мг}/\text{м}^2$ дексаметазон билан цитостатиклар берилди (даунорубин, винкристин).

7. Қатъий амал қилинган даво тизимида предфазада метаболит синдром, коагуляцион бузилиши ва бўйрак функцияси ўзгариллиши бўлса, унда плазмаферез ўтказилади. Одатда ўЛЛда бунга эҳтиёж кам тугилади. Беморлар кўпроқ консерватив давода олиб борилди.

Ўткир лейкозларда лейкоцитаферез ва плазмаферезни қўллаш

1. Лейкоцитаферез қўшимча ва ёрдамчи даво ҳисобланади. У актив ПХТ ўтказилишига қулайлик туғдиради.

2. Одатда лейкоцитаферез диагноз қўйилгандан кейин, биринчи кунга ўтказилади. Агар унда лейкоцит сони ўзгарилмаса ёки 10%гина тушса, иккинчиси ўтказилади. Ундан кейин унинг натижасини эътиборга олмасдан даво бошланади.

3. ўМЛда лейкоцитаферез ўтказиш жараёнида ҳам гидрооксимочевина қабул қилинади.

4. Плазмаферез лейкоцитаферез ўтказилган беморларда ҳам давом эттирилиши мумкин. У яна гиперлейкоцитозли беморларда ПХТ давосида ўтказилади.

5. Агар лейкоцитоз $100 \times 10^9/\text{л}$ дан кўп бўлса, ЎМЛ беморларида цитостатикдан 3-4 соат кейин рубомицингача ўтказилади.

6. Бир курс плазмаферезда 50% умумий плазма ҳажми (1,5-2 л) олинади. Ўрнига ЯМП (ёки 5-10%ли альбумин, ҳамда кристаллондлар) қўйилади. Ундан кейин тромбоконтрат ва эрмасса тавсия этилади.

Плазмо-, лейкоцитаферез факат агонал ҳолатда, бош мияга массив қон қўйилганда, профуз қон кетганда ўтказилмайди.

ЎМЛ даво дастурлари

Жаҳон гематология, шунингдек Россия гематология илмий марказларида охириги 15-30 йил мобайнида ЎМЛ давосига кўпгина ўзгартиришлар киритилди, уларни кўп марказли рондомизацияли текширишларда синаб кўрилди. Қуйида шу синовлардан бири, Россия гематология илмий марказида юқори натижа берган даво курси мисол тариқасида тўлиқ келтирилади. ЎМЛда кенг тарқалган ва нисбатан эффеќтли бўлган 7+3 курсига ўзгартиришлар киритиб, амалиётда синаб кўрилди. Даво курсида:

- 7+3 стандарт дастурга индукция ва консолидация даврида қўшимча цитостатик таъсирни ўтказиш мақсадида 7 кунлик этопозид қўлланилди.

- Қўллаш давоси даврида 7+3 даги рубомицин дозасини $45 \text{ мг}/\text{м}^2$ дан $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ га ошириб, даво давомийлигини 3 йилдан 1 йилга туширди.

- Консолидация даврида икки курс ўрта дозали цитарабин қабул қилиниб, қўллаш даври 6 ойгача камайтирилди.

Булар оќибатида:

1. ЎМЛ беморлар рецидивсиз яшашни 25%га ошди.

2. Индукция ремиссияси даврида ўлим 2 марта камайди.

3. 6 ойлик қўллаш давосининг тахлили 3 йилдагидек натижа берди.

Ўтказилган текшириш ва ўзгартирилган даволар натижасини тахлил қилиб, ундан ташқари қуйидаги ўзгартиришлар тавсия этилди. Хавфли гуруҳларга стандарт даво 7+3дан кейин 2 курс НАМ (юқори дозали цитарабин митоксантрон билан), 2 курс юқори дозали цитарабин (НіДАС) ўтказилди. Агар биринчи курс НАМ дан

агранулоцитоз даври 42 кундан ошса, биринчи НАМдан кейинги даволаш циклида НАМнинг ўрнига НiДАС курси килинади. Ҳамма юқори дозали даволар оралиғи 2 ҳафтадан кейин (периферик қон тиклангандан кейин) бошланади. Қўллаш давосидаги 6 курсли (5+2 тиогуанин билан) даво ўтказилади ёки юқори дозали даводан кейинги натижалар таҳлил килинади. Ундан кейинги тўлиқ ремиссияда аллоген трансплантацияси масаласи кўриб чиқилади. Аутоген трансплантация масаласи ҳал бўлмаган. Даво схемаси қуйидагича:

Даво
тўхтатилади.

7+3→НАМ→ НАМ → НiДАС → НiДАС<

6 курс 5+2

Эслатма: 1. Иккинчи курс НАМ– агар ремиссия бўлмаса ўтказилади.

2. Юқори дозали цитарабиндан кейинги интервал 6-8 ҳафта.

Қуйида клиник синовдан ўтказилган ва яхши натижа берган даво дастури тартиби муқаммал ҳолда келтирилади.

ЎМЛ терапиясини ўқатиш тартиблари

I. Беморларни танлаш. Бу дастурга 15-60 ёшли ҳамма беморлар (ЎПМдан ташқари) олинади. Дастурга даволанган беморлар, ХМЛнинг бластли криз ҳолати, иккиламчи ва МДСдан кейинги ЎМЛ олинмайди.

II. Ташҳис қўйиш тартиби. 1. Суяк кўмиги ва периферик қонда 20% ва ундан кўп бласт бўлса.

3. Суяк кўмигида 20%дан кам, периферик қонда 20%дан кўп бўлса.

4. Агар суяк кўмигида ва периферик қонда бластлар 20%дан кам (5-19%) бўлса бемор кам фойзли ЎЛга киритилади. У бемор бошқа дастурда даволанади.

5. Агар эритроид ядроли хужайралар 50%дан кам бўлса, бластлар умум ядроли хужайралар ҳисобига саналади.

6. Суяк кўмигида эритроид хужайралар 50%дан ва бластлар 20%дан кам бўлса, унда бластлар фойзи (МДСдан фарқлаш учун) нозитроид хужайраларга қиёсий фойзда ҳисобланади.

7. Бласт суяк кўмигида 20%дан кам бўлса, цитогенетик текшириш ҳам инобатга олинади.

8. Цитохимик анализ (периферик қон ва албатта суяк кўмиги суртмасида) ўтказилади

9. М0 иммунофенотип бўйича аниқланади. Унда CD13, CD33 топилади. МПО, CD34, CD117 ҳам текширилиши тавсия этилади. Лимфонда CD3, CD22, CD79a бўлмайди.

10. M7 да CD41 ёки CD62 бўлиши керак.

11. ЎМЛларда иммунофенотип қолдиқ касалликни билдириш учун текширилади.

III. Дастурга олинмайдиган беморлар. 1. Юрак етишмовчилиги, ностабил стенокардия, юрак ритми бузилиши, ўткир инфаркт миокард.

2. Буйрак етишмовчилиги

3. Жигар етишмовчилиги, ўткир гепатит

4. Оғир пневмония (агар даво эффекти бўлмаса).

5. Натижасиз кечадиган сепсис.

6. Хаётий хавфли қон кетишлар

7. Оғир психик патология

8. Кахексия

9. Декомпенсация кўринишли қандли диабет

10. Бошқа онкологик касалликлар мавжудлиги.

IV. Тавсия этилган даво дастури вариантлари тартиби келтирилган:

№	Индукция	Индукция/ консолидация 1	Консолидация 2	Қўллаш терапияси
1	7+3	НАМ* → НАМ	НіДАС → НіДАС	Йўқ
R<				
2	7+3	НАМ → НАМ	НіДАС → НіДАС	5+2 (т) №6

* - цитостатик препаратлар дозаси ва таъсири алоҳида келтирилади.

Дастурдаги цикъллар ва препаратлар дозаси (А – индукция, В – консолидация, С – қўллаш)

А	7+3	Цитарабин: 100 мг/м ² ҳар 12 соатда кунга 2 маҳал, венага 400 мл физр-рда 1 соат давомида 1-7 кунлари юборилади. Даунорубин: 45 мг/м ² 50 мл физр-рда 10 минут давомида 1-3 кунлари юборилади. У цитарабиндан 2 соат ўтгандан кейин қилинади.
---	-----	--

В	НАМ	Цитарабин: 3000 мг/м ² ҳар 12 соатда кунига 2 маҳал венага томчилаб 400 мл физр-рда 3 соат давомида 1-3 кунлари қилинади. Митоксантрон: 10 мг/м ² тезда (10 минутда) венага 50 мл физр-рда курснинг 3-5 кунлари цитарабиндан 2 соат ўтгач қилинади.
	НіДАС	Цитарабин: 3000 мг/м ² кунига 2 маҳал ҳар 12 соатда венага 400 мл физр-рда томчилаб 3 соат ичида 1, 3, 5 кунлари қилинади.
С	5+2	Цитарабин: 100 мг/м ² ҳар 12 соатда кунига 2 маҳал венага 1-5 кунлари қилинади. 6-меркаптопурин 60 мг/м ² кунига 2 маҳал ичишга 1-2 кунлари бериледи.

V. Индукция ремиссиядаги даво тартиби. 1. Давони беморларга бир хил ўтказилиши маъқул.

2. ПХТ олдидан беморларга предфаза давоси ўтказилади (юқорида ёзилган).

3. ПХТ таъсиридаги цитоллиз даврида: лейкоцит кунига 2-3 марта, коагулограмма (протромбин, фибриноген, АЧТВ), биохимик анализлар (АЛТ, АСТ, ЛДГ), нафас фаолляти, диурез, сийдик РН текширилиши тавсия этилади.

4. Курснинг биринчи кундан ичак деконтомнацияси: ципрофлоксацин (1 таблетка 250 мг кунига 2 маҳал) ёки колистин (500 мг дан кунига 4 маҳал) бериледи. Анамнезида пневмоцист пневмония бўлган беморларга бисептол кунига 480 мг дан (1 таблеткадан) ёки 960 мг дан (ҳафтасига 3 маҳал) бериледи. Лозим бўлганда грибокларга қарши даво бериледи. Дифлюкан 200 мг кунига бир маҳал таблеткада ичишга, 400 мг венага кунига бир маҳал бериледи. Даво курси давомида ва лейкопеняда (агранулоцитозда) лейкоцит $1 \times 10^9/\text{л}$ (гранулоцит $0,5 \times 10^9/\text{л}$) бўлгунча бериледи.

5. Антибиотик профилактикаси бемор ётган стационар микробиологик ҳолатига қараб танланади.

6. Цитостатиклар дозаси бемор тана териси юзасига қараб катъий ҳисобланади (ҳисоблаш формуласи куйида келтирилади). Дозани камайтирмаслик керак. Камайтириш фақат қўллаш давоси давридагина мумкин. Доза ҳар индукция ва консолидациядан кейин бемор вазни ўзгаришига кўра тана сатҳи келтирилган формула билан такрор ҳисоблаб чиқилади. $\text{Кв.м} = \sqrt{\text{бемор вазни} \times \text{бўйи}} : 3600$

7. Цитостатиклар юборилганда қўшишга қарши дорилар:

а) Димедрол 1%-1,0 (супрастин 2%-1,0) + преднизолон 30 мг (дексаметазон 4 мг) + платифиллин 2,2%-1,0 + реланнум 0,5%- 2,0 (реланнум алоҳида шприцда) юборилади. Бу «коктейл» цитостатиклар юборилгунча қилинади.

б) Платифиллин ўрнига церукал 5 мг қилинади.

в) Дроперидол 0,25%-2,0;

г) Аминазин 2,5% - 2,0;

д) Гиэтилперазин (торекан) ёки этаперазин 0,01 таблетка кўнига 10 таблеткагача (максимал 0,3 гача) берилади. Бу таблеткани курс давомида бериш мумкин. Препаратни шунингдек «коктейл» қилиниши давомида ҳам ичса бўлади.

е) Дроперидол 5 мг дан кўнига 3 маҳалгача;

ж) Зофран 8 мг ичишга ёки венага, шунингдек навобан 5 мг ичишга ёки венага цитостатик юборилишидан 30 минут олдин қилинади. Улар лозим бўлса кўнига максимал 3 марта қабул қилинади.

8. ПХТда 7+3 ни ва унинг дозасини ўзгартириш мумкин эмас. Ўзгариши ҳаёт учун хавфли асорат пайдо бўлгандагина (мияга қон қуйилиш, шок, гепатаргия ва х.) бўлади, бемор рўйхатда қолади. Лейкопения ва тромбоцитопения қанчалик оғир бўлсада давони тўхтатишга асос бўла олмайди. Бу ҳолда интенсив тикланувчи гемокомпонент терапияси ўтказилади.

9. Индукциянинг биринчи курси тугагандан кейин, беморга тикланувчи ёрдамчи терапия: инфузион-гемотрансфузион терапия, лозим бўлса антибиотикотерапия ўтказилиши керак.

10. Тромбоцит миқдори $15-20 \times 10^9/\text{л}$ да тромбоконцентратлар билан ушлаб турилиши керак. Агар беморда температура ва инфекция асорати бўлса, уни $30 \times 10^9/\text{л}$ миқдорида ушлаш керак.

11. Курснинг (7+3 нинг) 15-кўни (даводан кейинги 8-кўни) тўлиқ гемограмма (бластлар, лейкоцит, гранулоцит) текширилади.

12. Биринчи даводан кейинги стернал пункцияни миелотоксик панцитопения (агранулоцитоз) тугагандан кейин, лейкоцит $2 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофил $1,5 \times 10^9/\text{л}$ да (ўртача курсдан 21-28 кун ўтгандан кейин) ўтказилади. Агар 28 кунда гемограмма тикланмаса ҳам стернал пункция қилинади.

13. Тўлиқ ремиссия СКгида бласт 5% ва ундан кам бўлганда қўйилади. Гемограммада лейкоцит $1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцит $100 \times 10^9/\text{л}$, экстрамедулляр ўчоқнинг йўқлиги уни тасдиқлайди.

14. Ҳамма беморларга (тўлиқ ремиссиями ёки йўқми) НАМ ўтказилади. Бу эса бир хил беморларга консолидация, бошқаларга индукция ҳисобланади.

15. Иккинчи курс (НАМ) беморлар гемограммаси тиклангандан кейин (кўрсаткичлар юқорида келтирилган) ўтказилади. Иккинчи даво курси инфекцион асорат бўлмаса бошланади. Агар беморда оғир инфекция (сепсис, пневмония ва х.) бўлса, танаффус 35 кунгача чўзилади.

16. Агар тўлиқ ремиссия 21-кунни тасдиқланса, консолидация дарров ёки 28-кунни бошланади. Фақат оғир асоратгина интервални 35-42 кунгача чўзиши мумкин.

17. Агар 21-28-кунлари ўртача гемограмма кўрсаткичлари фониди СКгида бластлар 5%дан кўп бўлса, дастурга резистентлик кайд этилади. Беморга бунда дарров НАМ терапия бошланади.

18. Баъзи беморларда индукция курсидан кейин цитопения (лейкоцит $1-1,5 \times 10^9/\text{л}$ гача) 4 ҳафтагача ва ундан узок муддат сақланиши мумкин. У ҳолда гемограмма кўрсаткичлари инobatга олинмайди.

19. Агар цитопения сақланган 28-кунни бласт СКгида 5% дан кам бўлса курс бошлашни яна 7 кунга (35 кунгача) кечиктириш мумкин. Курсда интервални максимал 6-7 ҳафтагача чўзиш мумкин. Унда гемограмма тикланганда иккинчи пункция албатта қилинади.

20. Агар цитопения сақланган беморларнинг миелограммасида бласт 5%дан кўп 15%дан кам бўлса, яна 7-10 кун кузатилади. Кейин стернал пункция қилинади. Кузатиш пайтида гемограмма тикланса-ю, СКгида юқоридаги бласт кайд этилса беморга кейинги НАМ курсни гемограмма кўрсаткичига қарамасдан ўтказилади. Агар кейинги пункцияда бласт 5%дан кам бўлиб, цитопения чуқур бўлса (лейкоцит $2 \times 10^9/\text{л}$ дан кам, тромбоцит $50 \times 10^9/\text{л}$ дан кам, инфекция ўчоқлар бўлса) – НАМни 5-7 кун тўхтатиш мумкин. Агар шу ҳолатда инфекция ўчоғи йўқ бўлса, периферик қон тикланмаса ҳам НАМни бошласа бўлади.

21. Критик цитопения бўлса (35-кунни ҳам лейкоцит $1 \times 10^9/\text{л}$ дан кам) СК стернал пункцияси қилинади. Шунингдек инфекция ўчоқлари (вирус, грибок) борлиги аниқланади. Шунингдек трепанобиопсия қилиб иммуногистохимик текширишларда герпес ва гепатит вируслари борлиги текширилади. Агар СКгида бласт 5%дан кам бўлса, трепанобиопсия ўтказилса ҳам бўлади.

22. Беморнинг суяк кўмигида бласт бўлмаса, аплазия давом этса, НАМни ўтказишни 7-8 ҳафтагача чўзиш мумкин. Шунақа узок давом этадиган бластозсиз цитопения юкори дозали даволарда учрайди. Бу ҳолатда КСФлар тавсия этилади. Инфузион-гемотрансфузион даво давом эттирилиши тавсия қилинади. Агар вирус ёки герпес аниқланса, венага иммуноглобулин (пентоглобин, сандоглобулин, габриглобин ва бошқа иммуноглобулинлар катта дозада) тавсияси берилади.

23. Агар трепанобиоптатда бласт кўп бўлиб, ёғ хужайралари кўп бўлса (80%дан кўп) юкори дозали цитостатиклар оғир асоратлар келтириши мумкин. Бу ҳолатда даво цитарабиннинг кичик дозасида олиб борилиши тавсия этилади.

24. Агар бемор трепанобиоптатида 35 кунлик цитопениядан кейин натижа нормал ёки гиперхужайрали СКГи бластозсиз бўлса, периферик қонда гемограмма тикланмаса ҳам консолидация НАМни бошласа бўлади.

25. НАМ курси 7+3 курсдан кейин тўлиқ ремиссия олмаган беморларда иккинчи индукциядек бошланади. Агар НАМни ўтказиш иложи бўлмаса (оғир асорат ёки оғир инфекция) бемордаги даво дастури тўхтатилади ва бошқа дастурга ўтказилади.

26. НАМни индукция қилиб ўтказилиши пайтида беморларда тиклаш терапиясини, яъни гемотрансфузион терапияни, гипергидратацияни, деконтоминацияни ўтказиш талаб этилади. Худди индукция олдидан ўтказилган предфазага ўхшайди. Агар НАМ ижобий натижа берса, бошқа индукциядагидек (7+3 дагидек) қон кўрсаткичлари яхшиланади (16-18 кундан кейин). Агар агранулоцитоз узок давом этса, стернал пункция қилиш, бластларга баҳо бериш, вирус ўчоқларини инкор қилиш талаб этилади.

27. Агар беморлар биринчи ёки иккинчи курсдан кейин тўлиқ ремиссияга чиқса, беморда ака-ука, опа-сингил бўлса, улардаги мосликни аниқлаб, СКТ ўтказиш масаласини ҳал қилса бўлади.

VI. Нейролейкемия профилактикаси. 1. Нейролейкемия профилактикаси М4 ва М5 да ва ҳамма $30 \times 10^9/\text{л}$ лейкоцитозли беморларда қилинади.

2. Нейролейкемия профилактикаси 3 препарат билан индукция ва консолидация курсида 5 марта люмбал пункция билан амалга оширилади. Катта дозали цитарабин пайтида ҳам ўтказилади. Кейин ҳар 3 ойда 1 маҳал қилинади. Ремиссия пайтида бир йил давомида ўтказилади.

3. Бирламчи пункция индукциягача биринчи кунлари ўтказилади.

4. Агар касаллик бошланишида беморда цитопения бўлса (лейкоцит 1×10^9 /л дан кам, тромбоцит 20×10^9 /л дан кам) биринчи пункция тромбомасса қўйилгандан кейин бажарилади. Агар тромбоцит 30×10^9 /л гача кўтарилмаса уни ўтказишни кечиктириш керак.

5. Препаратлар турли шприцларда юборилади. Юбориладиган суюклик хажми 10-12 мл бўлиши керак. Дориларни эритишда дистилланган сув ишлатилади. Метатрексат $12,5 \text{ мг/м}^2$ (максимал 15 мг). Унинг концентрацияси $1,5 \text{ мг/мл}$ бўлиши керак (10 мл гача). Метатрексатни эритадиган дистилланган сув 6 мл гача бўлиши керак. Метатрексат олинган шприцга уни орқа мияга юборишдан олдин 2-3 мл орқа мия суюклиги олинади ва концентрация $1,5 \text{ мг/мл}$ қилинади. Цитозар 3 мл (доза 30 мг) ёки дексаметазон 1 мл (4 мг) қабул қилинади. Орқа миядан текширишга олинган суюклик, юбориладиган суюкликнинг ярмини ташкил этиши керак.

6. Биринчи пункция индукциягача, иккинчиси консолидациядан олдин, 3-4 пункциялар иккинчи консолидациядан олдин, 4-5-инчиси учинчи курс консолидациядан олдин қилинади.

7. Агар интратекал даво ўтказилмаса (асорат ёки техник сабаб билан) 24 Гр рентген қилинади.

VII. Нейролейкемия давоси. 1. Пункция суюклигида цитоз бўлса (цитоз $15/3$ дан кўп, яъни 1 мклда 5 бласт хужайрадан кўп) нейролейкемия қўйилади.

2. Даво юкоридаги препаратлар ва дозаларда ўтказилади.

3. Цитоз бўлгандан бошлаб, ҳар 2-3 кунда бир пункция қилиниб даволанади. Давони тўхтатишга цитопениягигагина сабаб бўлиши мумкин: лейкоцит 1×10^9 /лдан камлиги, тромбоцит 20×10^9 /л дан камлиги. Пункция агранулоцитоз ўтгандан кейин давом эттирилади. Унинг тўхтатилиши цитоз нормаллашгандан кейин, яна 3 марта пункция қилиниб, дорилар юборилади.

4. Агар цитоз ошса, цитопенияда ҳам пункция давом эттирилади.

5. Нейролейкемияда ПХТ давосидан кейин 24 Гр рентген қилинади.

6. Рентгандан кейин пункция ҳар 6 ҳафтада, ремиссияда бир йилгача давом эттирилади.

7. Ҳамма гуруҳда бир хил нейролейкемия давоси ўтказилади.

Орка мияга фақат таркибида бензил алкоголи бўлмаган метатрексат юборилиши керак. Россия ва Чехия метатрексатида у модда бор, шунинг учун улар юборилмайди. Асоратлар айнан шу билан боғлиқ бўлади. АҚШ препаратларида у модда йўқ, асорати ҳам бўлмайди. Дексаметазонни ҳам айнан шундай, таркибида консервант бензил алкоголи бўлмаганини қилиш керак.

VIII. Биринчи 7+3 курсдан кейин тўлиқ ремиссия олган беморларда консолидация давосини ўтказиш тартиби. 1. Бу беморларда чуқур лейкопения бўлмаса (лейкоцит 2×10^9 /л дан, тромбоцит 100×10^9 /л дан кўп) биринчи консолидация курси НАМ ўтказилади.

2. Консолидация курси индукция курси тугагандан кейин, 21-28 кун ўтгач (максимал 42 кун) бошланади.

3. Доза тери сатҳига қараб аниқланади.

4. Юқори дозали цитарабинда деконтаминация: ципрофлоксацин 250 мг 2 маҳал ёки колистин 500 мг 4 маҳал қилинади. Анамнезида пневмоцист пневмония бўлган беморларга бисептол 480 мг дан ҳар куни бир талблеткадан (ёки 960 мг дан ҳафтада 3 маҳал) ичирилади. Дифлюкан 200 мг ичишга бир маҳал берилади. Деконтаминация давоси цитопения тугагунча давом эттирилади.

5. Оғиз бўшлиғини, инфекция ўчоқларини санация қилиш лозим. Санацияда фақат қайнатилган сув ишлатилиши керак.

6. Юқори дозали цитарабин давосида сууюклик 1,5 л юборилиши зарур. Даво ўтказилишида бўлган конъюктивитда преднизолон томчиси 2 маҳалдан томизилади. Цитостатик 3 соат давомида юборилади.

7. Юқори дозали цитарабинда агранулоцитоз 3 ҳафтагача давом этади.

8. СК пункцияси гемограмма тикланганда ёки даводан 35 кун ўтгандан кейин қилинади.

9. НАМдан кейин 6-7 ҳафтада гемограмма тикланмаса, терапевтик тартиб индукциядан (7+3) кейингидай давом эттирилади.

10. НАМдан кейинги курснинг бошланиши гемограмма тикланишига қараб ўтказилади. Оралиқ ўртача 60 кунгача чўзилиши мумкин (ёки тиклангандан кейин 2 ҳафта ўтгач кейинги курс бошланади).

IX. Иккинчи консолидация НІДАС.

X. 3-4 курс консолидациялар юқори монотерапияли цитарабинда ўтказилади. Курс гемограмма ва бемор статуси тиклангандан кейин ўтказилади. НІДАСнинг олинishi НАМга караганда енгил.

XI. Ремиссия олингандан кейин бемор ҳолати 3 йилгача кузатилади. Гемограмма ҳар 2 ойда аникланади, пункция ҳар 3 ойда қилинади. Ундан ташқари беморларда қандайдир ноаниқлик сезилса, албатта текшириш ўтказилиши зарур.

XII. 7+3 дан тўлиқ ремиссия бўлмаган ва НАМдан кейин тўлиқ ремиссия олган беморлар даво тартиби

1. НАМдан тўлиқ ремиссия олган беморлар қайта шу миқдорда НАМ олади.

2. Даво гемограммаси тиклангандан кейин ўтказилади, яъни 60 кундан кейин (ёки гемограмма тиклангандан кейин, 2 ҳафта ўтгач).

3. Беморларга ундан кейин 2 курс НІДАС берилади.

4. Демак беморларда умумий курс 5 тани ташкил этади.

Даво борасида беморларда ремиссия олинмаса. 1. Беморларда 7+3 ва НАМдан кейин ремиссия бўлмаса, улар рецидивли ва резистентли беморларга тавсия қилинган дастурда даволанади.

2. У беморлар кичик дозали цитарабинга ўтказилади.

3. Максимал кузатувда НАМдан бемор аҳволи яхшиланмаса, адаптив даво дастури ўтказилади.

XIII. Қўллаш давоси тартиби. 1. Ҳамма курсни (индукция, консолидация) олган беморларга 6 курс 5+2 ўтказилади (6 меркаптопурин билан).

2. Интервал 6 ҳафта, даво амбулатор ҳолда ўтказилади.

3. Цитарабин $100\text{мг}/\text{м}^2$ 2 маҳал венага 1-5 кунлар, 6 МП $60\text{мг}/\text{м}^2$ 2 маҳал 1-2 кунлар.

4. Агар даво давомида критик цитопения бўлса (лейкоцит $1 \times 10^9/\text{л}$ дан кам, тромбоцит $20 \times 10^9/\text{л}$ дан кам) дозани $1/3$ га камайтириб ўтказилади. Бу даво стационарда инфузион-трансфузион терапияси билан ўтказилади.

5. Ҳар курс (6 ҳафтадан кейин) лейкоцит $2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцит $100 \times 10^9/\text{л}$ дан юқори бўлганда бошланиши керак. Агар кейинги циклда даво 7 ҳафтадан кейин тикланмаса, доза камайтирилиб ўтказилади.

6. Курс 6 марта ўтказилади.

7. СК пункцияси курсдан кейин ёки рецидивга шубҳа бўлганда қилинади.

XIV. ҶМЛ рецидив. 1. Биринчи курсдан кейинги назорат пунктатида бласт 5%дан кўп 15%дан кам бўлса, нормал периферик қон сони, экстремедулляр ўчоқ бўлмаса рецидив ҳисобланмайди.

2. Иккинчи пункция 7-10 кундан кейин қилинади. Унда бласт олдингидан кўп бўлса рецидив қўйилади.

3. Агар пунктатда бласт 5%дан кам, периферик қонда нормал бўлса терапия юқорида ёзилган тизимда давом эттирилади. Бемор анализда ноаниқлик аниқланса, рецидивни инкор қилиш учун трепанобиопсия қилинади.

4. Пунктатда бласт 15%дан кўп бўлса-ю, периферик қонда нормал бўлганда ҳам рецидив қайд этилади.

5. Пунктатда бласт 5%дан кўп, периферик қонда ўзгарилш бўлса (лейкопения $3 \times 10^9/\text{л}$ дан кам, тромбоцит $100 \times 10^9/\text{л}$ дан кам, бласт топилса) рецидив қўйилади.

6. Экстремедулляр ўчоқлар топилса (лейкемидлар, нейрорлейкемия, органларда инфильтрация ва б.) пунктатда бласт бўлмаса ҳам рецидив қўйилади.

7. Рецидив ремиссиядан кейин 12 ойгача бўлса эрта, 12 ойдан кейин бўлса кеч рецидив дейилади.

8. Рецидивда беморлар бошқа даво дастурига ўтказилади.

XV. Беморни рўйхатдан чиқариш. Индукция, консолидация, 6 курс қўллаш терапиясидан кейин, яъни даво курсларини тўлиқ тугатган беморларда ҳамма текширишлар (гемограмма, миелограмма, гистология, биохимия, КТ, рентген текширишлар нормал кўрсаткичлар) берса, 3 йил кузатувдан кейинги тўлиқ ремиссиядан сўнг рўйхатдан чиқарилади.

60 ёш ва ундан кичик ҶМЛ беморлар даво дастури

7+3 стандарт давосига индукция даврида 5 кунлик этапозид қўшиб ўтказилади. Иккинчи курс 7+3 этапозиддан кейин 2 марта 7+3 да ва 5 марта 5+3 да (улар 6 МП билан) консолидация ва қўллаш терапияси ўтказилади.

Даво қуйидагича ўтказилади: 7+3+VP-16 (2 курс), 7+3 (2 курс – 1 таси д даунорубинцин ва иккинчиси 6МП билан), 5+3 (6 МП билан) – 5 курс. Беморларнинг тўлиқ ремиссиясида аллоген (опасингил, ака-ука) мос СКТ ўтказиш тавсияси берилади.

1. Беморларда диагноз цитохимик, иммунофенотип ва цитогенетик текшириш асосида қўйилади.

2. МДСдан чиққан ўМЛ, бошқа онкологик касалликлар (шунингдек ўЛЛ) ва филодельфия мусбат ўМЛ (у беморлар Глибек киритилган дастурда олиб борилди) олинмайди.

3. Протокол дизайни:

Индукция		Консолидация		Қўллаш	
7+3+VP-16 (№2)		7+3 (№2)		7+3 (т) (№5)	
Интервал хафта	3-4	Интервал хафта	3-4	Интервал 5	хафта. Бунда даунорубицини 6МП билан алмаштирилади 1-3 кунлар (дозаси 50 мг/кг ² 2 маҳал)

4-6 курсдан кейин тулик ремиссия олинганларда даводан 6 ой ўтгандан кейин сиблинг аллоген СКТ тавсия қилинади.

Дастур: А – индукция, В – консолидация, С - қўллаш

А	7+3+VP-16 (№2)	-Цитарабин 100 мг/м ² 2 маҳал (хар 12 соатда) 400 мл физэритмада венага томчилаб 1 соат давомида 1-7 кунлар. -Даунорубицини 45 мг/м ² 50 мл физэритмада тезда (10 минутда) венага 1-3 кунлар, цитарабин қилингандан 2 соат кейин. -Этопозид 120 мг/м ² 400 мл физэритмада венага 1 соатда 7+3 бошланган кунидан кейин 17-21 кунлари.
В	7+3 (№2)	-Цитарабин юқоридагидай 1-7 кунлари -Даунорубицини юқоридагидай 1-3 кунлар
С	7+3 (т) (№5)	-Цитарабин юқоридагидай 1-7 кунлар -6 МП 50 мг/м ² 2 маҳал ичишга 1-3 кунлар

Индукция ремиссиядаги терапия тартиби юқорида ёзилгандек олиб борилди. Курс 7+3 дан кейин этопозидгача инфузион-трансфузион даво ўтказилади. Ундан ташқари монелик бўлмаса (инфекцион асорат, критик цитопения), 7+3 дан кейин стернал пункция қилиниб курснинг натижаси аниқланади. Қаршилиқ бўлмаса (сепсис, некротик энтеропатия ва х), этопозид ўз вақтида бошланади. Курс орасидаги интервал 21-28 кун, асоратда интервални 35 кунгача чўзиш мумкин. Курс ораларида профилактик люмбал пункция қилинади. Агар курснинг 21-28 кунларидаги миелограммада бласт 5%дан ошса, касаллик резистентли формага киритилади. Бу ҳолда НАМ ёки 7+3 идарубицини (12 мг/м²) билан ўтказилади. Агар улар имконияти бўлмаса яна беморга 7+3+VP-16 қайтарилди. Беморлар ремиссияга чиқса, қолган қўллаш терапияси бир хил.

Нейролейкемия профилактикаси ва унинг давоси юқорида ёзилгандай олиб борилади.

Консолидация давоси 1-2 курс индукциядан кейинги тўлиқ ремиссияда бошланади. Биринчи курс консолидация гемограмма тиклангандан кейин, интервалнинг 21-28 кунлари бошланади. Унинг асоратларидаги максимал чўзилиши 42 кун. Тўлиқ ремиссияда СКТ масаласи кўрилади. Аллоген СКТ тўғри келмаса, аутологик СКТси қилинади. Қўллаш курси индукция ва консолидация тўлиқ тугагандан кейин бошланади.

Интервал чўзилиш сабаблари ва беморнинг даво курсидан чиқарилиши юқорида ёзилганидек амалга оширилади.

Қўллаш давосидаги терапевтик тартиб юқорида ёзилгандай ўтказилади. Қўллаш терапиясида рубомициннинг ўрнига 6-меркаптопурин олинади. Чунки рубомицин индукция/консолидацияда кардиотоксиклик дозасида олинган бўлади.

Ҳамма курсни олгандан кейин тўлиқ ремиссиядаги беморларда текширишлар ўтказилиб, даво тўхтатилади ва 5 йил кузатилади.

60 ёшдан катта беморларда ЎМЛни даволаш дастури

60-70 ёшлиларга – 7+3 ва 5+2, 70 ёшдан катталарга кичик дозали цитарабин тавсия этилади. ЎМЛ катта ёшларда кўп учрайди. Медиана 62-64 ёш. 60-70 ёшлилардаги ЎМЛда ремиссия нисбатан камроқ, ўлим эса кўпроқ. Бу ўтказилган рондомизация гуруҳларида тасдиқланган. Шу сабабли уларга алоҳида дастур тузиш талаб этилади.

60-70 ёшлиларга қуйидаги дастур тавсия этилади:

Индукция (№2) – (7+3) цитарабин 100 мг/м² 2 маҳал, рубомицин 45 мг/м².

Консолидация (№2) 7+3 –цитарабин 100 мг/м²х2 маҳал, рубомицин 30 мг/м² венага.

Қўллаш давоси – 5+2; 5+6МП; 5+Ц 1-5 кунлари. Цитарабин ва рубомицин консолидациядагидай. Рубомицин умумий дозаси 650мг дан ошгандан сўнг бошқа препаратлар билан алмаштирилади. Циклофосфан 600 мг/м² бир маҳал биринчи кун қилинади. 6МП 60 мг/м² кунига 2 маҳал 1-5 кунлари. Курслар биринчи йили 4-5 ҳафта интервалда, 2 ва 3-нчи йиллари интервал 6-7 ҳафта. Қўллаш терапияси 3 йил давом этади. Қўллаш давосини оғир олган

беморларга кичик дозали цитарабинда ҳам ўтказса бўлади (куйида ёзилган).

70 ёшдан ошган беморларни кичик дозали цитарабинда 10 мг/м^2 тери остига 2 маҳал 21-28 кунлари (кунига 20 мгдан кам бўлмаслиги керак). Беморларнинг лейкоцити $50 \times 10^9/\text{л}$ дан кам бўлса, даво предфазасиз бошланади. Беморларда ЭКГ, шунингдек ЭХО КГ қилиниши керак. Ўзгариш бўлса, лозим дорилар тавсия қилинади.

Кичик дозали цитарабинни 28 кун давом эттириш керак. Оптимал муддати 21 кун. Стернал пункция 14-21 кунда ёки периферик қон тиклангандан кейин (лейкоцит $2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцит $100 \times 10^9/\text{л}$) қилинади. Агар периферик қон тикланмаса барибир 28 кунни пункция қилинади. Бласт 5%дан кам бўлса, яна 7 кун кутилади ва кейин даво бошланади. Агар бласт 5%дан кўп бўлса, цитарабин кичик дозада дарҳол бошланади. Беморларда буйрак фаолияти ва унинг касалликларини, шунингдек филътрация фаолиятини ҳам текшириб туриш лозим. Унда дефект бўлса, дориларнинг дозаси ҳисоблаганда эътиборга олиниши керак.

Биринчи курс индукциядан тўлиқ ремиссия бўлса, биринчи курс консолидацияси бошланади. Агар биринчи кичик дозали цитарабин ремиссия бермаса, иккинчи кичик дозали цитарабин бошланади. Иккинчи курсдан кейин ҳам бласт 5%дан кўп бўлса, унда резистентли форма ҳисобланиб, 7+3 га ўтказилади. Агар биринчи курс кичик дозали цитарабинда ремиссия бўлмаса, бластлар кўплиги сақланса (30%дан кўп), лейкоцит $10 \times 10^9/\text{л}$ дан ошиқ бўлса, унда кичик дозага резистентли ҳисобланиб, кейинги даво 7+3 га ўтказилади. 7+3 давосини олган беморларда натижа бўлмаса, шунингдек уларда оғир асоратлар кузатилса, кичик дозали цитарабинга ўтказилиши керак. Агар у беморларда кичик доза цитарабин ҳам натижа бермаса, интерферон – АТРА (И+А) схемасига ўтказилади. Курс 5 кундан 4 ҳафталик интервал билан 2 йилгача қилинади. Интерферон А – 3 млн.дан 1, 3, 5 кунлари, Весаноид (АТРА) 45 мг/м^2 1-5 кунлари.

Қўллаш давоси охириги курсдан кейин 4 ҳафта ўтгач бошланади.

Кичик дозали цитарабиннинг қўллаш давоси 4-5 ҳафта интервал билан тўлиқ ремиссия қўйилгандан кейин 3 йилгача давом эттирилади. Агар қўллаш давосида 7 кун давомда чуқур цитопения бўлса (тромбоцит $20 \times 10^9/\text{л}$ дан кам, лейкоцит 500 дан

кам) даво давомийлиги 2-3 ҳафтагача қисқартирилади. Пункция 3 ойда бир ўтказилади.

Қўллаш давоси даврида пунктатда бласт 5%дан кўп бўлса (10%гача) ва периферик қонда ўзгариш бўлмаса бир ҳафтадан кейин пункция қилинади. Агар олдинги ҳолат (бласт кўпайиши сақланса) касаллик рецидивга кўйилади. Агар кейинги пункцияда бласт 5%дан кам бўлса, даво давом эттирилади. Агар даводан кейинги биринчи пунктатда бласт 10%дан кўп бўлса рецидив дарҳол кўйилиб, бемор рецидивга қарши дастурга ўтказилади.

Беморларни кузатувдан олинishi анализларни тўлиқ такрорлаб, диспансер ҳисобидан чиқарилади.

МДС ва бошқа иккиламчи ЎМЛларни даволаш дастури

Бу иккиламчи лейкозлар кўпроқ ЎМЛ кўринишида, айниқса ўткир миеломонобласт лейкоз кўринишида бўлади. Касалликда беморларнинг ўртача ёши 51 ёш бўлиб, уларда ўзига хос цитогенетик ўзгаришлар қайд этилади. Шунингдек прогнози, даво эффекти ҳам ҳар хил. ЎПЛ прогнози яхши, МДС ва ундан чиққан ЎМЛ прогнози ёмон ва давоси кам эффектли. Иккиламчи лейкозларнинг маълум стандарт давоси йўқ. Дастур 7+3 идарубицин билан олиб борилади. Агар ундан тўлиқ ремиссия олинса, 3 йил қўллаш терапияси давом эттирилади.

Дастур: А – индукция, В – консолидация, С - қўллаш

Индукция	Консолидация	Қўллаш
7+3 (иди) №2	7+3 (иди) №2	5+2 (№2) 5+2 (6МП) №20
Интервал 3-4 ҳафта	Интервал 4-5 ҳафта	Интервал 5 ҳафта

Тўлиқ ремиссия олинса, аллоген ёки аутологик СКТ масаласи ҳал қилиниши керак.

Препаратлар: Цитарабин 100 мг/м² 2 маҳал, идарубицин 12 мг/м² 50 мл физэритмада 10 минутда венага 1-3 кун, 6 МП 50 мг/м² 2 маҳал 1-2 кун

55 ёшгача беморларда ЎПЛни АТРА қўллаб 7+3 билан даволаш дастури

1997 йилдан кейин бошланган АТРАни қўллаш ЎПЛларда тўлиқ ремиссияни 90%гача, 5 йилгача рецидивсиз яшашни 65%гача оширди. Бунинг натижасини 2 йилгача ўтказиладиган қўллаш

давоси ҳам яхшилади. Диагноз кўйилгандан кейин АТРА 3 кун мобайнида монотерапия кўринишида олиб борилади, кейин АТРА 7+3 билан давом эттирилади (даунорубицин – 60 мг/м² 1-3 кунлари, цитарабин 100 мг/м² кунига 2 маҳал 1-7 кунлари). АТРА жигарда парчаланadi, тез чиқарилади. Шу туфайли АТРАнинг кунлик дозаси бўлиниб, икки марта берилади. Ундан кейин АТРАсиз 2 курс 7+3 билан консолидация ўтказилади. Кейин қўллаш давоси бошланади. Хамма беморларга нейрoleyкемия профилактикаси ўтказилади.

Қўллаш давоси: 5+2 (даунорубицин 45 мг/м²) ёки 5+2 (циклофосфан), ёки 5+2 (6МП) билан алмаштирилиб ўтказилади. Интервал 5-6 хафта. Даунорубицин дозаси жами 650 мг/м² гача қилиниб, кейин бошқалари билан алмаштирилади. Циклофосфан 800 мг биринчи кун, 6 МП 60 мг/м² 2 маҳал 1-5 кунлар. Цитопенияда юкорида кўрсатилгандек (дозани камайтириб) давом эттирилади.

Хамма беморларга даво давомида ЯМП етарли куйилади. Даво аллопуринол бериб бошланади. Лейкоцит 10x10⁹/лдан кўп бўлса АТРА синдромининг олдини олиш учун 4-8 мг дексаметазон қилинади. АТРАнинг кунлик дозасини (45 мг/м²ни) иккига бўлиб, овқатдан кейин қабул қилинади. Овқат ёгли бўлгани яхши. Гиперкоагуляцияда гепарин (15-20 минг ед.) қилинади. Тромбоцит сонини 40-50x10⁹/л да ушлаб туриш лозим. ЯМП ўрнига криопреципитат қилиниши ҳам мумкин. Лейкоцит 50x10⁹/лдан кўп бўлса, даво давомида цитарабиндан кейин плазмаферез ўтказиб (1 литргача), ўрнига ЯМП куйилиши ижобий натижа беради. Весаноид плазмаферездан кейин қилиниши керак. У ҳолда даунорубицинни юбориш 5-6-7 кунларига қолдирилади.

Индукцияда қон анализи ҳар кун қилингани маъқул, оралик хужайраларнинг кўплиги (миелоцит, метамиелоцит, таякчаэдроллар) ўсма хужайраларнинг етилиш тезлигининг белгиси ҳисобланади, ҳамда АТРА синдроми ривожланиш мумкинлигини кўрсатади. Баъзан суякда ва бошда қаттиқ огриклар бўлади. Бу ҳолатда ретиноид 25 мг/м² гача туширилади (45 ва 25 мг/м² натижалари бирхил). Тери ва шиллиқ парда қуришида крем, оғиз чайиш; кичишда – антигистамин, ҳатто 10-15 мг преднизолон берилади. АТРА синдромида дексаметазон қилинади. Температура бўлса инфекция ўчоғини кидириш керак. Баъзан ретиноид

синдромидан (РС) ҳам бўлади. РС бошида ҳам, даводан чиқиш пайтидаги лейкоцит тикланишидан ҳам бўлиши мумкин.

РС ривожланса (инфекциясиз температура, нафас, бўйрак, жигар етишмовчилиги, кон тупуриш, гипотензия) дексаметазон 20 мг/м^2 (10 мг дан 2 маҳал) 3 кун қабул қилиниб, РС камайиши борасида туширилади. Оғир РСда АТРА 2 мартагача камайитирилади. Беморда агранулоцитоздан чиқишда ЎПЛ хужайралари дифференцияси ҳисобига бластга ўхшаш хужайралар бериши мумкин. У одатда 7-10 кунда СКгида умуман йўқолади.

Индукциядаги тўлиқ ремиссиядан кейин икки курс (рубомидин 45 ёки 60 мг/м^2) консолидация ўтказилади. Интервал 28-35 кун. Ҳар курс бошланишидан олдин СКида қолдиқ касалликни билиш учун молекуляр текшириш ўтказилади.

Кўллаш давоси икки йил ичида 18 марта ўтказилади. Интервал 4-5 ҳафта. Қолган кўрсатмалар юқорида ёзилгандек қилинади.

55 ёшдан катта ва оғир йўлдош касаллиги бор 55 ёшгача ЎПЛ беморларни даволаш («АИДА» дастури)

Ёши ўтган беморларда касаллик кечишидаги прогноз ҳаммага маълум. Ўтказилган даво натижалари 60 ёшдан катта кишиларда ўлим юқорилиги (улар кўпроқ бошга кон қўйилиш ва инфекция асоратидан), рецидивнинг эса нисбатан кўплигини кўрсатди. Умуман олганда 7+3 АТРА билан ўтказилган давода қарияларда тўлиқ ремиссия (86%) ёшларга қараганда (94,5%) камлигини кўрсатди. Шунинг учун уларга қуйидаги даво дастури тавсия этилади:

Индукция: АТРА (45 мг/м^2) 30 кун, идарубицин 12 мг/м^2 АТРА олгандан кейин 2, 4, 6, 8 кунлари.

Консолидация. ► Идарубицин (1 курс) 5 мг бир марта кичик инфузияда 1-4 кунларни

► Митоксантрон (2 курс) – 10 мг/м^2 1-5 кунлари кичик инфузия, АТРА 45 мг/м^2 1-15 кунларни

АТРА 45 мг/м^2 ҳар кунни овқатдан кейин иккига бўлиб, 1-15 кунлар

► Идарубицин (3 курс) 12 мг/м^2 бир маҳал 1 кун

АТРА 45 мг/м^2 ҳар кунни иккига бўлиб, 1-15 кунлар.

Кўллаш давоси. 6 МП – 50 мг/м^2 бир маҳал консолидация тугагандан кейин 2 йил давомида

Метатрексат 15 мг/м^2 ҳафтада бир маҳал 2 йил давомида
АТРА 45 мг/м^2 овқатдан кейин ҳар уч ойнинг 1-15 кунлари.

Қўллаш терапияси консолидация тугагандан 30 кун ўтгач бошланади. Агар беморда рецидив бўлса АТРА интерферон билан ўтказилади.

ЎПЛ беморларида триоксид мышьякни қўллаш дастури

Мышьяк ЎПЛдаги химер оксидининг тизимли ҳосил бўлишини бузиб, касаллик кечишига таъсир кўрсатади. Энг яхши таъсир триоксид мышьяк ($0,08 \text{ мг/кг}$ кунига) ва АТРА (25 мг/кг кунига) даво комплексида бўлиши катта гуруҳларда исботланган. Охириги йиллар ичишга мўлжалланган мышьяк препаратни чиқиб, давонинг қулайлиги ошди ва эффективлиги маълум бўлди.

Дастур: 1. Монотерапия а) индукция – мышьяк $0,15 \text{ мг/кг}$ венага 2-3 соатда глюкозада тўлиқ ремиссиягача (5-6 ҳафта)

б) Қўллаш терапияси $0,101 \text{ мг/кг}$ венага 2-3 соат давомида глюкозада 1-14 кунлари, АТРА 45 мг/м^2 15-22 кунлари.

2. АТРА билан комбинацияда:

А) Индукция – мышьяк $0,08 \text{ мг/кг}$ глюкозада венага 2-3 соатда
- АТРА 25 мг/м^2 кечқурун тўлиқ ремиссиягача (5-6 ҳафта)

В) Қўллаш терапияси мышьяк $0,1 \text{ мг/кг}$ глюкозада венага 2-3 соатда 1-14 кунлари, АТРА 45 мг/м^2 15-22 кунлари.

Консолидация бирламчи ЎПЛда лейкоцит сони $10 \times 10^9/\text{л}$ билан бошланган беморларда ўтказилади (идарубинцин 12 мг/м^2 2, 4, 6, 8 кунлари).

Беморларни танлаш:

1. АТРА билан ПХТ ўтказилиши қийин (оғир аҳволда, оғир инфекция) бўлган бирламчи ЎПЛ беморлари

2. 3 курс индукция (30 кун АТРА билан) – 7+3 (даунорубинцин – 60 мг/м^2 да) билан молекуляр ремиссия олинмаган беморлар.

3. Тарқалган рецидиви бор (эрта, кечки рецидивлар, экстремедулляр алоҳида ва унинг тарқалган турларида) беморлар.

4. Эрта ва кечки молекуляр рецидивли беморлар.

Оғир геморрагик синдром, ўпка пневмонияси, нафас етишмовчилиги, оғир клиникали ЎБЕларда даво ўтказилса бўлади, ҳатто давога ҳуши йўқолмаган бош мияга кон қуйилиши бор беморлар ҳам олинishi мумкин.

Терапия тактикаси. Монотерапия 39 кундан 60 кунгача ўтказилади. 60 кундан кейин фойдаси бўлмаса тўхтатилади. Даво пайтида лейкоцитлар $20 \times 10^9/\text{л}$ дан ошса гидрооксимочевинна (70-100 мг/кг) лейкоцит пасайгунча берилади ва кейин тўхтатилади. Агар унда ҳам лейкоцит тушмаса – идарубицин $12 \text{ мг}/\text{м}^2$ 2, 4, 6, 8 кунлари берилади. Тромбоцит $30-50 \times 10^9/\text{л}$ дан камаймаслиги керак. Камқонлик ва инфекция давоси ҳамма ЎПЛдагидай ўтказилади. Инфекцияда макролидлар (эритромицин, кларитромицин, азитромицин ва б.) қилинганда QT чўзилиши сабабли эҳтиёт бўлиб ишлатилади.

АТРА синдромида (шиш хужайралари етилиши синдроми) дексаметазон ($10 \text{ мг}/\text{м}^2$) берилади.

Бирламчи СК пункцияси давонинг 28 кунда бласт 5%дан кўп бўлса пункция ҳар ҳафтада такрорланади. 60 кун ичида камаймаса, даво тўхтатилади. Тўлиқ ремиссия периферик қонда нейтрофиллар $1 \times 10^9/\text{л}$ дан ва тромбоцитлар $100 \times 10^9/\text{л}$ дан юқори, бласт 5% дан кам бўлса тасдиқланади. Тўлиқ ремиссия тасдиқлангандан кейин АТРА ва мышьяк индукцияси бошланади. Давомийлиги 28 кун. Ҳар курсдан кейин молекуляр ремиссияга текширилади. Агар борди-ю лейкоцит $10 \times 10^9/\text{л}$ дан кўп бўлса (имкони бўлса, бемор аҳволи кўтарса) консолидация ўтказилади, ундан кейин қўллаш терапияси қилинади.

Агар натижа бўлмаса, қўллаш терапияга 6 МП ва метатрексат (АИДА программасига ўхшаш) қўшилади.

Нейролейкемия профилактикаси (3 препарат) ҳамма беморларга (айниқса $10 \times 10^9/\text{л}$ дан кўпларга) ўтказилади. Пункция ҳар бир триоксид мышьяк терапиядан олдин ўтказилади. Комбинацияли даво ҳам шундай тартибда қилинади.

Ремиссия олинса (индукция, консолидациядан кейин) қўллаш терапияси (уч ҳафта) бир ойлик интервал билан 5 марта ўтказилади.

Молекуляр текшириш ҳар курсдан олдин ўтказилади.

Касаллик рецидиви тўлиқ ремиссиядан кейин бластлар ошиши 2 пункцияда ёки 2 жойдаги пункцияда тасдиқланса қўйилади. Унда давога:

1. Бир ҳафталик АТРАга 3 млн. ед дан ҳафтасига 3 маҳал интерферон қўшилади.

2. Атрациклин дозаси (суммаси) олиниб бўлганларга цитарабин $1 \text{ г}/\text{м}^2$ 1, 3, 5 кунлари қўшилади.

3. Кейин АІДА дастури бўйича бир йил АІДА цитостатик препаратлари қилинади.

4. Рецидивдан кейинги ремиссияда СКТ ҳал қилиниши керак.

Агар 1 ва 2-нчи ремиссиядан кейин рецидив бўлса, АТРАга интерферон (3 млн. ед) 1, 3, 5, 7 кунлари ва цитарабин 3 г/м^2 1, 3, 5 кунлари қўшилади.

Агар ПХТдан эффект бўлмаса бемор индивидуал олиб борилади. Уларга моноклонал антителалар (гемотузумаб, озогамицин) ҳам тавсия этилади. Бир йил ремиссияда турган беморлар ҳамма текширишидан кейин рўйхатдан олинади.

ЎПЛдаги рецидивни аниқлаш

ЎПЛда рецидив бўлиб туради ва у бир неча курс ўтказган беморларда кўпроқ бўлади. Камроқ курсда тўлиқ ремиссия олганларда нисбатан кам. Шунинг учун ҳар бир даврдан кейин ОТ-ПЦРда қолдиқ касаллик (аномал хужайралар) аниқланиши керак. Агар қолдиқ қолган бўлса, рецидивнинг 2-9 ой ичида манифестацияси кузатилади. Шу туфайли аномал ген бир марта аниқланса мавҳум, иккинчисида аниқланса рецидив дейилади. Ундан ташқари текшириш натижалари суяк кўмигининг бир жойида аномал хужайра бериб, иккинчи жойида бўлмаслигини кўрсатиши мумкин. Шунинг учун қолдиқ касалликка алоҳида дастур тавсия этилади.

Ремиссия ва рецидив тушунчаси:

1. Тўлиқ ремиссия - СКгида бласт 5% ва ундан кам, ҳамма кўрсаткичлар нисбати ўзгарилмаган, нейтрофиллар $1,5 \times 10^9$ /лдан кўп, тромбоцитлар 100×10^9 /лдан кўп, экстремедулляр ўчоқ йўқ. Бу кўрсаткичлар беморда бир ой ва ундан кўп сақланади.

2. Рецидив – СКгида бласт 5%дан кўп. Агар суяк кўмигида бласт 10%дан кўп бўлмаса-ю, гемограмма нормал бўлса, пунктат 7-10 кундан кейин такрорланади. Агар СКгида 5%дан бласт кўп бўлса, 12 ойгача бўлганларга эрта, ундан кейин бўлганларга кечки рецидив қўйилади.

Молекуляр тушунча:

1. Минимал қолдиқ касаллик – рангли микроскопда (ОТ-ПЦР) бласт 5%дан кўп эмас, нормал периферик қон ва беморда экстремедулляр ўчоқ йўқлигида аниқланади. Бу ҳолатда ОТ-ПЦРда молекуляр маркер (PML/RARa) аниқланмаса молекуляр ремиссия дейилади.

2. Молекуляр рецидив – тўлиқ клиник-гематологик ремиссия беморларида фақат СКгида икки марта 2-4 ҳафта ораллигида химер ген аниқланса молекуляр рецидив дейилади.

3. Эрта молекуляр рецидив – химер ген тўлиқ ремиссиянинг биринчи йилида аниқланса қўйилади.

4. Кечки молекуляр рецидив – унинг иккинчи йилида (12- 24 ойлигида) аниқланса қўйилади.

5. Ўта кеч молекуляр рецидив – 24 ойдан кейин аниқланганда қўйилади.

6. Искотланган молекуляр рецидив – икки марта 2-4 ҳафта ораллигида химер ген аниқланганда, ёки 2 жойдан олинган (тўш суяги, тос суяги), ёки ПЦР билан FISHда аниқланса айтилади.

Қолдиқ касалликни аниқлаш учун СК олинishi:

- Кейинги курсни ўтказишдан олдин гемограмманинг тўлиқ нормаллашуви.

- СК ЭДТА ёки цитратда олинади (1 мл ва 2 мл СК) ва СК тўлиқ аралаштирилади.

- Референс лабораторияга СК олингандан кейин 12 соатда етказилади.

- Сақлаш температураси $+4^{\circ}\text{C}$ (музлаши керак эмас).

- СК жума-якшанбадан ташқари, қолган душанба-пайшанба кунлари текширишга олинади, жума-якшанба кунлари олинмайди

Ундан ташқари клиник-гематологик ремиссияни тасдиқлайдиган ҳамма текширишлар ўтказилади.

ЎПДА эрта ва кечки рецидивни даволаш

Рецидивни даволаш режасини тузиш ўтказилган давога боғлиқ.

1. Агар дастур 7+3 АТРАда даунорубицин билан олиб борилган бўлса идарубицинга (12 мг/м^2) алмаштирилади ва ҳар циклда қолдиқ маркер аниқланади. Унинг йўқлиги қўллаш терапиясини ўтказишга асос бўлади. Агар 2 курсда қолдиқ маркер йўқолмаса, триоксид мышьякга ўтказилади.

2. Агар қўллаш терапиясида рецидив қайд этилса, 2 курс 7+3 (идарубицин) ўтказилиб, курсдан кейин химер ген аниқланади. Агар унга имкон бўлмаса, қўллаш терапияси АТРА билан, ёки қўшимча 5 кунлик АТРА курси қўшиб ўтказилади. Даводан кейин маркер йўқолмаса, АТРАли триоксид мышьякга ўтказилади.

АИДА дастурида эрта молекуляр рецидив бўлса, 2 курс 7+3 АТРА идарубицин билан ўтказилади. Ремиссия бўлса қўллаш терапияси ўтказилади. Ҳамма беморларда рецидивдан кейин тўлиқ

ремиссия олинса, аллоген ва аутологик СКТ масаласи ҳал қилинади.

Агар кечки рецидив 5+2 6 МП фонида бўлса, қўллаш давоси доимий 6 МП ва ҳафтада 1 кунлик метатрексат давосига, ҳамда 3 ойда 15 кунлик АТРА ўтказилишига сабаб бўлади. Давони ўтказишдан олдин АТРА+интерферон курси ўтказилади. Бир ойдан кейин маркер аниқланади.

Агар АИДА дастурини қўллашда рецидив бўлса 5+Мга ўзгартириш керак. Ундан олдин АТРА+интерферон ўтказилиши керак. Бир ойдан кейин натижаси аниқланади.

Триоксид мышьяк+АТРА эрта ва кеч рецидивда цитостатиклар қўллаш имконияти бўлмаса ўтказилади. Даво бир йил мобайнида қайта ремиссия олган кундан бошлаб ўтказилади. Интервал 4 ҳафта. Даво химер ген аниқланмаса давом эттирилади.

- Мышьяк+АТРА курси:

Индукция – мышьяк 0,08 мг/кг венага глюкозада 2-3 соат давомида эрталаб, АТРА 45 мг/м² кечга тўлиқ ремиссия олгунча (максимум 5-6 ҳафта).

Қўллаш – мышьяк 0,1 мг/кг венага глюкозада 2-3 соатда 1-14 кунлари, АТРА 45 мг/м² 15-22 кунлари.

- “ИНФ+АТРА”

- Интерферон альфа 3.000 ЕД тери остига 1, 3, 5 кунлар
- Весанонд (АТРА) 45 мг/м² 1-5 кунлар ичишга

ЎМЛнинг бирламчи резистентли ва рецидивини даволаш

Резистентли ЎМЛда. 1. Бирламчи резистентликда (7+3 даводан кейин) консолидацияда НАМ ва 2 курс катта дозали цитарабин ўтказилади.

2. НАМдан кейинги эрта рецидивда FLAG-IDA тавсия қилинади. Бу циклда бластларнинг цитарабинга сезгирлигини ошириш учун флударабин қилинади. Кейин индукцияга ўхшаш даво ва 2 йиллик қўллаш давоси ўтказилади.

3. Ёш беморларда ремиссия бўлмаса HiDAC ва қўллаш терапияси берилади.

4. Катталардаги эрта рецидивда (40 ёшдан катта) 10 мг/м² дан цитарабин 2 маҳал 28 кун. 35 кунлик интервал билан ўтказилади. Қўллаш терапияси тўлиқ ремиссиядан кейин 2 ҳафтalik даво 35 кунлик интервал билан қилинади.

5. Стандарт даводан кейинги эрта рецидивда 7+3 га идарубицин 12 мг/м² кўшилади – 3 курсдан кейин кўллаш терапиясига ўтказилади.

6. Беморлардаги юқори цитарабинсиз давода резистентли ёки эрта рецидив бўлса, НАМ (1 курс) индукция + 1 курс (консолидация) ўтказилиб, кўллаш терапияси қилинади (5+2 курси 6 МП билан).

7. М6 беморларда (эритробластозда) кичик дозали цитарабин қилинади.

ЎМЛ рецидивда: 1. НАМ–Цитарабин 3 г/м² венага 3 соатда 2 маҳал 1-3 кунлари

Митоксантрон 12 мг/м² венага 10 минут давомида бир маҳал 3-5 кунлари

60 ёш ва ундан катталарга цитарабин 1 г/м² гача камайтирилади.

2. Цитарабин ва бир марталик митаксантрон ёки идарубицин билан (НА+High Single Ida/Mito):

- Цитарабин 3 г/м² венага 3 соатда бир маҳал 1-5 кунлари

- Митоксантрон 12 мг/м² венага 5-кунли цитарабин куйилгандан 3 соат ўтгач (цитопенияда Г-КСФ 150 мкг/м²дан нейтрофиллар 0,5x10⁹/л бўлгунча қилинади). Митоксантронни идарубицинга (12 мг/м²) алмаштирилиши мумкин. 60 ёш ва ундан катталарда цитарабин 1 г/м²гача камайтирилади.

3. FLAG-IDA (ЎМЛ) – Хельцер

- Флударабин 25 мг/м² 1-5 кунлари инфузия 30 минут

- Цитарабин 2 г/м² флударабиндан 4 соатдан кейин 4 соат мобайнида 1-5 кунлари қабул қилинади.

- Г-КСФ 5 мкг/м² тери остига 7-нчи кундан цитопения тугагунча

- Идарубицин 10 мг/м² инфузияда 15 минут давомида 1,3 кунлари

FLAG-IDA (ЎМЛ) – г. Хейл

- Г-КСФ 0 кундан цитопения тугагунча

- Флударабин 30 мг/м² инфузияда 30 минут давомида 1-4 кунлари

- Цитозин-арабинозид 1000 мг/м² 4 соатлик инфузияда флударабиндан кейин 1-4 кунлари

- Идарубицин 8 мг/м² венага 1, 3 кунлари бир маҳал 4.7+3 (Ida)

- Цитарабин 100 мг/м² 2 маҳал 10 минут 1-7 кунлари

- Идарубишнн 12 мг/м² венага 1-3 кунлари, 10 минут давомнда цитарабин қилингандан 3 соат ўтгач.

60 ёш ва ундан катталарга идарубишнн 8 мг/м² қилинади.

Касаллик қолдиғини ўрганиши ва уларга тавсиялар

- Ҳамма ўМЛ ПЦРда анализ қилиниши тавсия этилади, чунки транслокациянинг камлиги бошқа усулларда билинмайди.

- Энг сезгир усул dual-FISH ҳисобланади.

- Аниқланган маркер молекуляр вариантларнинг АТРА ва мышьякга сезгирлигини аниқлаб беради.

- Ҳамма транскриптлар (ўзгарилган генлар) қолдик касалликни аниқлашга ёрдам беради.

- Касаллик қолдиғини аниқлаш ўМЛ давосини орта ўзгарттириб, натижани яхшилашга ёрдам беради.

- ПЦР текшириш 10.000 хужайраларнинг ичида 1 аномал гени ҳам аниқлашга қодир.

- Касаллик қолдиғини аниқлаш кейинги даво интенсивлигини аниқлаб беради.

- Касаллик қолдиғини аниқлаш муддати касаллик бошланишига ва унинг хавфлилигига боғлиқ. Агар лейкоцит 10×10^9 /л дан кўп бўлса қолдик ҳар 2-3 ойда аниқлаб турилиши керак.

- Касаллик қолдиғини аниқлаш периферик қонга қараганда СКгида яхши аниқланади, ҳатто қайси суяк кўмигидан олинганлигига ҳам боғлиқ (тўшда кўпроқ, тосда камроқ) бўлади.

- Касаллик қолдиғини аниқлаш ПЦР ва FISH биргаликда қўлланилганда тўлиқ натижа беради. Агар унинг имкони бўлмаса ПЦРда 14-21 кун оралигида икки марта қайта текшириш аниқликни оширади.

- Касаллик қолдиғи иккинчи ремиссиядан кейин, СКТсидан олдин аниқланади.

- Беморнинг СКги пунктатида ҳам, аутологик ўХларда ҳам касаллик қолдиғи белгилари аниқланмаса, олинган натижа юқорилиги тасдиқланади.

- Агар борди-ю уларнинг бирида қолдик касаллик маркери аниқланган бўлса, прогнози аниқ бўлмайди.

- СКТсидан кейинги минимал касаллик қолдиғини аниқлаш қандай даво турини ўтказишга ёрдам беради. Бу ҳолатда 2-3 ойдан кейин (аутологик СКТсидан кейин) текширилиб, интерферон+АТРА 2 йилгача давом эттирилади.

ЎЛЛ даво дастурлари

Катталардаги ЎЛЛнинг даво дастурларидаги натижалар болалар ЎЛЛига нисбатан кам ижобийлиги сақланиб қолмоқда. 15-20 ёшли ўсмирларда тўлиқ ремиссия –70% бўлса, катталарда 40%гина бўлади. Шу туфайли 21 ёшдан катталарга алоҳида дастур ишлаб чиқилган. 21 ёшдан кичиклар эса болалар дастуридай даволанади.

Ҳамма катта ёшдаги беморларда даво дастури стандарт терапияда олиб борилади. Стандарт хавфли гуруҳга бир хил индукция ва консолидация давоси ўтказилади. Фақат юқори хавфли гуруҳга қўллаш терапияси юқори дозада берилади. Қўйида стандарт даво дастури тўлиқ келтирилади. Беморларга диагноз қўйилгандан кейин индукциягача 7 кунлик предфаза (преднизолон билан) ўтказилади. Предфазадан олдин ёки унинг биринчи кунни люмбал пункция қилинади ва 3 препарат юборилади. Предфаза даврида: иммунофенотип, цитогенетик ва молекуляр текшириш ўтказилади. Ph мусбат бўлса Гливек билан ўтказиладиган даво дастурига киритилади.

Предфазада беморларга 1-7 кунлари преднизолон 60 мг/м^2 дан ичишга берилади. 7-нчи кунни СК пункцияси қилинади.

Индукция: I фаза (4 ҳафта)

8-28 кунлар преднизолон 60 мг/м^2 (агар предфазадан кейин бласт 25% ва ундан кўп сақланса преднизолон ўрнига кунига дексаметазон 10 мг/м^2 дан берилади)

29-35 кунлар преднизолон (дексаметазон) камайтирилади.

8, 15, 22, 29 кунлари рубомицин 45 мг/м^2 ва винкрестин 2мгдан венага қилинади.

22-35 кунлари Л-аспарагиназа 6 минг ед/ м^2 венага юборилади (агар ўткир токсик гепатит ва нефрит ривожланса Л-аспарагиназа реиндукцияга ўтказилади. Ўткир токсик панкреатитда Л-аспарагиназа қилинмайди).

0, 7, 14, 21, 28, 35 кунлари люмбал пункция қилиниб, 3 препарат (метатрексат 15 мг, цитарабин 40 мг, дексаметазон 4 мг) юборилади.

36-кунни СК пункцияси қилиниб, морфологик текширишда (имкон бўлса молекуляр) давога баҳо берилади.

Индукция: II фаза (4 ҳафта)

38-41, 45-48, 52-55, 59-62 кунлари цитарабин 75 мг/м^2 1 маҳал кунига

36, 50, 64 кунлари циклофосфан 650 мг/м^2 венага қилинади.

36-64 кунлари – 6 МП 60 мг/м^2 ҳар кун ичишга берилади.

Индукция ва консолидация орасидаги интервал максимум 35 кун (5 ҳафта).

Консолидациядан олдин СК пункцияси ўтказилиб, давога цитологик ва молекуляр баҳо берилади.

Консолидация:

R – рубомицин 45 мг/м^2 ҳар кун венага 1-3 кунлари

A – арабинозид цитозин – 100 мг/м^2 кунига 2 маҳал венага 1-7

кунлар

C – циклофосфан 400 мг/м^2 кунига 1 маҳал венага 1-7 кунлар

O – винкристин (онковин) 2 мг венага 1, 7 кунлари

P – преднизолон 60 мг/м^2 1-7 кунлари ичишга

Ёки

R – рубомицин 45 мг/м^2 ҳар кун венага 1-3 кунлари

A – арабинозид цитозин – 100 мг/м^2 кунига 2 маҳал венага 1-7

кунлар

C – циклофосфан 400 мг/м^2 кунига 1 маҳал венага 1-7 кунлар

O – винкристин (онковин) 2 мг венага 1, 7 кунлари

D – дексаметазон 10 мг/м^2 1-7 кунлари ичишга

Консолидациядан реиндукциягача интервал 4-5 ҳафта.

Реиндукция (6 ҳафта)

Люмбал пункция реиндукциядан 1-3 кун олдин қилинади.

1-28 кунлар дексаметазон 10 мг/м^2 ичишга берилади.

29-35 кунлар дексаметазон туширилади.

1,8,15,22 кунлар рубомицин 45 мг/м^2 ва винкристин 2 мг венага юборилади.

31-34, 38-41 кунлар цитарабин 75 мг/м^2 венага кунига 1 маҳал қилинади.

29, 43 кунлар циклофосфан 650 мг/м^2 венага юборилади.

29-43 кунлари 6 МП 60 мг/м^2 ҳар кун ичишга берилади.

Стандарт хавfli гуруҳда қўллаш терапияси

Реиндукциядан 3-4 ҳафта ўтгандан кейин бошланади ва 2 йил давом этади. СОАР ва СОМР (қуйида келтирилади) алмашиб ўтказилади. Ҳамма беморларга люмбал пункция 3 ойда бир маҳал қилинади. Агар беморларда икки қўллаш терапиясидан кейин лейкоцит $1 \times 10^9/\text{л}$ дан, тромбоцит $30 \times 10^9/\text{л}$ дан кам ва уларнинг

тикланиши 4 ҳафтадан кўпроқ бўлса, цитостатиклар дозаси 1/3 га камайтирилади. Қўллаш терапияси 2 йил давом этади.

Юқори хавфли гуруҳда қўллаш терапияси

Рейндукциядан 3-4 ҳафта ўтгандан кейин бошланади ва 2 йил давом этади. Юқори хавфли гуруҳга (агар преднизолонга сезгирлиги юқори бўлса – яъни предфазада 7 кундан кейин бластлар 25%дан кам бўлса) 5 кунлик RACOP- COAP – COMP алмаштирилиб ўтказилади. Агар юқори хавфли гуруҳ (преднизолонга бластларнинг сезгирлиги кам бўлса, яъни– 7 кун предфазадан кейин СКгида бластлар 25%дан кўп бўлса) - қўллаш терапияси RACOD- COAP – COMP билан алмаштириб амалга оширилади.

Антрациклинлар 650 мг/м^2 га етса тўхтатилади ва улар ўрнига антрациклин бўлмаган циклар қилинади.

Стандарт хавфли ва юқори хавфли ЎЛЛ беморларига ўтказиладиган қўллаш даво курслари келтирилади:

С – циклофосфан – 400 мг/м^2 венага 1 кун

О – винкристин (онковин) 2 мг венага 1 кун

А – арабинозид цитозин 60 мг/м^2 2 маҳал кунига 1-5 кунлар

Р – преднизолон 40 мг/м^2 ичишга 1-5 кунлар

Ёки

С – циклофосфан – 1000 мг/м^2 венага 1 кун

О – винкристин (онковин) 2 мг венага 1 кун

М – метатрексат $12,5 \text{ мг/м}^2$ венага 3, 4 кунлар

Р – преднизолон 100 мг/м^2 ичишга 1-5 кунлар

Ёки

Р – рубомицин 45 мг/м^2 ҳар кун венага 1-2 кунлар

А – арабинозид цитозин – 100 мг/м^2 кунига 2 маҳал венага 1-5 кунлар

С – циклофосфан 200 мг/м^2 кунига 1 маҳал венага 1-5 кунлар

О – винкристин (онковин) 2 мг венага 1 кун

Р – преднизолон 60 мг/м^2 1-5 кунлари ичишга

Ёки

Р – рубомицин 45 мг/м^2 ҳар кун венага 1-2 кунлари

А – арабинозид цитозин – 100 мг/м^2 кунига 2 маҳал венага 1-5 кунлар

С – циклофосфан 200 мг/м^2 кунига 1 маҳал венага 1-5 кунлар

О – винкристин (онковин) 2 мг венага 1 кун

Д – дексаметазон 10 мг/м^2 1-5 кунлари ичишга

Курслар 4-5 ҳафта интервал билан ўтказилади.

Ҳамма беморларга нейрорлейкемия профилактикаси ўтказилади. Лозим бўлса люмбал пунктат суюқлигини бактериал ва вирусологик текширишларга юборилади. Пунктатда цитоз бўлса, нейрорлейкемия диагнози қўйилади. Қўллаш терапиясидаги клиник-гематологик ремиссияда нейрорлейкемик белгилар пайдо бўлса, люмбал пункция қилинади ва суюқлик олиб текширилади. Агар инфекция топилса (бактерия, вирус ва ҳ.) даволанади ҳамда кузатилади. Беморларда инфекция топилмаса нейрорлейкемиядан даволанади.

Нейрорлейкемия давоси. Цитоз $15/3$ дан ошса нейрорлейкемия қўйилади ва 3 препарат билан даволанади. Ҳар 2-3 кун оралиғида пункция қилиниб, 3 препарат юборилади. 3 марта нормал натижадан кейин пункция ҳафтасига бир марта қилинади. Иккинчи фазада пункция ҳафтасига бир қилинади.

Агар 5 пункция натижасида цитоз сакланиб қолса, нур давоси ўтказилади. Агар даво давомида нейрорлейкемия ривожланса, пункция цитопенияда ҳам ўтказилади. Нейрорлейкемия диагнози қўйилса ҳамма цикларда дексаметазон берилади. Консолидация ва реиндукция олдидан 2 мартадан пункция қўллаш терапиясида эса ҳар 3 ойда қилинади.

ЎЛЛ беморларида предфаза ва даво тизимини ўтказиш тартиби. Предфазада преднизолон, суюқлик ва кўрсатмага қараб, лейкоцитаферез ҳамда плазмаферез билан олиб борилади. Беморларнинг вазни 100 кг дан ошса, даво дастуридаги цитостатиклар 10-20% қўшиб ҳисобланади. Гормонотерапияда тромботик асоратлар қўпаяди. Шунинг учун коагулограммани текшириб бориш керак. Лозим бўлса доимий гепарин (12 минг ед. суткада) юбориб турилади.

Предфазада цитопения бўлса (лейкоцит $1 \times 10^9/\text{л}$ дан кам) индукция бошланмайди. $2 \times 10^9/\text{л}$ дан кейин бошланади. Индукция бошлангандан кейин юқорида кўрсатилган цитопенияда даво тўхтатилмайди. Фақат инфекция асоратигина тўхтатишга асос бўлади. Цитопенияда даво тўхтатилиши лейкоцит $0,5 \times 10^9/\text{л}$ дан пастда бўлади. Лейкоцит $2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцит $50 \times 10^9/\text{л}$ дан ошса индукция тўхтаган жойидан бошланади.

Л-аспарагиназа юборилганда ПТИ – 70% дан кам, фибриноген 1 г/л дан кам бўлса даво тўхтатилади. Улар тиклангач даво бошланади. Шунинг учун даво СЗП билан олиб борилади. Даво беморда гепатит ва панкреатит ривожланса тўхтатилади. Л-аспарагиназа суткалик дозаси 4 марта бўлиниб, 4 соат давомида юборилади. Агар биринчи фазада ҳамма доза қабул қилинмаса, уни иккинчи фазада ёки реиндукцияда тугатилиши керак.

Қусишга қарши даво тизими юкорида ёзилгандай ўтказилади. Грибокга қарши даво фақат экилиб, унинг тури аниқлангандан кейин амалга оширилади. Деконтаминация лейкоцит 1×10^9 /л дан кам бўлса бошланади. Пневмоцист пневмонияда бисептол 960 мгдан ҳафтасига 3 маҳал берилади.

Биринчи фаза индукциядан кейин интервал лозим бўлсагина қилинади. Индукция ва консолидация орасидаги интервал максимум 35 кун (5 ҳафта).

Консолидацияда даво дастурига тўлиқ риоя қилинади. Консолидация ва реиндукция орасидаги интервал 4-5 ҳафта бўлади. Агар индукция, консолидация ва реиндукцияда талок катталаниши сақланиб қолса, спленэктомия тавсия этилади.

Реиндукцияда даво индукцияга ўхшаш бўлади.

Қўллаш давосида дори дозалари тўлиқ риоя қилиниши керак. Курс интервали стандарт хавфли гуруҳда 3-4 ҳафта, юкори хавфли гуруҳда 4-5 ҳафта. Қўллаш давоси реиндукция тугагандан кейин 2 йил ўтказилади. Демак даво бошлангандан, умумий даво давомийлиги 2,5 йил.

Ph мусбат ЎЛЛ беморларни Гливек қўллаб даволаш

Цитогенетик текширишда ЎЛЛда транскрипция (9;22) (филодельфия хромосомаси) топиллиши прогнознинг ёмонлигини кўрсатади. Бу транскрипция катта кишиларда, айниқса карияларда кўпаяди. Катта кишиларда Ph мусбат ЎЛЛда Гливек қўллаш натижани яхшилайти деган хулосалар бор. Бу ҳолат Гливек қўллаш аномал гени йўқотишга хизмат қилади. Давони ўтказишда Гливек индукция ва консолидацияларда қўлланилади.

Ph мусбатли ЎЛЛ беморларда Гливек қўллаб даволаш давосига 15 ёшдан катта t(9;22) транскрипцияси бор яъни химер ген BCR-ABL ли беморлар олинади. Бу лейкозга CD10, CD34, CD13, CD38 антигенлари бўлишлиги хос.

Терапия стандарт давода кўрсатилганидек предфазадан бошланади.

Индукцияда 8-36 кунлари 400 мг Гливек бир маҳалдан қабул қилинади. Қолгани стандарт дастурга ўхшаш ўтказилади. Интервал индукциядан кейин 2-3 ҳафта бўлади.

Консолидацияда биринчи кундан Гливек 400 мг дан (молекуляр жавоби яхши бўлмаса Гливек 600 мгдан) берилади. Биринчи кун 1,5 г/м² метатрексат 24 соатли инфузияда юборилади (лейковорин метатрексат қилингандан 18 соат ўтгандан кейин биринчи марта 30 мг/м² юборилади, кейингилари 15 мг/м² дан 24, 30, 36 соат ўтгандан кейин қилинади). Бу доза антидот сифатида метатрексатнинг қондаги стандарт дозасига мўлжалланган.

- Иккинчи кун цитарабин 2 мг/м² дан 2 маҳал қилинади.

- 1-3 кунлари дексаметазон 30 мг/м² венага бир маҳалдан юборилади.

Люмбал пункция курсгача 1-3 кунлари қилинади.

Ҳар курсдан кейин СК пункцияси ва молекуляр анализ ўтказилади, натижаси баҳоланади.

1-2 консолидациядан кейин сиблинг бўлса, 60 ёшдан кичикларга СКТси ўтказилади. Сиблинг бўлмаса, химер гени бўлганларда ауто СКТ ўтказилади.

Реиндукция (4 ҳафта). Биринчи кундан Гливек 400 мгдан кунига бир маҳал доимо (молекуляр анализга қараб 600 мг гача оширилади) берилади.

1-21 кунлар дексаметазон 10 мг/м² нчишга берилади.

21-28 кунлар дексаметазон тўхтатилади.

1, 8,15 кунлар рубомицин 45 мг/м², винкристин 2 мг юборилади.

22-28 кунлар Л-аспарагиназа 10 минг ед/м² венага қилинади.

Люмбал пункция 1-3 кунлари реиндукциягача ўтказилади.

СК пункциясидан молекуляр анализ қилинади.

СКТ си имкони бўлмаса реиндукция тугагандан 3-4 ҳафта ўтгач, қўллаш терапияси бошланади ва 2 йил давом этади.

Қўллаш терапияси алмашиб қилинадиган СОАР-ИНФ+АТРА-СОМР курслари 3 ҳафталик интервалда ўтказилади.

С – циклофосфан – 400 мг/м² венага 1 кун

О – винкристин (онковин) 2 мг венага 1 кун

А – арабинозид цитозин 60 мг/м² 2 маҳал кунига 1-5 кунлар

Р – преднизолон 40 мг/м² нчишга 1-5 кунлар

Ёки

С – циклофосфан – 1000 мг/м² венага 1 кунни
О – винкристин (онковин) 2 мг венага 1 кунни
М – метатрексат 12,5 мг/м² венага 3, 4 кунлар
Р – преднизолон 100 мг/м² ичишга 1-5 кунлар
ИНФ – Интерферон 3 млн. 1 маҳал кунига 1, 3, 5 кунлари
АТРА – 45 мг/м² 1-5 кунлари

Гливек 400 мгдан ремиссияга чиққандан кейин 2 йилгача берилади. Рецидивда 600-800 мг берилади. Люмбал пункция ҳар 3 ойда бир маҳал ўтказилади.

Нейролейкемия профилактикаси ва давоси ўтказилади (юкорида ёзилган).

Терапия тактикасининг (предфаза, индукция, консолидация, реиндукция ва қўллаш терапияси) ўтказилиш тартиби стандарт даво дастурида ёзилгандай амалга оширилади.

СД20 мусбатли ЎЛЛларни моноклонал антитела қўллаб даволаш

Болалардаги 80-90% ремиссия ва 5 йиллик яшаш, катталарда 30%ни ташкил қилади, холос. Шунинг учун охириги пайтда генотипга асосланган даво ўзгартирилди. В етилган ҳужайрали ЎЛЛда клон ҳужайрасини антителолар билан блоклаш давосини қўллаш катталарда 30%дан 60-70%гача ижобий натижа олинишини кўрсатди. Ph мусбат ЎЛЛнинг Гливекда ремиссия 30%дан 90%гача етиши бунга туртки бўлди. Шу сабабли амалиётда моноклонал антитела анти-СД20 билан даволаш дастури пайдо бўлди. СД20 антигени common ва пре В ЎЛЛда 40-50%, етук В-ЎЛЛда 80-90% бўлганлиги даво эффекинни оширди. Мабтера (препарат таснифи юкорида келтирилган) билан даволаш фақат маълум бир хил антигенли ҳужайраларни йўкотади. Ундан ташқари цитостатикларни бирга қўллаш синергизмни рўйибга чиқариб, эффекинни кучайтиради. Бу даво дастурига фақат СД20+ беморлар олинади.

Common ва пре В ЎЛЛдаги индукция:

1. **Предфаза** преднизолон 60 мг/м² билан 1-7 кунлари ўтказилади. Шу кунларда диагноз, шунингдек СДни аниқлаш ўтказилади. Агар СД20+ бўлса 7-кунни Мабтера 375 мг/м² 12 соатли инфузияда қилинади.

2. **Индукция 1 фазасининг** (4 ҳафталик 8-35 кунлари давосида) 21-кунни Мабтера 375 мг/м² 12 соатли инфузияда юборилади.

8-28 кунлари преднизолон (агар бласт 25% ва ундан кам бўлса, бласт 25%дан кўпда дексаметазон 10 мг/м²) берилади.

29-35 кунлари преднизолон (дексаметазон) камайитириб тўхтатилади.

8,15,22,29 кунлари рубомицин 45 мг/м², винкристин 2 мг юборилади.

29-35 кунлар Л-аспарагиназа 10 минг ед./м² венага қилинади.

0, 7, 14, 21, 28, 35 кунлар лямбал пункция (3 препарат) қилинади.

Давонинг 36 куни СК пункцияси ўтказилади.

Индукциянинг 2 фазаси (4 ҳафта)

38-41, 45-48, 52-55, 59-62 кунлари цитараблин 100 мг/м² кунига 1 маҳал юборилади.

36, 50, 64 кунлари циклофосфан 650 мг/м² венага бир маҳалдан қабул қилинади.

36-64 кунлари 6 МП 60 мг/м² ичишга ҳар куни берилади.

Индукция ва консолидация интервали 2-3 ҳафта

Консолидация (1 курс):

Курсдан олдин, 0 куни Мабтера 375 мг/м² 12 соатли инфузияда юборилади.

Р – рубомицин 45 мг/м² ҳар куни венага 1-3 кунлари берилади.

А – арабинозид цитозин – 100 мг/м² кунига 2 маҳал венага 1-7 кунлар қилинади.

С – циклофосфан 400 мг/м² кунига 1 маҳал венага 1-7 кунлар юборилади.

О – винкристин (онковин) 1 мг венага 1, 7 кунлари қилинади.

Р – преднизолон 60мг/м² 1-7 кунлари ичишга берилади.

Ёки

Р – рубомицин 45 мг/м² ҳар куни венага 1-3 кунлари

А – арабинозид цитозин – 100 мг/м² кунига 2 маҳал венага 1-7 кунлар

С – циклофосфан 400 мг/м² кунига 1 маҳал венага 1-7 кунлар

О – винкристин (онковин) 1 мг венага 1, 7 кунлари

Д – дексаметазон 10мг/м² 1-7 кунлари ичишга

Консолидация ва реиндукция интервали 4-5 ҳафта.

Реиндукция (6 ҳафта)

Реиндукциядан олдин (1-3 кун олдин) стернал пункция ўтказилади.

О куни Мабтера 375 мг/м² 12 соатлик инфузия

1-28 кунлари дексаметазон 10 мг/м²

29-35 кунлар дексаметазонни камайтириб тўхтатилади.

1, 8, 15, 22 кунлар рубомицин 45 мг/м², винкристин 2 мг венага юборилади.

22-29 кунлар Л-аспарагиназа 10 минг ед./м² венага,

31-34, 38-41 кунлар цитарабин 100 мг/м² кунига 1 маҳал венага,

29, 43 кунлар циклофосфан 650 мг/м² венага қабул қилинади.

29-43 кунлари 6 МП 60 мг/м² ҳар куни ичишга берилади.

Қўллаш терапияси. Реиндукциядан 3-4 ҳафта ўтгандан кейин бошланади. Давомийлиги 2 йил.

Предфаза даврида лейкомик хужайраларнинг сезгирлиги кучли бўлса (бластлар 25% дан кам) – RACOP-COAP-COMP алмаштирилиб ўтказилади. Агар сезгирлиги кам бўлса (бластлар 25%дан кўп бўлса) қўллаш терапиясида RACOPдаги преднизолон ўрнига дексаметазон қилиниб, RACOD ўтказилади.

Қуйида цикллар келтирилади:

С – циклофосфан – 400 мг/м² венага 1 кун

О – винкристин (онковин) 2 мг венага 1 кун

А – арабинозид цитозин 60 мг/м² 2 маҳал кунига 1-5 кунлар

Р – преднизолон 40 мг/м² ичишга 1-5 кунлар

Ёки

С – циклофосфан – 1000 мг/м² венага 1 кун

О – винкристин (онковин) 2 мг венага 1 кун

М – метатрексат 12,5 мг/м² венага 3, 4 кунлар

Р – преднизолон 100 мг/м² ичишга 1-5 кунлар

Р – рубомицин 45 мг/м² ҳар куни венага 1-2 кунлари

А – арабинозид цитозин – 100 мг/м² кунига 2 маҳал венага 1-5 кунлар

С – циклофосфан 200 мг/м² кунига 1 маҳал венага 1-5 кунлар

О – винкристин (онковин) 1 мг венага 1 кун

Р – преднизолон 60 мг/м² 1-5 кунлари ичишга

Ёки

Р – рубомицин 45 мг/м² ҳар куни венага 1-2 кунлари

А – арабинозид цитозин – 100 мг/м² кунига 2 маҳал венага 1-5 кунлар

С – циклофосфан 200 мг/м² кунига 1 маҳал венага 1-5 кунлар

О – винкристин (онковин) 1 мг венага 1 кун

Д – дексаметазон 10 мг/м² 1-5 кунлари ичишга

Люмбал пункция 3 ойда 1 марта қилинади.

Курс орасидаги интерваллар 4-5 ҳафта бўлади.

Рубомицин умумий дозаси 650 мг/м^2 дан кейин даво курслари антрациклинсиз ўтказилади. Даво давомида қолдиқ касаллик $0,13\%$ дан кўп топилса, қўллаш терапиясига 4 марта Мабтера (375 мг/м^2) қўшилади.

Етилган В-ЎЛЛ давоси (болалар давоси асосида яратилган).

Предфаза 1 ҳафта циклофосфан 200 мг/м^2 1 соатда венага 1-5 кунлари;

Преднизолон 60 мг/м^2 ичишга 1-5 кунлари

А блок (2, 8, 14 ҳафтalar)

О кунни Мабтера 375 мг/м^2 12 соатли инфузия

Винкристин 2 мг 1-кунни

Метатрексат $1,5 \text{ г/м}^2$ венага 24 соатли инфузия (18 соатдан кейин лейковорин 30 мг/м^2 , кейин 15 мг/м^2 дан 24, 30, 36 соатдан кейин). Бу метатрексатнинг кондаги стандарт дозасига қараб мўлжаллаб олинган.

Циклофосфан 600 мг/м^2 1 соатда венага 1-5 кунлар

Этопозид 120 мг/м^2 1 соатда венага 4, 5 кунлари

Цитарабин 150 мг/м^2 дан 2 маҳал 1 соатда 4, 5 кунлари

Дексаметазон 10 мг/м^2 ичишга 1-5 кунлар

Люмбал пункция 1, 5 кунлар (3 препарат).

В блок (5, 11, 17 ҳафтalar). Мабтера ҳар блокдан олдин юборилади.

О кунни Мабтера 375 мг/м^2 12 соатли инфузияда юборилади.

Винкристин 2 мг венага 1-кунни.

Метатрексат $1,5 \text{ г/м}^2$ венага 24 соатли инфузия (лейковорин юкоридагидек қилинади) юборилади.

Циклофосфан 200 мг/м^2 венага 1 соатда 1-5 кунлар

Доксорубин 25 мг/м^2 венага 4, 5 кунлар

Дексаметазон 10 мг/м^2 ичишга 1-5 кунлар

Люмбал пункция 1 ва 5 кунлари (3 препарат билан) қилинади.

Даво А-В-А тартибида ўтказилади. Даво тугагандан кейин тўхтатилади (Умумий даво давомийлиги 18 ҳафта). Агар у давода ремиссия бўлмаса С блок ўтказилади. Ўтказилган даво эфектини баҳолаб 2 марта қилинади. Шунда ремиссия бўлса С блоки яна 2-4 марта қайтарилади. Бу беморлар СКТ сига номзод бўлади.

С блок. Винбластин 10 мг венага 1 кун

Цитарабин 2 г/м^2 3 соатли инфузия x 2 маҳал 1-2 кунлар
Тенипозид 150 мг/м^2 3, 4, 5 кунлар (ёки этопозид 200 мг/м^2)
Дексаметазон 10 мг/м^2 1-5 кунлар

Нейролейкемия профилактикаси ва давоси юқорида ёзилгандек ўтказилади. Профилактика давоси ҳар реиндукция ва консолидация олдидан, кейин ҳар 3 ойда қилинади.

Мабтерада асоратлар бўлса (гипотензия, брадикардия, озноб) инфузия тўхтатилиб, преднизолон 60 мг берилади. Ундан кейин инфузия 2 марта секинлаштириб юборилади. Л-аспарагиназа мониторинг билан (юқорида ёзилгандек) қилинади. Метатрексат узок инфузия билан юборилади. Биринчи 1/5 қисми 10 минутда, қолгани 23 соату 50 минутда. Қолган терапия тартиби юқоридагидек ўтказилади.

Ўз Р ССВ гематология ва қон қуйиш институти ходимлари томонидан қон касалликларининг диагностикаси ва даволаш стандарти ишлаб чиқилган ва ССВ томонидан тасдиқланган. Шу туфайли юқорида келтирилмаган ва стандарт даво дастурига киритилган ЎЛЛларнинг икки стандарт даволаш усули қуйида келтирилади.

04/89 BMFT дастури; D.Hoelzer Хафли стандарт гуруҳда ўтказилади (common ЎЛЛ учун, лейкоцит сони $30 \times 10^9/\text{л}$ дан кам бўлса)

Индукция, I фаза (терапиянинг 1-4 ҳафталари)

1-кун 15 мг метатрексат интратекал юборилади.

Даунорубидин – 45 мг/м^2 венага 1, 8, 15, 22 кунлари

Винкристин – 2 мгдан 1,8,15,22 кунлари.

Преднизолон – 60 мг/м^2 дан ичишга 1-28 кунлари, 5-ҳафта камайтирилади.

Л-аспарагиназа – 5000 Ед/ м^2 дан венага, 15-28 кунлари.

Интратекал: метатрексат – 15 мг; цитарабин – 40 мг;
дексаметазон – 4 мг; 1, 8, 15, 22 кунлари.

Биринчи ва иккинчи фаза индукция оралиғида танаффус йўқ.

Индукция, II фаза (терапиянинг 5-8 ҳафталари)

Циклофосфан – 1000 мг/м^2 венага, 1,15,28 кунлари

Цитарабин – 75 мг/м^2 венага, 3-6, 10-13, 17-20, 24-27 кунлари

6-Меркаптопурин – 60 мг/м^2 ичишга 1-28 кунлари

Интратекал: метатрексат – 15 мг; цитарабин – 40 мг;
дексаметазон – 4 мг; 1, 8, 15, 22 кунлари.

Эрта консолидация (13 ва 17 ҳафталар)

Кўрсатилган ҳафталар биринчи кунда интратекал: метатрексат – 15 мг; цитарабин – 40 мг; дексаметазон – 4 мг юборилади.

Цитарабин 75 мг/м² венага, кўрсатилган ҳафталарнинг 1-5 кунлари

Вепезид (этопозид) – 120 мг/м² кўрсатилган ҳафталарнинг 1-5 кунлари.

Интратекал: метатрексат – 15 мг; цитарабин – 40 мг; дексаметазон – 4 мг биринчи кунни.

Рейндукция (21-24 ҳафталар) 1-фаза (1-28 кунлар)

Интратекал: метатрексат – 15 мг; цитарабин – 40 мг; дексаметазон – 4 мг; 1-нчи ва 28-нчи кунлари

Даунорубин – 25 мг/м² венага 1, 8, 15, 22 кунлари

Винкристин – 1,5 мгдан 1,8,15,22 кунлари.

Преднизолон – 60 мг/м² дан ичишга 1-28 кунлари, 5-ҳафта камайтирилади.

Рейндукция (25-26 ҳафталар) 2-фаза (29-43 кунлар)

Циклофосфан – 1000 мг/м² венага, 29-нчи кунни

Цитарабин 75 мг/м² венага, 31-34, 38-41 кунлари

6-меркаптопурин – 60 мг/м² ичишга, 29-43 кунлари.

Интратекал: метатрексат – 15 мг; цитарабин – 40 мг; дексаметазон – 4 мг 29 кунни.

Рейндукция охириги консолидация курсидан 3-4 ҳафта ўтгандан кейин бошланади.

Кечки консолидация (31 ва 35 ҳафталар)

Цитарабин 75 мг/м² венага, кўрсатилган ҳафталарнинг 1-5 кунлари

Вепезид (этопозид) – 120 мг/м² венага, кўрсатилган ҳафталарнинг 1-5 кунлари.

Охириги консолидация тугагандан 3-4 ҳафта ўтгандан кейин бошланади.

Узоқ муддатли қўллаш терапияси (диагноз қўйилган кундан 142 ҳафтасигача)

6-Меркаптопурин – 60 мг/м² ичишга ҳар кунни

Метатрексат – 20 мг/м² ичишга ёки венага ҳафтасига бир маҳал.

Интратекал: метатрексат – 15 мг; цитарабин – 40 мг; дексаметазон – 4 мг; икки ойда бир маҳал, ҳаммаси бўлиб 12 марта.

ЎЛЛ-2005 (ГНЦ РАМН) даво дастури. Юқори хавфли гуруҳ
беморларида ўтказилади

Индукция:

Предфаза

Преднизолон 60 мг/м^2 1-7 кунлари (предфаза ўтказиш кунлари асосий диагностик текшириш усуллари – иммунофенотик, цитогенетик ва молекуляр анализлари ўтказилади; агар бемор текширилишида CD20 антигени топилса, беморга тегишли даво дастури тавсия этилади)

Индукция, биринчи фазаси (4 ҳафта)

8-21 кунлар преднизолон 60 мг/м^2 ичишга (агар предфазадан кейин бласт ҳужайралар 25% ва ундан ортиқ сақланган бўлса дексаметазон – 10 мг/м^2 берилади)

22 – 29 кунлар преднизолон (ёки дексаметазон) туширилиб, тўхтатилади

8,15,22,29 кунлар рубомицин 45 мг/м^2 венага

1,8,15,22 кунлар винкрестин 2 мг венага

22 – 36 кунлар Л-аспарагиназа 6.000 ед/м^2 венага ёки мушакга

0,5,12,19, 26 кунлар Интратекал (метотрексат 15 мг, цитарабин 30 мг, дексаметазон 4 мг)

Суяк кўмиги назорат пункцияси давонинг 28 кунни қилинади (имкон бўлса молекуляр баҳолаш ва иммунофенотипик анализ ўтказилади).

Индукция, иккинчи фазаси (4 ҳафта)

32-35, 39-42, 46-49, 53-56 кунлар Цитарабин 75 мг/м^2 кунига 1 маҳал

37, 51 кунлар Циклофосфан 1000 мг/м^2 венага 1 маҳал

30-58 кунлар 6-Меркаптопурин 60 мг/м^2 ҳар кун ичишга

Индукция ва консолидация фазалари орасидаги танаффус 2-3 ҳафта

Консолидация – RASOP дастури (1 курс):

R рубомицин (даунорубин) 45 мг/м^2 1-3 кунлар

A арабинозида цитозин (Алексан, цитазар) 100 мг/м^2 кунига 2 маҳал 1-7 кунлар

C циклофосфан 400 мг/м^2 кунига 1 маҳал 1-7 кунлар

O винкрестин 1 мг в 1 ва 7 кунлар

P преднизолон 60 мг/м^2 1-7 кунлар

Реиндукция (6 ҳафта)

1-21 кунлар	дексаметазон 10 мг/м ² ичишга
22 – 29 день	дексаметазонни камайтириб, тўхтатилади
1,8,15,22 кунлар	рубомидин 45 мг/м ² ёки доксорубидин 25 мг/м ²
1,8,15,22 кунлар	винкристин 2 мг
32-35, 39-42 кунлар	Цитарабин 75 мг/м ² кунига 1 маҳал
30, 44 кунлар	Циклофосфан 1000 мг/м ² венага 1 маҳал
30-44 кунлар	6-Меркаптопурин 60 м/м ² ҳар кун ичишга

Люмбал пункция реиндукция курсигача ҳар 1-3 кунда қилинади.

Қўллаш терапияси

Қўллаш давоси реиндукция тугагандан кейин ўртача 3-4 ҳафта ўтгач бошланади ва ремиссия олинган натижадан сўнг 2 йилгача давом этади:

1) алшмаштирилиб ўтказиладиган дастур (RACOP - COAP - COMP) курслари 4-5 ҳафталик интервал билан ўтказилган.

R	рубомидин	45 мг/м ² 1-2 кунлар
A	арабинозида цитозин	100 мг/м ² кунига 2 маҳал 1-5 кунлар
C	циклофосфан	200 мг/м ² кунига 1 маҳал 1-5 кунлар
O	винкристин	1 мг кунига 1 маҳал
P	преднизолон	60 мг/м ² 1-5 кунлар
C	циклофосфан	400 мг/м ² венага кунига 1 маҳал
O	винкристин (онковин)	2 мг венага кунига 1 маҳал
A	арабинозида цитозин	60 мг/м ² кунига 2 маҳал ичишга ёки венага 1-5 кунлар
P	преднизолон	40 мг 1-5 кунлар
C	циклофосфан	1000 мг/м ² венага 1 кун
O	винкристин	2 мг венага 1 кун
M	метотрексат	12,5 мг/м ² венага 3,4 кунлар
P	преднизолон	100 мг/м ² 1-5 кунлар

Люмбал пункция - ҳар 3 ойда бир маҳал даво охиригача ўтказилади (рубомидин умумий дозаси 550 мг/м² ошса, препарат қилинмайди).

Резистентли ва рецидивли ЎЛЛларни даволаш

Резистентли ва рецидивли ЎЛЛларни даволаш муаммоси катта. Нисбатан яхши натижалар ЎЛЛнинг кечки рецидивда (ремиссиядан 1 йилдан сўнгги рецидивда) олинади. ЎЛЛ ўта кечкисида (ремиссиядан 2 йилдан кейин) натижа ёмон бўлади. Умуман резистентли ва рецидивли ЎЛЛлар давосини цитостатикларнинг ўта катта дозасида ёки янги цитостатиклар билан олиб борилади. Баъзан узок давом этадиган кичик дозали цитостатиклар ҳам натижа беради.

Резистентли ва рецидивли ЎЛЛлар давосидан олинган натижаларга қилинган хулоса:

1. Хужайраларда катта концентрацияли цитостатиклар ҳосил қилиш керак.
2. Янги цитостатиклар ишлатиш лозим.
3. Хужайраларга янги йўналишдаги таъсирларни яратиш керак.
4. Интенсив даводан кейин узок мнелосупрессия бермайдиган қўллаш терапиясини ўтказиш керак.

ЎЛЛнинг бирламчи резистентли формасини даволаш

30 ёшдан кичик беморларда тўлиқ ремиссия 85%гача бўлади. Бу Ph мусбат беморларда айниқса юқори. Агар Ph мусбат бўлмаса даво қўйидагича бўлади.

Резистентли ва эрта рецидивда. RACOP ва HiDexa. Бунда 54% тўлиқ ремиссия, 5 йил яшаш 20%. Агар ЎЛЛ 2 индукцияда ремиссия бермаса RACOP-IACOD олиб борилади. Ремиссиядаги қўллаш терапияси COAP-COMP билан ўтказилади.

ЎЛЛ ўта кечки рецидиви (яъни биринчи ремиссиядан кейин 2 йил ўтгач). Бу ҳолда бирламчи ўтказилган циклдаги преднизолонни дексаметазонга (10 мг/м^2), рубомицинни идарубицинга (12 мг/м^2) алмаштирилиб ўтказилади. Консолидацияни RACOP-IACODда олиб борилади.

ЎЛнинг резистентли ва рецидивли турларидаги даво дастурлари

- 1. RACOP:** Рубомицин 45 мг/м^2 венага 10 минут 1-3 кунлари
Цитарабин 100 мг/м^2 венага кунига 2 маҳал 1-7 кунлар
Циклофосфан 400 мг/м^2 венага кунига бир маҳал 1-7 кунлар

Винкрестин 1 мг , 1,7 кунлар

Преднизолон 60 мг/м^2 1-7 кунлар (ёки дексаметазон 10 мг/м^2)

Даво курсида ремиссия олинмаса, иккинчи курс қилиниб, кейин алмаштириладиган (RACOP – COAP – COMP) курсларига ўтказилади.

С – циклофосфан – 400 мг/м² венага 1 кун

О – винкристин (онковин) 2 мг венага 1 кун

А – арабинозид цитозин 60 мг/м² 2 маҳал кунга 1-5 кунлар

Р – преднизолон 40 мг/м² ичишга 1-5 кунлар

Ёки

С – циклофосфан – 1000 мг/м² венага 1 кун

О – винкристин (онковин) 2 мг венага 1 кун

М – метатрексат 12,5 мг/м² венага 3, 4 кунлар

Р – преднизолон 100 мг/м² ичишга 1-5 кунлар

Ёки

Р – рубомицин 45 мг/м² ҳар кун венага 1-2 кунлари

А – арабинозид цитозин – 100 мг/м² кунга 2 маҳал венага 1-5 кунлар

С – циклофосфан 200 мг/м² кунга 1 маҳал венага 1-5 кунлар

О – винкристин (онковин) 2 мг венага 1 кун

Р – преднизолон 60 мг/м² 1-5 кунлари ичишга

3. **IACOD:** Идарубицин 12 мг/м² венага 10 минут 1-3 кунлари

Цитарабин 100 мг/м² венага кунга 2 маҳал 1-7 кунлар

Циклофосфан 400 мг/м² венага кунга бир маҳал 1-7 кунлар

Винкристин 2 мг 1,7 кунлар

Дексаметазон 20 мг/м² 1-7 кунлар

Даво курсида ремиссия олинмаса, иккинчи курс қилиниб, кейин алмаштириладиган (RACOP – COAP – COMP) курсларига ўтказилади (юқорида ёзилган).

3. Юқори дозали цитарабин идарубицини ёки митоксантрон билан (HA+High Single Ida/Mito):

Цитарабин 3 г/м² венага 3 соат 1-5 кунлар

Идарубицин 12 мг/м² (ёки митоксантрон 12 мг/м²) венага 10 мин. 5-нчи кун цитарабин тугагандан кейин 3 соат ўтгач.

Цитопенияда Г-КСФ 150 мг/м² дан гранулоцит $0,5 \times 10^9$ /л гача кўтарилгунча қилинади. 60 ёш ва ундан катталарга цитарабин 1 г/м² гача камайтирилади.

4. HiDexa. Дексаметазон 50 мг/м² венага 1-7 кунлари, 20 мг/м² 8-15 кунлари, 16-21 кунлари доза туширилади. Эслатма: венага юбориладиган дексаметазон қилиниши керак.

Винкристин 2 мг 1, 8,15 кунлари

Адриабластин 25 мг/м² 1, 8,15 кунлари

Л-аспарагиназа 15 минг ед./м² 1, 8,15 кунлари.

Ремиссия олинса, яна икки курс қайтарилади. Кейин алмаштириладиган (RACOP – COAP – COMP) курсларига ўтказилади (юқорида ёзилган).

5. Hyper-CVAD (M.D. Anderson) ЎЛЛнинг рецидив ва рефрактер турлари терапия дастури (бирямчи беморлар учун ҳам қўлласа бўлади)

Химиотерапия алмашиб ўтказиладиган 8 курсли дастурдан иборат. Давомийлиги 6 ой.

Блок А. 1,3,5,7 курслар

Циклофосфан – 300 мг/м² венага, кунига 2 маҳал, 1-3 кунлар

Винкристин – 2 мгдан венага, 4-нчи, 11-нчи кунлари

Доксорубицин – 50 мг/м² венага 4-нчи кун

Дексаметазон – 40 мг дан кунига ичишга, 1-4, 11-14 кунлари.

Блок Б. 2, 4, 6, 8 курслар. Агар гемодепрессия бўлмаса 1,3,5,7 курслар тугагандан бошланади. Агар 1,3,5,7 курслари тугагандан кейин цитопения бошланса, дарров Г-КСФ қилиш бошланади.

Метатрексат – 1 г/м² венага 1-нчи куни 24 соат давомийлигида қилинади (лейковорин схемаси билан).

Цитарабин – 2 г/м² кунига 2 маҳал 3 соат давомийлигида венага, 3-нчи ва 4-нчи кунлари

5-нчи кундан Г-КСФ 5 мкг/кг дан периферик қон (нейтрофил 1×10^9 /л дан ошгунча) тиклангунча қилинади. Қон тиклангандан кейин А блокнинг кейинги курслари ўтказилади. Давони Г-КСФсиз ўтказиш оғир асоратларга олиб келади. Даво етарли миқдордаги суякликлар билан (суткасига 5 литргача сувли-тузли эритмалар), сода 4%ли 100 мл билан олиб борилади.

Даво курси стандарт ҳавфли гуруҳда 6 блокда (А, В, А, В, А, В), юқори ҳавфли гуруҳга яна икки блок (А, В) қўшилади.

Ундан кейин қўллаш терапияси ўтказилади (6МП 50 мг/м² дан ҳар куни ва метатрексат 20 мг/м² дан ҳафтасига бир маҳал венага консолидация тугагандан кейин икки йилгача).

Катта дозаларда бўладиган даволардан стероид диабет, гипертензия, мушак дистрофияси, иммуносупрессия, психик ўзгаришлар кузатилади. Бирнеча кундан кейин чуқур аплазия бўлади. Цитопенияда ҳужайра 500 дан камайса, даво тўхтатилиб: дифлюкан (100-200 мг) ва ципрофлоксацин қилинади (температура

бўлмаса ҳам). Иккинчи курсда гормон дексаметазонга ўзгартирилиб (биринчи ҳафтада 20 мг/м², иккинчи ҳафтада 10 мг/м²) қилинади. Қўллаш 4-6 ҳафталик интервал билан ўтказилади.

Катталардаги ЎЛЛ учун 2009 йил тавсия этилган даво дастури

ЎЛЛ давоси унинг биологик турига, ёшига, гормонлар берилишига, транслокацияларга, химиопрепаратларнинг миқдорига боғлиқлиги маълум. Болалардаги ЎЛЛ давосининг юқори натижаси катталарда нима учун олинмаслиги ҳалигача ҳал этилмаган. Шу туфайли катталарга болалардан фарқ қиладиган даво дастурлари ишлаб чиқилган. Катталарда ЎЛЛнинг химер ген bcr-abl турида имитаниб билан 80%гача, етилган В-ЎЛЛ турида 90%гача Мабтера билан юқори натижа олинishi бошқа турларида бўлмаган. Болаларда Хельцер дастури билан олинган натижа катталарда олинмаган. Ҳозирги кунгача қўлланилган барча дастурлар ҳам кутилган натижа бермаганлиги катталарда янгича ёндошишни талаб этмоқда. Шу туфайли катталарда ҳам балалардагидай узлуксиз давом этадиган даво дастури тузилиб, дастурни препаратларнинг дозалари миелосупрессиясигача давом эттириладиган ҳолда ишлаб чиқишга тўртки берди ва қиёсий натижалар асосида ўрганилган даво дастури Москва гематология илмий марказида яратилди. Бу дастур ҳамма ЎЛЛ турларига ишлатиладиган ҳолда яратилишга ҳаракат қилинди. Дастурнинг эксперти Франкфурт университетининг профессори Дитер Хельцер ҳисобланади, бу даво дастури катталарга РТФА академиги, профессор В. Г. Савченко раҳбарлигида тавсия этилди ва гуруҳларда синаб кўрилди. Бу даво дастурида ҳамма даво давомийлиги ўтказилишининг аниқ кунлари белгиланган. Қўйида даво дастурини ўтказиш тартиби тўлиқ келтирилади.

Дастурга 15 дан 55 ёшгача бўлган беморлар олинади. Ҳамма беморларнинг периферик қонида ва суяк кўмигида морфологик, цитохимик ва иммунологик текширишлар ўтказилади. Иммунофенотип диагноз қўйилиши дастурнинг асосий кўрсатмаси ҳисобланади.

Дастурга олинмайдиган беморлар:

1. 55 ёшдан катта.
2. Етилган В-ЎЛЛ ва Rh мусбат В-ЎЛЛ турлари (уларга бошқа дастур қўлланилади).

3. Давога резистентлик бўлса.
4. Бошқа даво ўтказилган бўлса.
5. СМЛнинг бластли кризи.

6. Дастурни ўтказишга қарши оғир касалликлар: юрак пороклари, юрак инфаркти, оғир модда алмашинуви касалликлари, бўйрак ва жигар етишмовчилиги, оғир пневмониялар, сепсис, оғир қон кетишлар, оғир психик касалликлар, қахексия, декомпенсацияли қандли диабет ва б. олинмайди

Дасурга олинган УЛЛ беморлардаги цитохимик текшириш натижаси:

1. Миелопероксидаза - манфий
2. Қора судан - манфий
3. Хлорацетатэстераза - манфий
4. AS-реакция - мусбат, катта гранулалли
5. Носпецифик эстераза - манфий
6. Нордон фосфатаза - мусбат ёки манфий

МНС жароҳатланиши белгилари:

1. Хужайра ликворда 15/3 дан кўп, яъни 1 мклда 5 хужайрадан кўп

2. Клиник неврологик ва менингиал белгилар
3. КТ ва МРТда ўсмалар
4. Бош миёна нервлари параличи

Бундай беморлар бутун даво давомида глюкокортикостероидлардан дексаметазон олишлари керак.

Кўкс оралиғидаги жароҳатлар. Кўкс оралиғида даво бошида КТ ва УЗИда катта ўсма аниқланган бўлса, ҳамда кўллаш терапия даврида қолдиқ касаллик топилса рентген терапия 36 Гр дозасида ўтказилади. Ундан ташқари рентгенотерапия аутологик СКТсида ўтказилади, аллогенда эса ўтказилмайди.

Текшириш учун суяк кўмиги намуналари

1. Иммунофенотипни аниқлаш учун 1 пробиркада албатта 1 мл пунктат олиниши керак.

2. Молекуляр анализ (t(9;22)/bcr-abl текшириш) учун 1 пробиркада албатта 2 мл СК пунктати олиниб, 1 мл цитратда аралаштирилади.

3. Цитогенетик текширишга имкони бўлса 2 пробиркада 1,5 мл дан пунктат олинади.

4. Қолдиқ маркерни текшириладиган молекуляр анализга имкони бўлса 1 пробиркада 2 мл СК пунктати олинishi керак. t(9;22)/bcr-abl аниқланиши учун пунктат 1 мл цитрат билан аралаштирилади.

Беморларни даволаш давомида тавсия этиладиган текширишлар тартиби

1. Суяк кўмигини морфологик текшириш: диагноз қўйилишида, давонинг 8-кунда, 36 ва 70 кунлари индукция даврида, 2-, 3-, ва 5-нчи консолидация курсларидан кейин, кейинчалик ҳар 3 ойда ҳамда рецидивга шубҳа бўлса қилинади.

2. Иммунофенотип текшириш: диагностикада, рецидивда ўтказилади.

3. Химер ген t(9;22)/bcr-abl нинг молекуляр анализи: диагностикада, рецидивда.

4. Стандарт цитогенетика: диагностикада, 36-нчи кун даво олгандан кейин аномалия топилса, биринчи курс қўллаш давосидан олдин қилинади.

5. Қолдиқ маркерни аниқлаш молекуляр анализи: диагностикада, индукциянинг 70-нчи кунда, давонинг 133-нчи кунда (яъни, 3-нчи курс консолидациядан кейин), давонинг 23-нчи ҳафтасида (яъни 5 консолидациядан кейин) ўтказилади.

Стандарт хавфли гуруҳ

1. Лейкоцит дебютда $30 \times 10^9/\text{л}$ дан кам (В-ЎЛЛ қатори учун).

2. Лейкоцит дебютда $100 \times 10^9/\text{л}$ дан кам (Т-ЎЛЛ қатори учун)

3. Иммунофенотип: В-ЎЛЛнинг умумий ёки пре-В варианты, Т-ЎЛЛнинг тимик ва етилган Т-ЎЛЛ вариантлари.

4. ЛДГ 2 нормадан паст.

5. t(4;11) транслокация йўқлиги.

6. Бластлар сони 8-нчи кунги даводан кейин 25% ва ундан камлиги.

7. 36 кунлик даводан кейин ремиссия (яъни индукциянинг биринчи фазасидан кейин).

Юқори хавфли гуруҳ

1. Лейкоцит дебютда $30 \times 10^9/\text{л}$ дан кўп (В-ЎЛЛ қатори учун).

2. Лейкоцит дебютда $100 \times 10^9/\text{л}$ дан кўп (Т-ЎЛЛ қатори учун)

3. Иммунофенотип: эрта пре В-ЎЛЛ варианты, эрта Т-ЎЛЛ варианты.

4. ЛДГ 2 нормадан ошиқ.

5. t(4;11) транслокация борлиги.

6. Бластлар сони 8-нчи кунги даводан кейин 25% ва ундан кўп.

7. 36 кунлик даводан кейин ремиссия йўқлиги (яъни индукциянинг биринчи фазасидан кейин).

Кўрсатилган белгиларнинг бири бўлса ҳам юкори хафли гуруҳга киритилади. Буларни аниқлаш терапия танлаш учун эмас, СКТснни ўтказишни ҳал қилиш учун керак бўлади.

Терапия режаси

Терапия босқичлари

Предфаза – 1-7 кун, бир хафта (7 кун)

Индукциянинг биринчи фазаси – 8-36 кун - 2-5 хафталар (29 кун)

Индукциянинг иккинчи фазаси – 43-70 кун - 7-10 хафталар (28 кун)

I консолидация курси – 71-91 кун - 11-13 хафталар (21 кун)

II консолидация курси – 92-105 кун - 14-15 хафталар (14 кун)

III консолидация курси – 106-133 кун - 16-19 хафталар (28 кун)

IV консолидация курси – 134-136 кун - 20-нчи хафта (3 кун)

V консолидация курси – 148-150 кун - 22-нчи хафта (3 кун)

Қўллаш терапияси – 24-119 хафталар (96 хафта - 672 кун)

Беморларга диагноз қўйилгандан предфаза бошланади. Предфазадан бир кун олдин ёки давонинг биринчи кунни люмбал пункция қилиниб, 3 препарат юборилади. Беморда нейролейкемия бўлса, преднизолон ўрнига дексаметазон юборилади. Предфаза ўтказиш борасида иммунофенотип, цитогенетик ва молекуляр текширишлар ўтказилади. Предфаза даврида преднизолонга сезгирлик паст бўлса (бластлар 25% ва ундан ортик бўлса) преднизолон дексаметазонга алмаштирилади.

Беморлар қайси хавфли гуруҳга кирсада, бир хил даво қўлланилади. Ўзгартириш:

1. Предфазада преднизолонга сезгирлик пастлиги учун дексаметазонга алмаштирилши мумкин.

2. 20-нчи ҳафтада қолдик маркер аниқланган бўлса, икки курс юқори дозали ПХТ ўтказилади. Агар маркер топилмаса, ўтказилмайди.

Консолидация тугагандан кейин беморларга қўллаш терапияси бир хил даво тизимида ўтказилади.

Беморларда сиблинг бўлса, улардан СКТсига ГҮХлар олиш учун НЛА мослиги аниқлаб қўйилади. СКТси 6-8 ойлик тўлиқ ремиссиядан кейин ўтказилади. Сиблинг топилмаган Т хужайраларни ЎЛЛга 3 курс консолидация тугагандан кейин аутологик СКТ ўтказилиб, қўллаш терапияси антрациклин антибиотикларисиз бошланади.

Ҳар бир кўрсатилган курслар бошланиши олдидан албатта беморларнинг тери ҳажми қайтадан аниқланиб, дозалар белгиланиб олиниши шарт.

Терапияни ўтказиш босқичлари тартиби

-Предфаза бир ҳафта (7 кун). 1-7 кунлар преднизолон $60\text{мг}/\text{м}^2$ ичишга берилади.

8-нчи кун стернал пункция қилинади.

Индукция: Биринчи фаза (4 ҳафта).

8-28 кунлари - преднизолон $60\text{мг}/\text{м}^2$ ичишга берилади (унга сезгирлик суст бўлса дексаметазонга ($10\text{мг}/\text{м}^2$) алмаштирилади ва 10 минутлик инфузияда қилинади). 29-35 кунлар преднизолон (дексаметазон) секин туширилади. Дексаметазон дозасини 45 ёшдан катталарга биринчи фазадан ва ундан кейин $6\text{мг}/\text{м}^2$ га пасайтириш мумкин.

8, 15, 22 кунлар даунорубин $45\text{мг}/\text{м}^2$ венага (10-15 минутли инфузияда), винкристин 2 мг венага (10 минутли инфузияда) юборилади.

29, 36 кунлар L-аспарагиназа $10.000\text{ЕД}/\text{м}^2$ венага (2 соатлик инфузияда) юборилади.

0, 7, 14, 21, 28, 35 кунлар люмбал пункция қилинади ва препаратлар (метатрексат 15 мг, цитарабин 30 мг, дексаметазон 4 мг) юборилади.

36 кун стернал пункция (керак бўлса биринчи фаза дорилари тўхтатилган кунда).

Биринчи ва иккинчи фаза ўртасида бир ҳафта танаффуслар берилади.

Иккинчи фаза (4 ҳафта)

43-70 кунлар – меркаптопурин 25 мг/м^2 ҳар куни ичишга
43-нчи куни - циклофосфан 1000 мг/м^2 венага (2 соатлик инфузияда)

45-48, 59-62 – цитарабин («цитазар») 75 мг/м^2 венага кунига бир марта (2 соатлик инфузияда)

50, 57, 64-нчи кунлар – L-аспарагиназа 10.000 ЕД/м^2 венага (2 соатлик инфузияда)

70-нчи куни – люмбал пункция (метатрексат 15 мг , цитарабин 30 мг , дексаметазон 4 мг)

70-нчи кун суяк кўмиги пункцияси (имкони бўлса қолдиқ маркерини аниқлаш билан)

Меркаптопурин дозаси лейкоцит ва тромбоцит сонига қараб ўзгартирилиши мумкин (қуйидаги жадвалга қаранг).

Индукция ва консолидация орасида танаффус йўқ. Консолидация куненда ҳам дориларнинг юборилиш давомийлиги ва уларни юбориш усули индукция фазасидагидай бўлади.

Консолидация I (3 ҳафта)

71-84 кунлар – дексаметазон 10 мг/м^2 венага юборилади ва

85-91 кунлар дексаметазон камайтириб тўхтатилади

72, 85-нчи кунлар – доксорубицин (адриобластин) 30 мг/м^2 венага, винкристин 2 мг венага.

Консолидация I ва II орасида танаффус йўқ.

Консолидация II (2 ҳафта)

92-105 кунлар – 6-меркаптопурин 50 мг/м^2 ичишга

92, 99 кунлар – L-аспарагиназа 10.000 ЕД/м^2 венага

105-нчи куни суяк кўмиги пункцияси

Меркаптопурин дозаси лейкоцит ва тромбоцит сонига қараб ўзгартирилиши мумкин (қуйидаги жадвалга қаранг).

Консолидация II ва консолидация III орасида танаффус йўқ.

Консолидация III (4 ҳафта)

106-133 кунлар – 6-меркаптопурин 50 мг/м^2 ичишга

106-куни – циклофосфан 1000 мг/м^2 венага

108-111, 122-123 кунлар - цитарабин («цитазар») 75 мг/м^2 венага кунига бир марта

113, 127 кунлар - L-аспарагиназа 10.000 ЕД/м^2 венага

133 кунн суяк кўмиги пункцияси (пиконн бўлса қолдиқ маркерни аниқлаш ўтказилади)

6-Меркаптопурин дозаси лейкоцит ва тромбоцит сонига қараб ўзгартирилиши мумкин (қуйидаги жадвалга қаранг).

Консолидация III ва консолидация IV орасида танаффус йўқ.

Консолидация IV (3 кун)

134-136 кунлар – дексаметазон 30 мг/м², венага

134-нчи кун - метатрексат 1,5 г/м² венага, 24 соатлик инфузияда (юбориш тугагандан 18 соат ўтгандан кейин 30 мг/м² лейковорин юборилади, кейин 24, 30, 36 соат юборилгандан кейин 15 мг/м² дан юборилади). Бу лейковорин дозасининг зардобдаги метатрексат стандарт дозасига мўлжалланган. Шунинг учун лейковорин керакли дозасини билиш учун зардобдаги метатрексат дозасини аниқлаб қилиниши ҳам мумкин.

136 кун - L- аспарагиназа 10.000 ЕД/м² венага

Консолидация IV ва консолидация V ўртасида танаффус 11 кун.

Консолидация V (3 кун)

148-150 кунлар – дексаметазон 30 мг/м² венага

148 кун цитарабин (цитазар) 2 г/м² дан 2 маҳал венага, 3 соатлик инфузияда

150 кун - L- аспарагиназа 10.000 ЕД/м² венага

Булардан кейин беморга 2 йил давомида қўллаш давоси ўтказилади.

Консолидация V ва қўллаш давоси орасида танаффус 11 кун.

Қўллаш терапияси.

Ҳамма беморларга бир хил қўллаш терапияси ўтказилади. Даво консолидация тугагандан кейин 24-нчи ҳафтадан бошланади. Даво бошланишидан олдин суяк кўмиги текшириши ўтказилади. Шунингдек цитогенетик ва қолдиқ маркерни текшириши ўтказилиши лозим.

Қўллаш терапияси 2 йил давом этади. У ўз ичига 28 кунлик даводан 24 марта ўтказилишини олади. Биринчи 3 курс даво курсига даунорубицин киради, кейинчалик 21 курс усиз ўтказилади.

1-нчи кун – винкристин 2 мг венага, даунорубицин 45 мг/м² венага

1-3 кунлар дексаметазон 10 мг/м² ичишга
4-28 кунлар 6-меркаптопурин 50 мг/м² ичишга. 6-
Меркаптопурин дозаси лейкоцит ва тромбоцит сонига қараб
ўзгартирилиши мумкин (қуйидаги жадвалга қаранг).

2, 9, 16, 23-нчи кунлар – метатрексат 30 мг/м² венага ёки
мушакга

3,10-нчи кунлар - L- аспарагиназа 10.000 ЕД/м² венага ёки
мушакга (L- аспарагиназа ПЭГ-аспарагиназага алмаштирилса
бўлади) юборилади.

Ҳамма беморларга люмбал пункция 3 ойда бир марта
ўтказилади.

Қўллаш терапияси 2 йил мобайнида танаффуссиз ўтказилади.

Нейролейкемия профилактикаси. Ҳамма беморларда
ўтказилади. Спинал пункцияда 3 препарат, фақат алоҳида
шприцларда юборилади. Юбориладиган суюқлик 10-12 мл дан
ошмаслиги керак. Препаратлар дистилланган сувда эрнтилади.
Метатрексат – 5 мл, цитазар – 3 мл ва дексаметазон 2 мл (4 мг).
Орқа миёна суюқлигининг олиши миқдори юборилган суюқликнинг
ярмини ташкил этиши керак. Ҳаммаси бўлиб даво давомида 15
пункция қилинади:

Индукцияда – 0, 7, 14, 21, 28, 35, 71 кунлари; консолидация II
нинг – 105 кун; қўллашда ҳар 3 ойда.

Диагностик пункцияда неврологик белгиларсиз цитоз кузатилса
(15/3 дан кўп), бу юборилган цитостатикларга организмнинг
реактив ҳолати бўлиши мумкин. Реактив ҳолатни инкор қилиш
учун препарат юборилмасдан бир ҳафтадан кейин қайта
текширилади, бунда ҳам цитоз сақланса, унда яна бир ҳафтадан
кейин цитозга текширилади. Кўп ҳолларда реактив цитоз ўтиб
кетади.

Агар борди-ю, цитозда температура ва неврологик белгилар
бўлса (бош оғриқ, уйқусизлик, уйқучанлик ва б.) суюқликни
бактериологик ёки вирусологик бак посевга юборилади.
Нейтрофилез кўп бўлса - бактериологик, моноклеяр бўлса –
вирусологик инфекцияга хос бўлади. Лимфонд криптококкда ҳам
цитоз бўлади. Агар неврологик белгилар ошса, инфекцияга
қайтадан текширилади. Агарда ҳам цитоз ўсиб, инфекция
тасдиқланмаса, нейролейкемия қўйилади. Бемордаги қўллаш
терапиясида катта цитоз кузатилсагина нейролейкемия қўйилади.

Унгача инфекция, метастаз ёки ўсма борлиги инкор қилиниши керак. Сабаби топилгандан унга қарши этнотропик даво ўтказилади. Беморга пункция қилиш имкони бўлмаса краниал нурланиш курси ўтказилади.

Нейролейкемия давоси. Бирламчи лункцияда цитоз аниқланса (15/3 дан кўп бўлса) нейролейкемия кўйилади. Беморда нейролейкемия бўлса, гормон дексаметазонга ўтказилади. Нейролейкемияда ҳам уч препарат юборилади. Пункция 2-3 кунлик интерваллар билан қилинади. Нейролейкемия давосининг охириги 3 пункциясида нормал цитоз олинса, пункция ҳафтасига бир маҳалга ўтказилади. Индукцияда ҳар ҳафтада қилиниб, консолидацияда икки ҳафтада бир маҳал қилинади (78, 91, 105, 120 кунлари). Қўллаш терапиясида ҳар икки ойда қилинади. Чуқур агранулоцитоз ($1,0 \times 10^9$ /л дан кам), тромбоцитопения (20×10^9 /л дан кам) бўлса пункция тўхтатилиши мумкин. Агар 5 маҳалги пункциядан кейин цитоз сақланса, краниал нурланиш давоси ўтказилади. Агар даво давомида нейролейкемия кучайса, лейко-, тромбоцитопения бўлса ҳам даво ўтказилиши керак.

Предфаза ва индукция ўтказишдаги даво тартиби

Химиотерапиядан 2-3 кун олдин беморларга 300 мг/м^2 дозада аллопуринол берилади. Ҳар кунги ичиладиган суюқликни 2 литргача оширилади. Катта ўсмаларда (гиперлейкоцитоз, кўкс жароҳати ва б.) 3 л/м^2 гача гидротацион терапия, кучайтирилган диурез билан бошланади. Суюқликлар юборишда электролитлар коррекцияси эътиборга олинади керак. Агар борди-ю, беморда гиперлейкоцитоз бўлиб, диагноз ҳали аниқ бўлмаса, гидрооксимочевина кунига 100 мг/кг дан берилади.

Гиперлейкоцитозда (100×10^9 /л дан кўп) «лейкостаз» белгилари бўлса (ўпкадаги ўзгаришлар, нафас етишмаслиги, ҳуши тиник эмаслиги) гидрооксимочевина фонида 1-2 марта лейкоцит(плазм)аферез ўтказилиши тавсия этилади. Одатда ЎЛЛда «лейкостаз» камрок кузатилади.

Диагноз аниқ бўлгандан кейин преднизолон билан предфаза бошланади.

Цитостатик препаратлар дозаси бемор тери ҳажмига кўра катъий танланади. 100 кг вазидан ошиқ беморларга «Идеал вазн дозаси»+10% қўшилиб, умумий доза аниқланиши керак.

Предфазада қўшимча лаборатор (иммунофенотип, цитогенетик, молекуляр) текширишлар ўтказилади.

Предфаза тугагандан кейин, яъни 8-нчи кун стернал пункция килиниб, даво натижасига баҳо берилади. Агар бласт 25%дан кам бўлса, даво дастур бўйича давом эттирилади. Бласт 25%дан ошди бўлса дастурдаги преднизолон ўрнига дексаметазон берилади. 45 ёшдан ошган беморларга дексаметазон 6 мг/м² гача камайтирилади. Индукцияда дексаметазон 2 марта венага куннинг биринчи ярмида килинади. Даво давомида гастропротектор мақсадида альмагел (фосфалюгел) 1 қошиқдан кунига 3 маҳал овқатдан 30 минут олдин, квамател 20 мг дан эрталаб ва кеқурун 2 маҳал берил тавсия этилади.

Индукция давосидаги узиллишлар ва сурилиши фақат агранулоцитоз фонидаги фебрил ҳароратдагина бўлиши мумкин. Лейкопения ва тромбоцитопениянинг ўзи давони тўхтатишга асос бўлмайди. Лейкопения 1,0x10⁹/л дан кам бўлиб, инфекция асорат бўлмаса даво тўхтатилмайди.

Инфекцияда (сепсис, нафас етишмаслиги билан оғир пневмония, ўпка инвазив аспергиллез, тана ҳарорати 38°Cдан кўп) ва лейкоцит 1,0x10⁹/л дан кам бўлса – цитостатик даво тўхтатилади, гормонотерапия эса секин тўхтатилади. Агар беморда инвазив аспергиллез бўлса, гормон бирдан тўхтатилади.

Беморда лейкоцит пасайиши 0,5x10⁹/л кам бўлиб, инфекция асоратсиз кечса даво шаронтга қараб, қўллаш терапияси билан давом эттирилиши мумкин. Беморда тана ҳарорати инфекцияга қарши давондан 3 кун давомида нормал бўлса, ПХТ тўхтаган жойидан бошланади.

Лейкопения (агранулоцитоз) оғир инфекциясиз бўлса, L-аспарагиназа тўхтатилмайди.

Биринчи идукция фазаси тугагандан кейин (36-нчи кун) стернал пункция килиниб, беморда клиник-гематологик ремиссия бор-йўклигига баҳо берилади. Касаллик бошланишида хромосома абберацияси бўлган бўлса, цитогенетик текшириш ҳам ўтказилади. Агар 36-нчи кун давонда ремиссия бўлмаса, бемор юқори хавфли гуруҳга қўшилади. Бу ҳолатда беморга дастур бўйича даво давом эттирилади, фақат беморга СКТ си ўтказилиши ҳал қилиниши керак.

Иккинчи индукция фазаси бир ҳафталик танаффусдан кейин куйидаги шартлар билан бошланади:

- оғир инфекциянинг бўлмаслиги;
- лейкоцит $2,5 \times 10^9$ /л дан кўплиги;
- гранулоцитлар 750/мкл дан кўплиги;
- тромбоцитлар 100×10^9 /л дан кўплиги.

Даво тактикасидаги энг асосий шарт давони тўхтатмасдан давом эттиришдир.

Бемордаги лейкоцит сонига кўра 6-меркаптопурин қабул қилиш дозаси аниқланади.

<i>Лейкоцит сони</i>	<i>Тромбоцит сони</i>	<i>6-меркаптопурин дозаси</i>
2,0x10 ⁹ /л дан кўп	100x10 ⁹ /л дан кўп	100% дозада
1,0x10 ⁹ /л дан 2,0x10 ⁹ /л гача	50x10 ⁹ /л дан 100x10 ⁹ /л гача	50% дозаси
1,0x10 ⁹ /л дан кам	50x10 ⁹ /л дан кам	0%

Индукциянинг иккинчи фазасида агранулоцитоз ва инфекция асоратлар туфайли танаффуслар бўлиши мумкин.

Лейкоцит $1,0 \times 10^9$ /л дан кўплигида цитостатик даво назорат қилиб бўлмайдиган инфекциялардагина тўхтатилади (сепсис, нафас етишмаслиги билан оғир пневмония, инвазив аспергиллез). Агар инфекция бўлмаса 6-меркаптопурин юкоридаги жадвалга кўра тавсия этилади. 6-меркаптопуринни вақтинча тўхтатилишида L-аспарагиназа ва шунингдек цитарабин қилиниши тўхтатилмайди. Бу ҳолат дастур давомийлигига таъсир этмайди. Шунингдек цитарабин ва 6-меркаптопурин тўхтатилиши ҳам даво давомийлигига таъсир этмайди.

Даво тўхтатилган бўлса, унинг бошланиши лейкоцит ($1,0 \times 10^9$ /л дан ошса) ва тромбоцит (50×10^9 /л дан ошса) тиклангандан кейин, ҳамда инфекцияда ҳарорат 3 кун бўлмаса, тўхтатилган кундан давом эттирилади. Асоратдаги йўлдош терапияси пастда тўлиқ берилади.

Индукция тўлиқ ўтказилгандан кейин, давонинг 70-нчи кунини (яъни консолидациядан олдин) стернал пункция қилинади. Ремиссиянинг тўлиқ клиник-гематологик, цитогенетик ва молекуляр ремиссиясини билиш учун цитогенетик ва молекуляр текширишлар ўтказилади. Имкон бўлса қолдиқ маркерларни аниқлаш бажарилади.

Тўлиқ клиник-гематологик ремиссия: бласт СКГида 5%дан кам, нейтрофил периферик қонда $1,5 \times 10^9$ /лдан кўп, тромбоцит 100×10^9 /л ва ундан кўп, экстремедулляр ўчоқ йўқ бўлса қўйилади.

Цитогенетик ремиссия топилган аномал картиотип СКгида стандарт текширишда топилмаса қўйилади.

Молекуляр ремиссия ПЦРда химер ген аниқланмаса қўйилади.

Ҳамма беморларга хавfli гуруҳ бор-йўқлигига қарамасдан сиблинглардан СКТси учун потенциал донорлар танланади.

Агар беморларда индукциядан кейин клиник-гематологик ремиссия олинмаса, уларга резистент тури қўйилиб, резистент гуруҳлар дастурига ўтказилади.

Индукция ва консолидация ўртасида танаффус қилинмайди.

Индукция пайтида инфекцияни асорат давомида периферик қон тикланса, консолидациягача 6-меркаптопурин давом эттирилиши мумкин.

Консолидацияни ўтказиш давридаги даво тартиби

Ҳар бир консолидация курсидан олдин цитостатик препаратлар дозаси қайтадан бемор тери ҳажмига кўра қатъий ҳисобланади. 100 кг вазндан ошқ беморлар «Идеал вазн дозаси»+10% тартибида аниқланиши керак.

I, II, III курс консолидацияни ўтказиш даврида уларнинг орасида танаффус қилинмайди. Ҳар курс консолидацияни бошлашда қуйидаги шартлар бажарилиши керак:

- оғир инфекция йўқлиги;
- лейкоцит $1,0 \times 10^9$ /л дан кўп;
- тромбоцит 50×10^9 /л дан кўп.

I курс консолидацияда 45 ёшдан ошганларга дексаметазон 6 мг/м^2 дан ҳисобланиб, дозани куннинг биринчи ярмида 2 га бўлиниб, венага қилинади. Препаратни шу дозада ичишга берса ҳам бўлади. Консолидациянинг I курсида инфекция бўлса (сепсис, нафас етишмовчилиги билан оғир пневмония, ўпка инвазив аспергиллёз, ҳарорат 38°C дан ошқ), лейкоцит $1,0 \times 10^9$ /л дан кам бўлса даво тўхтатилади. Лейкоцит $1,0 \times 10^9$ /л дан кам бўлса-ю, инфекция бўлмаса курс тўхтатилмайди.

II ва III консолидация курсларида юкоридаги жадвалдагидай 6-меркаптопурин дозаси коррекция қилиб турилади. Лейкоцит $1,0 \times 10^9$ /л дан кўплигида цитостатик даво назорат қилиб бўлмайдиган инфекциялардагина тўхтатилади (сепсис, нафас етишмаслиги билан оғир пневмония, инвазив аспергиллёз). Лейкопенияда (агранулоцитозда) оғир инфекция бўлмаса, L-аспарагиназа тўхтатилмайди. 6-меркаптопуринни вақтинча

тўхтатилишида, L-аспарагиназа ва шунингдек цитарабин қилиниши тўхтатилмайди. Бу ҳолат дастур давомийлигига таъсир этмайди. Шунингдек цитарабин ва 6-меркаптопурин тўхтатилиши ҳам даво давомийлигига таъсир этмайди.

Даво тўхтатилган бўлса, унинг бошланиши лейкоцит ($1,0 \times 10^9$ /л дан ошса) ва тромбоцит (50×10^9 /л дан ошса) тиклангандан кейин, ҳамда инфекция ҳарорат 3 кун бўлмаса тўхтатилган кундан давом эттирилади. Асоратдаги йўлдош терапия пастда тўлиқ берилади.

Беморларга консолидация курсида йўлдош терапия тўлиқ ҳажмда олиб борилади: трансфузион, инфузион, антибиотик терапиялар тўлиқ ўтказилади. Антибиотикотерапия пастда тўлиқ ёритилган.

IV ва V консолидация курсларида юкори дозали метатрексат ва цитарабин қилинади. Улар орасида 11 кунлик танаффус бўлади. Бу дозалар қилинганда беморга $1,5 \text{ л/м}^2$ гача суюқлик берилиши керак. Цитарабинда кузатиладиган конъюнктивитга глюкокортикоид гормони кунига камида 2 маҳал томизилади.

Метатрексат 24 соат мобайнида қилинади. 1/5 қисмини 10 минутда, қолганини 23 соату 50 минутда юборилади. Лейковорин биринчи 30 мг/м^2 дозаси метатрексат юборилиши тугагандан 18 соат ўтганда қилинади. Кейингилари эса 15 мг/м^2 дан 24, 30, 36 соат ўтгандан кейин метатрексатнинг зардобдаги стандарт миқдорини эътиборга олиб қабул қилинади.

Т ҳужайрали ЎЛЛда имкони бор жойларда III консолидациядан кейин ауто-СКТси ўтказилади. II консолидациядан кейин, яъни 105 кун морфологик текшириш учун стернал пункция қилинади. III консолидациядан кейин, 133 кун ҳам морфологик текшириш учун стернал пункция қилинади. Бу пунктатларда қолдиқ маркерлар аниқланиши учун текшириш ўтказилади (IgH ва TCR генларни). Бу текшириш IV консолидациядан кейин ҳам қилинади. В қатордаги ЎЛЛ беморларга мос сиблинг бўлган ҳолда СКТси қилинади. 21 ёшдан кичик беморларга 19-нчи ҳафтада аллоген СКТси қилинмайди. Агар беморларда индукциядан кейин спленомегалия сақланса, В-ЎЛЛда қўллаш давосидан олдинги катталашган талок сақланса, шунингдек ауто СКТси қилинган Т-ЎЛЛда ҳам сақланса, спленэктомия қилинади. Кўкса оралиғида дебютдаги катта ҳажмдаги лифатугун бўлса, қолдиқ касалликни йўқотиш учун қўллаш давосидан олдин 36 Гр рентген терапия ўтказилади.

Беморга ауто-СКТ режалантирилган бўлса, рентген терапия ўтказилмайди.

У консолидация ва қўллаш терапияси орасида 11 кунлик танаффус берилади.

Қўллаш терапияси ўтказишдаги даво тартиби

Қўллаш терапиясидан олдин стерил пункция қилиниб, морфологик, цитогенетик (аномалия борлигига) ва молекуляр (колдик маркерларга) текшириш ўтказилади. Қўллаш терапияси ҳамма беморларга бирхил 28 кундан иборат 24 курсни ташкил этади. Биринчи 3 курсда даунорубицин қўлланилади. Кейинги 21 курсда эса қўлланилмайди. СКТси қилинган Т-ЎЛЛ беморларида курс антрациклин антибиотикларисиз тўлиқ ўтказилади.

Қўллаш терапияси бошлашига қуйидаги кўрсатмалар берилади:

- тўлиқ ремиссия сақланиши;
- инфекция асоратларининг йўқлиги;
- лейкоцит $2,5 \times 10^9$ /л дан кўплиги;
- гранулоцит 750/мкл дан кўплиги;
- тромбоцит 100×10^9 /л дан кўплиги.

Қўллаш терапияси амбулатор ҳолатда ўтказилади, курс орасида танаффуслар бўлмайди.

Уч кунлик дексаметазон давосида препарат ичишга берилади. 6-меркаптопурин ичилганда унинг дозаси лейкоцит ва тромбоцитга қараб коррекция қилинади. Метатрексат мушакга (амбулатор давода қулай) ёки венага қабул қилинади. Препаратнинг сўрилиши етарли бўлмаганлиги учун ичишга берилмайди. Баъзи беморларда метатрексат ичилганда, фолат етишмовчилиги (тери ва шиллик парда ўзгартилиши, ўзига хос мегалобластоид камқонлик белгилари) кузатилади. Унда фолат кислотаси билан даволанади. Қўллаш терапиясида L-аспарагиназа венага юборилади, баъзан мушакга ҳам қилинади.

Қўллаш терапияси 2 йил (96 ҳафта) давом этади. Умумий даво 2,5 йил (119 ҳафтадан иборат).

L-Аспарагиназа ноҳуш эффектлари. L-Аспарагиназага беморларнинг ўта сезгирлик асоратлари қуйидаги даражаларда баҳоланади:

1-даражали. Инъекция жойида тери гиперемияси, ўсма, тери-тўқима ости инфилтрати (10 см диаметрли) кузатилади. Булар антигистамин ва гормонотерапия билан 24 соат мобайнида ўтиб кетади.

2-даражали. Крапивница (уртикар тошма), юқоридаги даволар билан 24 соат ичида ўтиб кетади.

3-даражали. Бронхоспазм, Квинке шиши, 10 см диаметрдан каттароқ локал реакция. Юқоридагилар терапия фониди 24 соатдан ортиқроқ сақланади.

4-даражали. Анафилаксия, гипотензия.

Беморлардаги 1 ва 2 даражали асоратларда L-аспарагиназа давом эттирилади. Юбориш максимум узок юборилади (8 соат давомида). Юборишдан олдин антигистамин ва гормонлардан промедикация қилинади. Реакциялар беморларга юбориш давомида, 2 соат ва ундан кейин кузатилади. 3 ва 4 даражали асоратларнинг нохуш кўринишларида натив L-аспарагиназа қилиш монелиги бўлади. 1, 2, 3 даражали асоратларда ПЭГ-аспарагиназа 1000 ЕД/м² тавсия этилади. Давода лейкопения (нейтропения) инфекция асоратсиз бўлса, юборишга монелик қилмайди. L-аспарагиназа юборилганда коагулограмма текширилиши керак, протромбин индекси 70%дан, фибриноген 0,6 г/л дан, альбумин 50%дан кам ва геморрагик синдром бўлса L-аспарагиназа юбориш тўхтатилади. Давога СЗП ва альбумин қўшилади. Улар тикланса даво давом эттирилади. Тромботик асоратларда L-аспарагиназа пасайтирилган дозада 6000 ЕД/м² да антикоагулянтлар билан давом эттирилади. 6-меркаптопурин давосида гепатотоксиклик кузатилса (билирубин 2 марта кўп, трансаминаза 4 марта кўп), унинг дозаси 50%га камайтирилади. Унда ҳам гепатотоксиклик лаборатор кўрсаткичлари сақланса, улар тиклангунча 6-меркаптопурин тўхтатилади.

ПЭГ- ва L-аспарагиназа бутунлай тўхтатилишига қуйидагилар асос бўлади:

- бош миёга қон қуйилиши;
- клиник оғрикли белгилар ва лаборатор кўрсаткичлар (конда амилаза, сийдикда диастаза ошиши) панкреатитни кўрсатса;
- L-аспарагиназа юборилганда анафилактик шок.

Курслар орасидаги интервалларни чўзиш ва беморни асосий даво дастурдан чиқариш сабаблари (тикланмайдиган оғир асоратлар):

1. Юрак етишмовчилиги, ностабил стенокардия, юрак ритми бузилиши, ўткир инфаркт миокард.
2. Буйрак етишмовчилиги (креатинин 0,2 ммоль/л дан кўп)
3. Жигар етишмовчилиги, ўткир гепатит

4. Оғир пневмония (агар даво эффекти бўлмаса).
5. Эффе́ктив кечадиган сепсис.
6. Ҳаётний хавфли қон кетишлар
7. Оғир психик патология
8. Кахексия
9. Декомпенсацияли қандли диабет
10. Инвазив грибокли пневмония.
11. Клиник ўлим ўтказган ва постреанимацион бемор.
12. Бошқа онкологик касалликлар мавжудлиги.

ЎЛЛ рецидиви. Эрта ўтказилган стерная пункцияда бласт 5%дан ошса-ю, лекин 10%дан кам бўлса, периферик қонда бласт бўлмаса, экстремедулляр ўчоқ бўлмаса рецидив кўйилмайди. 7-10 кундан кейин пунктат қайтарилганда бласт 5% ва ундан кўп бўлса рецидив кўйилади. Агар бласт 5%дан камайса унда бемор дастурни давом эттиради.

Пунктатда бласт 10%дан ошди бўлса, гемограмма нормал, экстремедулляр ўчоқ топилмасда рецидив кўйилади.

Рецидив пунктатда бласт 5%дан кўп бўлиб, гемограммада лейкопения ($3 \times 10^9/\text{л}$ дан кам), тромбоцитопения ($100 \times 10^9/\text{л}$ дан кам), бластлар топилса рецидив кўйилади.

Орган ва тўқималарда экстремедулляр ўчоқлар топилса (терида лейкоцитлар, нейрөлейкемия, кўкрак безида инфильтрат ва б.) рецидив кўйилади.

Молекуляр рецидив ПЦР усулида хромосома аномалияларини (химер транскриптларни) топиб аниқланади.

Даводан олин. Умумий давомийлиги 119 ҳафта (2,5 йил) бўлган беморларни тўлиқ (суяк кўмиги пунктати, трепанобиопсия, периферик қон анализи, УЗИ, рентгенография ва б.) текширишлардан ўтказилганда лейкоцит жараёни инкор қилинса, беморда даволаниш тўхтатилади. Даводан олинган бемор 5 йил кузатилади.

«ALL-2009» дастур схемаси

Предфаза: Преднизолон $60 \text{ мг}/\text{м}^2$, 1-7 кунлар	
8-нчи кунни СК пункцияси	

25% бластдан кам		25% ва ундан бласт кўп
Индукция, I фаза		Индукция, I фаза
Преднизолон $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ 8-28 кунлар/7 кун камайиши		Дексаметазон $10 \text{ мг}/\text{м}^2$ 8-28 кунлар. Кейин 7 кун

	нчида камайтирилалн
Даунорубицин 45 мг/м ² , 8, 15, 22 кунлар Винкристин 2 мг, 8, 15, 22 кунлар L-аспарагиназа 10.000 ЕД/м ² , 29, 36 кунлар	
36 кун СК пункцияси	
Индукция II фаза	
6-Меркаптопурин 25 мг/м ² , 43-70 кунлар Циклофосфан 1000 мг/м ² , 43-нчи кунн Цитарабин 75 мг/м ² , 45-48, 59-62 кунлар L-аспарагиназа 10.000 ЕД/м ² , 50, 57, 64 кунлар	
70-нчи кунн СК пункцияси	

Бласт 5%дан кам	Бласт 5% ва ундан кўп												
Консолидация I Дексаметазон 10 мг/м ² , 71-84 кунлар/7 кун камайтириш Доксорубицин 30 мг/м ² , 71,85 кунлар Винкристин 2 мг, 71, 85 кунлар	Резистентли гурух даво дастурига ўтказилади.												
Консолидация II 6-Меркаптопурин 50 мг/м ² , 92-105 кунлар L-аспарагиназа 10.000 ЕД/м ² , 92,99 кунлар	Лейкоцит ва тромбоцит сонига кўра 6-меркаптопурин дозаси модификацияси												
Консолидация III 6-Меркаптопурин 25 мг/м ² , 106-133 кунлар Циклофосфан 1000 мг/м ² , 106 кун Цитарабин 75 мг/м ² , 108-111, 122-125 кунлар L-аспарагиназа 10.000 ЕД/м ² , 113, 127 кунлар	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Лейкоцит сони</th> <th>Тромбоцит сони</th> <th>6-Меркаптопурин дозаси</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2x10⁹/л дан кўп</td> <td>100x10⁹/л дан кўп</td> <td>100% доза</td> </tr> <tr> <td>1-2x10⁹/л</td> <td>50-100 x10⁹/л</td> <td>50% доза</td> </tr> <tr> <td>1x10⁹/л дан кам</td> <td>50x10⁹/л дан кам</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table>	Лейкоцит сони	Тромбоцит сони	6-Меркаптопурин дозаси	2x10 ⁹ /л дан кўп	100x10 ⁹ /л дан кўп	100% доза	1-2x10 ⁹ /л	50-100 x10 ⁹ /л	50% доза	1x10 ⁹ /л дан кам	50x10 ⁹ /л дан кам	0%
Лейкоцит сони	Тромбоцит сони	6-Меркаптопурин дозаси											
2x10 ⁹ /л дан кўп	100x10 ⁹ /л дан кўп	100% доза											
1-2x10 ⁹ /л	50-100 x10 ⁹ /л	50% доза											
1x10 ⁹ /л дан кам	50x10 ⁹ /л дан кам	0%											

Консолидация IV Метатрексат 1,5 г/м ² (24 соатда), 134-кун Дексаметазон 30 мг/м ² , 134-136 кунлар L-аспарагиназа 10.000 ЕД/м ² , 136 кун
Консолидация V Цитарабин 2 г/м ² x2 маҳал, 148-кун Дексаметазон 30 мг/м ² , 148-150 кунлар L-аспарагиназа 10.000 ЕД/м ² , 150-нчи кун
Кўллаш терапияси 2 йил (консолидация тугаган кундан бошлаб)
Кўллаш терапияси курслари орасида танаффус йўқ

<p>Қўллаш терапияси, 1-3 цикллار Дексаметазон 10 мг/м², 1-3 кунлар 6-Меркаптопурин 50 мг/м², 4-28 кунлар Винкристин 2 мг, 1 кун Даунорубинин 45 мг/м², 1 кун Метатрексат 30 мг/м², 2, 9, 16, 23 кунлар L-аспарагиназа 10.000 ЕД/м², 3 кун</p>	<p>6- Меркаптопурин ва метатрексат дозаси лейкоцит ва тромбоцит сонига кўра ўзгартирилади</p>
<p>Антрациклин антибиотиклар суммар дозаси қўллаш терапиясининг 3 цикли ўтказилганда 360 мг/м² (даунорубинин) ҳисобида бўлиш керак.</p>	
<p>Қўллаш терапияси, 4-24 цикллار Дексаметазон 10 мг/м², 1-3 кунлар 6-Меркаптопурин 50 мг/м², 4-28 кунлар Винкристин 2 мг, 1 кун Метатрексат 30 мг/м², 2, 9, 16, 23 кунлар L-аспарагиназа 10.000 ЕД/м², 3, 10 кун ёки ПЭГ-аспарагиназа 10.000 ЕД/м², 3 кун</p>	

Нейролейкемия профилактикаси интратекал 3 препарат (цитарабин 30 мг, метатрексат 15 мг, дексаметазон 4 мг) юборилади. Пункция 0, 7, 14, 21, 28, 35, 70 кунлари индукцияда, кейин консолидация II нинг 105 кун ва қўллаш терапияси даврида ҳар 3 ойда қилиниб, дорилар юборилади.

Нейролейкемия давоси нейролейкемия диагнози қўйилгандан кейин ҳар 2-3 кунда бир маҳалдан 3 препарат интратекал юборилиб, уч марта нормал ликвор цитозигача қилинади. Кейин 3 ойгача ҳар ҳафтада қилинади. Ундан сўнг ҳар 2 ҳафтада бир маҳал 3 ойгача давом эттирилади. Кейинчалик ҳар 2 ойда бир мартадан даво охиригача қилинади.

Ўткир лейкозлар бобини тугатиш ниҳоясида шундай хулоса қилиш мумкин. Ҳозирги пайтда ўткир лейкозлар диагнозини қўйиш морфологик ва цитохимик текширишгагина эмас, албатта цитогенетик ва иммуногенетик текширишлар ёрдамида, имкони борича замонавий технологик апаратлар қўллаб ташҳисни аниқлаш лозим бўлади. Юқоридагилар касалликга аниқ диагноз қўйишга, даво тизимини тўғри танлашга, прогноз беришга ёрдам беради. Қўлланмадаги ўткир лейкозлар давосида дунё гематологлари эришган ютуқларни инobatга олган ҳолда, терапия тизимларидаги эффектив ва яхши натижа берган, рандомизацион ва мультимарказ текширишларида синаб кўрилган даво дастурлари келтирилган. Берилган даво дастурларини жойлардаги гематология

масканларида тўлиқ амалиётда қўллаш ва яхши натижалар олиш беморларда ўтказилган даводан кейин кузатиладиган асоратлардан чиқариш имкониятига ҳам боғлиқ. Шу туфайли ўткир лейкозлардан ижобий натижалар олиш учун жойларда ташхисга, ўткир лейкоз турларига, беморлар ёшига, касаллик прогнозига қараб даво дастурларини танлаш ва ўтказишгагина эмас, албатта даво ўтказишда кузатиладиган асоратларга ўз вақтида ва етарли қўламда ёрдам бера олиш шароитини тўғри ташкил қилиш ҳам даркор.

Цитостатик касаллик

Цитостатик «касаллик» (ЦК) бу онкогематологик беморларда ПХТдан кейин пайдо бўладиган асорат синдромидир. ЦК даво давомида ўзак, етилаётган ва етилган ҳужайралар камайиши билан кечади. Бунинг ёрқин мисоли нур касаллигидир. Айнан бу ҳолат химиотерапияда ҳам кузатилади. Нур касаллигида патологик жараён суяк кўмиги гемодепрессияси, мукозит, ярали-некротик энтеропатия, теридаги ўзгаришлар билан бошланади. Нур касаллигида цитостатикдан фарқи, у ҳамма ҳужайра ривожланиш тизимига бирдай таъсир қилмайди. Кўпроқ ўзак ҳужайра, айниқса G_0 га таъсир қилиб, шу орқали оралик ҳужайралар ҳам таъсирланади. Цитостатиклар эса ҳамма ҳужайраларга таъсир этиши билан фарқланади. Химиотерапия препаратларнинг таъсир доирасига кўра цитостатик касаллик шартли бўлса-да, икки гуруҳга бўлинади: ҳужайра бўлиниш циклига боғлиқ бўлмаган ва циклга боғлиқ.

Биринчига лейкоран, циклофосфан, миелосан, мelfелан, прокарбазин, шунингдек нитрозомочевина асосида тайёрланган препаратлар киради.

Иккинчисига антиметаболитлар (метатрексат, цитозин-арабинозид), ўсмага қарши антибиотиклар, статокинетик агентлар (винкристин, винбластин) ва шунингдек охириги йилларда яратилган катта гуруҳ замонавий препаратлар киради.

ЦК ПХТ таъсирида агранулоцитоз ёки умуман панцитопения кўринишида пайдо бўлади. Агранулоцитоз деб нейтрофиллар $0,5 \times 10^9/\text{л}$ камайгандан кейин айтилади. Унинг оғир кечиши $0,1 \times 10^9/\text{л}$ дан кам бўлса кузатилади. Агранулоцитозда гранулоцитлар бутунлай бўлмаслиги ҳам мумкин. ЦК агранулоцитозда умумий панцитопения тўғрисида гап юритилади. Одатда цитостатиклар ҳеч

вакtda алоҳида агранулоцитоз бермайди. Апластик камқонликдаги панцитопениядан фарқи бунда нейтрофиллар тез камаяди. ЦК доимо тромбоцитопения, лейкоцитопения, қисман ретикулоцитопения билан кечади. Юқорида қайд қилинганидек, цитостатиклар суяк кўмигига икки хил таъсир қилади: биринчиси - ўзак хужайрага, иккинчиси - етилаётган хужайрага. Биринчисига мпелосан мисол бўла олади. Бунда панцитопения 4-6 ҳафтадан кейин ривожланади ва тикланиши жуда узок кечади. Иккинчисига – циклофосфан кирази. Унда цитопения 10-12 кунда юзага чиқади ва унинг тикланиши 3 ҳафта ичнда бўлади. 10-14 кунлик панцитопенияларда агранулоцитозга хос бактериал асоратлар: стоматит, ангина, температура кузатилади. Баъзан антибиотикотерапийадан кейин цитопениянинг клиник таъсири сақланиб қолади: микотик энтеропатия, пневмония, септицемия. Мпелодепрессияда тезликда ичаклар деконтаминацияси бошланиши керак. Бунда ципрофлоксацин (1г кунига), имидазол – низорал (400мг кунига) ёки дифлюкан (400 мг кунига) берилади. Ундан ташқари бисептол (480 мг кунига), нистатин (4-6 млн.ЕД кунига) берилади. Агар температура 38°С дан ошса, тезда парентерал кенг таъсирли антибиотиклар қилиш керак. Энг эффективлиси цефалоспорин, амикацин ёки азлоциллин ҳисобланади. Яхши натижа имепенем (тленам 2 г кунига, меронем 2-4 г кунига), ванкомицин (2г кунига) беради.

Мпелооблатив даво ёки катта дозали ПХТлар узок муддатли нейтрофил-лимфоцит дефицитлари пайдо қилади. Бунақа ҳолатда даво перорал эмас, парентералда цефтазидим, амикацин ёки ванкомицин берилади. Қонни экиб, сезгирлик натижасига қараб даво берилса яна ҳам тўғри бўлади. Қўшимча микоз бўлса – амфотерицин В (1 мг/кг 3 маҳал венага) ёки интраконазол (5-10 мг/кг кунига) берилади. Охириги пайтларда токсиклиги кам липосомал амфотерицин В (амбизом - 1 мг/кг суткасига) ишлатилмоқда. Агар грибок ноаниқ бўлса амфотерицин 1-2 мг/кг, липосом кўринишида эса 3-5 мг/кг берилади. Бемор анамнезида герпетик инфекция бўлса ацикловир 5 мг/кг 8 кун берилади. Цитомегаловирус муаммоси бўлса, ацикловир 500 мг/м² дан ҳар 8 соатда 1 ой, кейин 3200 мг кунига 3-6 ой давомида қилинади. Уни ганцикловир билан алмаштира ҳам бўлади.

Некротик энтеропатия. Ингичка ва йўгон ичакнинг проксимал қисмидаги шиллик пардасида ярали-некротик ўзгаришлар,

геморрагик белгилар, энтерал қон кетишлар кузатилади. Энг оғир асоратлар ичак ўтказмаслиги, перитонит, грамм манфий микробли сепсис ҳисобланади. Бу ҳолатлар ошқозон-ичак тизимининг ПХТ таъсирида ёки чуқур миелотоксик цитопения таъсирида бўлади. Бу метатрексатнинг катта дозасида кузатилади. Деконтаминациянинг ўз вақтида қўлланилиши асоратларнинг камайишига олиб келади. Некротик энтеропатия қориндаги аниқ бўлмаган оғрик, қабзият, гулдураш, ичакдаги шовқин, перистальтика кучайиши билан бошланади. Стул суюқ, кўкиш рангда бўлади. Исхтма юқори бўлади. Кейинчалик септицемия ва перитонит клиникасига ўхшаш белгилар пайдо бўлади. Пайдо бўлган белгилар ўта характерли эмас. Бу ҳолатнинг олдини олиш учун қуйидагилар тавсия этилади:

1. Беморларда оғиздан овқатланиш тўлиқ тўхтатилади.
2. Кенг таъсирли антибиотиклар билан энтерал ичакни стериллаш амалиёти ўтказилади. 48 соат давомида температура тушмаса, унга амфотерицин В кўшилади.
3. Мукозит бўлса бемор тўлиқ парентерал озиқланишга ўтказилади (энергетик ҳажми 30-45 ккал/кг). Суюқлик кунига 35-40 мл/кг (глюкоза, оқсил моддалар, микроэлементлар, витаминлар, электролитлар ва б.) ҳажмида берилади.
4. Ичдан қон кетганда ЯМП қўйилади ва ичишга эпсилон-аминокөпрон кислотаси 5%ли эритмаси берилади.
5. Катта дозада метатрексат берилса, антифолат антидоти сифатида, шунингдек ошқозон-ичак тизими муҳофазаси учун лейковорин клиниши керак (юқорида ёзилгандай).
6. Ишқорли-кислотали баланс ва электролитлар тенглиги бузилиши тикланиши ўтказилади.

Энтеропатиядан бошқа оғир асорат катта дозада берилган кенг таъсирли антибиотикларда пайдо бўладиган псевдомембраноз колитдир. Клиникаси колитга характерли бўлиб, оғир кўринишда кечади. Унда ичак ўтказмаслиги, мегакалон, илеус палажи, юқори температура кузатилади. Ташҳис ректоромоноскопияда аниқланади. Даводан антибиотик олиб ташланади. Метронидазол 250 мг ҳар 6 соатга ёки ванкомицин 125 мг 4 маҳал ичишга берилади. 95% беморларда 10 кундан кейин белгилар йўқолади.

Мукозит. Бунда оғиз бўшлиғида афтозли ёки ярали-некротик ўзгаришлар ва томоқ жароҳати кузатилади. Унга эзофагит қўшилади. Бу ҳам ПХТдан панцитопения таъсирида пайдо бўлади.

Ўзгаришлар пайдо бўлиши цитостатиклар дозасига боғлиқ. Жароҳат кўп ҳолларда метатрексатдан кейин кузатилади. Мукозит метатрексат билан даво бошлангандан 3-4 кун ўтгач тилда оқсимон қоплама, шиллиқ парда шишиши, тупук кўлайишидан бошланади. Ҳафта охирида тил қизаради, оғрик, эррозия пайдо бўлади. Яралли-некротик ва геморрагик асоратлар чуқур нейтропенияда бўлади. Оғир асорат нома кўринишида бўлади. Жароҳатнинг оғирлиги енгил, ўртача, оғир ва ўта оғир даражаларга бўлинади. Жароҳатлар кўпроқ грамм манфий бактерияларда кузатилади. Мукозитни даволашга эффе́ктив дорилар йўқлиги учун профилактикани кучайтириш тавсия этилади. Профилактика энтеропатия ва агранулоцитозда бошланиши керак.

Энг яхши оғиз дезинфекцияси 0,05-0,12% эритмали хлоргексидин, 2%ли сода, 2,5%ли магний хлорид эритмасида бўлади. Антибиотиклар эритмаларидан - полимиксин, гентамицин, амфотерицин кўлланилади. Оғриклар кучли бўлганда оғрикни қолдирадиган даво қилинади. Мукозитда лейковорин тавсия этилади. Оғир агранулоцитозларда КСФ лар қилинади. Мукозитга қарши оғиз бўшлиғига лазер нури берилади.

Кўнгил кўтарилиши ва қусиш. Бу асоратлар ПХТлардаги энг кўп асоратлардир. Миелосан, лейкоран, винкристинда бу асорат кузатилмайди. Асорат элигастриядаги дискамфорт, кекиришдан бошланади. Баъзан ўқшиш бўлади. Давомли ва интенсив қайт қилиш гиповолемияга, электролит бузилишига олиб келади. Бу ҳолатда албатта азотемияни инкор қилиш талаб этилади. Полихимиотерапия давосидаги қусишнинг асосий сабаби цитостатик берганда шиллиқ пардадаги серотонин рецепторларининг кўзголиши ҳисобига деб қаралади. Шу туфайли пайдо бўлган антирецептор даволар тўлиқ олдини олади (дорилар тавсияси юқорида, ўткир лейкозлар давосида ёзилган). Ҳозирги кунда кечиккан асоратларнинг олдини олиш учун даво комплексига транквилизаторлар (диазепам) қўшилиши жуда яхши натижа бермоқда. Антогонистлар қимматлилиги туфайли бошқа комбинациялар тавсия этилади: метипред 120 мг ёки дексаметазон 12-32 мг венага юборилади. Кейин уларни ичишга берилади. 10 мг дан церукал мушакка ёки венага кунига 3-4 марта қабул қилинади. Допамин рецептори блокаторларидан домперидон 10-20 мг 3 маҳал берилади. Нейролептиклардан дроперидол, эглонил, аминазин тавсия этилади.

Геморрагик синдром. Бу асорат тромбоцитлар сони $20-30 \times 10^9/\text{л}$ дан камайганда, бошқа коагулопатия (протромбин индексининг пасайиши, ивиш факторлари ишлатилиши оқибатидаги камайиши ва б.) кўринишларида содир бўлади. У ҳолатда кўрсатма бўйича етарли миқдорда тромбоконцентратлар, 1,0-1,5 л ЯМП ва ювилан эритроцитар массалар куйилади.

Циклофосфанли геморрагик цистит. Бу асорат препаратни 50-60 мг/кг миқдорда юборилганда уротоксиклик таъсири туфайли кузатилади. Асорат препарат юборилгандан 12-24 соат ўтгандан кейин пайдо бўлади. Бунда оғир асоратлардан бири сийдик қопи некрози кузатилади. Профилактикаси: спонтан диурез, содалар куйиш, суюклик кунига 2,5-3 л юборилади. Цитостатик юборилгандан кейин диуретиклар қилинади (фуросемид 20-40 мг). Диурез 3 соатда 500-600 мл бўлиши керак. Циклофосфан кўп юборилганда унинг махсус антидоти уропротектор— помомштексан (месна) юборилади. 3-4 ва 8 соатдан кейин 20-40% циклофосфан миқдорига тенг юборилиши керак. У ампулада 200, 400 ва 1000 мг ли чиқарилади. Бу антидотнинг чиқиши геморрагик циститнинг камайишига ва циклофосфан дозасини кўтаришга имкон яратди.

Кардиотоксиклик таъсир. Бу асорат антрациклинли антибиотикларга (доксорубин, адриабластин, адриамицин, даунорубин, рубомицин) тегишли. Адриабластинда суммар доза $600 \text{ мг}/\text{м}^2$ дан ошса асорат 30% бўлади. Рубомицин $950 \text{ мг}/\text{м}^2$ дан ошса 10%, $1200 \text{ мг}/\text{м}^2$ дан ошса асорат 30% кузатилади. Сабаби кардиомиоцитлар ва миокард коллаген каркасидаги РНК жароҳатидир. Кардиотоксиклик юракнинг кон чиқариш функциясининг камайиши, кейин дилатацияси ва юрак етишмовчилиги кўринишида пайдо бўлади.

Профилактикаси: адриабластин, рубомицин умумий дозаси 650 мг дан ошиши керак эмас. Дауносомни ишлатиш бунинг олдини олади. Унинг онкохужайраларда кўпроқ тўпланиш хусусиятига эга эканлиги тасдиқланган. Ундан ташқари кардиотоксиклиги кам бўлган антрациклинлар (новантрон, идарубин, митомицин, эпирубин ва б.) ишлатилади.

Нейротоксиклик таъсири. Полинейропатия винкристинда, кейин винбластинда, шунингдек этопозид ва тенипозидда кузатилади. Унинг сабаби цитостатиклар таъсирида нерв толасининг демиелинизацияси туфайли бўлади.

Профилактикаси: препаратнинг тўхтатилиши.

Нефротоксиклик таъсир. Катта клон массасининг парчаланиши кўп ҳолларда буйракга оғирлик қилади. Буйракдаги ўзгаришлар цитостатиклар таъсирида нефронларда ва каналчаларда реабсорбция бузилиши туфайли юзага чиқади.

Гепатотоксик таъсир. Асорат ўсма инфилтрацияси, вирусли гепатитлар, токсик гепатитлар ва холестаза кўринишида юзага чиқади. Полихимиотерапия таъсиридаги оғир гепатотоксиклик асорат жигар энцефалопатияси кўринишида бўлади. Энцефалопатиянинг келиб чиқиши аммиак метаболизми бузилиши оқибатида содир бўлади. Асорат катъий парҳез, ётоқли режим ва медикаментоз даво билан олди олинади. Терапия аммиакнинг йўғон ичкада пайдо бўлишини ва сўрилишини пасайтириш, шунингдек бошқа токсик моддаларни камайтириш режимида ўтказилади. Давога лактулоза (дюфалак) 10-30 млдан кунига 3 маҳал ёки лактитол 0,3-0,5 г/кг берилади. Ичакларда аммиак ҳосил бўлишини оширувчи флораларни камайтириш мақсадида антибиотиклар (рифампин, неомин, ципрофлоксацин, метронидазол) берилади. Жигар энцефалопатиясининг олдини олиш учун гепа-мерц берилиши мумкин.

Тумор-лизис-синдром. Бу асорат ПХТ таъсирида катта ҳажмдаги бласт (клон) ҳужайраларининг парчаланиши оқибатида юзага чиқади. Унда гиперкальциемия, гиперурекемия, гипокальциемия, гиперфосфатемия ва ўсма ҳужайралари парчаланиши ҳосиллари тўпланиши содир бўлади. Асоратлар учта клиник синдромдан иборат:

1. Катта парчаланиш оқибатидаги нефропатия.
2. Метаболик бузилиш.
3. Электролит баланси бузилиши.

Ўткир лейкозларда инфекция асоратлар, уларнинг профилактикаси ва давоси

Охириги йилларда ўткир лейкозларда ўтказилаётган интенсив ва катта дозаларда ўтказилаётган химиотерапия туфайли беморларда катта ижобий натижалар олинмоқда. Ўткир лимфобласт лейкозларда 5 йиллик узлуксиз рецидивсиз яшаш 70-80%га етган бўлса, ўткир миелобласт лейкозларда эса 50%гача етди. Албатта химиотерапияларнинг катта ижобий натижалари касалликдаги клон ҳужайраларининг максимал эррадикацияси туфайли амалга оширилади. Беморларда ўтказилган эффе́ктив химиотерапия ўз

Ўрнида чуқур лейкопенияларни, аниқроғи оғир нейтропенияларни юзага чиқаради ва инфекция асоратлар хавфини яратади. Ўткир лейкозлардаги давони ўтказиш мобайнида 100% нейтропения кузатилади. Химиотерапия давридаги инфекция асоратлардан беморлар ўлими 5-20% гача боради. Бу эса адекват антибиотикотерапияни қўллашни талаб этади. Шунинг таъкидлаш керакки беморларда замонавий антибиотикотерапия режимини қўллаш охириги 30 йиллар ичида ўлимни 10 мартабагача камайтирди. Ўткир лейкозларда ўтказилган антибиотикотерапия натижасининг таҳлили беморлардаги нейтрофиллар камайиш даражаси ва унинг давомийлиги инфекция асоратларнинг кўпайиши билан тўғридан-тўғри боғлиқлигини кўрсатди.

Нейтропенияли беморларда одатда локал инфекция асорат белгилари кўп ҳолатларда кузатилмайди. Беморларда кўпинча биргина инфекция белгиси, яъни тана ҳароратининг ошиши бўлиши мумкин. Тана ҳароратининг 2-3 кун мобайнида 38°Cдан юқори қайд этилиши инфекция асорат мавжудлигини кўрсатади. Беморларда бу ҳолатда албатта пироген температура йўқлигини инкор қилиш керак бўлади.

Ўткир лейкозларда инфекция асоратлар ҳар хил сабабларга кўра пайдо бўлади:

- иммун тизими бузилиши оқибатида;
- цитостатик ва нуртотерапия таъсирида;
- иммун реакцияга таъсир этувчи гормонотерапияда;
- касалликлардаги кахексияда;
- гемотрансфузия ва бошқа инъекциялар туфайли.

Лейкозларда инфекция асоратлар куйидаги кўринишларда юзага чиқади:

1. Фагоцитар химоянинг бузилиши. Бу кўпроқ нейтропения ҳисобига пайдо бўлади. Нейтропения клон ўсиши, ПХТ, идиопатик, нурланиш ва бошқалар ҳисобига бўлади. Нейтрофиллар организмнинг табиий химояси бўлгани учун, нейтропенияда бактерия ва грибоклар ўсиши кўпроқ бўлади. Локал инфекция ўчоғидан дарров сепсис ривожланиш хавфи юзага чиқади. Ўз вақтида ёрдам кўрсатилмаса, летал ҳолат юз бериши мумкин. Амалиётда нейтрофиллар $0,5 \times 10^9$ /л бўлганда асорат 50% учраши исботланган. Юқоридаги таъсирлар орқали пайдо бўлган нейтропенияларда уларнинг хемотаксислик, фагоцитотоксик, миграцион ва бактериоцидлик функциялари пасаяди. Мс.: Бошга

нур берганда 3 ойгача нейтрофилларнинг бактериоцид функцияси пасайиши аниқланган. Нейтрофилга ўхшаган вазифани макрофаглар ҳам бажаради. Макрофаглар нейтрофилларга караганда юқори таъсирларга нисбатан чидамли бўлсада, нейтропениядек бу вазифаларни тўлиқ бажаришга улгурмайди.

2. Хужайра ва гуморал иммунитетнинг пасайиши. Биринчи навбатда лимфопозэ каторидаги (ЎЛЛ, ХЛЛ, миелом касаллиги, лимфогранулематоз ва б.) касалликларда ҳам Т-, ҳам В – лимфоцитлар фаолияти ўзгарилиши содир бўлади. Уларнинг опсонинлик, литик, токсинларни нейтраллаш функциялари камаяди. ПХТ ва нурланиш буларни янада пасайтиради. Айниқса капсулани инфекциялар: стрептокок, гемофил таёқчаси, нейссерияларнинг кўпайиш хавфи туғилади. Сепсис ҳолатда полнорган патологияси кузатилади. Трансплантацияда иммун тизимнинг иккиламчи асоратлари (ПХТ, иммунодепрессант, РТПХ ва б. таъсирда) кўпаяди. Цитокинлар, иммуноглобулинлар (IgM, IgG, IgA), опсонинлар, бактериоцидлар фаолияти камаяди. Т-хужайра камайиши (Мс.: лимфогранулематоз, НХЛ) грибокларни, вирусларни, хужайра ичи инфекцияларни (листерия, сальмонеллалар) кўпайтиради. Т-хужайранинг камайиши ПХТ, нурланишда ҳам кузатилади. Яна бир тарафи даводан кейинги лейкопениянинг тикланишида нейтрофиллар нисбатан тезроқ тикланади, лекин лимфоцитлар секин тикланиши ҳисобига беморларда вирус ва грибок асоратларининг хавфи кўпроқ бўлади.

Инфекция йўлидаги физик барьерлар ва уларнинг жароҳатланиши:

Тери. Организмдаги тери ва шиллик қаватлар организмга инфекция киргизмайдиган асосий барьерлардан ҳисобланади. Нормада улар сатҳида етарли миқдорда ташқи муҳитга боғлиқ инфекция колониялари бўлади. Терида жойлашган тер ва ёғ безлари секретиди ёғ кислоталари ҳисобига нордон муҳит бўлиб, инфекциядан ҳимоялайди. Ундан ташқари тер безларидан чиққан иммуноглобулин А бўлади. Бунақа муҳитга грамм мусбат флора чидамли бўлгани учун терида стафилакокк, коринбактерий ва б. кўпроқ бўлади. Ундан ташқари кўрсатилган флоралар ўзидан сут ва пропион кислоталар чиқариб, муҳитни нордон қилишга ёрдам беради. Одатда нордон муҳитга грамм манфий флоралар чидамсиз. Демак бу ҳолат флоралар орасидаги курашнинг ўзинга хос кўринишини юзага чиқаради. Агар борди-ю шу ҳолатда тери

инъекциялар, катетерлар, шунтлар билан жароҳатланса, бу флоралар, шунингдек грибоклар киришига дарча бўлади.

Ошқозон ичак тизими. Бу тизимда грамм манфий ва дрожжага ўхшаш грибоклар бўлади. Бу сапрофит флора иммун тизим кучсизланганда ҳам патология чақирмайди. Флора кўпрок оғизда ва ичакда бўлади. Уларда жойи ва озука учун конкуренция мавжуд бўлиб туради. Бу ҳолат колония ҳосил қилишга ноқулайлик яратади. Шунинг учун грамм мусбатга шароит ноқулай. Унинг камайиши эса грамм манфий ва грибокларнинг кўпайишига шароит яратилади. Ундан ташқари антибиотиклар қўлланилиши бу тизимда микроблар нисбатини ўзгартиради, бу эса микроблар резистентлигини оширади. Мс.:пенициллин, рифампицин, клиндамицин ёки ванкомицин таъсирида ичакдаги микрофлора – бифидобактерия камаяди. Цитостатиклар ва нурланиш лейкопения, айниқса нейтропения чақиради. Бу эса оғиз бўшлиғи шамоллашига сабаб бўлади. Метатрексат ва мелфелан оғиз шиллиқ қаватининг юпқаланишига сабабчи бўлади, жароҳатланиши энгиллашади. Оғиз шиллиқ қаватида цитозар, антрациклин, циклофосфан таъсирида мукозит ҳосил бўлади.

Кўнгил айнаш ва қайт қилиш кўпинча даво ўтказишга ҳалакит беради. Унга ҳам дорилар (ошқозон секретини камайтирувчи) берилади. Бу дори таъсири оғиздаги нормал муҳитни ҳам ўзгартириб, табиий барьер кучини камайтиради. Бу ўзгарниш оқибатида мукозит бўлган оғиз бўшлиғидаги микроб флораси ошқозонга ҳам, ичакга ҳам ўтиши мумкин. Ичга кирган микроб ўз чиқиндилари билан муҳитни ўзгартиради. Бу ўзгариш, захарланиш, цитостатиклардан шиллиқ парданинг таъсирланиши оқибатида ичак ўтказувчанлиги ошади. Энтеропатия пайдо бўлади. Ичак моторикаси бузилади. Берилган антибиотикларнинг ичакда сақланиш муддати чўзилади. Бу янада микроб флоралари гомеостазини бузади.

Бактериал инфекциялар профилактикаси

Беморларда инфекцион асоратларни одатдаги тери ва шиллиқ парда микроблари ёки ташқаридан кирган инфекциялар бериши мумкин. Экзоген микробларнинг жароҳат бераолиш миқдоридан ками яъни колонизация бераолишигача бўлган миқдори хавф туғдирмайди. Лекин микробларнинг қайта-қайта ёки узоқ муддатли таъсири аҳамиятга эга. Бу ҳолатда физик барьерлар жароҳати туйфайли микроблар кириши ва ривожланишига имконият

яратилади. Иммуни тизимнинг пасайиши, айнан нейтропения бунга яна бир мисол бўлади. Шу туфайли бунақа беморлар учун махсус шаронт талаб қилинади. Бемордаги нейтропенида химиопротилактика ўтказилади. Унинг ўтказилишига кўрсатмалар:

- нейтрофиллар $0,1 \times 10^9/\text{л}$ ва ундан кам бўлса;
- нейтрофиллар $1,0 \times 10^9/\text{л}$ бўлса-ю, кўшимча:
- а) тери ва шиллиқ парда жароҳати бўлса;
- б) одонтоген инфекция ёки бронхлар обструкцияси бўлса;
- в) эндоскопик текшириш ўтказиш лозим бўлса.

Бактериал инфекция химиопротилактикаси ва антимиқроб терапия 70-йиллар бошида лейкозларда нейтропения бўлганда бошланган. Ошқозон-ичак тизимида ўзига хос грам манфий флора кўлайиши туфайли шуларга қарши қийин сўриладиган, ичакда кўп сақланидиган антибиотиклар қўлланилган: гентамицин, ванкомицин ва нистатин. Бу режим асоратлар бериши билан бирга антибиотиклар таъсирини ҳам камайтирган. Шу туфайли режимдан селектив деконтаминация усулига ўтишган. Яъни танлаб, анаэроб микробларни сақлаб қолиш учун қуйидаги сўрилмайдиган препаратлар қўлланилган колистин (фрамицидин ёки неомицин) билан антигрибокни – амфотерицин В тавсия этилган. Охири пайтларда тизимли таъсир қиладиган котримоксазол (бисептол, котрим) – уларга қўшиб қилинади. Бу комплекс даво ҳам ўчоқли, ҳам умумий таъсир қиладди. Котримаксазол пневмоцистага, шунингдек аэроб респиратор инфекцияларга, пневмококк гемофил таяқчаларга ҳам таъсир қиладди. Гемопоззни камайтиргани учун трансплантацияда этибор қилиниши керак.

Қуйида беморлардаги инфекция асоратларга ўтказилган микобактерияларга қарши антибиотикотерапия натижалари келтирилган, бу эса эмперик даво танлашга ёрдам беради.

Ўткир лейкоз беморларида нейтропения пайтида олинган антибиотикотерапия эффетивлиги

№	Антибиотиклар	Эффетивлиги, % да	
		УЛЛ	УМЛ
1.	Полусинтетик пенициллинлар	63	40
2.	Цефалоспоринлар	57	31
3.	Ванкомицин	28	28

4.	Амфотерицин В	91	80
----	---------------	----	----

Нейтропенияда селектив иччиладиган химиопротилактика ТИЗИМИ

Препаратлар	Кўллаш
Сўрилмайдиган: неомицин – 1 г ёки гентамицин – 80 мг + полимиксин – 100 мг + амфотерицин В – 500 мг	Кунига 4 маҳал
Сўриладиган: котримоксазол – 960мг ёки офлоксацин – 400 мг ёки ципрофлоксацин–500 мг	Кунига 2 маҳал (хаммаси хам)
Комбинация: полимиксин 100 мг + котримоксазол 480 мг	Кунига 4 маҳал Кунига 1 маҳал

Клиникада кўлланилаётган фторхинолонлар: ципрофлоксацин (ципробай, цифран, циплокс), офлоксацин (таривид), норфлоксацин (норозин) ва перфлоксацин (пеллоцин) танлаш имкониятини кенгайтди. Улар яхши қабул қилинади, асорати кам, гемопозэга таъсир қилмайди. Кўпгина инфекцияларга актив таъсир қилади. Ципрофлоксацинни ва офлоксацинни клиник кўллаш грамм манфий инфекцияларга, шунингдек йирингли таяқчаларга ҳам яхши таъсири исботланган.

Деконтаминацияга махсус кўрсатмалар: Нейтропениядаги тизимли антибиотикотерапияда (хатто цефтазидим ёки имипенемда ҳам) перорал селектив деконтаминация керак (колистин ва котримоксазол). Ичакдаги колонизацияга полимиксин В ҳам яхши таъсир этади.

Оғиз бўшлиғидаги инфекция асоратлар протилактикаси

◆ оғиз бўшлиғидаги инфекция протилактикаси: кунига 6 марта дезинфекцияли эритмалар билан оғизни чайиш (гексорал, элюдрил, хлоргексидин, стопангин);

◆ тиш ва милкларга қараш;

◆ тери дезинфекцияси: ҳар кун душ, тери жароҳатларини даволаш.

Баклаборатория бўлса, намуналарни экиб, натижасига кўра бакинфекция протилактикаси тавсия этилади:

▶ оғиз-бурун бўшлиғи шиллик каватидан грамм манфий бактерия экилса, антимикроб даво олмаётган беморларга протилактика учун антибиотик берилади;

▶ антибиотик микроорганизм сезгирлигига қараб белгиланади;

▶ протилактика 10-14 кун ўтказилади.

Баклаборатория бўлмаган жойда:

- антибиотик профилактикаси: ципрофлоксацин 0,5x2 маҳал, левофлоксацин 0,5x1 маҳал ёки моксифлоксацин 0,4x1 маҳал ичишга берилади.

- антибиотик бериш критерияси: лейкоцит сони $1,0 \times 10^9$ /л дан кам бўлса;

- препаратларни тўхтатиш критерияси: лейкоцитлар сони $1,0 \times 10^9$ /л дан кўпайинши.

Инфекция пайдо бўлиш ҳавфи пайдо бўлса, дарров клиник намуна олиниб, текширилиши керак.

Тери инфекциясига химиопрфилактика: Грамм манфий инфекция йодид повидон ва хлоргексидин қўллаганда камаяди. Бурундаги стафилококкга мупироцин мази яхши. Нейтропенияда катетер ишлатганда бир марталик ванкомицин ёки тейкопланин инъекцияси яхши ёрдам беради. Ҳозир инфекция профилактикаси учун катетерларнинг ички деворига антибактериал моддалар билан ишлов берилади.

Пневмоцист пневмония профилактикаси.

» Бисептол (триметоприм/сульфаметоксазол) 480 мг дан кунига бир маҳалдан берилади.

» Профилактика учун индукциянинг 15-кунидан бошланиб, бутун даво давомида қабул қилинади.

» Ўткир буйрак етишмовчилигида препарат дозаси коррекция қилинади:

а) креатинин 30 мл/мин клиренсидан кўп бўлса доза ўзгартирилмайди;

б) креатинин 15-30 мл/мин клиренсидан кам бўлса ярим доза берилади;

в) креатинин 15 мл/мин клиренсидан кам бўлса препарат тўхтатилади.

» Профилактика учун берилган бисептол гемодиализда тўхтатилади.

Бу препарат берилиши *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides* инфекциялари учун ҳам профилактика ҳисобланади.

Бисептол препаратини узок пайт қабул қилиш фолат етишмаслигига олиб келиб, ўзига хос клиника ва мегалобластоид кон ишлаб чиқаришни юзага чиқаради. Шунинг учун профилактика давомида фолат кислота курси давоси ўтказилади.

Грибокли инфекция профилактикаси: Юқори хавфли беморларда микоз ривожланишининг олдини олиш учун грибокка қарши профилактика ўтказилади. Профилактика қуйидаги микозларга йўналтирилган бўлади:

- Кандидемия (кон гемокультурасида аниқланади)
- Дрожжали грибоклар (тўқима ва орган биоптатида)
- Сурункали тарқалган кандидоз (ёки гепатолитенал кандидоз)
- Инвазив аспергиллёз
- Криптококкоз
- Инвазив микозлар (бошқа грибоклар)

Микозларнинг кўпайиши профилактикани амалиётда кенг қўллашни талаб этади. Қуйидаги препаратлар: итестатин, амфотерицин В (фунгизон), миконазол, клотримазол (канестин), кетоконазол (низорал), флуконазол (дифлюкан) ва итраконазол (орунгал) яхши ёрдам беради. Кандидозга флуконазол яхши таъсир этиши аниқланди. Флуконазол профилактика учун 150-200 мг (баъзан 400 мг) ичишга берилади.

Нейтропенияда антимикроб профилактикаси: Нейтропения трансплантациядан кейин кузатилса, флуконазол 400 мг дан ичишга ёки инъекцияга берилади. Химиотерапиядан кейин нейтропения бўлган беморларга даво мобайнида, айниқса аспергиллёзга қарши 0,6-1,0 мг/кг амфотерицин В венага биринчи кундан берилади. Агар нейтропения ривожланса, гранулоцитар ёки гранулоцитар-макрофагал ўстирувчи факторлар (5 мг/кг) қўлланилади.

Вирус инфекцияси профилактикаси: ацикловир 5 мг/кг 3 маҳал венага юбориш трансплантациядан кейинги нейтропенияда яхши ёрдам беради. Цитомегаловирусга серонегатив донорлар қони яхши, ацикловир ҳам ёрдам беради. Ганцикловир 5 мг/кг 2 маҳал берилади, ундаги токсик таъсир қўллашни чегаралайди.

ЎЛ беморларида диагностик текширишлар ўтказиш тартиби

Кўрсатмалар	Текшириш
Температура >38°C, биринчи марта чиқиши	Қон экмаси ўтказилади
Давомли температура (>5 кун) >38°C ва нейтропения	Хафтада 1-2 марта венадан қон экмаси Сийдик экмаси Ўпка КТси Токсоплазма антителасига қонни текшириш

	Оддий герпес вирус, Эпштейн-Бар цитомегаловирусига қарши антитела ва ДНКсига текшириш
Температура >38°C бўлса ва у нейтропениедан чиққанда ҳам давом этса	Қорин бўшлиғи УЗИси Қонни кандида антигенига текшириш УЗИ поашиқлик берса, қорин бўшлиғини КТси ёки МРТси
Катетерга боғлиқ инфекция	Катетердан ва венадан олинган қон экмаси. Унинг инфекцияси тасдиқланса, катетерни олиб ташлаш
10 кунгача нейтропения	Аспергиллёз антигенига қонни ҳафтасига 2 марта текшириш
Стоматит	Томоқдан посев
Эзофагит	Эзофагоскопия (тромбоцит $50 \times 10^9/l$ дан кам бўлмаса) Суртма ёки биопсиядан бак ва гистологик текшириш (ИЦР, иммуногистохимик)
Бурун бўшлиғи шиллик қавати некрози	Бурундан олинган намунанинг экмаси
Гайморит	Пункция билан олинган бурун атрофи бўшлиқлари суюқликларининг экмаси
Сийдик йўллари инфекцияси белилари, лейкоцитурия	Сийдик экмаси
Пневмония	Ўпка КТси Бронхоальвеоляр лаваж ва уни тўлиқ текшириш Қонни аспергиллёз антигенига текшириш Қонни мукоплазма пневмонияси антигеласига текшириш Қонни хломидий пневмония антителасига текшириш
Менингал белгилар Нейтропения ва иситмада «мяк» белгилари Бош миёдаги ўчоқлар топилиши	Люмбал пункция ва ликворни тўлиқ ўрганиш
Диарея	Ахлат экмаси
Парапроктит Тўғри ичакда ёрилши бўлиши	Тўғри ичак шиллик қавати намунаси экмаси
Терида инфилтрат	Биопсиядан микробиологик ва гистологик текшириш

Лейкоз беморларда инфекция асоратларнинг давоси

ЎЛ беморларида инфекция асоратларнинг асосий давоси олдин эмперик антибиотикотерапиядан бошланади, кейинчалик текшириш ўтказилиб инфекция тури аниқлангандан кейин топилган микроорганизмга ва унинг сезгирлигига қараб антибиотикотерапия коррекция қилинади.

Посев натижаларига кўра коррекция қилинган антибиотикотерапия препаратлари берилгандан кейин, даво учун берилган эмперик препаратлар тўхтатилади.

ЎЛ беморларида антибиотикотерапия дастури. Нейтропения, шунингдек лейкоцитнинг $1,0 \times 10^9/\text{л}$ дан камайиши антибиотик беришга асос бўла олмайди.

1. Антибиотик дарров берилиши керак:

- температура 2 соатдан кўп 38°C дан ошиб турса;
- ҳарорат туширадиган препаратлар ёрдам бермаса;
- инфекция ўчоги топилса.

2. Биринчи навбатда грамманфий бактерияларга (кўк йирингли таёқчага) қарши антибактериал препаратлар тавсия этилади.

3. Антибактериал препаратлар фақат венага юборилади.

4. Фебрил нейтропенияда қуйидаги антибиотиклар билан эмперик даво бошланади:

а) Цефоперазон/сульбактам «сульперазон»/амикацин:

Цефоперазон/сульбактам 4 гх2 маҳал кунига

Амикацин 15 мг/кг кунига 1 маҳал

б) Цефепим («максипим»)/Амикацин:

Цефепим 2 гх2 маҳал кунига

Амикацин 15 мг/кг х кунига 1 маҳал

5. Микобактериал текширишнинг ижобий натижаси бўлса, давога ўзгартиришлар киритилади.

ЎЛ беморларида ичак селектив деконтоминацияси учун бисептол ишлатилмайди. Уни фақат пневмоцист пневмониядагина қўлланилади.

Нейтропенияда – ўзига хос ўзгаришлар мавжуд. Биринчидан иммунитет пасайганлиги учун клиник белгилар негативроқ бўлади ва беморларнинг кўпида гипертермия бўлади. Иккинчидан инфекция тез ривожланади.

Шу туфайли даво систем кўринишида ўтказилади. Инфекция аниқлангунга қадар карбенициллин ва гентамицин берилади.

Охирги йиллардаги текшириш натижаларига қараганда микроблар хили ўзгарилмоқда. 70-йилларда грамм манфий инфекциялар нейтропенияда 70% бўлса, 90-йилларга келиб улар 30%ни ташкил этган, қолгани эса грамм мусбат инфекцияларни ташкил этган. Демак грамм мусбат инфекция ўсмоқда. Охирги 20 йиллар ичида патоген микозлар роли ошди. Нейтропенияда *Candida Aspergilla* кўпроқ (90%гача) аниқланади. Бунда флуконазол яхши ёрдам беради, шунингдек ацикловирнинг эрта қўлланилиши ҳам ижобий бўлади.

Иситмали нейтропенияларда одатда кенг таъсирли антибиотиклар берилади. Бунда асосан грамм манфий инфекцияга (кўк йирингли таяқчага) эътибор қилинади. Фақат нейтропениюни камайтирадиган дорилар қўлланилмайди. Комплекс қўлланиладиган антибиотикотерапия, яъни ҳам грамм манфий, ҳам синергист таъсирли препаратлар қўлланилади. Препаратларнинг нефротоксиклик ҳолатини, шунингдек, уларнинг клиренсини (чиқишини) эътиборга олиш керак.

Монотерапия янги пайдо бўлган актив антибиотикларда ўтказилади: цефтазидим (фортум, тазицеф), имипенем (тиннам), меропенем (меронем), цефепим (максипим), пиперациллин/тазобактам (тазоцин) берилади. Кейинги ўтказилган текширишлар антибиотикларнинг комплекс давосининг ижобийлигини кўрсатмоқда. Мс. Стафилококк инфекцияда пиперациллин/ тазобактам билан амикацин. Комплекс даво бакпосевдан кейин танланиши яхшироқ бўлади.

Антибиотикотерапия коррекцияси: Давонинг 48-72 соатида ижобий таъсири (температура нормаллашиши, интоксикация белгилари камайиши) билинса, унинг эффективлиги тасдиқланади. Агар давонинг эффекти бўлмаса, унда грамм мусбат инфекцияларни инобатга олиб, ванкомицин ёки тейкопланин берилиши керак. Микозлар асорати шубҳа қилинса, амфотерицин В тавсия этилади, лекин у токсик бўлганлиги туфайли охирги йилларда чиққан флуконазол, итраконазол тавсия этилади. Бу препаратларнинг ўзига хос камчилиги бўлганлиги учун ҳозирги кунда асосий микоз терапияси сифатида амфотерицин В қолмоқда. Унинг токсиклиги борлиги учун ундан тайёрланган липосомал шакли – амбтсоста кенг қўлланиш имкониятини яратди.

Типик бўлмаган инфекцияларда қуйидагиларни қўллаш тавсия этилади:

- легионеллаларда: ципрофлоксацин (азитромицин), рифампицин 3 ҳафта;
- микоплазмали пневмонияда: эритромицин ёки доксициклин;
- пневмоцистли пневмонияда: котримоказол 15-20 мг/кг кунига, оғир кечишида пентамидин 4 мг/кг кунига 3 ҳафта;
- менингитда: листерияда - ампициллин гентамицин билан 2 ҳафта, интратекал;
- туберкулёз микобактериясида: изоназид 5мг/кг кунига, рифампицин 10 мг/кг, этамбутол 15 мг/кг кунига, пирозинамид 20-35 мг/кг кунига камида 18 ой.

Охириги 10 йилларда беморлар ҳароратига цефалоспоринлар билан аминогликозид ва антимикотик препаратлар комплексини тавсия этиш антибактериал терапияда яхши натижалар бермоқда.

Цефалоспоринлар авлоди

I авлоди	II авлоди	III авлоди	IV авлоди
Парентерал			
Цефазолин	Цефутоксим	Цефатоксим Цефтриаксон Цефтазидим Цефалеразон	Цефаним
Перорал			
Цефалексин Цефадроксил	Цефаклор Цефутоксим Аксетил	Цефиксим Цефгибутим	

Аминогликозидлар авлоди

I авлоди	II авлоди	III авлоди
Стрептомицин	Гентамицин	Амикацин
Неомицин	Тобрамицин	
Капамицин	Нетилмицин	

Нейтропения ҳолатида инфекцияни даволаш дозаси ва схемаси

Монотерапия	Аминогликозидлар билан комплексда
Меропенем–1г 3 маҳал	?
Имипенем/циластатин 1г 4 маҳал	Имипенем/циластатин (0,5 г 4 маҳал) + амикацин (15 мг/кг кунига)
Цефепим – 2 г 3 маҳал	Цефепим (2 г 2 маҳал) + амикацин (15 мг/кг кунига ёки 2 г 2 маҳал)
Цефтазидим 2 г 3 маҳал	Цефтазидим 2 г 3 маҳал + амикацин (15 мг/кг кунига)

	мг/кг кунига)
Пиперациллин/газобактам – 4,5 г 3 маҳал	Пиперациллин/газобактам – 4,5 г 3 маҳал + амикацин (15 мг/кг кунига)
Даводан эффект бўлмаса препаратларга ванкомицин 500 мг дан 4 маҳал қўйилади.	

Антибиотикотерапиянинг таъсирини яхшилаш учун **нейтропенияда КСФлар** қилиниши тавсия этилади. КСФларни қўллаш асоратлар давомийлигини камайтиришга ёрдам беради.

Антимикотик препаратлар

- Полпенлар: нистатин, леворин, натамицин, амфотерицин В
- Азоллар: флуконазол, кетоконазол, интраконазол
- Аллиламинлар: тербинафин
- Бошқа гуруҳлар: гризеофульвин, калий йодиди.

Ўткир лейкозлар давосида грамм мусбат, грамм манфий, кўк йирингли микроорганизмларга қарши фторхинолонлар (ципрофлоксацин) ва нитроимидозоллар гуруҳларидан яхши натижалар олинмоқда.

Вирус инфекцияси давоси: Яхшиси ацикловир 5-7,5 мг/кг 3 маҳал, herpes zosterда 10 мг/кг 3 маҳал тавсия этилади.

Протозой (токсоплазмоз) инфекция давоси: пириметамин ва сульфадиазин. Пириметамин ва клиндамицин комплекси яхши натижа беради.

Антимикроб давосининг давомийлиги: Нейтропенияда, улар сони $0,5 \times 10^9$ /л дан ошса, температура нормаллашса давони тўхтатса бўлади. Давони тўхтатишнинг энг тўғри йўли температура 5-7 кун тушгандан кейин ҳамда инфекция белгилари йўқ ҳолат ишонарлидир. Амфотерицин В температура тушиб, инфекция белгилари бўлмаса тўхтатилади. Борди-ю мукоз фокуси текширилганда топилса, давом эттирилади ва бакпосев такрор қилинади.

Эмпирик антигрибок терапия тавсия этилишига кўрсатма:
-4-7 кунлик кенг спектрли антибиотикотерапиядан кейин ноаник генезли тана ҳарорати давом этса:

-харорат такрор пайдо бўлса (иккинчи тўлқин) берилади.

Эмпирик давога препаратлар танланиши:

-Каспофунгин 70 мг биринчи кун, кейин 50 мг дан суткасига венага юборилади. Кўрсатма: беморнинг оғир соматик ҳолати, амфотерицин В инфузиясидаги оғир токсик реакция.

-Вориконазол 6 мг/кг дан биринчи кун 2 маҳал венага, иккинчи кун ва кейинги кунлар 4 мг/кгдан кунига 2 маҳалдан, ундан сўнг таблеткада 200 мг дан 2 маҳалдан берилади.

Кўрсатма: кенг таъсирли антибиотиктерапия фонида пневмония сакланиши ёки пайдо бўлиши, нейтропения даврида ноаниқ генезли лихорадка бўлиши.

-Амфотерицин В 0,7-1 мг/кг венага кунига бир маҳал юборилади.

Кўрсатма: стабил гемодинамика, нафас олиш минутига 22-25 марта, юрак ритми бузилмаган, қондаги калий нормада, қондаги креатинин нормада бўлиши керак.

-Амфотерицин В нинг липидли формаси 1 мг/кг дан венага суткасига бир маҳал юборилади.

Кўрсатма: буйрак етишмовчилиги (икки текширишда қон зардобидаги креатининнинг нормадан 10-15% ошиши, ёки креатинин клиренсининг 25 мл/мин дан камлиги), амфотерицин В инфузиясидаги оғир токсик реакция.

ЎЛ беморларида кандидоз ва аспергилёз қўп учраганлиги туфайли, қуйидаги антимиқроб даво тавсия этилади.

Орофарингеал кандидоз давоси. Флуконазол («дифлюкан») 400 мг дан кунига бир маҳал ичишга ёки венага берилади

-Даво давомийлиги: кандидоз белгилари тугагандан кейин 7 кун давом эттирилади.

Баклаборатория текширишида топилган микозларга антимиқотиклар бериш тартиби:

-стоматит клиникаси ва дрожжали грибокнинг топилишида берилади.

Баклаборатория бўлмаса:

-орофарингеал зонада клиник белгилар (милк алвеоласида оқ қопламалар ва б.) бўлса микопрепаратлар берилади.

Кандидозли эзофагит давоси.

-Флуконазол («дифлюкан») 400 мг дан кунига бир маҳал ичишга берилади.

-Итраконазол суспензияда 200 мг дан кунига 2 маҳал берилади.

Даво давомийлиги клиник белгилар йўқолгандан кейин яна 7 кун давом эттирилади.

Баклаборатория бўлса:

-эзофагит клиникаси бўлса ва дрожжали грибоклар аниқланса бериллади.

Баклаборатория бўлмаса:

-эзофагит клиникаси аниқланиши. Шунинг таъкидлаш керакки 50% эзофагит бошқа сабаб туфайли юзага келади (вирус, бактерия).

Кандидемия ва ўткир тарқалган кандидоз давоси.

-Кандидемия қонда бир марта аниқланади. Кандидоз сепсиси гормонотерапия давосида температурасиз кечиби, у ривожланган иммуносупрессив ҳолат ва уремия беради.

-Ўткир тарқалган кандидоз: орган ва тўқима биоптатидан микробиологик ва гистологик усулда аниқланади.

Кандида қонда аниқланса, катетер олиб ташланади. Антимикотик препарат грибок тури ва бемор аҳволига қараб танланади.

Биринчи қатор микотик препаратлар: каспофунгин, вориконазол, амфотерицин В ҳисобланади. Флуконазол микобактериологик текширишдан кейин тавсия этилади.

Антимикотикларни тўхтатиш критериялари:

-тўлиқ клиник белгилар йўқолиши;

-қондан грибоклар экиланган кундан камида 2 ҳафта ўтгандан кейин.

Сурункали тарқалган кандидоз (ёки гепатолленал кандидоз).

Антимикотик даво беришга кўрсатма:

-антибиотикотерапия даврида лейкоцит сони ошганда ҳам (нейтрофил $0,5 \times 10^9/\text{л}$ дан кўп) ҳарорат кўтарилиши сақланса;

-УЗИ, КТ ёки МРТда жигар ва/ёки талоқда кўпгина ўчоқлар топилиши. Ундан ташқари бу патологияда ишқорли фосфатаза, билрубин, трансаміназа ошади.

Даво:

-Амфотерицин В 0,6-1 мг/кг суткасига 1-2 ҳафта;

-Флуконазол 400 мг дан кунига бир маҳал ичишга бериллади;

-агар амфотерицин В давосида 7-10 кун давомида ҳарорат сақланиб турса, каспофунгин температура тушгунча берилиб, кейин – флуконазол 400 мг дан кунига ичишга ўтилади.

Антимикотикларни тўхтатиш критерияси:

-органларда (жигар ва/ёки талоқ) ўчоқлар йўқолиши ёки кальцификация бўлиши.

Даво давомийлиги 3-6 ой.

Бемор анамнезида инвазив кандидоз бўлса, иккиламчи антигрибок профилактикаси ўтказилади:

-флуконазол («дифлюкан») 400 мг дан кунига бир маҳал ичишга ёки венага берилади.

Иккиламчи антигрибок профилактикасини ўтказиш шарт:

-инвазив кандидоздан давоси тугаган беморларга биринчи 3 ой давомида берилади;

-қўллаш терапияси давосида: ҳар курснинг биринчи 7 кунлигида берилади. Унинг сабаби курс олдидан 3 кунлик гормонотерапия берилишидир.

Инвазив аспергиллёз давоси. Инвазив аспергиллёзнинг старт терапияси фақат вориканазолда ўтказилади; Вориканазол биринчи кун 6 мг/кг дан суткасига 2 маҳал, иккинчи ва ундан кейинги кунлар 4 мг/кг дан суткасига 2 маҳалдан берилади; Нейтропенияда ҳамма беморларга препарат венага 3-7 кун берилиб, кейин ичишга ўтказилади; Вориканазол таблеткада 200 мг дан 2 маҳалдан берилади. Даво натижаси бўлмаса препарат кунига 8 мг/кг гача оширилади.

Беморга инвазив аспергиллёз кўйилса, дастурдаги ҳамма препаратларни бериш тўхтатилади. Ўпка КТси даводан 1-2 ҳафта ўтганда, кейин ҳар 2-3 ҳафтада қилинади. Бемор аҳволи стабиллашса ёки яхшиланса 6-меркаптопурин давом эттирилади. ПХТ эса патологик ўчоқ ҳажми 50%га камайса бошланади. Инвазив аспергиллёзда амфотерицин В паст эффеқтли ва юқори токсиклиги учун қилинмайди.

Иситмали нейтропенияни амбулатор шаронда даволаш

Сўнги йилларда эффеқтив антибиотиклар пайдо бўлиши оқибатида баъзи ҳолларда лейкоз беморларга амбулатор даво ҳам тавсия этилади. Агар тўқимада инфекция бўлса (пневмония, параректал абсцесс, целлюлит), бемор фақат стационарда даволаниши керак. Текшириш натижасида асоратлар кам бўлган нейтропенияли беморларни амбулатория ҳолатда даволаш яшаш сифатини яхшилайди.

Локал инфекцияларни даволаш

Ўрта қулоқ шамоллаши. Кўпроқ беморларда инфекция кўк йирингли таяқча ҳисобига бўлади. Унда цефтазидим, цефепим, имипенем, меропенем тавсия этилади.

Синуситлар. Кенг таъсир этувчи антибиотиклар тавсия этилади. Агар 3 кун ичида эффект бўлмаса пункция қилиб, намуна олиниши керак. Синуситларда микоз инфекциялари ҳам учрайди. Шу туфайли эффект бўлмаса амфотерицин В берилади.

Пастки нафас йўллари инфекцияси. Инфекциянинг кечиши 14 кун давомида бўлса бактериял кўринишга хос дейилади. Унинг давомий кечиши грибоклар ҳисобига деб тахмин қилинади. Интерстициал инфилтратлар кўпинча грамм манфий, грамм мусбат микроблар таъсирида бўлади. Умуман олганда инфилтратлар бактериял, вирус, грибоклардан ҳам пайдо бўлади. 25% инфилтратлар трансплантациядан кейин цитомегаловирус ҳисобига ҳосил бўлади. Даво кенг таъсирли антибиотиклар - котримоксазол билан бошланади ва диагностика ўтказилади (bronх лаважидан). Агар унда аниқланмаса, биопатологик текшириш ўтказилади.

Ошқозон-ичак тракти инфекциялари

Мукозитлар. Ўткир лейкозларда 85% мукозит, гингивит ва тишлар бузилиши кузатилади. Системли инфекциялар (стафилококк, стрептококк, кўк йирингли таёқчалар, грибоклар) учрайди. Анаэроб инфекцияларга клиндамицин ёки метронидазол яхши ёрдам беради. Мукозитларга перексид водород ва хлоргексидин тавсия этилади. Клотримазол (канестин) 10 мг 5 маҳал ичишга берилади. Кандидозларда флуконазол 200-400 мг ва амфотерицин В (фунгизон) 0,2-0,5 мг/кг кунга венага 7 кун тавсия этилади. Герпетик тошмаларга ацикловир 250-500 мг/м² 3 маҳал венага берилади.

Эзофагитлар. Буни грибок, бактерия, вирус чақирishi мумкин. Эзофагоскопия қилиниб аниқланади. Агар сабаби аниқланмаса, олдин клотримазол, флуконазол берилади, агар икки кунда эффекти бўлмаса, амфотерицин В кичик (0,2-0,5 мг/кг суткада) дозада берилади. Агар унда ҳам натижа бўлмаса, 2 суткадан кейин ацикловир 750 мг/м² 3 маҳал берилиши тавсия этилади.

Интраабдоминал инфекция. Кўпроқ грамм манфий инфекциялар сабабчи бўлади. Энтероколитда ванкомицин 125 мг дан 4 маҳал ичишга 10-14 кун, метронидазол 250 мг дан 4 маҳал 10 кун қилинади. Беморларда етарли фонзда гепатитлар (А, В, С) учрайди.

Тери ва тўқима инфекциялари. Герпесларда ацикловир (500-750 мг/м² 3 маҳал 7-10 кун), видарабин ва альфа-интерферон қўлланилади.

Сийдик-таносил тизими. Сабаби: грамм манфий (ичак таякчаси, клебселла, протей, кўк йирингли таёкча) инфекция, шунингдек энтерококк ҳисобланади. Антибиотиктерапиядан кейин грибоклар пайдо бўлади. Флуконазол, амфотерицин В тавсия этилади.

Марказий нерв системаси

Менингитлар. Криптококка: амфотерицин В 0,3-0,5 мг/кг кунига ва 5-фторцитозин 150 мг дан хар 6 соатда берилади. Листерия инфекциясида ампициллин ва пенициллин катта дозаларда 3-4 ҳафта давомида берилади.

Энцефалитлар. Кўп ҳолларда оддий герпес вирусини сабабчи бўлади. Бунда ацикловир берилади.

Миелодиспластик синдром

XX асрнинг 30 йиллари охири ва 40 йилларининг бошида мутахассис олимлар бир гуруҳ давога рефрактер бўлган камконликларга эътибор қаратишди. Бу гуруҳ беморлардаги камконликлар темир препаратларига, витамин В гуруҳларига ва фолат кислотасига ижобий натижа бермаганликлари учун камконликларга "рефрактер камконликлар" ёки "ахрестик камконликлар" деб ном берилган.

Кейинги кузатишлар бу гуруҳдаги баъзи бир беморларнинг суяк кўмигида бласт хужайраларининг 30%гача ошиши кайд этилган. Шу туфайли бу гуруҳ беморлар касаллигини "лейкоз олди", "камфоизли лейкоз" ёки "мудрокли, тинч ётувчи лейкоз" деб атала бошланган. Бу билан касаллик ўткир лейкоздан ажратилган. Беморларда эса, унинг ўткир лейкозга ўтиш ҳоллари аниқланган (суяк кўмигида бластларнинг 30 %дан ошиши).

Кузатишлар бу гуруҳдаги беморларда касаллик кечишининг ўзига хос хусусиятларини аниқлади. Биринчи навбатда суяк кўмиги морфологик текширишида, иккинчидан цитогенетик текширишда гемопэтик хужайралар кариотипида ўзгаришларни топди.

Цитогенетик ва цитохимик текшириш касаллигининг клоналлигини аниқлади. Клонал хужайраларни текшириш улардаги морфологик ва функционал ўзгаришларни топди.

Ўтказилган таҳлиллар миелодиспластик синдромнинг гетерогенлигини кўрсатди. Касалликлар ўзининг клиник кечиши, оғирлик даражаси, давомийлиги, ўткир лейкозга ўтиши билан фаркланади. Бу эса касаллик гуруҳига ўзига хос, бошқача нозологик кўринишда ёндошишни талаб этди.

Юқоридагиларни эътиборга олиб, касаллик гуруҳига миелодиспластик синдром деб ном берилди ва уни 5 нозологик турга ажратилди.

Миелодиспластик синдром (МДС) – суяк кўмигида ўзак хужайраси мутацияси билан пайдо бўладиган клонал характердаги касалликлар гуруҳидир. Мутация бўлган ўзак хужайра етук хужайрагача етилиш хусусиятини сақлаб қолади. У хужайраларда етилиш нозффектив кўринишда бўлиб, етилган хужайраларнинг морфологик ўзгарилишига, уларнинг миқдорининг камайишига ва функцияларининг суетлигига сабаб бўлади.

ФАБ МДС классификацияси 1982 йили қабул қилинган. Унинг асосида 4 белги ётади:

- суяк кўмигидаги бластлар сони;
- периферик қондаги бластлар сони;
- суяк кўмигидаги атипик ҳалқали сидеробластлар сони;
- периферик қондаги моноцитлар сони.

Кўрсатилган белгилар ёрдамида қабул қилинган МДС нозологик турлари учраш тезлиги, давомийлиги, ЎЛга ўтиш ҳавфи ва ҳар хил даво тактикасини қўллаш лозимлиги билан фарқ қилади.

МДСнинг ФАБ-классификацияси (Bennett et al., 1982).

1.Рефрактер камқонлик:

- а) суяк кўмигида бластлар сони 5%дан кам;
- б) суяк кўмигида атипик ҳалқали сидеробластлар сони 15%дан кам;

в) периферик қонда бластлар сони 1%дан кам;

г) периферик қонда моноцитлар сони 1×10^9 /л дан кам.

2.Рефрактер камқонлик ҳалқали сидеробластлар билан:

- а) суяк кўмигида бластлар сони 5%дан кам;
- б) суяк кўмигида атипик ҳалқали сидеробластлар сони 15%дан кам эмас;

в) периферик қонда бластлар сони 1%дан кам;

г) периферик қонда моноцитлар сони 1×10^9 /л дан кам.

3.Рефрактер камқонлик ортиқча бластлар билан:

- а) суяк кўмигида бластлар сони 5%дан кўп, лекин 20%дан кам;
- б) суяк кўмигида атипик сидеробластлар сони 15%дан кам;
- в) периферик конда бластлар сони 5%дан кам;
- г) периферик конда моноцитлар сони 1×10^9 /л дан кам.

4.Рефрактер камқонлик трансформация (ўтиш) босқичида, ортиқча бластлар билан:

- а) суяк кўмигида бластлар сони 20%дан кўп, лекин 30%дан кам;
- б) суяк кўмигида атипик халқали сидеробластлар сони 15%дан кам;
- в) периферик конда бластлар сони 5%дан кам;
- г) периферик конда моноцитлар сони 1×10^9 /л дан кам.

2001 й. ЖССТ классификациясида бу вариант ўткир лейкоз классификациясига киритилган.

5.Сурункали миеломоноцитар лейкоз:

- а) суяк кўмигида бластлар сони 20%дан кам;
- б) суяк кўмигида атипик халқали сидеробластлар борлиги;
- в) периферик конда бластлар сони 5%дан кам;
- г) периферик конда моноцитлар сони 1×10^9 /л ва ундан кўп.

МДС нозологик турларининг учраш фойзи, яшаш давомийлиги ва ЎЛга ўтиш хавфи

№	Нозологик тури	Учраш фойзи	Яшаш давомийлиги	ЎЛга ўтиш хавфи
		%да	Ойда	%да
1.	Рефрактер камқонлик	25	37	11
2.	Рефрактер камқонлик халқали сидеробластлар билан	18	49	5
3.	Рефрактер камқонлик ортиқча бластлар билан	28	9	23
4.	Рефрактер камқонлик трансформация (ўтиш) босқичида ортиқча бластлар билан	12	6	48
5.	Сурункали миеломоноцитар лейкоз	17	22	20

Тарқалиши. МДС – катта ёшли инсонлар касаллигидир. 80% МДС 60 ёшдан катталарда қайд этилади. Европа мамлакатларида 50-69 ёшлиларда йилига 1 млн. аҳолига 40 янги МДС рўйхатга

олинса, 70 ёш ва ундан катталарда бу 150 янги МДСга тўғри келади.

Этиологияси. Кўп текширишлар ўтказилишига қарамасдан, ҳалигача МДС сабаби ноаниқ қолмоқда. Касалликда хужайралар мутацияси ва клоналлиги кузатирилганлиги учун: вируслар, нурланиш, химик моддалар таъсирида пайдо бўлади деган фикрлар бор. МДС чақирувчи аниқ сабаблар тасдиқланмаган. Қатор ҳолларда МДСни катта ўсмаларнинг химиотерапевтик даволаниши борасида пайдо бўлади деб шубҳа қилинади.

Пагогенези. МДСда ўзак хужайралар мутацияси касаллик пайдо бўлишининг асосий сабабидир. МДСда аномал ўзгаришлар 30-50%, баъзи маълумотларда 60-75%гача топилган. Бу маълумот, МДС клон касаллиги эканлигини тасдиқлайди. МДС ривожланиши борасида аномал клонлар кўпаяди. Касаллик бошланишида аномал ўзгаришлар 2-30% учраса, трансформация бошланганда 40-60%, ЎЛ трансформациясида 80-90% қайд этилади. Касалликда такрорланадиган ва кўп учрайдиган аномалиялар аниқланган. Мс.: 5, 5q⁻, 7, 7q⁻, 8 ва б. Ўзгаришлар кўпроқ транслокация ёки делеция кўринишида бўлади. Ўрганиш бир аномалияли (5q⁻, 20q) клонлар прогнози яхшилигини, поликлонларнинг эса прогнози ёмонлигини кўрсатди. Мутацияли ўзак хужайранинг авлоди, нормал гемопозтик хужайраларга нисбатан, биологик яшаш устунлиги учун, уларнинг суяк кўмигида кўпайиши ҳисобига нормал гемопозтик хужайраларни суяк кўмигидан сиқиб чиқариб, унинг жойини эгаллашга имкон яратилади. МДСда мутация бўлган ўзак хужайралар маълум бир қисми етук хужайраларгача етилиш қобилиятини сақлаб қолади. Аммо етилиш нозффектив, сушт бўлганлиги туфайли периферик қонда етилган хужайралар камаё бошлайди. Бу билан периферик қонда хужайралар камайиши борасида, уларнинг актив фаолияти пасайиши ҳам кузатилади.

Патологик гемопозтик хужайралар клони ҳосил бўлишида стромал микромуҳитнинг ҳам аҳамияти бор, деб шубҳа қилинади, лекин уларнинг МДС ривожланишидаги иштироки етарлича ўрганилмаган.

МДСдаги нозффектив гемопозз қон ишлаб чиқариш дисплазиясини яратади, буни морфологик текшириш яхши тасдиқлаб беради. Нозффектив гемопозз гемопозтик хужайраларнинг ўзгарилган морфологик белгилари, ҳамда суяк

кўмигидаги ўзгаришларида исботланади. Гемодисплазиянинг кейинги исботловчи белгиси муҳит тўқимасидаги ўзгаришлардир.

МДСда суяк кўмигидаги гемопоэз дисплазияси белгилари:

Эритроид қаторда:

- эритроид гиперплазияси;
- мегалобластодли хужайралар;
- кўп ядроли хужайралар;
- ядролар фрагментацияси;
- ядролараро боғламлар;
- цитоплазмалар вакуолизацияси;
- PAS-позитив нормобластлар;
- ҳалқали сидеробластлар.

Мегакариоцитар қаторда:

- микромегакариоцитлар;
- бир ёки бирнеча кичик ва думалок ядроли катта мегакариоцитлар;

- митотик фигуралар;
- пикноз;
- гигант тромбоцитлар.

Гранулоцитар қаторда:

- гранулоцитар гиперплазия;
- бласт хужайралар катталашниши;
- парамиелоид хужайралар;
- Ауэр таяқчаси;
- гипо- ва гипергранулали хужайралар;
- Пельгер аномалияси;
- етилган хужайралардаги базофил цитоплазма;
- ҳалқали ядроли эозинофиллар.

Моноцитар қаторда:

- кўплаб чўзилган, канотли цитоплазмали моноцитлар;
- цитоплазмадаги азурофил гранулалар;
- гемофагоцитоз;
- темир сакловчи (гемосидерозли) макрофаглар.

МДСда суяк кўмиги биоптатидаги гемодисплазиянинг гистологик белгилари:

Суяк кўмиги хужайралиги:

- кўп хужайралилик (50% дан кўп беморларда);
- нормал хужайрали (30-40%да);

- хужайралар камлиги (20%дан кам ҳолларда).
- Гистотопографияси:
- етилмаган илк хужайраларнинг атипик локализацияси;
- етилмаган эритроид илк хужайраларнинг атипик локализацияси;
- мегакариоцитларнинг атипик локализацияси;
- гемопэтик хужайраларнинг интраваскуляр жойлашиши.
- Стромал ўзгаришлар:
- эритроцитлар экстравазацияси;
- синусоидлар жароҳати;
- синусоидлар чегарасининг склероз ҳисобига кенгайиши;
- интерстициал ва парамегакариоцитар фиброз;
- лимфоид тугунлар;
- лимфоцитоз;
- семиз хужайралар кўпайиши;
- суяк кўмиги фаолияти ошиши.

МДС клонал ўсмаси хужайраларида иккиламчи мутация кузатилади. Бу эса бирламчи клонал ўзак хужайраларга нисбатан етилишининг кўпроқ бузилишини юзага чиқаради. Бунинг тасдиғи суяк кўмигида бласт хужайраларининг кўпайиши бўлади. Шу ҳолатдаги МДС кечишида бластлар сони 30%дан ошса, унинг ўткир лейкозга ўтиши деб қаралади. Тасдиқланган бу ўткир лейкозни иккиламчи эмас, МДСдаги бу босқич - ўсма прогрессияси қонуниятига кўра ривожланган кейинги босқич каби қабул қилинади. Бу ҳолатни сурункали миелолейкознинг бластли кризидек тушунмок керак.

Бу ўринда гематология фанида характерли бўлган терминологик мураккаблик борлигини эслатиб ўтиш лозим. “Ўткир лейкоз” терминида икки тушунча ётади. Биринчиси ўткир лейкознинг суяк кўмигида бирламчи пайдо бўлган ўсмаси, унда ўсма хужайралар етилишини тўлиқ йўқотади. Иккинчиси МДСнинг кейинги босқичи сифатидек пайдо бўлади, унда дастлаб ўсма хужайралар етук хужайраларгача етилишини сақлаб қолади, етилиши бузилиши эса кейинги мутацияларда юз беради. Хато қилмаслик учун иккинчиси учун “МДСдан пайдо бўлган ўткир лейкоз” термини қабул қилинган. Ҳамма МДС турлари ҳам ўткир лейкозга ўтавермаслиги мумкин. МДСнинг нозологик турларида ўткир лейкозга ўтиш ҳолати ҳар хил. Ўткир лейкозга ўтиш кўпинча касаллик

бошланишидаги гемопозтик клон ўсма ҳужайраларнинг етилиш даражаси йўқолиши даражасига боғлиқ.

Демак хулоса қилганда, МДСдаги асосий патогенетик жараён ўзак ҳужайраларнинг мутацияси оқибатида етилиш қобилиятини қисман йўқотган ўсма клонининг пайдо бўлишидир. Клон ўсмаси суяк кўмигидан нормал ҳужайраларни сиқиб чиқаради ва суяк кўмигидаги гемопозэз факат мутация бўлган ҳужайралар ҳисобига бўлади. Натижада суяк кўмигидаги етилган ҳужайралар ҳам ўсма ҳужайралардан ҳосил бўлиб, уларнинг сони кам ва фаолияти пасайган бўлади. Вақт ўтиши билан ўсма ҳужайраларда иккиламчи мутациялар пайдо бўлиши мумкин, бу ўзгарилган ҳужайралар бутунлай етилиш жараёнини йўқотади ва МДСнинг “МДСдан пайдо бўлган ўткир лейкоз” терминли охириги босқичи бошланади.

Клиникаси. МДСнинг ҳамма турлари клиник кечиши бир-бирига ўхшаш бўлиб, унинг кечиши асосан периферик қон кўрсаткичларига боғлиқ бўлади. Периферик қон кўрсаткичларининг ўзгарилиши эса гемопозтик ҳужайралар ўзгарилиш даражасига боғлиқ. Камқонлик ҳардоим бўлади ва у касалликда асосий белги ҳисобланади. Бу камқонлик гиперхром кўринишли бўлиб, макроцитоз характерга эга. Гемоглобиннинг пасайиши енгил кўринишдан тортиб, оғир даражадаги камайишигача бўлади. Камқонликнинг ривожланиши борасида бемор аҳволи ўзгарилади. Агар камқонлик секин ривожланса, бемор унга кўникиб шикоятлари кам бўлиши ҳам мумкин. Камқонлик тез ривожланса беморларда камқувватлик, тез чарчашлик, юрак тез уриши, ҳаллослаш пайдо бўлади. Ҳатто беморларда юрак ишемик касаллиги ва юрак етишмовчилиги белгилари пайдо бўлади.

Етилган гранулоцитларнинг камайиши (нейтропения), ҳамда уларнинг функционал фаолиятининг бузилиши инфекцион асоратларни юзага чиқаради. 10% беморларда стоматит, гингивит, пневмония, сийдик чиқариш йўллари шамоллашлари, ҳар жойда бўладиган абсцесслар, сепсис ривожланади. 20% беморларнинг ўлими инфекцион асоратлар ҳисобига юз беради. Энг кўп асорат *Escherichia coli*, *Pseudomonas pyocyanea*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ва *Streptococcus fecalis* ҳисобига юз беради. Шунингдек етарлича оғир асоратлар *Pneumocystis carinii*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* ва цитомегаловируслар ҳисобига пайдо бўлади, бу МДСдаги Т-

лимфоцитларнинг функционал фаолиятининг пасайиши сабабдир.

15% МДС беморларида тромбоцитопения бўлади ва петехиал-кўкариш кўринишидаги геморрагик клиник белгилар кузатилади. Бу беморларнинг ярмида оғир қон кетиш ва қон тўкилишлар ҳисобига ўлимлар кузатилади. Баъзи бир МДС беморларида, айниқса рефрактер камқонлик турида ҳатто тромбоцитоз қайд этилади. Спленомегалия, гепатомегалия, лимфоаденопатия ва териларнинг лейкемик кўринишидаги лейкемидлар МДСнинг ХММЛ турида кузатилади. Бу беморларнинг 17%ида спленомегалия, 13%ида гепатомегалия, 10%ида лейкемидлар кузатилади.

Диагностикаси. Касалликнинг диагнозини аниқлайдиган бошланғич белгилари кўпинча камқонликка тегишли шикоятлар бўлиб, периферик қондаги гиперхромия ва макроцитар камқонлик уни тасдиқлайди. Бирламчи текширишда, камқонлик билан ўзига хос геморрагик диатез ва/ёки гиперпластик синдром мавжудлиги цитоморфологик лаборатор текшириш натижаларигача қон касаллиги борлигини шакллантиради. Периферик қонда икки ёки уч ўсим цитопения топилиши суяк кўмигини морфологик текширишга кўрсатма беради. Суяк кўмигини текширишда эса, кўпроқ ҳолларда ҳамма ўсимларнинг гиперплазияси кузатилади, лекин уларда албатта ҳужайралар дисплазияси белгилари топилади. Бу ҳолатда энг қўл маълумотни суяк кўмиги трепанобиопсиясидаги гистологик текшириш беради. Гистологик текшириш МДСга ўта хос морфологик ўзгаришларни олишга ёрдам беради.

Диагноз қўйишга ёрдам берадиган текшириш гемопэтик ҳужайраларнинг цитогенетик текшириши ҳисобланади. МДС беморларининг 48%ида ҳар хил хромосом ўзгаришлар топилади. Ўзгаришлар МДСнинг нозологик турларига боғлиқ. Рефрактер камқонлик турида хромосом жароҳати 30% бўлса, рефрактер камқонлик трансформацияга ўтиш босқичидаги ортикча бластлар билан турида 60% қайд этилади. Хромосома жароҳатларини аниқлаш касаллик прогнозини белгилашда аҳамиятлидир.

Рефрактер камқонлик турида карнотипнинг энг қўл ўзгарилиши (5q-) хромосомасининг узун елкасининг узилиши билан кечади. Бу ўзгарилиш кўпинча аёлларда учрайди. Бу аномалия мегакариоцитларнинг морфологик аномалияси (микромегакариоцитлар), периферик қондаги тромбоцитоз ва

касалликнинг етарли даражада енгил кечиши ҳамда ўткир лейкозга кам ўтиши билан характерланади.

Касаллик диагнозини морфологик теширишдаги миелодиспластик синдромга хос ўзгаришлар тасдиқласа, унинг нозологик турларининг қўйилиши миелограмма ва геммограммадаги маркер белгиларнинг миқдор кўрсаткичларига (FAB-классификация) асосланади.

Дифдиагностика. Ўтказиладиган дифдиагностика гемограммадаги ўзгаришларга қараб ўтказилади. Гиперхром ва макроцитар камқонлик белгиси, уларнинг нейтропения ва/ёки тромбоцитопения билан кечишига қараб МДСнинг дифдиагностикаси ўтказилади:

- витамин B₁₂-дефицит камқонлик;
- фолиеведефицит камқонлик;
- апластик камқонлик;
- пароксизмал тунги гемоглобинурия;
- ўткир лейкознинг гипопластик ва алейкемик варианты;
- раkning суяк кўмигига метастази.

Агар периферик кон анализидида икки- ёки уч цитопения, бластлар, промиелоцитлар ва миелоцитлар аниқланса, диагнозни фарқлаш учун суяк кўмигини гистологик текширишга абсолют кўрсатма бўлади.

Давоси. Рефрактер камқонликни даволаш учун коррекцияловчи трансфузион ва симптоматик терапия қўлланилади. Эрмасса қуйишдаги эҳтиёжлик меъёрлари ҳар хил. Касалликдаги чуқур тромбоцитопенияда ва/ёки геморрагик диатезнинг оғир ҳолларида тромбоцитар масса қуйилади.

Давомли ва кўп эрмасса қуйишлик беморларда ортиқча темир тупланишига – гемосидерозга сабаб бўлади. Шу туфайли беморларда темир миқдорини назорат қилиб туриш керак. Унинг миқдори 30 мкмоль/л дан ошса ички органлар гемосидерозининг олдини олиш учун феррохелаторлар (десферал, эскижад ва б.) қилиниши керак. Амалий тажриба кобавит препарати (қунига 1 таблеткадан 2-3 маҳал тавсия этилиши) беморларда темир захирасини гемопозз фаолиятида сарфлаб, унинг миқдорини камайтиришга, шунингдек беморларда гемоглобин миқдорининг ошишига таъсир қилиши кўрсатилган.

РК беморларига химиотерапия ўтказилмайди. Беморларга глюкокортикоидлар, андрогенлар, анаболик препаратлар

ишлатилиши ижобий натижа берсада, яшаш давомийлигини чўзмайди. Ундан ташқари, бу препаратларни ишлатиш касалликнинг ўткир лейкоз трансформациясини кўпайтириши кўрсатилган.

Рефрактер камқонли халқали сидеробластлар тури МДСнинг энг безарар варианты эканлиги исботланган. Бу турда гемотрансфузия кам қўлланилади. Бошқа терапияларга мухтожлик бўлмайди ва беморлар узок пайт яшаш сифатини сақлаб қолади.

МДСнинг РК ортиқча бластлар билан ва РК трансформация (ўтқиш) босқичидаги ортиқча бластлар турларида соғайиш имкониятини берадиган ягона даво аллоген суяк кўмиги трансплантациясидир. Агар донор бўлмаса, бу турларда химиотерапия қўлланилади. Химиотерапия давоси суяк кўмигида бластлар 10%дан ошса тавсия этилади. Беморларга интенсив даво ўтказилиши 20-30% беморларда ремиссия олиш мумкинлигини кўрсатди. Афсус билан айтиш керакки, ремиссия давомийлиги 2 ойдан ошмайди, шунингдек бу даволар бемор умумий яшаш давомийлигини оширмайди. Химиотерапияда базис препарат қилиб цитозар қўлланилади. Этопозид ва рубомицин қўлланилади. Уларнинг дозаси ва қўллаш тизими ҳар хил. Химиотерапияни ўтказиш беморнинг гемотрансфузияга бўлган эҳтиёжини камайтириб, яшаш даврини чўзиш имконини беради.

СММЛ беморларида касаллик бошланишида гемотрансфузион ва симптоматик даволар ўтказилади. Касаллик давомийлигида бластлар ошса химиотерапия тавсия этилади. СММЛ беморларида базис терапия сифатида этопозид қўлланилади.

МДС беморларда касаллик ўткир лейкозга ўтадиган бўлса, лейкоз турига боғлиқ полихимиотерапия ўтказилади. Шунини таъкидлаш керакки, МДСдан пайдо бўладиган ўткир лейкозлар даво натижаси яхши эмас. Ремиссия кам олинади ва унинг давомийлиги кўп эмас.

Химиотерапия. 55 ёшдан катталарда цитарабин 20 мг дан 2 маҳал 28 кун (интервал 30 кун) 3 йилгача (бу рефрактер анемияда 14 кунлик бўлади) берилди.

30 ёшдан кичик беморларга: 7+3 идарубицин билан ёки FLAG тавсия этилади.

-Цитарабин 100 мг/м² 2 маҳал ҳар 12 соатда 400 мл физр-рда 1 соат давомийликда 1-7 кунлари.

-Идарубицин 12 мг/м² 50 мл физэритмада цитарабиндан 2 соат ўтгандан кейин 1-3 кунлари.

FLAG:

- Флударабин 25 мг/м² 30 минут венага 1-5 кунлари.

- Цитарабин 2 г/м² флударабиндан 4 соат ўтгандан кейин 4 соат давомийлигида юборилади 1-5 кунлари

Цитопенияда КСФ 5 мкг/кг тери остига юборилади, даво цитопениядан чиккунча килинади.

6 МП – 60 мг/м²ни иккига бўлиб 3 йил доимо қабул ўлинилади (лейкоцит 3×10^2 /л дан кам бўлса препарат 25%га камайтирилади, лейкоцит 2×10^9 /л дан кам бўлса препарат 50%га камайтирилади, агар лейкоцит $1,5 \times 10^9$ /л дан камайса даво тиклангунча тўхтатилади).

Интерферон-альфа – 3 млн. тери остига ҳафтада 3 маҳал килинади, даво 2-3 йил давом этади. Цитопенияда ҳафтасига доза 4-6 млн.га камайтирилади.

МДСдан кейинги ўМЛ беморларни даволаш. Бу иккиламчи лейкозлар кўпроқ ўМЛ кўринишида, айниқса ўткир миеломоно-, монобласт лейкоз кўринишида бўлади. Касаллик прогнози, даво эффекти хархил. Иккиламчи лейкозларнинг маълум стандарт давоси йўқ. 7+3 идарубицин билан синаб кўрилган. Агар ундан тўлиқ ремиссия олинса, 3 йил қўллаш терапияси давом эттирилади.

Даво тизими ўтказилиши тартиби

Индукция	Консолидация	Қўллаш
7+3 (инди) №2	7+3 (инди) №2	5+2 (№2) 5+2 (6МП) №20
Интервал 3-4 ҳафта	Интервал 4-5 ҳафта	Интервал 5 ҳафта

Ремиссияда аллоген ёки аутологик СКТ масаласини ҳал қилиш керак.

Индукция ва консолидация: 7+3 –Цитарабин 100 мг/м² 2 маҳал хар 12 соатда 400 мл физр-рда 1 соат давомийликда 1-7 кунлари олинади.

-Идарубицин 12 мг/м² 50 мл физэритмада цитарабиндан 2 соат ўтгандан кейин 1-3 кунлари қабул қилинади.

Қўллаш терапияси – 5+2: Цитарабин ва идарубицин (юқоридагидек)

- 6 МП 50 мг/м² 2 маҳал 1-2 кун

Нейролейкемия профилактикаси ва давоси кўрсатма бўлса ўтказилади.

Прогноз. РК ва РКС турларида беморларнинг яшаш давомийлиги ўртача 3 – 4 йилни ташкил этади. Бу беморларда адекват трансфузион терапия узок пайт беморларнинг яшаш сифатини яхшилаб, меҳнат қобилиятини сақлаб қолади. СММЛ беморларида прогноз бироз ёмонроқ, РК ортикча бластлар билан ва РК трансформация босқичидаги турларида прогноз эса ёмонлашади. МДСнинг ҳамма турларидан ўткир лейкозга ўтган беморларнинг яшаш давомийлиги 4-6 ойдан ошмайди.

Сурункали миелолейкоз

Сурункали миелолейкоз (СМЛ) – 100 минг аҳолига 1-1,5 бемор тўғри келади. 30-40 ёшларда кўп учрайди. Касалликни чақиритиш сабаблари ўллардагидек.

Патогенези. СМЛда филодельфия хромосома (Ph^+) «t(9;22)» мавжуд ҳужайрали ўзгариши бор ўзак ҳужайра пайдо бўлади (7 расм). Бу ўзгарилиш деярли ҳамма етилган ҳужайраларда топилади. Ҳужайрани культурал ўстиришда СМЛда Ph^+ билан бирга ўзгариши йўқ (Ph^-) ҳужайралар ҳам топилади. Лекин беморларда Ph^+ сони кўп бўлади. Демак Ph^+ ҳужайраларининг кўплиги (яъни илк ҳужайраларда содир бўлган), уларнинг пролифератив хусусияти кўплигидан далолат беради. Шу туфайли СМЛ ҳужайралари нормал ҳужайраларнинг жойини эгаллаб, уларни сиқиб чиқаради.

9 хромосоманинг (q34) узун елкасида протоонкоген ABL жойлашган. У ген деярли ҳамма тирик мавжудотда бор, у ҳаёт жараёнининг муҳим гени ҳисобланади. ABL гени $p145^{ABL}$ оксигли синтезига жавобгар. Бу оксил ҳужайра циклининг регуляциясида аҳамиятли ўрин эгаллайди. Ҳужайра пролиферациясида $p145^{ABL}$ оксигли тирозинкиназа кўрinishида иштирок этади. ABL – тирозинкиназа АТФ билан боғланиб, ҳужайра ичидаги муҳитда муҳим сигналларни босқичма босқич ўтказиш жараёнида иштирок этади. СМЛда ана шунинг бир қисмида узилиш бўлиб, 22 хромосомага ўтади. Бу ўтиш жойи 22 хромосомадаги BCR гени қисмига тўғри келади. BCR гени $p160^{BCR}$ оксиглига жавобгар. Бу оксилнинг аниқ вазифаси ҳалигача аниқланмаган, номаълум. Бу ўзгариш натижасида 22 хромосомада химер ген – BCR-ABL ҳосил бўлади. Бу химер ген $p210^{BCR-ABL}$ оксиглига масъул бўлади. Бу ўзгариш цитоплазмадаги муҳитдан ядрога бериладиган сигналларни (у жараёндаги иштирок этадиган механизмларни)

Ўзгартириб пролиферацияни кучайтирадиган ҳолатга ўтказди, яъни шу жараёнини активлаштиради. Митоз циклидаги ҳужайраларнинг ўтиш активлиги ошиши борасида апоптоз ҳам камаяди.

Икки хромосомадаги (9 ва 22) узилишлар турлича аномалиялар кўринишида бўлиши мумкин. Бу аномалияларнинг касаллик кечишига, интенсивлигига, прогнозига, давосига таъсирларини ўрганиш давом этмоқда. Бу ўзгаришларда $p210^{BCR-ABL}$ дан ташқари турли молекуляр оғирлигига эга оксиллар ҳам ишлаб чиқарилади. Уларнинг ҳам ўзига хос ўзгаришлар бериши кидирилмоқда. Демак СМЛнинг хиллари кўп, буни прогнозда, давода баҳолаш ўрганилмоқда. Яна бир томони химер ген BCR-ABL соғлом инсонларда ҳам, бошқа лейкозларда ҳам (Мс.: ЎЛЛ) топилган. Демак СМЛнинг патогенезида биргина химер ген BCR-ABLми ёки бошқа ўзгаришлар ҳам сабабчиси деган муаммони ҳам ҳал этиш масаласи турибди.

СМЛда BCR-ABL химер генидан ташқари, 9 хромосомада ABL-BCR гени қолдиқлари бирлашган ABL-BCR химер ген пайдо бўлади. Унинг ўрни юқорида айтилганидек ҳали ўрганилмаган. Текширилганда фақат BCR-ABL ген экспрессияси аниқланади. Химер BCR-ABL ген синтез қилинадиган p-210 оксили юқори протеинкиназ активлигига эга. ABL генининг узун елкасидаги узиладиган қисми BCRга қараганда катта эмас. Кўп ҳолларда BCRда узиладиган жой генининг M-BCR қисмига тўғри келади. Бу эса катта BCR-ABL химер генини пайдо қилади ва $p210^{BCR-ABL}$ оксили синтез қилинишига сабаб бўлади. Бу специфик ўзгарилишдан ташқари BCR генининг бошқа қисмларида ҳам узилиш кузатилади. Узилиш кўпроқ m-bcr ва μ -bcr қисмларида бўлади. Бу ўзгаришларда пайдо бўлган химер генлар: m-bcrда $p190^{BCR-ABL}$ оксили синтез қилинса, μ -bcr да эса ундан каттарок $p230^{BCR-ABL}$ оксили синтез қилинади. Ўзгаришлар албатта клиник белгилар фарқини юзага чиқаради. Мс.: $p190^{BCR-ABL}$ оксили икки хил лейкозга характерли. Биринчидан у Rh мусбат ЎЛЛга, иккинчидан сурункали гранулоцитар лейкозга хос. Касаллик моноцитоз ва МДС кўриниши билан ҳам кечади. $p230^{BCR-ABL}$ да эса нейтрофил вариантли СМЛда пайдо бўлади.

BCR-ABL химер генда $p210^{BCR-ABL}$ оксилининг синтез бўлиши тирозинкиназа активлиги ўзгарилишига, яъни унинг ошишига олиб келади. Тирозинкиназанинг ошиши ҳужайралар пролиферациясини

ошириб, уларнинг етилишини сусайтиради. Натижада ҳужайраларнинг кўпайиши, яъни тўпланиши (ўсмаси) содир бўлади.

Кўпгина беморларда касалликнинг бошланиши белгисиз кечади. 20- 25% беморларда касаллик бошқа сабаблар билан қон анализи топширганда (диспансер кўриги, санатория-курортдан олдинги кўрикда) топилади. Симптомлари йўқлиги туфайли кўп ҳолларда касаллик кеч яъни клиник-гематологик белгилари кўпайганда аниқланади.

Касалликнинг клиник кечиши уч босқичга бўлинади: сурункали, акселерация ва терминал. Ҳамма беморларда **сурункали** босқич кузатилади. Касаллик лейкоцитлар сони ўсиши ва лейкограмманинг чапга силжиши билан бошланади. Аста секинлик билан ёш миелонд ҳужайралар пайдо бўла бошлайди. Касаллик клиникасига СКгида кўпҳужайрали ҳолат, тромбоцитоз ва нейтрофиллар ёш ҳужайралари кўпайиши ва талоқ катталашиши кўшила бошлайди. Касаллик кечиши борасида 1-2-3 йилдан кейин терлаш, тезда чарчаш, чап биқинда оғрик ва оғирлашиш, олдин физик меҳнатдан кейин, ҳатто тинчликда камқувватликнинг пайдо бўлиши, тана вазнининг камайиши кузатилади. Фақат периферик қон анализида касалликнинг характерли белгилари: лейкоцитоз, миелоцит ва метамиелоцитлар ҳамда базофилларнинг ошиши диагнозни тасдиқлаш мумкин. Миелограмма бу ўзгаришни тасдиқлайди. Шу туфайли касаллик диагнози кўпроқ ривожланиш (акселерация) босқичида қўйилади. Бунда касалликнинг бошланганига 3-4 йил бўлган бўлади. Бу ҳолатда беморларда лейкоцитоз, талоқ катталашган бўлади. Касалликнинг бошланишидаги ёмон прогностик белгилар: СКгида бластлар ошиши, унинг периферик қонда пайдо бўлиши, бластлар кўпайиши ва тромбоцитопения пайдо бўлишидир. Касалликнинг бластли кризиде бластлар 30%дан ошади ва организмда экстремедулляр ўчоқлар пайдо бўлади. ХМЛнинг акселерация ва бластли криз даврида кўпроқ препаратларнинг резистентлиги кузатилади ҳамда беморларнинг яшаш даври қисқаради. Шу туфайли даводаги асосий мақсад касалликда акселерация бошланишининг олдини олишга қаратилади. Касалликдаги камқувватлик, чап биқинда оғирлик ва оғрик, терлаш, субфебрил иситма касалликнинг акселерация даврида пайдо бўлади.

Беморлар врачларга нафас етишмаслиги, ошқозонда овқатдан кейин оғирлик сезиши билан мурожаат қилишади. Бу ҳолат билан овқатни камроқ ейишга мажбур бўлади. Катта талоқ ҳисобига диафрагма юқорига кўтарилиб, ошқозон босилади. Талоқ каттик ва оғриқсиз. Унинг катталиги касалликнинг узок давомийлигини кўрсатади. Беморларда юқори лейкоцитоз ва тромбоцитоз ҳисобига талоқда инфарктлар бўлиши кузатилади. Ҳатто бу инфаркт туфайли бирламчи диагноз аниқланади. Инфаркт каттик оғриқ билан бошланади, оғриқ белга беради. Ҳарорат 37,5-38,5°С гача кўтарилиб, кўнгил айнаш ва қайт қилиш кузатилади. Талоқни пайпаслаганда кучли оғриқ, аускультацияда парда ишқаланиши шовқини эшитилади. Антибиотик, оғриққа қарши дорилар, шамоллашга қарши нестероид препаратлар ва тинчлик 3-5 кунда аҳволни яхшилади. Аммо беморда талоқ ёрилиши хавфи бўлганлиги учун интенсив даво чоралари ўтказиш кераклигини талаб этади (36-37 расмлар).

СМЛда жигар катталашиши 20-40% беморларда топилади. Унинг катталашиши талоғи ўта катта беморларда аниқланади. Ўта катта лейкоцитозда лейкостаз ҳисобига приапизм, кўришнинг бузилиши, бош мия қон айланиши бузилиши ҳисобига бош оғриқ, беҳушлик, аниқ фикрлаш ҳолати бузилиши кузатилади. Худди шу лейкостаз белгилари жигар фаолиятида билинади. Ёрдам ўз вақтида кўрсатилмаган бемор 2-3 йилда тўшакли ҳолатга тушиб, ногирон бўлиб, бошқаларнинг кўмагига муҳтож бўлиб қолади (36-37 расмлар).

Баъзи беморларда касаллик интенсивлиги юқори бўлмаса, касаллик енгил кечиши кўп йиллар давом этиши мумкин.

Акселерация босқичи ноаниқ ҳолатни юзага чиқаради, сабабсиз иситма беради. Тез чарчашлик, меҳнатда дармонсизлик сезилади. Акселерациянинг асосий белгиси дориларга сезгирликнинг пасайиши ва олдинги берган эффектнинг камайиши кузатилади. Терапия фониде лейкоцитоз, ёш ҳужайраларнинг, бластларнинг кўпайиши бўлади. Сурункали босқичда лейкоформулада етилган ҳужайралар етилмаганига кўра кўп бўлса, акселерацияда улар тенглашади ёки етилмаганлар кўпроқ бўлади. Беморларда миелоцитлар 50-60%, базофиллар 30-50%гача (агар касаллик базофил ошиши билан бошланган бўлса) кўтарилади. Беморларда терида қичиш, баданда қизиш ва ахлатнинг суюлиши (қондаги гистаминемия ҳисобига) кузатилади. Дори дозасини ошириш

базофилияни туширмайди, бу эса ёмон прогнозни билдиради ва касалликнинг терминал босқичга ўтишини кўрсатади.

Баъзи беморларда тромбоцитемия $1000-1200 \times 10^9/\text{л}$ бўлса, кўпчиликда тромбоцитопения бошланади ($100 \times 10^9/\text{л}$ дан кам). Суяк кўмигидаги ўзгариш кўпроқ бластларнинг ўсиши билан характерланади. Акселерация босқичининг охириги белгилари суякларда ва бўғинларда оғриқ, озиш, инфекция кўпайиши билан кечади.

Акселерацияни тасдиқлайдиган белгилар:

1. $t(9;22)$ дан ташқари бошқа аномалиялар ҳам топилади.
2. 10-15% бласт ҳужайралари.
3. Бласт ва промиелоцитлар 30% ва ундан кўп.
4. 20% ва ундан кўп базофиллар.
5. Тромбоцит $100 \times 10^9/\text{л}$ дан кам.
6. Талок катталашishi, лейкоцитознинг цитостатикларга резистентлиги.

Акселерация 70-80% беморларга кўйилади. 20-30% беморларда у билинмасдан терминал ҳолатга ўтади. Баъзан беморларда тезда терминал ҳолатга ўтиши кузатилади. Бундай терминал ҳолатга ўтиш 8-10 йил яшаган беморларда кўп намоён бўлади.

Терминал босқич. Бошқа босқичлардан кескин фарқ қилиб, ўта кувватсизлик, суяк ва бўғинлардаги изтиробли оғриқ, тана ҳароратининг кўтарилиши (баъзан $38-39^\circ\text{C}$), калтираш, кўп терлаш, вазнининг камайиши билан кечади. Одатда талок тез катталаша бошлайди ва унда инфарктлар пайдо бўлади. Жигар ҳам тез катталашади, қобирға тагидан 15-20 смгача чиқади (бу ҳолат сурункали босқичда бўлмайди). Геморрагик синдромлар кўшилади. Умуман бемор аҳволи оғирлашади. 80-85% беморларда периферик қон ва суяк кўмигида бластлар кўпаяди (30% ва ундан кўп). Кейинчалик кўпчилик беморларда бластлар 60-80-95%гача етади. Суяк кўмигида фиброзлар ривожланади. Терминал босқичда кўпроқ лейкоцитоз бўлади, баъзи беморларда $10-15 \times 10^9/\text{л}$ дан ошмайди.

Суяк кўмигида базофиллар, эозинофиллар, моноцитлар кўпаяди. Кўпинча бласт кризидан олдин базофилия, кейин моноцитоз бўлиши кузатилади.

Бу босқичда беморларда камқонлик ва тромбоцитопения ($80-90 \times 10^9/\text{л}$ дан $5-10 \times 10^9/\text{л}$ гача пасайиши) кузатилади. Периферик қонда бластлар ошади (10-15%дан кўп).

Терминал босқич экстремедулляр ўчоқлар пайдо бўлиши, лимфатугунларнинг катталашishi билан кечади. МНСда нейрOLEйкемия ва периферик нерв системасидаги азобли огриклар бўлади. Плеврада, ўпкада инфильтратлар ўпка тизимидаги асоратларни юзага чиқаради: йўтал, кон тупуриш. Баъзи беморларда терминал босқич теридаги лейкоидлар ва приапизм билан бошланади.

Экстремедулляр белгиларнинг бошланиши дарров даво тизимини ўзгартиришни талаб этади.

Терминал босқичнинг характерли томони экстремедулляр ўчоқларда бошқа аномалиялар аниқланади. Терминал босқичнинг яна бир ўзига хос томони уларда BCR-ABL гени экспрессияси кўпаяди. Бунинг оқибатида аномал хромосомали хужайралар кўпаяди.

СМЛнинг ташхиси одатда сурункали босқичда кўйилади, лекин 10-15% акселерацияда, ҳатто 5-10% терминал босқичда кўйилади.

Баъзи ҳолатларда терминал босқич ўта агрессив бўлмайди, органлар катталашishi сустр, экстремедулляр ўчоқлар кўпайishi секинлик билан кечади. Бу беморларнинг яшаш муддатини оширади.

СМЛнинг давомийлиги сурункали босқич билан аниқланади, чунки акселерация 1-1,5 йил давом этса, терминал бирнеча ойгача давом этади. Бу ҳолат охирги препаратлар пайдо бўлиши билан янада ўзгарилди.

Касаллик прогнози кўпроқ қуйидаги 4 белгиларни аниқлаш билан бошланади: 1. Диагноз кўйилгандаги бемор ёши. 2. Талок размери. 3. Тромбоцит сони. 4. Бластлар сони.

Қуйидаги прогностик индекс тавсия этилади:

$Sokal\text{-индекс} = \exp(0,0116(\text{ёши}-43,4)+0,0345 \text{ (талок размери}-7,51) + 0,188[(\text{тромбоцит сони}/700)^2-0,563]+0,0877 \text{ (кондаги бластлар сони}-2,10)$.

$Ps: \exp - \text{доимий сон} - 2,718$.

Натижа: Индекс 0,8 дан кам бўлса – прогноз яхши, яшаш давомийлиги медианаси – 60 ой. Индекс 1,2 ва ундан кўп бўлса – прогноз ёмон, яшаш давомийлиги медианаси 32 ой. Индекс 0,9-1,1 бўлса ўртача.

Италия олимларининг бу индексда чиқарган хулосалари: беморларнинг прогнози яхши индексда 2 йилдан ортиқ яшаши 90%, ўртачада 80%, ёмонида эса 70%.

Бу ҳисоблаш мураккаб бўлганлиги учун клиницистларга сурункали босқичда қондаги белгиларга қараб бошқача прогностик тизим тавсия этилган:

1. Диагноз қўйилгандаги ёш 60 ва ундан катта.

2. Периферик қонда бластлар 3% ва ундан кўп. Суяк қўмигида 5% ва ундан кўп.

3. Периферик қонда базофиллар 7% ва ундан кўп ёки суяк қўмигида 3% ва ундан кўп.

4. Периферик қонда тромбоцитлар $700 \times 10^9/\text{л}$ ва ундан кўп.

Булардан: биттаси бўлиши I босқич; иккитаси бўлиши II босқич; учта ва ундан кўп бўлиши III босқич бўлиб, унинг прогнози ёмон. Акселерация босқичи IV босқич ҳисобланади ва унинг прогнози ҳам ёмон ҳисобланади.

Олдин, яъни эффектив препаратлар камлигида бу стадияларни аниқлашнинг аҳамияти кам эди, ҳозир препаратларнинг кўпайиши, босқичларда давони танлаб ишлатилишида босқичларни аниқлашнинг аҳамиятини оширмоқда.

Диагностикаси. Касалликни лейкоцитлар ўсиши борасида аниқласа бўлади. Олдин $10-20 \times 10^9/\text{л}$, кейинчалик катта кўрсаткичларгача ($100-200-500-800 \times 10^9/\text{л}$ гача) ва ҳатто ундан ҳам юқоригача кўтарилади. Лейкоцит ўсиши борасида лейкограммада ўзига хос ўзгаришлар пайдо бўлади: касаллик бошланишида гранулоцитлар 85-95%ни ташкил этади. Касаллик ривожланиши борасида лейкоцитоз ўсиши билан метамиелоцит, мнелоцит, катта лейкоцитозларда промиелоцит, ҳатто кам миқдорда бластлар ҳам пайдо бўлади. Характерлиси базофиллар (5-10%), шунингдек паралел ҳолда эозинофиллар (5-8%) ошади. Буни «базофил-эозинофил ассоциацияси» дейилади, бошқа касалликда бу кўрсаткич учрамайди. Баъзи ҳолда базофиллар 15-20%, ундан ҳам кўп бўлади ва уни СМЛнинг базофил варианты дейилади. Баъзан эозинофиллар ҳам (20-40%) ўсади ва уни СМЛнинг эозинофил варианты дейилади. СМЛдаги бу икки ҳол касалликнинг ўта ривожланган даврида кўпроқ учрайди (29-31).

Кўпгина беморларда тромбоцитлар 400-600, ҳатто $800-1000 \times 10^9/\text{л}$ гача ошади.

Гемоглобин ва эритроцит беморларда нормал бўлиб, ўта катта лейкоцитозларда камконлик кузатилади. Касаллик бошланишида ҳатто эритроцитоз ($5-5,5 \times 10^9/l$) бўлади.

Суяк кўмигида миелокариоцитлар, айниқса унинг етилмаган шакллари кўпаяди. Миелоид хужайралар эритроидларга караганда 20-25:1 нисбатгача (нормада 4:1) ошади. Базофил ва эозинофил хужайралари кўпаяди. СКгида мегакариоцитлар кўпаяди, у хужайраларда дисплазия белгилари пайдо бўлади. Цитохимияда хужайралардаги ишкорли фосфатаза камаяди, ҳатто топилмайдди. Трепанобиопсияда миелоид хужайралар гиперплазияси бўлиб, ёғлар ўта камаяди. 20-30% беморларда касаллик бошланишидан миелофиброз аниқланади. Талокдаги қизил пульпада лейкомик инфильтрация бўлади (26-28 расмлар).

Биохимик текширишда:

- Зардобда витамин В₁₂ 10-15 марта ошади (ҳатто ремиссияда ҳам сақланади).

- Зардобда сийдик кислотаси ошади, цитостатик терапияда янада кўпаяди. Шу туфайли подагра белгилари пайдо бўлади.

- Беморларда ЛДГ ошади.

Энг характерли белгиси қон ва суяк кўмиги хужайраларида Ph-хромосомаси топилади (7 расм). Бу аномалия қон тизими касалликларининг ичида биринчи топилган аномалиядир. Ph хромосомада: 22 хромосоманинг узун елкасида каттагина узиллиш содир бўлиб, 9 хромосома билан транслокация бўлади. 9 хромосоманинг узун елкасида қисқа узиллиш содир бўлади. 22 хромосоманинг узун елкасидан узилган каттагина қисми 9 хромосоманинг узун елкасига ўтиб ёпишади. 9 хромосома узун елкасидан узилган кичик қисми 22 хромосоманинг узун елкасининг катта узилган қисмига бориб ёпишади. Демак 9 ва 22 хромосомалар узун елкаларида алмашилиш содир бўлади. Бу алмашилиш ҳисобига 22 хромосоманинг узун елкаси қисқа бўлиб қолади. Бу кўринишни филодельфия (шу шаҳарда очилганлиги учун) хромосомаси деб аталади. 9 хромосоманинг эса қисман узилган узун елкасига 22 хромосоманинг узун елкасидан узилган каттагина қисми келиб ёпишгани учун унинг бу елкаси узун бўлиб қолади. Ҳозирги кунда бундай ўзгаришлар СМЛ касаллигида 90-95% беморларда аниқланади. 5% беморларда бошқа вариантлари учрайди. Ундан ташқари бу елкаларининг бир-бирига ўтишининг ҳар хил аномалиялари ҳам қайд этилади (тўлик, тўлик эмас, қисман ва ҳ.).

Бу ўзгаришлар текшириш усулларининг яхшиланиши борасида (ПЦР, PISH ва б.) аниқланган. Ҳозир Ph манфий ҳужайралар бўлса СМЛга шубҳа туғилади ва бошқа СМЛга яқин касалликлар билан фарқлаш лозимлигини кўрсатади (миеломоноциттар лейкоз, МДС ва б.).

Даво. СМЛ давоси XIX асрда мышьяк препарати билан бошланган. XX асрда рентген нури, миелосан, гидрооксимочевина, СКТ, альфа-интерферон қўлланилди. Ва ниҳоят давога тирозинкиназа ингибитори – иматиниб кириб келди. Бу онкогематологик касалликлардаги мақсадли даволашга янги йўналиш берди. Кейинчалик иматиниб ўрнига дазатиниб ва нилотиниб кириб келиши рационал давони яхшилади. Даводаги янгиликлар ва ХМЛни интенсив ўрганиш касаллик патогенезини аниқлашга, даво патогенезида ҳужайра ва молекуляр механизмни ўрганишга, молекуляр-биологик аспектларни яратишга асос солди.

1865 йили мышьякдан бошланган СМЛ давоси, кейинчалик рентген нури ва миелосан даво натижалари кўп таҳлил қилинган.

Миелосан дозаси лейкоцит миқдорига кўра берилади. Препарат таблеткада 2 мг дан чиқарилади. Катта лейкоцитозларда ($150\text{-}200 \times 10^9/\text{л}$ ва ундан ошқ) доза энг максимал (қунига 8 мг – 4 таблеткадан) берилиши мумкин. Ундан оширганда оғир аплазиялар кузатилаган. Лейкоцит сони $100 \times 10^9/\text{л}$ дан камайганда қунига 6 мгдан, $60\text{-}80 \times 10^9/\text{л}$ дан кам бўлса 4 мг дан берилади. Лейкоцит $20\text{-}25 \times 10^9/\text{л}$ да доза 1 таблеткадан қунига ёки қунора беришга ўтказилади. Кейинчалик лейкоцит сонига кўра ҳафтада 1-2 таблеткадан берилиб, кузатилади. Шундай қилиб индивидуал доза танлаб олиниб, лейкоцитлар миқдорини кўпайтирмасдан назорат қилиб борилади.

Гидрооксимочевина - гидреа (таблетка 500 мг дан) одатда суткада 40 мг/кг дан берилади. Лейкоцит $100 \times 10^9/\text{л}$ ва ундан кўп бўлса қунига 4-5-6 таблеткадан берилади, $40\text{-}50 \times 10^9/\text{л}$ да 3-4 таблетка, лейкоцит $20 \times 10^9/\text{л}$ га тушганда доза яримга камайтирилиб давом эттирилади. Гемограмма нормага яқинлашгандан кейин қунига ёки қунора 1-2 таблеткадан берилиб, лейкоцит миқдори назоратида давом эттирилади.

Кейин янги босқич интерферон қўллаш даври бошланди. Бу даво шу пайтгача аномал хромосомага таъсир қилмаган даволардан афзалроқдир. Интерферон ўртача 41% аномал хромосомаларни

камайтирган. Шу туфайли бу даво натижаси гематологик ва цитогенетик ремиссия боскичларига бўлинади. Гематологик:

1. Тўлиқ гематологик ремиссия: лейкоцит $10 \times 10^9/\text{л}$ дан юкори эмас, лейкоформула нормада, тромбоцит $450 \times 10^9/\text{л}$ дан юкори эмас, касаллик белгилари йўқ.

2. Қисман гематологик ремиссия: лейкоцит $10 \times 10^9/\text{л}$ дан кўл эмас, лекин гранулоцитлар кўпайиши қолади, талоқ катталашиши сақланади.

Цитогенетик:

1. Тўлиқ цитогенетик ремиссия. FISHда Ph хромосомалар йўқ.

2. Қисман цитогенетик ремиссия. FISHда Ph хромосомалар 1-34% гача сақланади.

Интерферон давоси цитостатиклардан кейин бошлангани маъқул. Энг яхшиси давони гидрооксимочевинадан бошланиши керак. Лейкоцитни $10-15 \times 10^9/\text{л}$ гача тушириб, кейин интерферон бошласа яхши бўлади. Кейинги боскич интерферон ва цитарабиннинг кичик дозаси билан ўтказилишидир. Ўтган асрнинг 90-нчи йилларидан гливек билан даво даври бошланди.

Гливек. Унинг асосий таъсири ABL-тирозинкиназа активлигини пасайтириб, клон хужайраларнинг пролиферациясини камайтиришдир. Препарат Ph манфий ҳолатда таъсир қилмайди. Препаратнинг 97%и сўрилади, унинг организмдан ярим чиқарилиши 18-22 соат. Шунинг учун суткада бир маҳал қабул қилинса ҳам бўлади. Препаратнинг 96%и плазмадаги оксиллар (альбумин, гликопротеин, қисман липопротеин) билан бирикади. Препаратнинг 80%и 7 кун ичида организмдан асосан жигар оркали ичак билан чиқиб кетади. Буйракдан 13%и чиқади. Препарат яхши қабул қилинади. Гливекнинг гематозэнцефал ўтиши ўта паст. Беморларга диагноз қўйилгунча гидрооксимочевина (гидреа) тавсия этилади. Лейкоцит миқдорига қараб қуйидаги гидреа (таблетка 500 мг дан) тавсия этилади: $40-100 \times 10^9/\text{л}$ лейкоцитда – 40 мг/кг; $20-40 \times 10^9/\text{л}$ – 30 мг/кг; $10-20 \times 10^9/\text{л}$ – 20мг/кг; $10-5 \times 10^9/\text{л}$ – 10 мг/кг. Агар лейкоцит $3 \times 10^9/\text{л}$ дан кам бўлса гидреа тўхтатилади. Гливек амбулатор ҳолда ўтказилади. Лейкоцит сони қандай бўлмасин тўлиқ даво бошланади. Сурункали фазасида гливек 400 мг кунига, акселерацияда 600 мг. Даво доимий ва узок олинади. Коррекция фақат асорати бўлса қилинади. Лейкопенияда (лейкоцит $1 \times 10^9/\text{л}$ дан кам, тромбоцит $50 \times 10^9/\text{л}$ дан кам) гливек тўхтатилиб, 2 ҳафтада тикланса 400 мг, агар 2 ҳафтада тикланмаса (чўзилса) 300

мг берилади. Тиклангандан кейин препарат кунга берилиши керак. Цитопения кўпроқ 2-4 ҳафтасида кузатилади. Узок қабул қилиш асоратларни камайтириб, қабул қилиниши яхшиланади. Дори эрталаб оч қоринга ёки овқатланишдан 1,5-2 соат ўтгандан кейин қабул қилинади. Агар борди-ю дори оч қоринга ичилганда кўнгил айнатса, овқат билан ичилади, унда ҳам кўнгил айнатса дорини кунга 2 маҳал бўлиб ичиш тавсия этилади. Олдин бошқа препаратлар билан (ИФН альфа, цитарабин ва б.) даволанган беморларда ҳам гематологик ва цитогенетик ремиссиялар олинади.

ГНЦ РАМН тажрибасига кўра 50% гача беморларда тўлиқ цитогенетик ремиссия олинганлиги тасдиқланган. Тўлиқ цитогенетик ремиссия ИФН альфа ва цитарабинга қараганда бир неча баробар кўплиги қайд этилган.

Мс.: Тўлиқ гематологик ремиссия гливекда 97%, ИФН+цитарабинда 69%.

Тўлиқ цитогенетик ремиссия гливекда 87%, ИФН+цитарабинда 35%.

Беморларнинг яшаш давомийлиги сурункали босқичда, тез натижа олинган беморларда узоқроқ бўлган, секин цитогенетик натижа олинганларда камроқ бўлган. Одатда цитогенетик Рннинг йўқлигидаги натижада яшаш давомийлиги яхши бўлган.

Асорат. Баъзан кўз олди, перикард, плевра отекалари бўлади. Унда сийдирадиган дорилар бериш керак. Агар улардан асорат ўтмаса препарат вақтинча тўхтатилади. Гливек жигардан чиққанлиги учун, жигар касалликларида эҳтиёт бўлиш керак. Шу туфайли гливекда билирубин ва ферментлар текшириб борилиши керак. Баъзан жигар ва терида некротик ўчоқлар, қўл ва оёқда тортилишлар бўлади. Дори берилмаса бу ўзгарилиш тезда ўтиб кетади. Баъзан суяк ва бўғинларда оғриқ бўлади. Бу ҳолатда оғриқсизлантирадиган нестерондлар ичилса ўтиб кетади. Теридаги аллергия тошмалар антигистамин препаратларидан ўтиб кетади.

Препаратда тератогенлик хавфи бўлганлиги учун ҳомиладорларда берилмайди. Миелосупрессияда дорини вақтинча тўхтатиш ёки дозасини камайтириш тавсия этилади.

Ҳозирги кунгача бир неча ўн мингдан ортиқ СМЛ беморлар гливек билан даволанган. Уларнинг натижаси яхши бўлсада, лекин муаммолар ҳам бор. Муаммолар тўлиқ ҳал этилмаган. Клон организмдан тўлиқ йўқолмаган, Рн- хромосома баъзиларида сақланган. Текшириш препаратнинг СД34 илк ҳужайраларга

таъсири камлиги шубҳа қилинмоқда. Гливекнинг салбий таъсири химер генга турли хил ўзгаришлар (мутация) беришилигидадир. Химер ген доменларида даволаш мобайнида, касаллик кечини борасида ўзгаришлар бўлишлиги исботланган, ҳуллас даволаш натижасида ўзгаришлар, ундаги салбий натижалар аниқланган. Бу ҳолатларда гливекни бошқа цитостатиклар билан комбинацияда (цитарабин, ИФН альфа, идарубицин, митоксантрон, этапозид, винкристин, кортикостеронд ва б.) ўтказиш ижобий натижалар беради. Умуман олганда, гливек СМЛнинг асосий даво препаратига айланди. Ундан эффект ололмаган беморларга ИФН альфа ва кичик дозали цитарабин яхши натижа беради. СМЛ беморларига ҳозир миелосан бериш керак эмас.

Агар акселерация бошланиб, бластлар пайдо бўла бошласа асосий давога 6-МП (50-100 мг) ва метатрексат (20-25 мг ҳафтада 2 маҳал) бериш беморнинг 1-1,5 йил гематологик кўрсаткичини яхшилайти. Акселерацияда 7+3 (цитарабин + митоксантрон) ҳар 1,5-2 ойда бериб турилса бўлади.

Терминал босқичда муаммолар кўп, тўлик ҳал этилмаган. Фақат СМЛнинг лимфобласт вариантыда: 45-60 мг/м² идарубицин (метаксантрон 12 мг/м²) 3 кун, циклофосфан (агар лейкоцитлар 50x10⁹/л дан кўп бўлса) биринчи куни 1000мг, L-аспарагиназа 10 минг ед/м², винкристин ва преднизолон берилиши, касалликда 3-4 ҳафтадан кейин ремиссия беради. Ундан кейин консолидация ўтказилади. Бир йилгача ремиссия олинishi мумкин. Бошқа кўринишларда интенсив полихимиотерапия ҳам 3-6 ойдан ортик натижа бермайди. Бу ҳолатларни хужайрага мембрана ва цитоплазма орқали дори ўтказилиши имкониятининг пасайганлигидан (дори резистентлигини оширадиган генларнинг активлиги ошганлигидан) деб баҳоланади. Даво эффекти терминал босқичнинг кечишига ҳам боғлиқ. У қанча секинлик билан кечса, шунча натижалар нисбатан яхши бўлади.

СМЛда янги дорилар:

Гомохаррингтоник (алкалоид) ИФН альфа резистентлиги бор беморларда цитазар билан комбинацияда ўтказилиши яхши гематологик ва цитогенетик натижа беради.

Децитабин – ўсма ўсишини пасайтиради. Бу ўсишни пасайтириш эффекти сурункалида 30%, акселерацияда 10% олинди. Дорида нохуш таъсирлар ва инфекция асорат кўпроқ кузатилади.

Топотекан – топоизомераза-1 ферменти ингибитори. Акселерация ва бласт кризида ижобий натижалар олинган.

КСФ – ИФН альфа комплексида 30% эффе́кт олинган.

Дазатиниб - гливекдан фарқи ABL-тирозинкиназа таъсирдан кейинги ферментга ҳам таъсир қилади. Гливек таъсир этмаган беморларда 50% эффе́кт олинган.

Нилотиниб – гливек таъсирдан 10 марта кўп. Гливекга резистентларда 50% эффе́кт беради.

СМЛда СКТ масаласи гливекдан кейин ҳал қилинади. СКТ СМЛда даво комплексларидан бири бўлиб қолди. Тажриба қариндошлардан олинган аллоген СКТсига кўра, гливекдан тўлиқ цитогенетик ремиссия олингандан кейин ауто СКТси (трансплантациядан олдин катта дозали цитарабин қилиб) ўтказилиши яхши натижа беришини кўрсатди.

Шу туфайли бу соҳадаги лидерлар: гливекдан кейин тўлиқ гематологик ремиссия олингани, лекин тўлиқ цитогенетик ремиссия олинмагани учун ауто ёки алло СКТ ўтказиб, ИФНальфа билан узок даволашни тавсия этади. Трансплантация 35 ёшдан кам, гливекка жуда яхши натижа берган беморларда, сиблинг ёки 25 ёшдан кичик кадр донорлардан қилиниши даво эффе́ктини оширади.

Куйида гливек билан даволанишдаги муҳим бўлган лаборатор текшириш комплексига эътибор қаратилади. Гливек (иматиниб) билан даволанганда даво натижаси олдин ҳар 2 ҳафтада, кейинчалик эса ҳар 3 ойда қон анализи олиниб баҳоланади. Диагностика учун тавсия этилган Ph-хромосомаси (t(9:22) борлигини топиш, эндиликда касалликнинг қолдик қисмини аниқлашга ҳам хизмат қилмоқда. Касаллик аниқланганда одатда 90-95% Ph-хромосома топилади, 5% атрофида бошқача транслокациялар бўлади. Бу аниқлаш усулини ҳозир гематологлар стандарт цитогенетик текшириш (СЦИ – стандартное цитогенетическое исследование) деб аташади. Бу усулда аномал хужайра хромосомалари t(9:22) махсус фаркланадиган бўяқларда билинади, бирлашган ген BCP/ABL флюоресцент усулда (FISHда) аниқланади. Цитогенетик текширишда ҳар хил кўшимча хромосома ўзгаришлари ҳам топилади. Бу ўзгаришларни касалликнинг кечишида, унинг прогнозида, даволаш эффе́ктида анализ қилиш давом этмоқда. Ҳозирча аниқроқ натижа айтилмаган. Юқоридагиларга қараб хулоса қилганда ҳозир СЦИ усули даволаш

эффектини аниқлайдиган, умум қабул қилинган олтин стандарт дейилади. Глибек билан СМЛ даволанганда даво эффементи 6 ойдан кейин баҳоланади. Одатда 6 ойдан кейин қисман цитогенетик ютук олинади. Шу даврда Ph-хромосома миқдори 35%дан кўп бўлмаслиги, 12 ойдан кейин Ph-хромосомали хужайралар бўлмаслиги керак, яъни тўлиқ цитогенетик жавоб олинishi зарур. Тўлиқ олинган жавоб касалликнинг хуруж хавфини камайтиради, яшаш муддатини оширади.

Агар борди-ю иматинибга резистентлиги бор бемор бўлса, кейинги пайдо бўлган препаратлар (дазатиниб ва нилотиниб) билан олиб борилади. Беморда даво 3 ойда қисман ва 6 ойдан кейин тўлиқ цитогенетик жавоб бериши керак. Олинган натижаларни баҳолаш фақат СЦИда олиб борилиши керак.

СЦИ биргина препаратга тегишли натижани аниқламасдан, даво пайтида пайдо бўладиган қўшимча хромосома ўзгаришларини ҳам аниқлайди. Бу эса беморлар давосидаги прогнозни, акселерация ва бластли криз босқичига ўтиш хавфини кўрсатади. Демак даво пайтидаги бошқа клонал ўзгаришлар топилиши давонинг генетик ностабиллигини ва рецидив хавфига белги бўлади. Бу ўзгаришлар, шунингдек акселерация босқичининг прогнозни ёмонлашинини ҳам кўрсатади. Шу туфайли даво давридаги янги клонал ўзгаришлар давога ўзгартиришлар киритишни (дозани кўпайтириш ёки иккинчи препаратларни қўллашни) даъват этади.

Ҳозирги кунда молекуляр-генетик текшириш яъни транскрипт ВСР/АВЛни ПЦРда аниқлаш усули қолдик касалликни билиш, хромосома текширишида аниқланмаганларга ёрдам беради. Бу эса беморда тўлиқ цитогенетик натижа олишга сабаб бўлади.

Тирозинкиназа ингибиторлари (иматиниб, дазатиниб, нилотиниб) билан даволаш мобайнида ген ВСР/АВЛда ҳар хил нуқтали мутациялар пайдо бўлиб, даво эффементи таъсир қилиши аниқланмоқда яъни резистентлик пайдо бўлишига сабаб бўлмоқда. Шунинг учун мутацияларни ўрганиб, давони оптималлаштиришга ҳаракат бўлмоқда (дозани ошириш, дори турини алмаштириш ва х.).

Препаратларни қабул қилганда бемор ёшининг, вазнининг ва тери ҳажмининг қондаги миқдорига таъсири йўқлиги, лекин организмдаги дори метаболизмига таъсир қиладиган ферментларнинг, овқатнинг ва ҳақозоларнинг дори концентрациясига таъсири кўрсатилмоқда. Текширишлар бир хил

дозада даво олган беморларда дори концентрациялари ҳар хил бўлишлиги тасдиқланган. Бу эса албатта даво эффектига таъсир қиладиган сабаблар бўлиши мумкин. Баъзи текширишлар беморга ишлатилган бошқа дориларнинг тирозинкиназа ингибиторлари концентрациясига таъсири ҳам кўрсатиб берилган. Ўрганилган сабаблар препаратларнинг қондаги концентрациясини назорат қилишни, даволарни такомиллаштиришни талаб этади.

Охириги йиллардаги СМЛ диагностикаси ва давосидаги ўзгаришлар олинган натижаларни кенг ўрганишни кўрсатмоқда. Бу эса гематологик, цитогенетик, молекуляр-генетик ва фармакокинетик текширишлар комплексини эътиборга олишни таъкидламоқда. Бу ўрганишлар даво тактикасини ўз вақтида ўзгартириб, иккинчи (янги) препаратларни ўз вақтида қўллашни ёки ўз вақтида СКТ ўтказишни такозо этади. Глиевекка салбий таъсир кўрсатадиган препаратлар Интернетда <<http://medicine.iupui.edu/flokhart/>> сайтида ёзилган.

Сурункали лимфолейкоз

Аниқланиши ва тарқалиши. Сурункали лимфолейкоз (СЛЛ) – кичик лимфоцитларнинг клонал хавфли пролифератив гетероген касаллиги бўлиб, клон ҳужайралар суяк кўмиги, периферик қон, лимфатугун, талок ва жигарда тўпланиши билан кечади. Морфологик кўриниши етилган лимфоцит ва қисман пролимфоцитлардан иборат. СЛЛ – секин ривожланадиган касаллик бўлиб, унинг кечиши кўп йиллик давомийликда бўлади. Гуруҳ ичида баъзан агрессив кечадиганлари ҳам учрайди. Цитоморфологик, цитохимик, цитогенетик ва иммунофенотип каби комплекс текширишлар ҳозирги пайтда сурункали лимфолейкознинг турларини тўғри аниқламоқда. СЛЛ – Европа мамлакатлари ва АҚШ аҳолисида кўп қайд этилади. Осиё мамлакатларида нисбатан кам учрайди.

СЛЛ кўпроқ эркакларда учрайди, эркак ва аёллар нисбати ўртача 2:1. СЛЛ – асосан катта ёшдаги кишиларда учрайди, 70%дан кўпи 60 ёшдан катталарда бўлиб, касалликнинг ўртача ёши 65 – 69 ёш. Фақат 10%дан камин 40 ёшгача бўлади.

Клиникаси. СЛЛнинг клиник кўриниши авваламбор органлардаги лейкоцит инфилтрация борлигига, ҳамда лимфаденопатия, спленомегалия ва гепатомегалияга боғлиқ (39-40 расмлар). Баъзан терида, ошқозон-ичак тизимида, ўпкада,

МНСсида, буйракда лейкоз инфильтрациялари кузатилади. Чарчоқлик, терлаш, тана вазнининг камайиши юзага чиқади. Абсолют лимфоцитоз 10 дан то $150 \times 10^9/\text{л}$ гача, ҳатто $400 \times 10^9/\text{л}$ ва ундан ошиқ ($500-1000 \times 10^9/\text{л}$ гача) топилади. Гранулоцитопения, камқонлик, тромбоцитопения пайдо бўлади. Қон суртмасида касалликка характерли Гумпрехт – Боткин ҳужайра сояси учрайди. Бу белги суртма тайёрлаш пайтида ҳужайралар жароҳати ва лимфоцит ядросининг янчилиши ҳисобига бўлади. Касалликда лимфоцитлар сони 40-50-60% дан ошади. Агар даволанмаса улар 70-90-99% гача етади (29 расм). Инфекцион асорат – 75-80%ни ташкил этади. Иммун бузилиш – аутоиммун гемолитик камқонлик – 10-25%, аутоиммун тромбоцитопения -2-3% кузатилади.

Давогача текширишлар:

- Гемограмма
- Биохимик қон анализлари
- Миелограмма
- Қон ва суяқ кўмигидан иммунологик текширишлар
- Катталашган периферик лимфатугун биопсияси ёки

пунктатидан гистологик, цитологик ва иложи борица иммунологик текшириш. Шунингдек препарат ва блокларда иммуногистологик текшириш ўтказиш

- Периферик лимфотугунлар, қорин бўшлиғидаги лимфатугунлар ва органлар ҳамда қорин орти лимфатугунларни аниқлаш учун УЗИ текшириш

- Кўкрак қафаси органлари рентгенографияси

- Шароит бўлган жойларда ЛДГ, бета-2-микроглобулин, BCL-2 экспрессияси, CD38, цитогенетик текширишлар.

СЛЛнинг иммунофенотиби. СЛЛдаги клон ҳужайралар мембранасида CD5, CD19, CD23 антигенлар аниқланади. Ҳужайра мембранасида камрок миқдорда иммуноглобулин (IgM) ва антигенлар CD20 ва CD22 аниқланади.

СЛЛнинг цитогенетикаси. Ҳамма гемобластозларга хос СЛЛда ҳам аномалиялар бор, кўпроқ 12, 6, 13, 11 хромосомаларида турли хил транслокациялар ва делециялар кўринишида бўлади. Бу ўзгаришларни ўрганиш аномалияларнинг прогностик аҳамиятини ҳам аниқлайди. Прогностик ёмон натижалар берадиган поликариотип ўзгаришлар ва хромосомалар борлиги аниқланган. (Мс.: 17 хромосома қисқа елкаси, CD38 экспрессияси ва б.).

СЛЛнинг икки классификацияси мавжуд: бири – АҚШ да К. Rai классификацияси ва иккинчиси (кўпроқ тарқалгани) J. Binet классификациясидир.

К. Rai классификацияси

- 0 – бунда фақат лимфоцитоз бўлади: қонда $15 \times 10^9/\text{л}$ дан ва суяк кўмигида 40% дан кўпроқ.

- 1 - лимфоцитоз юкоридаги кўрсаткичда, лимфатугунлар катталашган.

- 2 – лимфоцитоз, сплено- гепатомегалия. Лимфатугун катталашишига боғлиқ эмас.

- 3–лимфоцитоз, гемоглобин 110 г/л дан кам. Лимфотугун ва органлар катталашишига боғлиқ эмас.

- 4 – лимфоцитоз, тромбоцитлар сони $100 \times 10^9/\text{л}$ дан кам. Лимфотугун ва органлар катталашишига боғлиқ эмас.

J. Binet классификацияси

- А - қонда ва суяк кўмигида диагноз қўйишга асос: гемоглобин миқдори 100 г/л, тромбоцит сони $100 \times 10^9/\text{л}$ дан кўпроқ. 1-2 жойда лимфатугунлар катталашиши топилди.

- В – гемоглобин ва тромбоцит кўрсаткичлари А босқичига ўхшаш, лекин лимфотугунлар 3 ва ундан ортиқ жойларда катталашган.

- С – гемоглобин миқдори 100 г/л дан ва тромбоцитлар сони $100 \times 10^9/\text{л}$ дан кам. Лимфатугун ва органлар катталашишига боғлиқ эмас.

Замонавий халқаро критерия бўйича қуйидаги 3 белги бўлса СЛЛ қўйишга асос бўлади:

- Қондаги абсолют лимфоцитоз ($5 \times 10^9/\text{л}$ ва ундан кўп),
- Суяк кўмигида лимфоцитлар 30% дан кам эмас,
- Қонда ва суяк кўмигида В лимфоцитлар клони аниқ иммунофенотипи билан.

Прогностик белгилар. Беморларга бошланадиган даво вақти ва унинг интенсивлигини аниқлашда касалликнинг босқичи ва давонинг халқаро кўрсатмасигина эмас, ҳатто қулай аниқланадиган прогностик белгиларни ҳам эътиборга олиш талаб этилади.

Ann Arbor бўйича касалликни баҳолаш босқичи.

1 босқич Бир лимфатугун гуруҳининг жароҳати

2 босқич Диафрагманинг бир томонидаги 2 ва ундан кўп лимфатугун гуруҳларининг жароҳати

3 босқич Диафрагма икки томонидаги лимфатугун гурухларининг жароҳати

4 босқич Тарқалган экстранодал ўчоқлар. Лимфатугун жароҳати (ёки жароҳатсиз)

ЕСОG шкаласи бўйича умумий ҳолатни баҳолаш.

Белгилар Балл

- Белги йўқ 0
- Белги бор, лекин беморнинг активлиги сақланган 1
- Кундузги вақтнинг ярмидан кам ётоқли 2
- Кундузги вақтнинг ярми ва ундан кўпи ётоқли 3
- Бемор тура олмайди, бировнинг қараб туришига муҳтож 4

Халқаро прогностик индекси (ХПИ). Хавфли факторлар 1 баллдан кўшиб баҳоланади:

Хавфли фактор балли Хавфли гуруҳ

- 0 ёки 1 Паст
- 2 Оралик/паст
- 3 Оралик/юқори
- 4 ёки 5 Юқори

СЛЛнинг даволаш тактикаси. СЛЛда энг муҳим масала – давони бошлаш вақтини аниқ билишдир. 20% беморларда касалликнинг минимал белгилари бўлади (лейкоцитоз $10-15 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитоз – 70-75%, лимфатугунлар катталашмаган, баъзан қисман катталашган, бемор сақланган), йиллар давомида беморда касаллик хуружи кузатилмайди. Бу ҳолатда «кузат ва кут» тактикаси қўлланилади – беморлар ҳар 3-4 ойда кўрилади ва уларда қон анализи ўтказилади.

Цитостатик терапия бошланishiга кўрсатмалар:

• Умумий интоксикация белгилари пайдо бўлиши – қарчоқлик, терлаш, вазнининг камайиши (ознш).

• Суяк кўмигини лейкоз инфильтрацияси эгаллаши ҳисобига камқонлик ёки тромбоцитопения.

• Аутоиммун камқонлик ёки тромбоцитопения.

• Компрессия муаммолар келтирувчи массив лимфаденопатия ёки спленомегалия.

• Қондаги катта сондаги лимфоцитлар ($150 \times 10^9/\text{л}$ дан кўпи).

• 12 ой ичида лимфоцит абсолют сонининг 2 марта ошиши.

• Бактериал инфекцияга мойилликнинг ошиши.

• Суяк кўмигида массив лимфоцитар инфильтрация (миелграммада лимфоцитнинг 80% дан ошиши).

- Комплекс хромосом абберацияларининг топилиши
- Касаллик босқичларининг хуружи: С Binet бўйича, III-IV Rai бўйича.

СЛЛда лейкоеран қабул қилиш схемаси (таблетка 2мг)

Даво курси:

- Курс – 3-6 ҳафта. Курсга ўртача 350-600 мг.
- Лейкоцитлар $20-25 \times 10^9/\text{л}$ гача пасайтирилади. Лейкоцитлар сони $400 \times 10^9/\text{л}$ да лейкоеран кунига $8-10 \text{ мг}/\text{м}^2$, $300 \times 10^9/\text{л}$ да кунига $8 \text{ мг}/\text{м}^2$, $200 \times 10^9/\text{л}$ да $6 \text{ мг}/\text{м}^2$, $150 \times 10^9/\text{л}$ да $4 \text{ мг}/\text{м}^2$, $50 \times 10^9/\text{л}$ ва ундан камда кунига $2 \text{ мг}/\text{м}^2$ дан лейкоеран берилади.
- Қўллаш дозаси $2 \text{ мг}/\text{кунига}$ кунора ёки ҳафтага 1-2 марта.
- Қон анализи курс давосида ҳафтада 1-3 марта, қўллаш терапиясида 7-14 кунда 1 марта ўтказилади.

СЛЛларни СОР, СНОР, САР билан даволашни «олтин стандарт» даволари дейилади.

СОР:

- ❖ циклофосфан – $400 \text{ мг}/\text{м}^2$ кунига венага ёки мушакка 1- 5-нчи кунлари;
- ❖ винкристин – $1,4 \text{ мг}/\text{м}^2$ (2 мг) венага 1-нчи кун;
- ❖ преднизолон – $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ ичишга, 1-5-нчи кунлари.

СНОР:

- ❖ циклофосфан – $750 \text{ мг}/\text{м}^2$ венага 1-нчи кун
- ❖ винкристин – $1,4 \text{ мг}/\text{м}^2$ венага 1-нчи кун;
- ❖ адриамицин (доксорубицин) – $50 \text{ мг}/\text{м}^2$ венага 1-нчи кун;
- ❖ преднизолон – $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ ичишга 1- 5-нчи кунлари.

САР:

- ❖ циклофосфан – $500 \text{ мг}/\text{м}^2$ венага 1-нчи кун;
- ❖ адриамицин – $50 \text{ мг}/\text{м}^2$ венага 1-нчи кун;
- ❖ преднизолон – $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ ичишга 1-5-нчи кунлари.

ВАМП:

- ❖ винкристин – $1,4 \text{ мг}/\text{м}^2$ венага 1-нчи ва 8-нчи кунлари;
- ❖ метотрексат – $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ венага 1-нчи ва 8-нчи кунлари;
- ❖ 6 МП – $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ ичишга ҳар кун;
- ❖ преднизолон – $40 \text{ мг}/\text{м}^2$ ичишга ҳар кун.

СЛЛ терапияси эффективлиги критерияси

Тўлиқ ремиссия - Касалликнинг белгиси йўқ; Лимфоцит сони $<4,0 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцит $>1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцит $>100,0 \times 10^9/\text{л}$; суяк

кўмиги нормал кўрсаткичларда, нодуляр лимфод инфилтрати бўлиши мумкин.

Қисман ремиссия - С босқичдан А ёки В га, В дан А га ўтиши.

Стабиллик - Касалликнинг кечиш босқичларида ўзгариш бўлмади.

Хуруж - А босқичдан В ёки Сга, Вдан С га ўтиши.

СЛЛда прогноз. СЛЛда соғайиб кетиш бўлмайди. Баъзи беморларда ўтказилган даврдан узок муддатли ремиссия олинади. Беморларда яшаш давомийлиги бирнеча ойдан 20-30 йилгача бўлиши мумкин. СЛЛ бошқа гемобластозларга қараганда жуда безарар кечади:

❖ лейкоформулада лимфобластлар йўқ, бласт кризи деярли йўқ (жуда кам);

❖ қон ишлаб чиқаришдаги нормал ўсимлар камайиши кузатилмайди;

❖ лимфобластлар юмшоқ, конгломератлар бўлмайди;

❖ гепатоспленомегалия тез ривожланмайди;

❖ беморлар соматик сақланган: тана температураси нормал, меҳнат қобилияти сақланган, тана вазни нормада.

МабТерани СЛЛда қўлланилиши

• МабТера® монорежимда ҳафтага бир мартадан 375 мг/м² дозада 4 ҳафта тавсия этилади.

• Ундан кейин қўллаш терапияси шу дозада 6 ойда бир маҳалдан ўтказилиши мумкин (4 курс).

• Умумий эффе́ктивлиги – 58%

• Тўлиқ жавоб – 9%

• Флударабин билан МабТера комплекс давоси

• МабТера 375 мг/ м² биринчи кун

• флударабин 25 мг/ м² дан 2-4 ёки 2-5 кунлар.

• Тўлиқ ремиссия – 83%

• қисман ремиссия – 11%

МабТера, флударабин ва циклофосфан:

• МабТера биринчи кун 375 мг/м², 4-соатлик инфузия билан юборилади.

• Флударабин 25 мг/м², 2-4 кунлар

• Циклофосфан 300 мг/ м², 2-4 кунлар

• 6 курс терапиядан кейин бирламчи беморларда 95% ремиссия олинган,

- Улардан 67% - тўлиқ ремиссия,
- Олдин даволанган беморларда – 72% ремиссия, ундан 21%и - тўлиқ
- Флударабин билан даволанганда 26% тўлиқ ремиссия,
- Флударабин циклофосфан билан –29%,

Эритремия, Вакез касаллиги

Эритремия неопластик миелопролифератив касаллик. Унда ўзак хужайралар (ЎХ) жароҳати туфайли суяк кўмигида уч ўсимта пролиферацияси кузатилади, асосан эритроцитлар, қисман лейкоцит ва тромбоцитлар ошиши бўлади. Касаллик кўпроқ талокда миелонд метаплазияси билан кечади. Учраши 0,6-1,6х100.000 аҳолига тўғри келади яъни йилига бир млн. аҳолида 5-6 касаллик пайдо бўлади. Касалликда ошланган мойиллик аниқланган. Эритремия катта кишилар (ўрта ёш 60) касаллиги ҳисобланади. Ёшларда ҳам учрайди, уларда касаллик прогнози яхши эмас. Касалликнинг клоналлиги тасдиқланган. Бу касаллик ривожланишида нормал хужайраларга караганда эритропоэтинга ўта сезгирлик пайдо бўлиши аниқланган. Ундан ташқари касалликда цитокинлардан ИЛ-3, ГМ-КСФга сезгирлик ошади. Эритремияда типик хромосома ўзгарилиши аниқланмаган бўлсада, лекин хромосомаларнинг аномалияси 17-26 фоз беморларда учрайди. Айниқса унинг талок метаплазиясида кўп аниқланади. Эритремияда куйидагилар кузатилади.

1. Унинг классик вариантыда – панмиелоз, уч қон элементлари ўсимининг тотал гиперплазияси кузатилади.

2. Эритроцит ва гранулоцит, шунингдек қисман мегакариоцит гиперплазияси бўлади.

3. Эритроцит ва мегакариоцит гиперплазияси аниқланади.

4. Фақат эритроид гиперплазияси бўлиши мумкин.

Клиникаси. Касаллик бошланишидан анча илгари беморларда тиш олинганда қон кетиш, чўмилганда тери қичиши ҳам қон анализида гемоглобин ва эритроцитнинг ошганлиги кузатилади. Баъзан веналар тромбози, оёқлар бармоғи оғриғи ва некрози, бурун қонашлар кузатилади. Клиник белгилар шартли иккига бўлинади:

1. Эритроцитлар кўпайиши билан боғлиқ белгилар.

2. Гранулоцит ва тромбоцитлар кўпайиши билан боғлиқ белгилар.

Эритремия босқичлари:

I босқич – кам белгили (5 йил ва ундан кўп давом этади)

II босқич. Касалликнинг А даврида талокда метаплазия кузатилмади. Беморлар 10-20 йил яшайди.

Касалликнинг Б даврида – эритропения талок метаплазияси билан кечади.

III босқич – постэритропеник миелоид метаплазияси. Бу босқичда миелофиброзсиз ва миелофиброз ривожланиши даврлари фаркланади. Босқичнинг кейинги ривожланишида миелодисплазия ва ЎЛга ўтишлар кузатилади.

Эритроцитлар ҳажмининг ва гематокритнинг ошиши қонни қуюқлаштириб, қон оқинини микроциркуляцияда суслаштириб, оқич қаршилигини оширади. Томир ва мия қон айланиши бузилиши пайдо бўлишига сабаб бўлади. Ўткир бош мия қон айланиши бузилиши хавфини тугдиради. Шу туфайли азоб берадиган мигренга ўхшаш бош оғриқлар, кўз кўриши ёмонлашиши пайдо бўлади. Баъзи беморларда бу ҳолат яхши кечади, ҳатто клиник белгилар ҳам бўлмайди. Характерли белгиси – эритроцитонитик ранг беради: панжаларда, юзда, лабда нисбатан кўкаришсимон қоннинг тўлиқлиги билинади, юмшоқ танглайда Куперман ижобий белгиси (юмшоқ танглайнинг оқ танглайга нисбатан фарқ қиладиган тўқ кизиллиги) аниқланади.

Беморлар иссиқни ёмон кўтаради. Оёқлари иссиқ, тери тоза, баъзан ноаниқ дерматитлар бўлади. Талокнинг катталаниши ПА босқичда қон тўлиши ҳисобига, ПБ босқичда эса талок катталаниши (метаплазия) ҳисобига бўлади. Жигарнинг катталаниши қон тўлиши, ПБ да миелоид метаплазия, холестаза (ўт қуюқлиги туфайли) ҳисобига бўлади.

Бемор врачга мурожаат қилганда артериал гипертензия 35-40% аниқланади:

1. Симптоматик, қон кўпайиши ва қуюқлашиши ҳисобига. Бу кўринишда беморлар енгил даволанади.

2. Касаллик билан келадиган йўлдош артериал гипертензия.

3. Вазоренал артериал гипертензия. Бу даврда касаллик буйрак томирларининг склеротик ёки тромботик стенози билан кечади.

Артериал гипертензия буйракдаги урат диурези, сурункали пиелонефрит, микроциркуляция бузилиши ҳисобига ҳам бўлади. 50-55% беморларда гистамин ошиши ҳисобига терида қичиш пайдо бўлади (айниқса сувли процедуралардан кейин). 10-17% беморларда ошқозон ва 12 бармоқли ичак яраси кузатилади. Унинг

сабаби қон тўлиши, эррозия, аспирин қабул қилиши ҳисобига ҳам бўлиши мумкин.

Касалликдаги урат диурези: буйрак приступи, подагра, полиартралгия белгилари билан кечади. Нефролитиаз ҳисобига сийдик йўллари абструкцияси, сурункали пиелонефрит, ундан кейин буйрак етишмовчилиги бўлиши мумкин. Бунда аллопуринол яхши ёрдам беради.

Урат алмашинувининг бузилиши: хужайра метаболизмининг ўзгарилиши ва нозэффектив эритропоез кучайишидан келиб чиқади.

Эритремияда кузатиладиган қон томири асоратлари беморлар ҳаётида оғир асоратлардан ҳисобланади:

1. Микротромботик тромбофилик асоратлар: эритромелалгия, бош оғриги, кўриш бузилиши, стенокардия ва б.

2. Артериал ва веноз тромбозлари, локал ва тарқок кечиши.

3. Геморрагик белгилар, қон кетиш. Қон кетиш ҳатто кичик жароҳатларда ҳам кузатилади.

4. ДВС синдром: локал ва тарқок.

Микроциркулятор томир асоратлари эритремияда 58-80% рўйхатга олинади. Қон эксфузияси ўтказиладиган беморларда тромбоз асорати 29,2% учрайди. 35% беморларда тромбоз ўлимга сабабчи бўлади. Тромбоз хавфи бор беморларга аспирин тавсия этилиши, уларда геморрагик асоратлар пайдо бўлишига сабаб бўлади.

Микроциркулятор тромбофилик асоратлар эритромелалгияни юзага чиқаради: қўл ва оёқ бармоқларидаги оғриқлар, қизариш ва кўқаришлар. Оғриқ пайтида аспирин бериш тромбоцитлар агрегациясини камайтириб, енгиллик келтириш мумкин. Эритромелалгия катта томирлар тромбозини келтириб чиқариб, оёқ бармоқларида, болдирда некроз бўлишини юзага чиқаради. 7-10% беморларда коронар томири тромбозлари кузатилади, шунинг учун уларда инфаркт бўлиш кўпроқдир. Оёқлардаги томирларда ўзгарилиш туфайли пульсация фарқи сезилади. Бу беморларда оёқлардаги томир уруши сует бўлиши, оёқни пастга туширганда оғриқлар пайдо бўлиши, уни кўтарганда оғриқлар йўқолиши кузатилади. Оёқларда бирдан каттик оғриқ бўлиши, баъзан юқоридан келадиган тромбоз эмболияси ҳисобига ҳам бўлиши мумкин. Тромбозлар тромбофлебит клиникасини (шамоллаш, шиш, қизариш) беради. қўлда тромбозлар кам бўлади (инфузияларда, қон чиқарганда ва б.) Ўпка артерияси эмболияси ҳам кузатилади.

Портал томири тромбози портал гипертензия, қизилўнғач томирларнинг кенгайишига ҳамда спленомегалия, ҳатто асцитлар бўлишига олиб келади. Эритремияда кўпинча тромбоцитар-томир гемостази бузилиб, ўзига хос геморрагик синдром беради. Геморрагияга, коагулопатияга умумий гиперхужайрали ҳолат ҳам таъсир кўрсатади. Эритремияда тромбоцитлар сонни ошса (айниқса $900 \times 10^9/\text{л}$ да) спонтан тромбоцитлар агрегацияси, яъни микротромблар пайдо бўлишига сабаб бўлади. Қонда тромбоцитлар 4-нчи фактори, бета-тромбоглобулин ва тромбоксан ошиши туфайли тромбоцитлар активлиги ошади. Хуллас орттирилган тромбоцитопатиялар кўпаяди. Эритроцитларда бўладиган ўзгаришлар (аниқроғи эритроцит парчалари) тромбоцитлар агрегациясини оширади. Эритроцитлар ошганда:

1. Плазмадаги агрегацияга таъсир қиладиган оксиллар, конни ивитувчи ва лизис қилувчи бирикмаларни бириктириб гемостазга таъсир қилади.

2. Реологияга таъсир қилади, айниқса микротомрларда. Стазда эритроцитлар агрегацияси тромбоцитлар агрегациясини кучайтиради. Бу ҳолатни эритроцитлар гемолизи ҳам кучайтиради.

Лейкоцитоз ҳам гемостазга таъсир қилади:

1. Тромбоцитларнинг лейкоцитлар билан адгезияси кузатилади.

2. Параагрегациялар: 2-3 лейкоцит тромбоцит ёрдамида бирикади.

3. Хужайралар агломерацияси: кўп миқдорда лейкоцит ва тромбоцитлар бирикиши.

Эритремияда бўладиган хужайра агрегациялари белгисининг олдини аспирин олади (суткада 1,0 ёки 0,5), у 4-нчи тромбоцитар факторни блоклайди.

Артериал томирлар тромбозига кўшимча сабаблар:

1. 60 ёшдан катта.

2. Анамнезда томирлар тромбози.

3. Артериал гипертония.

4. Окклюзия ҳолатини кучайтирувчи атеросклероз.

5. Қон эксфузияси (реополиглюкин қуйилмаса, аспирин берилмаса).

6. Антикоагулянт ва дезагрегант бермасдан тромбоцитаферез ўтказиш.

Қон ивиши бузилишидаги фибринолиз ва қон ивиш ретракцияси бузилишидан қон кетишлар:

1. Гематокрит ошиши билан фибриногеннинг фибринга айланиши сусайиши. У гематокрит 75%дан ошса кўпаяди. Бу ҳолат гипофибриногенемияда ошади.

2. Бирнеча факторлар, шунингдек тромбоцит функцияси ўзгарилшидан қон ивиши ретракцияси бузилиши. Фибрин-тромбоцит сеткаси кўп миқдордаги эритроцитларни ушлай олмайди, фибрин сеткаси сифатсиз, бўш бўлади. Бу тромб сифатига таъсир қилади.

Қон кетишлар кўпроқ тромбоцитлар агрегацияси пасайишидан ҳам бўлади. Бу ҳолат тромбоцитнинг X факторни активлаштириш фаолиятининг сусайишига ҳам олиб келади. Эритремиядаги бузилиш катта сонли эритроцитли қонларда ва кам плазма ҳолатида кузатилади. Шунинг учун эритроцитлар суюлтирилиб, плазмани етарли миқдорда қўшиб текширишлар ўтказилиши керак.

Эритремиядаги ўзига хос гематологик ўзгаришлар.
Миелофиброз, талоқ миелоид метаплазияси. Улар ўртача 20-25%ни ташкил этади. 20 йиллаб давом этадиган касалликда улар 30% ва ундан ҳам кўпаяди.

Касалликнинг давомийлиги борасида цитогенетик ўзгаришлар пайдо бўлади, ҳатто ЎЛга ўтиш босқичида 100% гача етади.

Камқонлик ривожланади: метаплазия, ноэффektiv эритропоз ва гемолиз ҳисобига бўлади. Анемия рефрактер, кўпинча сидеробластли камқонликка ўхшаш бўлади. Бу ҳолатда инфекция, геморрагик белгилар пайдо бўлади.

ЎЛ манифестациясидаги ўзгаришлар:

- асептик иситма, унинг узоқ давом этиши характерли.
- чуқур цитопения, шунингдек тромбоцитопения. Цитостатик терапиядан кейин ҳам спленомегалия сақланиши.
- талоқнинг интенсив катталашиши, бу катталашиш иситма билан давом этиши.

-беморларда тромбоцитемия кузатилади.

Беморларда кўпроқ ЎМЛ ривожланади.

Эритремия диагностикаси ва дифдиагностикаси.

Классификацияси:

I. Эритремия

II. Иккиламчи, абсолют эритроцитозлар

A. Тўқима гипоксиясида:

1. Артериал гипоксия билан:

- баландлик касаллиги

- сурункали обструктив ўпка касаллиги
- туғма юрак пороклари
- ўпкадаги артериовеноз шунтлари (аневризмлар)
- бирламчи ўпка гипертонияси
- альвеоляр капилляр блоклари
- карбоксигемоглобинемия (чекувчилар эритроцитоз).

Артериал гипоксиясиз:

- наслий эритроцитозлар, гемоглобинопатиялар
- эритроцитнинг наслий 2,3 дифосфоглицерат дефицити.

Б. Паранеопластик эритроцитозлар:

- буйрак раки
- мияча гемангиобластомаси
- тарқалган гемангиобластоз
- гепатома
- фибромиома
- юрак бўлмачаси миксомаси
- ички секреция безлари ўсмалари, бошқа ўсмалар.

В. Буйракга таллуқли (нефроген) эритроцитозлар:

- гидронефроз
- буйрак поликистози
- буйрак артерияси стенози
- буйрак ривожланиши аномалияси
- посттрансплантацион эритроцитоз.

III. Нисбий эритроцитоз

IV. Бирламчи эритроцитоз (Мс.: чуваш эритроцитози).

Эритремияга таъхис қўйишда белгилар бўйича икки А ва Б категориялар фарқланади:

А категория:

А1 – эритроцитлар ҳажми нормадан 25%га ошади, гемоглобин эрақларда 185 г/л дан, аёлларда 165 г/л дан ошади.

А2 – иккиламчи эритроцитоз белгилари (онлавий эритроцитоз, гипоксия, гемоглобиннинг кислородга ўчилиги, аномалия йўқлиги, эритропоэтин мутацияси) бўлмайди.

А3 – спленомегалия

А4 – клонал хромосома ўзгарлиши

А5 – эритропоэтинсиз эритроид колонияси ўсишининг ошиши.

Б. категория:

Б1 – тромбоцитларнинг $400 \times 10^9 / \text{л}$ дан кўпайиши

Б2 – лейкоцитларнинг $12 \times 10^9 / \text{л}$ дан кўпайиши

Б3 – панмиелоз

Б4 – зардобда эндоген эритропоэтин пастлиги.

А категориянинг А1+А2си билан унинг яна бир белгиси ёки А1+А2 В категориянинг 2 белгиси бўлиши диагноз қўйишга асос бўлади.

Диагноз қўйишда бирламчи трепанобиопсия натижаси юқори баҳоланади.

Эритремиянинг қўйишида қўйидаги қийинчиликлар мавжуд:

1. Эритремиянинг 30-35%ида, бирламчи кўрнгда лейкоцитоз, тромбоцитоз ва спленомегалия бўлмайди.

2. Ўзига хос эритремия кўринишини кўп кон эксфузиясидаги темир дефицити, портал гипертензия ўзгартиради.

3. Эритремия диагностикаси бошқа йўлдош касалликлар билан бирга келса: пневмосклероз, буйрак раки ва б.

4. ПХТ таъсирида эритремия белгилари ўзгарилади.

5. Эритроцитоз, лейкоцитоз, тромбоцитоз билан кечадиган касалликларда (Бадд-Киари синдроми, риновакуляр гипертензия ва б.).

6. Гемоглобинопатиялар

7. Эритремиянинг атипик кечиши

Иккиламчи эритроцитозни яхши ва тўғри олинган трепан аниқ фарқлайди. Сифатсиз олингани муаммо туғдиради.

Эритремияда эритропоэтинга спонтан эритропоэз ошиши характерлидир. Қон морфологияси, плазмадаги гистамин, лизоцим, серотонин, базофиллар кўрсаткичи ахамиятлидир.

Эритремия беморларининг гематологик ривожланиши кўпинча талоқ метаплазияси ва унинг миелофибрози билан тугайди. Баъзан беморлар бошқа асоратлар билан (томир ёки висцерал асоратлар) ўлим топади. Эритремия беморлари ўртача 10-15 йил умр кўради, шунингдек 20-25 йил умр кўрганлар ҳам бор. Қон эксфузиясининг тезлиги касалликнинг ривожланишига таъсир қилади. Эритремиянинг талоқдаги метаплазияси миелофиброзга ўтади. Идиопатик миелофиброзга нисбатан остеомиелофиброзга камроқ ўтади.

Камқонлик асорати пайдо бўлади. Унинг сабаби:

1. Ноэффектив эритропоэз.

2. Талоқда эритроцитлар гемолизи.

3. Эритропоз плацдармининг миелофиброз ҳисобига камайиши.

Камқонлик ТТК кўринишидан, рефрактер камқонлик ва ҳатто миелодиспластик кўринишгача бўлиши мумкин.

Спленомегалия оғирлик, оғрик, тромбоз, бошқа органларни сиқиши билан кечади. Бемор вазни камаяди, уратлар диатези кўпаяди. Портал гипертензияси, шиш, асцит ва кизилўнгач венасидан қон кетиш каби асоратлар кузатилади. Беморларда касаллик турли хил интенсивликда, оғирликда ва турли асоратлар билан кечади. Касаллик лейкемияга туфайли ХМЛнинг терминал ҳолатига, МДСга ва ЎЛга ўтиб тушади мумкин. Одатда эритропениянинг оғирлашиши МДСнинг ЎЛга ўтиш босқичига ўхшаб кечади. ЎЛга ўтиш олдидан:

1. Асептик лихорадка. Ҳарорат 1-2 йил ЎЛга ўтишдан олдин пайдо бўлади.

2. Чуқур цитопения (бу талок катталигига ва ПХТ ўтказилишига боғлиқ эмас).

3. Олдин бўлмаган тромбоцитопения бошланади.

4. Талокнинг тез ўсиши бўлади. Бу ҳолат температура билан кечади.

ЎЛга ўтишда кўпроқ ЎМЛ, эритромиелоз, миеломоноцитар лейкоз кузатилади, камроқ ЎЛЛ ўтади. ЎЛ қон чиқаришдан, рентген давондан кўра хлорбутиндан кўпроқ пайдо бўлиши аниқланган. Гидреа препарати билан даволашнинг узок кузатишлари ҳам ЎЛга ўтишлигини кўрсатди.

Даволаш. Ҳозиргача эффе́ктив даво топилмаган. Касалликнинг бошида 50-100 мг аспирин берилади. Қон эксфузияси қон томирига енгиллик бўлиб, симптоматик эффе́кт беради. Эритропения давоси қон эксфузияси ва эритроцитаферез; химиотерапия ва радиоактив фосфор; альфа-интерферон; циторедукция препаратлари билан ўтказилади. Қон чиқариш яхши таъсир кўрсатса-да, лекин у темир дефицити, суяк қўмигини китиклаши натижасида тромбоцит, ҳатто лейкоцит ошишига сабаб бўлади. Шу туфайли тромбоцит ва лейкоцит ошган беморларда эксфузия ўтказилмаганлиги қулай. Қон чиқариш касаллик бошланиши даврида талокни кичрайтирса, кейинчалик метаплазия ва миелофиброз бўлганлиги учун унга таъсир қилмайди, оғрикни камайтирмайди. Қон чиқариш даврида гемоглобинни 140-150 г/лда ушлаб туришлик қулай. Қон чиқариш стационарда кунора, амбулатор ҳолатда 3 кунда бир ёки ҳафтада 1-2 маҳал қилиниши керак. Юрак касаллиги бор беморларга,

қарияларга кон 350 мл миқдорда ва интервали узунроқ қилиб ўтказилади. Қон чиқарганда аспирин 0,2-0,3 г (максимал 0,5) кунига ва реополиглокин 400 млгача юборилади, ҳамда 5000 ед гепарин қилинади. Қон чиқариш тромботик асоратларни камайтиради.

Химнопрепаратлар: имифос, миелосан (бисульфан, милеран), циклофосфан, пиппоброман, хлорбутинлар билан ўтказилади ва улар терапевтик эффект беради.

Гидреа: 30 мг/кг кунига (1-2 маҳал) 1-2 ҳафта берилади. Лейкоцит ва тромбоцит пасайиши билан 15 мг/кг кунига 2-4 ҳафта давом этади. Кейин 500 мг кунига, кунора, ҳафтада 1-2 маҳалдан кон анализига қараб берилади. Даво давомида гемоглобинга қараб кон чиқариш олиб борилади.

Альфа-интерферон. Терапевтик эффект 3-8 ой. Даво ўтказиш борасида кон чиқариш 50%га камаяди. Тўлиқ ремиссияда эса кон чиқариш керак бўлмайд қолади. Альфа-интерферон узок давр 3 млн. МЕдан ҳафтасига 2-3 маҳалдан берилади. Баъзан беморларда лейкопения, тромбоцитопения кузатилади, унда препарат тўхтатилади. Ремиссия ҳисобига даво тўхтатилганда эффект 39 ҳафтадан 2 йилгача давом этади. Натижа: 117 даволанган беморлардаги таҳлил 60% тўлиқ, 27% тўлиқ бўлмаган ремиссия олинди. Ҳамма беморлардан спленомегалия камайиши, тери кичиши камайиши 77%нда қайд этилди.

Баъзан спленэктомия тавсия этилади. Беморларда спленэктомиядан кейин лейкоцитоз, тромбоцитоз, гепатомегалия, тери кичиши, озиш бўлган. Бу беморларга интерферон 5 млн. МЕ дан ҳафтасига 6 кун юборилган. Бир ойдан кейин лейкоцит нормаллашган. 2 йилдан бери ҳафтасига 6 маҳалдан олади. Тўлиқ ремиссия олинган.

50 ёшгача кон чиқариш, 70 ёшдан кейин цитостатиклар, 50-70 ёшда икки усулдан бири танланади. Цитостатиклардан гидреа берилиши маъқул. Оғир кечадиган ҳолатда ёшларга альфа-интерферон тавсия этилади.

Профилактика ва томир асоратининг симптоматик давоси. Профилактиканинг қулайи аспирин. Унинг асорати бўлганлиги учун қулай дозаси танланган – 40 мг кунига берилади. Ремиссия пайтида, бошқа кўрсатма бўлмаса ичилмайди. Ҳамма томир тромбофилик асорати хавфида дезагрегантлар берилади. Томир тромбозид аспирин 0,5-1,0 кунига 5-7 кун берилади. Гепарин,

яхшиси фраксипарин юборилади. АТ-3 камайса СЗП куйилади. Тромбозда тромболитиклар юборилади. Тромбоз шамолаш белгилари билан бўлганда антибиотиклар берилади. Гиперурекемияда аллопуринол 300 мгдан 1 гр гача берилади. Профилактика учун кунига 100-300 мг берилади.

Миелоид метаплазияли миелофиброз боскичдаги касаллик давоси. Гидреа ва альфа-интерферон берилади. Камқонликда эритропэтин ва альфа-интерферон яхши бўлади. Камқонлик талокдан бўлса спленэктомия қилнади. Камқонликда агар лейкоцитоз (30×10^9 /лдан кўп) кузатилса, лейкомизациядан дарак беради. Бунда гидреа, альфа-интерферон ёки ПХТ тавсия этилади. ПХТдан кейин тромбоцитопения бўлса, спленэктомия қилинмайди. Тромбоцитопения ҳолатида суяк кўмигида мегакариоцит камайса, у МДСга ўхшаб кечади. Лейкопения, анемия, тромбоцитопения ҳолатида лейкоцитлар ошиши кузатилса, у лейкомизациядан дарак беради. Катта талокда цитопения бўлмаган пайтда унинг олдиниши беморнинг умрини чўзади (8 йилгача).

Даво комплексида симптоматик терапия тавсия этилади: анаболик гормон, кортикостероид, аллопуринол, тромбогеморрагик асорат давоси ва б.

Терминал ҳолатда. КСФ, эритропэтин, СКТ тавсия этилади. ЎЛ ривожланса унинг стандарт даволари ўтказилади.

Эссенциал тромбоцитемия

Эссенциал тромбоцитемия(ЭТ) – клонал сурункали миелопролифератив касаллик бўлиб, мегакариоцитлар пролиферацияси кўпайиши ва тромбоцитлар сонининг ошиши (400×10^9 /л дан юкори) билан кечади. Уни яна сурункали мегакариоцитар лейкоз, бирламчи тромбоцитемия, геморрагик тромбоцитемия деб ҳам номланади.

Тарқалиши. Аниқ маълумот йўқ, кам учрайди. Ўртача 100 минг аҳолида йилига 1-2,5 касаллик учрайди. Пик 50-60 ёш. Баъзан оилавий тромбоцитемия фарқланади.

Патогенез. Касалликнинг клоналлиги тасдиқланмаган. Тромбопэтин тизимидаги ген бузилиши оқибаотида юз бериб, мегакариоцит пролиферацияси ошади. Аномалияларнинг монотиплиги кўринишига қараганда поликлоналлиги кўп. Касаллик кам учраганлиги учун аниқланган характерли аномалияларидан бири тромбопэтин рецептори генидаги мутациялар ҳисобланади.

Қолган аномалия ўзгаришлари касаллик кечишига яқин бўлган эритремия, сурункали идиопатик миелофиброзларда ҳам учраши ёзилган.

Диагностика ва дифдиагностика. Диагноз критериялари:

1. Тромбоцитлар сони $600 \times 10^9/\text{л}$ дан юкори.
2. СКГида мегакариоцитлар пролиферацияси, етилган катта мегакариоцитлар ошиши.
3. Эритремиядан инкор қилиниши гемоглобин эркакларда 180г/л дан, аёлларда 160 г/л дан юкори бўлмайди.
4. Сурункали идиопатик миелофиброзни инкор қилиш: касалликда гистологик кесмада – коллаген ва ретикулин бўлмайди.
5. СМЛни инкор қилиниши: BCR-ABL аномалияси йўқ.
6. МДСни инкор қилиниши: гранулоцит ва мегакариоцит дисплазияси йўқ.
7. Реактив тромбоцитознинг инкор қилиниши: хавfli ўсма, спленэктомия йўқ.

Диагнознинг гистологик текшириш критерияси:

1. Мегакариоцит тизими гиперплазияси: кўпайиши, ҳажми ошиши, аномал ядролар хужайралар бўлиши.
2. Мегакариоцит кластери (кичик гуруҳларда).
3. Суяк кўмигининг нормал хужайралиги.
4. Ретикулин ва коллаген толаларнинг йўқлиги.

Демак, ЭТнинг маркер белгилари: катта ва гигант мегакариоцитлар кўпайиши, улардаги катта мультислобуляр ядролар, мегакариоцитлар кластлари (гуруҳ ҳолда) жойлашиши. Диагностикада бошқа сурункали миелопротрофиератив касалликлардаги цитогенетик ва бошқа молекуляр белгилар ўхшашлиги учун фаркларда мушкуллик туғдиради.

Шу туфайли ЭТнинг ташҳиси юкоридаги маркер белгилар асосида ҳал этилиши керак. Энг қулай эритропозтин бир тизим йўналиши бўйича пролиферация беради, агар 2 ёки 3 ўсим пролиферацияси бўлса у эритремияга хос.

СМЛдан фарқи Ph- хромосома бўлмайди. Ундан ташқари эссенциал тромбоцитемияни МДСдан, рефрактер сидеробласт камқонликдан, панмиелоздан фарклар керак.

ЭТни реактив тромбоцитоздан фарклар керак. Реактив тромбоцитозда ўзига хос фаркланадиган белгилар бўлади: талоқ деярли катталашмайди, уларда томир асоратлари деярли бўлмайди,

морфологик аномал ўзгаришлар ҳам кам бўлади. Реактив тромбоцитозда ИЛ-бнинг реактивлиги ошади, ЭТ да камаяди.

Клиника. Маълум бир пайтгача касаллик белгилари ва томир асоратлари бўлмайди. Бу 30% беморларда қайд этилади. Талоқ 50-56% беморларда билинади, лекин унча катталашмайди. Бу эса тромбоцитларнинг ушланиши (йиғилиши) ҳисобига бўлади, метастаз эмас. 20-50% беморларда қисман гепатомегалия бўлади. Баъзан беморлар озади, терлайди, субфебрил иситма ва тери кичишини сезади.

Беморларда тромбоцитлар кўпаяди (одатда 400×10^9 /л дан кўп), улар катта ва гуруҳ бўлиб жойлашади. Баъзан беморларда нейтрофилез кузатилади.

Бу касалликка хос томир асоратлари пайдо бўлади: микроциркулятор бузилиш белгилари, артерия ва вена тромбозлари, тромбоземболик асоратлар, қон кетишлар.

Беморларни 3,8-4,5 йил кузатишда: микроциркулятор бузилиш – 37%, тромбоз 6%, қон кетиш 3% қайд этилган.

Бу беморларда мияга қон қуйилишдан, мия тромбозидан, юрак инфаркти ва ўпка артерияси тромбоземболияси туфайли ўлим содир бўлиши мумкин.

Микроциркулятор томир асоратлари: эритромегалгия, стенокардия, бош мия ишемияси, кўз кўриш қисқа бузилишлари бўлади.

Эритромегалгия белгилари: оёқ ва қўл панжаларида кучли оғриқ приступлари, уларнинг қизиши ва кичиши, қизиллик кўкариш фонида, шиш кузатилади. Бу ҳолатда аспирин яхши ёрдам беради. Демак эритромегалгия асосида тромбоцитлар агрегацияси ошиши ётади. Унинг оқибатида томир эндотелияларининг ўзгарилиши, артериолаларнинг қалинлашиши, шамоллаши, микротромблар, веналар абструкцияси, тромбоцит яшаши камайиши кузатилади. Бу ҳолатда панжалар тромбози, гангреналар кузатилади, ампутациялар қилинади.

МНС фаолиятида эса бош айланиш, бош оғриғи, баъзан мигренга ўхшаш приступли оғриқлар, кўнгил айнаш, қайт қилиш, эшитиш ва кўришнинг бузилиши, микроинсултлар, психик патологиялар, баъзан эпилептик приступлар бўлади. Приапизм ҳам бўлиши мумкин.

Артериал томирларнинг тромбози иккинчи ўринда турадиган асоратдир. Биринчи ўринда коронар артерияларнинг тромбози

(миокард инфаркти), кейин оёкнинг пастки қисмидаги тромбозлар, сон, ўмров ости, мезентернал, буйрак ва бошқа артериялари тромбозларидир. Улар аниқ ва ноаниқ клиник симптомлар билан намоён бўлади. Буйрак артерияларида риноvasкуляр гипертензия ва нефротик синдром характерли. Протеннурия бўлса, бу вена тромбозига хосрок.

Вена томирларининг тромбози нисбатан камроқ, лекин баъзи бир клиницистлар вена тромбозлари ҳам бир хил учрайди деб талқин қилишади. Улар: оёқ пастки қисми веналарида, жигар қопқасида, талокда, жигар ичида, буйрак веналарида ва бошқалар. Қопқа венасидаги тромбоз жигар ости портал гипертензиясини чақириб, талок катталашишига, қизилўнғач веналари катталашишига, ундан қон кетишларига олиб келади.

Жигар усти венасининг тромбози (Бадда-Киари синдроми) асцит, гепатомегалия, жигар функциясининг бузилиши, сариклик ва қон кетиш беради. Бу ҳолатда гидрооксимочевина ва гепаринни қўллаш клиник яхшиланишни беради. Одатда беморларда тромбоз тромбоцитларнинг ошиши $750 \times 10^9/\text{л}$ гача кўпроқ кузатилади, геморрагик синдром эса уларнинг $1000 \times 10^9/\text{л}$ дан (ўртача $1244 \times 10^9/\text{л}$) ошишида пайдо бўлади. Бу геморрагик синдром Виллебранд касаллигига ўхшаб кетади (такрорланадиган бурун, ошқозон-ичак, операциядан кейинги қон кетишларни беради).

Баъзан ЭТ да қон кетишлар турли хил тромбоцитлар функцияси бузилиши оқибатида содир бўлади. Бу функционал ўзгаришлар бўлиши ўсма касаллик тромбоцитлари эканидан далолат беради.

ЭТнинг ҳомиладорликдаги кечиши клиникаси катта кузатишларда ўрганилмаса-да, кузатилган ҳолатларда ҳомиладорлар аспирин профилактикасида соғлом болалар туккан. Шу билан биргаликда ИФНа терапиясининг ҳомиладорликка, туғишга ва болага салбий таъсири сезилмаган.

ЭТ нинг гематологик прогнози. Бошқа миелопролифератив касалликлардай миелофиброз, талок миелоид метаплазияси, МДС, ЎЛ билан тугайди. Пайдо бўлган касалликлар бошқалардан давомли кечishi билан фарк қилади.

ЭТни даволаш. Даводан асосий мақсад тромбоцит сонини камайтириб, томир асоратларининг олдини олишга қаратилади. Биринчисига циторедуктив, иккинчисига аспирин тавсия этилади.

Цитостатиклар одатда тромбоцитлар сони $600 \times 10^9/\text{л}$ дан ошганда тавсия этилади. ИФНа ва анагрелид (лейкозоген

таъсирсиз) пайдо бўлгандан кейин тромбоцит сонига қараб даволаш ўз моҳиятини йўқотди. Аммо кўп клиницистлар шу кунгача фақат тромбоцит юқори бўлганда цитостатик бериб, унча аспири билан даволашади.

Гидреа чиққандан кейин кўп муаллифлар унинг яхши натижа беришини ёзишган. Беморларда тромбоцитлар $1000-1200 \times 10^9/\text{л}$, тромботик ва геморрагик асоратлар бўлса препарат кунига 2-4 гр.дан (буни кунига икки мартага бўлиб) берилди. Бу дозада тромбоцитлар 3-5 кундан кейин пасаяди. Тромбоцитлар пасайишидан дозани 1,0 гр.га туширилади, ремиссияда эса 0,5 гр берилди. Даволашда тўлиқ ремиссия тромбоцит сони $400 \times 10^9/\text{л}$ дан кам бўлса, қисман ремиссияда тромбоцит миқдори $400-600 \times 10^9/\text{л}$ бўлса қўйилади.

Тўлиқ ремиссия томир асоратини тўхтатиб, миелофиброз олдини олади. Беморларнинг яшаш сифатини давомли яхшилайдди. Резистентли вариантларга ҳозир ИФНа ва анагрелид берилди. Бошқа цитостатикларнинг лейкозогенлиги туфайли (мелфелан, циклофосфан ва б.) кам тавсия этилади.

ИФНа нинг ижобий таъсири кўпгина клиницистлар томонидан ёзилган. Шу билан бирга унинг салбий томони ҳам кўрсатилган (дорининг қиймати, асорати, даво ўтказилишининг ноқулайлиги).

Бу ҳолатда препаратнинг янги – узоқ таъсир этадиган (ҳафтада бир маҳал қилинган) турини тавсия этиш керак.

Пегинтерферон α -2в (пегИнтрон) – 25 мкг ҳафтада, агар эффе́кту бўлмаса доза кейинчалик 50-75, 100 мкг га оширилади. Гематологик ремиссия $500 \times 10^9/\text{л}$ дан камайса қўйилади. Токсик асоратлар кам. Қўллаш терапияси ҳафтасига 13-52 мкг қилинади. Ремиссия 83,2-94,2% беморларда олинади.

Анагрелид. Препарат таркибидаги гуанозин тромбоцит ҳосил бўлишини камайтиради. Препарат ДНКга таъсир этмайди. Бошқа қон элементлари ўсимига ҳам таъсир этмайди. Препарат 1,3 мг/сут. дан бошланади. Бир ойдан кейин препарат 1,5 мг/сут.га, кейин 1,8 мг/сут.га етказилади. Шу доза препарат қабул қилишини, асорат бўлмаслигини (20%) яхшилайди. Беморлар 21 ой, максимал 90 ойгача кузатилади. Тромбоцит $500 \times 10^9/\text{л}$ да ушлаб турилади. Ҳозирги кунда бу дори энг эффе́ктули дори эканлиги кўрсатилган.

Томир асоратининг давоси ва профилактикаси. Профилактика учун кичик дозали (100-150 мг/сут.) аспирин ишлатилади. ЭТдаги юқори тромбоцитозда Виллебранд фактори дефицити учун қон

кетини кузатилади. Баъзан тромбоцит $400 \times 10^9/\text{л}$ га тушгунча цитостатик, кейин аспириин ишлатилади. Тромбозларда гепарин ва СЗП қўшилади. Профилактиканинг яхшииси ИФН α ва анагрелидини ўз вақтида қўллашдир.

Сурункали идиопатик миелофиброз

Сурункали идиопатик миелофиброз (СИМ), сублейкемик миелоз - сурункали миелопролифератив касаллик гуруҳига киради. Бу касалликда суяк кўмигида эрта фиброз ҳосил бўлиши содир бўлади. Талокда метаплазия ҳисобига спленомегалия кузатилади. Касалликнинг клоналлиги тасдиқланган. Касалликдаги миелофиброзни реактив кўриниш ҳисобидаги ҳолат деб тахмин қилинади. Буни илгари мегакариоцит туфайли деб гумон қилишган бўлса, ҳозир мегакариоцит фибробластини стимуллаштирувчи факторни оширганлиги учун бўлади деб тахмин қилинади. Касаллик турли ном билан аталган, лекин 2001 йили ЖССТ классификациясида СИМ деб номланган.

Касаллик кам учрайди. 0,3-1,5 касаллик 100 минг аҳолига тўғри келади, ўртача ёш 60. 90% касаллик 40 ёшдан кейин пайдо бўлади, баъзан ёшларда ҳам қайд этилади.

Патогенез. Клонал касаллик. Касалликда гранулоцит ва мегакариоцит пролиферацияси бўлиб, кўпроқ талокда экстремедуляр метаплазия кузатилади. Суяк кўмигида фиброз ривожланади. Фиброз бошқа миелопролифератив касалликлардан фарқ қилади. Миелофиброз бу касалликда иккиламчи ҳисобланади. СИМда ўзига хос цитогенетик ўзгаришлар кузатилади, уларнинг бўлиши фиброз ривожланишига мойиллик туғдиришин ёзилган. СИМда суяк кўмигида СД34⁺ кўпайганлиги аниқланган, 46% беморларда 13q ва 20q хромосома аномалиялари топилган.

Беморларда фиброз ривожланишига ёрдам берадиган цитокинлар ошиши аниқланган. Бу цитокинларни мегакариоцит, тромбоцит ва моноцитлар ишлаб чиқаради. СИМ касаллиги ривожланиши борасида миелопролиферация ва миелофиброз кузатилади.

Патоморфологияси. Касаллик ривожланишида босқичлар фарқланади. Аввалги босқичда ҳужайралар пролиферацияси кузатилади. Бу 2-3 ўсим тизимидаги дисгемопоз кўринишида бўлади. Кўриниш панмиелоз ёки миеломегакариоцитоз ҳолатида бўлади. Характерлиси мегакариоцит пролиферацияси ошиб, улар

полиплоид, яъни цитоплазмаларининг аномалияси билан кечади. Гранулоцит гиперплазияси диффуз, эритроид эса ўчоқли гиперплазия беради. Фиброз хужайралар пролиферацияси биринчи босқичда кам бўлади. Бу босқичда ретикулин ва коллаген ошиши кузатилади.

Кейинги босқичда фиброз ўсиши бошланади. У олдин ўчоқли, кейин диффуз бўлади. Фиброз ўсиши борасида хужайралар камая бошлайди. Бу ҳолат учинчи босқичга хос. Энг кўп сақланадиган ўсим мегакариоцитопоздир. Унинг кўпайиши миелофиброзни кучайтиради.

Миелофиброз ривожланиши борасида остеомиелосклероз бошланади. Қолган миелоид ўчоқларда гиперплазия сақланиб қолади. Бу ҳолда қон томирларида ҳам ўзгариш содир бўлади, қалинлашади, склероз кўриниши ҳосил бўлади.

Хужайра пролиферациясидан бошланган СИМ то ривожланган остеомиелофиброзга айлангунча кечиши ҳар хил бўлади. Баъзи беморларда бошланишида, баъзиларда ривожланган остеомиелосклероз ҳолатида диагноз қўйилади.

Радиологик текшириш суяк кўмиги функционал ҳолатини тўлиқ характерлаб беради.

Клиника. Ҳар хил кечади. Касаллик бошланганда қон қизил қисми нормада, 15-25% камқонлик белгиси бўлади. 5-6%да эса аксинча улар ошган бўлади. Кўп беморларда нейтрофилез ва лейкоцитоз ($10-15 \times 10^9 / л$) бўлади. Лейкограммада чапга силжиш (миелоцит, метамиелоцит оз миқдорда) бўлади. 30-40% беморларда тромбоцитлар нормада, 15% ида тромбоцитоз бўлади.

Клиник симптомлар учга бўлинади:

1. Катталашган талок билан бирга аниқланади.
2. Ривожланган хужайра катаболизми бўлади.
3. Суяк кўмиги фаолияти етишмовчилиги (камқонлик ва тромбоцитопения).

Беморлардаги маркер белгилардан бири талокнинг катталашшидир. Кейин касаллик кечиши борасида гепатомегалия бошланади. Беморларда портал гипертензияси кузатилади. Бу эса талок катталашши, қизилўнғач веналарининг катталашши билан кечади. Касаллик жигар усти гипертензияси ҳолатида ҳам (Бадда-Киари синдроми) кечади. Шундай қилиб касаллик кечиши клиник белгилар ривожланиши борасида юзага чиқади. Касалликдаги камқонлик ривожланиши сабаблари:

- эритроцит ҳосил бўлишининг камайиши
- гиперволемия
- талокдаги депо ва секвестрация
- аутоиммун гемолиз
- пароксизмал тунги гемоглобинурия
- темир ва фолат етишмаслиги.

Тромбоцитопеник синдром:

- талокдаги депо ва деструкция
- иккиламчи аутоиммун гемолиз
- тромбоцит ҳосил бўлиши камайиши (мегакариоцит редукцияси)
- буларнинг биргаликдаги сабаби
- ДВС-синдром.

Лейкоцит ҳолатлари турлича. Касалликда лейкоцитоз бошланиши ЎЛ бошланишидан белги бериши мумкин, баъзан ЎЛ лейкопениядан бошланади. Бу касалликда ЎЛга ҳам етмасдан, бошқа асоратлар туфайли (камқонлик, қон кетиш, инфекция) ўлим бўлиши мумкин. Касаллик кўп ҳолларда секин, узок давом этади. Баъзан эса агрессив кечиши мумкин.

Диагностикаси. Критериялари:

- Миелофиброз, трепаннинг 1/3 қисмини эгаллайди.
- Периферик қонда лейкоэритробластик кўриниш.
- Спленомегалия
- Қон айланиш ҳажмининг кўпайиши бўлмайди.
- Ph^- хужайраси йўқ.

Олдинги учтаси диагнозни тасдиқлайди, кейинги иккитаси бошқалардан фарқлайди.

Италия мактаби диагнозга бошқача критериялар берган. Асосийлари:

1. Гистологик миелофиброзни аниқлаш.
2. Ph^+ хужайраси йўқлиги.

Факультатив:

1. Спленомегалия
2. Анизопойкилоцитоз, томчисимон эритроцитларнинг кўпайиши.
3. Периферик қонда миелоид хужайралар ва эритрономобластлар.
4. Мегакариоцит кластери.

5. Мегакариоцит аномалиялари: катталиги, формаси, структураси.

6. Талоқда миелоид метаплазияси.

Диагнози икки асосий ва 6 та факультативдан 4 белгиси бўлиши тасдиқлайди.

Прогноз. Сурункали кечса ҳам беморларнинг яшаш давомийлиги хар хил. Яшаш муддати 1,4 дан 9,1 йилгача давом этади. Касалликнинг 30%и бласт трансформациясини беради. Шунга қарамасдан касаллик кечини нисбатан енгил бўлади. Бу гуруҳ беморларнинг ўзига хос клиник, гематологик, патогистологик, цитогенетик характеристикалари бор.

Баъзи тахлиллар ёмон прогностик белги сифатида қуйидагиларни кўрсатган: гемоглобин 100 г/л дан кам, лейкоцитоз $30 \times 10^9/\text{л}$ дан кўп, лейкопения $3 \times 10^9/\text{л}$ дан кам. Бу белгилари йўқ беморлар 93 ой яшаган, шулардан 1 ёки 2 таси бўлса яшашни 26 ой бўлган.

Бошқа прогноз: а) анемия бўлиши миелофибрознинг интенсивлигини кўрсатади; б) CD34^+ кўплиги ЎЛ га ўтиш хавфини кўрсатади; в) ёш, стабил кечини, кичик миелофиброз ёки миелопролиферация, гемограмма нормал кўрсаткичлари, тромбоцитларнинг нормал ёки охиши прогноз яхшилигини кўрсатади.

Қарияларда прогноз яхши эмас. Миелофибрознинг тез ўсиши ҳам ёмон прогноз ҳисобланади.

Ёмон прогноз белгилари:

- камқонлик (100 г/л дан кам)
- қариллик (64 ёшдан катта)
- Гиперкатаболизм белгилари (озиш, ўта қувватсизлик, тунги терлаш, субфебрил иситма)
- Лейкоцит $30 \times 10^9/\text{л}$ дан кўплиги
- Лейкоцит $3 \times 10^9/\text{л}$ дан камлиги
- Периферик қонда бластларнинг 1% дан кўплиги
- Цитогенетик бузилиш

Бунинг оқибатида беморлар уч гуруҳга бўлинади:

- Хавфнинг пастлиги – ёмон прогностик белгилар йўқ. Яшаши 10 йилдан ошади.

- Катта хавфли – 2-3 белгилар бўлишлиги. Яшаш давомийлиги 2 йилгача етмайди.

- Ўрға хавфли гуруҳ.

Суяк кўмиги трансплантацияси албатта катта хавфи бор гуруҳларга тавсия этилади.

Даво. Бошқа сурункали гемобластозларга караганда патогенези мушкул бўлганлиги учун стандарт даволар йўқ. Фиброзга келтирувчи цитокинлар аниқлиги йўқ. Радикал даво бу суяк кўмиги трансплантациясидир. Трансплантантнинг реципиентга тўлиқ мослиги яхши натижа берган. СКТ ёшларда ўтказилади. Альфа-интерферон, андрогенлар, глюкокортикостероид гормонлар, охириги пайтларда толидомид ва б. ишлатилади.

Кўрсатма. Тромбоцитемия, лейкоцитоз, талоқ катталашиши бўлса циторедуктив давога гормон (15-30 мг) кўшилади. Бу касалликда баъзан цитопеник таъсир давоси узок давом этади. Талоқ мелфеландан яхши қисқаради, гидреадан ҳам қисқаради. Миелофиброз циторедуктив даводан камаймайди.

Гидреа 0,5-1 г/сут берилади. Кейин ушлаб турувчи терапияда 0,5 г дан кунига 1-2 маҳал ёки ҳафтада 2-3 маҳал тавсия этилади. Даво пайтида тромбоцит $100 \times 10^9/\text{л}$ дан, лейкоцит $3 \times 10^9/\text{л}$ дан камаймаслиги керак. Агар ундан камайса давони тўхтатиб (5-10 кун), тиклангандан кейин бошлаш керак.

Янги даво ИФН альфадир. Тромбоцитоз ва лейкоцитозда яхши натижа беради. Интерферон 3-6 МЕ 3-6 марта ҳафтасига қабул қилинади. Ремиссия ҳолатида даво тўхтатилади. Аниқ таъсирни тўлиқ аниқланмаган. Даво комплексига анаболик гармон, гемокомпонентлар, дезагрегантлар ва гемопозтик моддалар (эритропозтин, КСФ) кўшилади. Миелофиброзда интерферон қисман тавсия этилади.

Глюкокортикостероидлар. Касаллик Гада, тромбоцитопенияларда, талоқ қисқариши ва хужайралар катаболизмида тавсия этилади. Гормон (кунига 60-90 мг) бериш юқоридагиларга ижобий натижа беради. Нозффектив эритропоз туфайли пайдо бўлган камқонликларда андрогенлар ишлатилади. Шунга кўшимча эритропозтин ҳам қўлласа бўлади.

Иммун ҳолатдаги камқонлик ва тромбоцитопенияда, ҳамда катта спленомегалияда сплеэктомия тавсия этилади.

Спленэктомияга кўрсатма:

1. ГА эритроцитлар яшаш даври қисқариши билан кечса.
2. Тромбоцитопения $100 \times 10^9/\text{л}$ дан паст бўлса
3. Массив спленомегалия компрессион асоратлар берса
4. Портал гипертензия асорати.

Спленэктомияга қарши:

1. Тромбоцит $500 \times 10^9/\text{л}$ дан кўп бўлса
2. ДВС ва тромбоцитопения
3. Жигарнинг анча катталашиши
4. Қон ишлаб чиқаришининг талоқда кўп бўлиши.
5. Юрак, жигар ва буйрак функционал ҳолатининг бузилиши.

Спленэктомия ҳалигача ўз аҳамиятини йўқотмаган.

Кўшимча даволар. Метаплазия ўчоқлари топилса (терида, ичакда, плеврада, жигарда ва б.) локал рентгенотерапия ўтказилади. Тромбоцитопенияда гормон, зарур бўлса тромбоконцентрат қилинади. Портал гипертензияда юрак дорилари, диуретиклар, портал вена гипертензиясини камайтириш препаратлари тавсия этилади. Уремияда аллопуринол 200 мг дан 1 гр.гача берилади. Даво комплексига анаболик гармон, гемокомпонентлар, дезагрегантлар ва гемопоэтик моддалар (эритропоедин, КСФ) кўшилади.

Перспектив даво. Бу толидомид: миелофиброз ривожланиши ангиогенезини камайтиради, ФНОни камайтиради. Суткада 200 мг ичилади. 20%да камқонлик яхшиланади. 23%да талоқ кичиклашади. 6 ой даводан кейин яхши натижа олинган.

Вальденстрем макроглобулинемияси

Вальденстрем 1944 йили иммуноглобулин М миқдори кўпайган, коннинг қуюклашиши ошган ҳамда тромбоцитлар миқдори нормал бўлсада, геморрагик белгилар берган 3 беморни ёзган. У бу ҳолатни касаллик эмас, балки лимфопрولیфератив касалликларнинг асорати деб кайд этган. Россияда биринчи марта бу кўринишдаги касалликни М.С. Дульцин ва Ю.И. Лорие ёзган. Касалликнинг 70 йиллик тарихи бўлсада, лекин ҳозиргача нозологик кўриниши йўқ. У лимфопрولیфератив кўринишдаги касалликларга ўхшасада, унинг фарқланадиган белгилари аниқланмаган. Унда кичик ва ўрта катталиқдаги лимфопрولیферациялар кузатилади. Касалликнинг лейкозлиги тўлиқ тасдиқланмаган. Шу сабабли патологик иммуноглобулин М бўлган ҳамма лимфопрولیфератив ҳолатлар Вальденстрем макроглобулинемияси (ВМ) дейилади. Унинг бўлишлигини тасдиқлайдиган белги В хужайрали лимфоцит бўлиб, унинг морфологик кўринишлари: лимфоцит, плазмоцит, P1gM синтезли оралик хужайралардир. Бунга сўяк кўмигида ўзгариш

бўлмаган лимфоаденопатиялар кирмайди. Демак ташҳис сувяк кўмигида лимфопрлиферация бўлсагина кўйилади.

СЛЛ да, миелом касаллигида, IgG ва IgA ошган лейкозларда PИgM пайдо бўлиши ВМсидан фарқлашни талаб этади. ВМ касаллигида ММга ўхшаш белгилар бўлсада, лекин унинг субстрати моноклон пре-В хужайра пролиферациясидан иборат бўлади ва ММга қараганда секин кўпаяди. ВМ касаллиги лейкозларнинг 2%ини ташкил этади. ММга қараганда 7-10 марта кам. Ўртача ёши 63 ёш, одатда 40 ёшдан юқорида учрайди, рўйхатга олинганларнинг 70%ини эркалар ташкил этади.

Морфологияси. Сувяк кўмигида катта лимфоцит бўлиб, уларнинг 10-20%и плазмацитдир. Кўриниши СЛЛга ўхшасада, PИgM продукцияси билан фарқ қилади. Сувяк кўмигида лимфоид-плазмоцитонд пролиферация кузатилади. Хромосома аномалияси ва иммунофенотипларда ҳам фарқлари бор.

Зардоб ва сийдик анализлари қилинганда PИgM зардобда ва сийдикда топилади.

Клиника. Қувватсизлик, дармонсизлик, тез чарчашлик, артральгия, озиш, қон кетиш (бурун, милк, ичакдан), неврологик ўзгаришлар, терлаш ва қичиш. Гепато- спленомегалия, лимфоаденопатия кузатилади. Охириги белги ҳардоим ҳам характерли бўлмайди.

Қон анализи. Лейкемик инфильтрация ривожланиш борасида секинлик билан камқонлик бошланади. 5% АИГА, геморрагик синдром, 5% темир танкислиги, ЭЧТ ошиши кузатилади. 10% нейтропения, баъзан лейкопения лимфоцитоз билан бўлади. Қоннинг қуюқлиги ошади, ретинопатия қайд этилади.

Геморрагик синдром. 20-30% беморларда учрайди. Қоннинг қуюқлашиши ошганлиги сабабли тромбоцитлар функцияси чегараланиб, геморрагик белгилар пайдо бўлади. Парепротеннлар V, VII, VIII ва IX факторларни чегаралаб, коагуляцион ўзгаришлар беради, фибринолитик активлик пасаяди.

Криоглобулинемия. Унинг ҳамма хусусиятлари намоян бўлади.

Антитела етишмаслиги синдроми. IgA, IgG камаяди, инфекцион асоратлар кўпаяди. Бошқа нормал Igлар ҳам камаяди.

Парепротеннемик некроз. Иммуноглобулинлар буйрак каналчаларида чўкиб, гломерулонефрит клиникаси пайдо бўлади, ҳамда нефроз кузатилади.

Параамилодоз. Амилодоз 5% қайд этилади. Коллагени бор жойлар жароҳатланади: томир, мушак, бўгин, пай, лимфатугунлар, ички безлар.

Диагностика. Юқорида келтирганларнинг бўлиши ташхисни тасдиқлайди.

Даво. Даво касалликда кузатиладиган асоратларни эътиборга олиб бошланади: оксил ошиши ҳисобига қоннинг қуюқлашиши, геморрагик белгилар, буйракдаги ўзгаришлар ва б. Химиотерапия (хлорбутин “лейкеран”, СОР, mini-СНОР, М2 доксорубиндин билан, VAD ва б.), интерферон, плазмаферез ўтказилади.

Соч хужайрали лейкоз

Соч хужайрали лейкоз (СХЛ) касаллиги аҳолида 1:150.000 нисбатда учрайди. Лейкозларнинг 2%ини ташкил этади. Термин 1966 йил электрон-микроскоп талқинида берилган. Касалликнинг ўрта ёши 50 ёш. Касалликнинг 80%и эркаларда қайд этилади, эркак:аёл нисбати 4-6:1.

Ташхис. Хужайранинг цитоплазмаси нотекис, ворсинкали (30 расм). Суяк кўмигида хужайралар диффуз жойлашади. Стернал пункция қийинрок қилинади. Суяк кўмиги плацдарми камайган бўлади. Талоқ ва жигар катталашади. СХЛ хужайрасида нордон фосфатаза ошади. Иммунофенотип ўзига хос, СЛЛга ўхшасада, аммо фарқи бор. Шунингдек иммуноглобулин таркибида ҳам СЛЛдан фарқи бор. СХЛда хромосома текширишларида специфик ўзгариш топилмаган.

Сабаби. Кўпроқ радиацияга боғлашади.

Характерли томони. 1, 2 ва 3 ўсимли гемоцитопения топилади. Бу ҳолат гиперспленомегалия ва суяк кўмиги фибрози ҳисобига деб қаралади. Қонда ёш хужайралар ҳам аниқланади, лекин камроқ.

Клиника. Бошланиши секин, билинмайди. Камқувватлик, камдармонлик, чап томонда оғриқ (талоқ катталашини ҳисобига) бўлади. Камқонлик ривожланади. Баъзан қон кетиш кузатилади. Спленомегалия – 80%, гепатомегалия 30-40%, лимфа тугун – 10%. КТ ва УЗИда кўкрак ва қоринда 30% лимфа тугун катталашини аниқланади. Одатда лимфатугунлар терминал босқичда бўлади ва ноҳушлик белгиси ҳисобланади. Касалликда 20% аутоиммун жараён кузатилади (эритро- ёки/ва тромбоцитопения). Беморлар ҳаёти бирнеча йилдан 32 йилгача (ўртача 5,2) бўлади. Ўлим кўпроқ

инфекция асоратидан бўлади. Инфекция тез ва оғир кечади. Шу туфайли инфекцияда даво интенсив ўтказилиши керак.

Даво. Гемоглобин 80 г/лдан, тромбоцит $50 \times 10^9/\text{л}$ дан, нейтрофил $1 \times 10^9/\text{лдан}$ камайса, даво талаб этилади. Спленэктомия 2 ёшдан 10 ёшгача ижобий таъсир кўрсатади. ХТда ижобий натижа камроқ. Интерферон 65-100%гача ижобий натижа беради. 3 млн. бирлик кунига 4-6 ҳафта. Ремиссия олинса, кейин ҳафтада 3 марта 12 ойгача. 2 йилгача ҳаёти чўзилади. 5 йиллик умр чўзилиши спленэктомияда 68%, альфа-интерферонда 96-98%. 70-нчи йиллардан кейин пурин нуклеозид препарати пайдо бўлди (флюдарабин, пентостатин, кладрибин). Одатда препаратлар дезоксинуклеотидларни камайтириб, лимфопролиферацияни пасайтиради. Шулардан пентостатин ва кладрибин яхши натижа беради. Пентостатиннинг оптимал дозаси 4 мг/м^2 2 ҳафтада бир маҳал, тўлиқ ремиссия 64-89%. Рецидивсиз яшаш 86-92%.

Асорат. Миелотоксик (камқонлик, тромбоцитопения) ҳолат кузатилади. Нейтропенияда КСФ яхши ёрдам беради.

Миелом касаллиги

Миелом касаллиги (миелом касаллиги, генераллашган плазмоцитома, Рустиккий-Каллер касаллиги деб ҳам аталади) – лимфопролифератив касаллик бўлиб, унинг морфологик субстрати моноклон иммуноглобулин синтез қиладиган плазматик хужайралардан иборат. Бу касалликда хавфли ўсма плазматик хужайраларнинг пролиферацияси (кўпайиши) ҳисобига юз бериб, моноклонал иммуноглобулин синтези ошиши ёки моноклонал иммуноглобулиннинг енгил занжири кўпайиши кузатилади.

Тарқалиши. Миелом касаллиги (МК) 1% онкологик касалликлар ва 10-15% гемобластозлар қисмини ташкил этади. Касаллик ҳамма жойда тарқалган, лекин қора танли аҳолида нисбатан кўпроқ учрайди. Миелом касаллиги 40 ёшдан кейин кўпаяди, унинг ўртача ёши 69 ёш. Касалликнинг эркалар ва аёллар ўртасидаги учраш нисбати 3:2 га тенг. Аҳоли орасида учраш тезлиги 100 мингга 3,5-3,9 ни ташкил этади. СЛЛ, СМЛ, ЛГР, ЎЛ лардан ҳам кўпроқ учрайди. МКгидаги ўлим ҳамма онкогематологик касалликларнинг 18%ини ташкил этади. Эрак ва аёллар бир хил касалланади. Максимал касаллик 60-70 ёшга тўғри келади. Адабиётларда 17 ёшдан 26 ёшгача, хатто ундан ҳам ёшларда касаллик бўлиши ёзилган.

Миелом касаллиги клони суяк кўмиги ва периферик конда тўпланди (25 расм). Лимфоцитларда аномал ўзгаришлар бўлиб, хужайраларда миеломга хос СД антигенлар туркуми пайдо бўлади. Бу ўзгаришларни ўрганиш касаллик кечишини, давосини, прогнозини аниқлайдиган белгиларга ойдинлик киритади. Бу СД антигенлар мажмуини ўрганиш суяк кўмиги ва периферик кондаги лимфоцитларнинг фарқини ҳам кўрсатади.

МКгининг характерли белгиси суяк кўмигининг жароҳати (диффуз, диффуз-ўчоқли, кам ҳолатларда ўчоқли) бўлиб, унда суякнинг деструктив ўзгаришлари (остеодеструкция, остеопороз, остеолиз) топилади. Маркер белгиларидан бири моноклонал иммуноглобулин топилади (зардобда М-компонент ва/ёки сийдикда Бенс-Джонс оксиди).

Ундан ташқари миелом касаллиги ривожланишида цитокинларнинг ҳам ўрни катта. Кўп цитокинлар миелом касаллигида катнашади. Биринчи стимуляция қилса, иккинчиси ингибиторлик таъсирини кўрсатади.

Этиопатогенези. Охириги йилларда МКгининг ноаниқ сабабларга кўра кўпайганлиги қайд этилмоқда. Қуйидаги сабаблар тахмин қилинади:

- -генетик мойиллик. Бу ҳолат Т-хужайранинг супрессорлик функцияси бузилишидан деб тахмин қилинмоқда.
- -сурункали антиген стимуляцияси деб қаралмоқда.
- -радиацион таъсирлар.
- -геноманинг вирус таъсиридан жароҳати.
- -миеломнинг пайдо бўлишида мухитнинг ҳам аҳамияти бор.

Уларда таъсир қиладиган сабабларнинг пайдо бўлиши (пестицидлар ва бошқа химикатлар) ўсма ўсишига сабаб бўлади.

Миелом касаллиги клонида аномал кариотип 30-50%да учрайди. Аномалиялар касаллик ривожланиши борасида ошади. Энг характерлиси Igнинг Н-цеп транслокациясидир (14q32). Кўп учрайдиган транслокациялар: t(11;14), t(4;14), t(6;14), t(14;16). Бу транслокациялар оксил синтезини ўзгартирадиган аномалия генларини пайдо қилиб, оқибатида касаллик белгилари юзага чиқади. Аномалиялар касаллик кечишини, прогнозини ва даво интенсивлиги ўтказилиши ҳолатини аниқлаб беради.

Беморлардан олинган намуналарда суяк кўмигида кечадиган хромосомалар ўзгарилиши ўрганилган. Касалликнинг кечишига, прогнозига ва миеломнинг бошқа хусусиятларига ўзига хос

таъсирлари топилган. Ҳурғанишлар миеломнинг ўзак ҳужайралардан пайдо бўлган аномал ҳужайралар маҳсули эканлиги тасдиқланган. Баъзи олимлар эса унинг периферик В ҳужайра маҳсули эканлигини таъкидлайди.

Плазмоцит ҳужайраларнинг нормадаги ва касалликдаги морфологик тузилишида фарқи камроқ. Миелом ҳужайралари секин бўлинади. Шу туфайли миеломда (яъни плазмацитларнинг тўпламида) 1-3% ҳужайралар бўлиниш фазасида бўлади. Моноклон ҳужайралар бўлиниш даври бир кундан 3 кунгача давом этади.

Миелом ривожланишида симптомсиз (бошланиш даври), касалликнинг манифест даври (касаллик хуружи), даврдан олинган ремиссия даври (ўртача 1-3 йил), кейин эса рецидивлар даври, ундан кейин рефрактер даври (терминал даври) бошланади.

Клиника. Клиник белгилар мажмуаси суяк кўмигидаги, суяклар ва суякдан ташқари органлардаги миелом ҳужайралар инфильтрациясига ва моноклон парапротеин секрецияси миқдорига боғлиқ. Касалликнинг бошланиш даврида кўп ҳолларда ягона белги кузатилади, бу эритроцитларнинг чўкиш тезлигининг муқим ошишидир.

Асосий клиник белгилардан бири миелом ҳужайралар инфильтрацияси туфайли вужудга келадиган суяк ўзгартилиши (юмшаш) ҳисобига унинг деструкциясидир. Қатор цитокинлар иштирокида остеокластлар активлиги ошади.

Касалликнинг ўсма ҳужайралари ёки миелом ҳужайралари кўпроқ ясси, ва кам ҳолларда узунчоқ суякларни жароҳатлайди. Асосан суякларда жароҳат “литик” “склеротик” ва “аралаш” кўринишларда бўлади. Суякларда резорбция жараёни устун, минимал суяк тикланиши жараёни бўлса, бу соҳада фокал деструкция ўчоқлари пайдо бўлади ва рентгенда лизис ўчоқлари кўринади. Одатда миелом касаллигида шикастланган суякда резорбция ва тикланиш жараёнлари паралел кечса-да, лекин кўпинча биринчи жараён хар доим иккинчисидан устун кечади. Ўсма ҳужайралари атрофидаги остеокластлар биологик актив моддалар таъсирида суякларни емира бошлайди. Остеобласт ҳужайралари йўқотилган суяк тўқимасини тиклаб беролмайди. Остеолитик синдромнинг ривожланишида паратиреонд гормоннинг пептидлари ҳам иштирок этади.

Суякда актив суяк деминерализацияси ва суяк тўқимаси органик субстратининг парчаланиши туфайли зардобда, кальций,

фосфор, ишкорий фосфатаза ва кальцитонин миқдорлари ошади, суякларда кальций ва фосфор депосининг камайиши кузатилади.

Остеолизнинг клиник белгилари бу суяклардаги оғрик ва гиперкальциемия кўринишида кечади. Суяк тўқимасидаги остеолизис ўчоқлари кўп ҳолларда суякларнинг патологик синиши, кифосколиоз ва тана бўйининг пасайишига олиб келади ва умуртқа поғонаси суякларининг компрессиясига, баъзи ҳолларда орка миянинг синилишига – параплегияларга олиб келиши мумкин. Суяк дефектларининг репарацияси (тикланиши) секин давом этади. Ремиссияга эришган ҳолларда ҳам суякда, айниқса тананинг таянч соҳаларидаги суякларда оғриклар сақланиб қолади. Бу эса ўз навбатида беморларнинг ногиронлигига, ҳаёт тарзининг бузилишига олиб келади.

70% беморларда суяк оғриғи бўлади. Кўпроқ бел-думгаза, умуртқаларда, кўкрак қафасида кузатилади, узун суякларда камрок бўлади. Касаллик бошида оғрик тана ҳаракати борасида кўчадиган кўринишида бўлади. Кейинчалик суяк оғриғи кучайиб, беморлар ётиб қолишга, қимирламасликка мажбур бўлади. Суяк деструкцияси бош, думгаза, қобирға, тўш, умуртқаларда яхшироқ билинади. Шуларнинг ичида умуртқалардаги ўзгариш характерлироқдир. Умуртқа юпқалашади, бунинг ҳисобига суяклар деформациясига ва унинг синишига сабаб бўлади. Ҳатто юмшоқ тўқималар ҳам таъсирланади. 80% беморларда суяк остеопорози, дефекти, синиши кузатилади. Суяклардаги емирилиш 10-30% беморларнинг қонида кальцийнинг ошишига сабаб бўлади. Гиперкальциемия буйракдаги реабсорбцияга таъсир қилади ва антидиуретик гормонларга салбий таъсир этади. Натрий ва сув кетиши ҳисобига тўқималарда суюклик камаяди, гипокалиемия бўлади. Касалликда кўп учрайдиган буйракнинг специфик жароҳатланиши туфайли буйрак каналчалари жароҳати юз беради, беморда буйрак етишмовчилиги белгилари келиб чиқади. Кальциемия иштаҳани бўғади, кўнгил айнаб, қусиш, қабзият, полиурия, гипотония келиб чиқади. Органлар функцияси бузилади. ЭКГда ўзгаришлар бўлади. Кейин бемор хуши ўзгарилиб, уйқуга тортади ва кома ривожланади. Ўта хавфли асорат бу буйрак асоратидир. Бу асорат 20-35% беморларда кузатилади ва касалликдаги ўлим сабабларининг бири ҳисобланади. Касалликда инфекция асоратлар кўп учрайди. Буйрак етишмовчилигида гиперкальциемиядан ташқари Бенс-Джонс оқсилли бўлиш

характерлидир. Бенс-Джонс оксиди буйрак каналчаларида чўкиш ҳисобига цилиндр ҳосил қилади. Улар каналчаларда тикилиб, нефроз клиникасини беради. Оксиднинг каналчаларда тикилишидаги асорат унинг миқдорига эмас, патологик оксиднинг физик-химик хусусиятига ҳам боғлиқ бўлади. Буйрак етишмовчилиги ривожланишида гиперурекемия, дегидротация ва амилоидознинг таъсири бор. Асоратни сийдик йўлидаги инфекция оғирлаштиради.

60-70% беморларда камқонлик учрайди. Унинг сабаблари:

1. Суяк кўмининг миелом хужайралари билан инфилтратсияси.

2. Интоксикация ҳисобига эндоген эритропоэтин функцияси бузилиши.

3. Эритроцитлар гемолизи.

4. Қон кетиш ҳисобига темир дефицити ривожланиши.

5. Гемодилюция ҳисобига.

Беморларда неврологик асоратлар кузатилади:

1. Кўкрак, бел, думгаза умуртқалардаги оғрик.

2. Нерв компрессияси ҳисобига умуртқа корешокларидаги оғрик.

3. Плазмацит инфилтратсияси босими ҳисобига.

4. 10% беморларда орқа мия компрессияси.

5. Умуртқа синишлари нерв жароҳатини чақиради: оёқлардаги қувватсизлик, сезги пасайиши, чаноқ ичи органлари функцияси бузилиши, парез ва б.

6. Бош миядаги ўзгариш ҳисобига (плазмацитома кўпайиши туфайли) бош оғриклар ва х.

Касаллик суяк патологияси, органопатия, эндокринопатиялар, полиневропатияларни келтириб чиқаради. 5-13% беморларда гепатоспленомегалия кузатилади. 10-15% беморларда амилоидоз ривожланади. Унинг генезида енгил занжирларнинг тўпланиши ётади. Беморларда қувватсизлик, тез чарчашлик, вазнининг камайиши кузатилади. Амилоидоз ривожланиши касаллик прогнози учун яхши эмас. Бемор организмда енгил занжир кўпайиши буйрак ва бошқа органлар томирларида ошиши ҳисобига уларнинг тикилиши (чўкиши) вужудга келади. Бу буйрак жароҳатида сезиларли сабаб бўлади, баъзан буйрак гипертензияси юзага чиқади.

Моноклон, яъни IgG 50 г/л дан ёки IgA 30 г/л дан ошса қоннинг қуюқлашишига сабаб бўлади. Қоннинг қуюқлашиши қон кетиш, ретинопатияларга олиб келади. Қоннинг қуюқлашиши мия қон айланиши бузилишига ва буйрак етишмовчилиги ўсишига сабаб бўлади.

15% беморларда парапротеиннинг тромбоцитар гемостазга таъсири туфайли геморрагик тошмалар пайдо бўлади. Кузатиладиган тромбоцитопения қлон инфилтратсияси ёки ПХТ таъсирдан бўлади. Парапротеиннинг коагуляцион факторларга таъсири туфайли коагулопатия кузатилади.

Қоннинг оқ қисмида деярли ўзгариш бўлмайди. Баъзан енгил нейтрофилез, лейкоформуланнинг енгил чапга сурилиши билан кечади. Қам ҳолатларда гранулоцитопения, ҳатто панцитопения кузатилади. Ҳамма иммуноглобулин синтези кўпайиши билан кечадиган ўсмалардек кўп ҳолларда абсолют моноцитоз, қамрок лимфоцитоз бўлади. 2-3% беморларда эозинофилия (ҳатто қатта эозинофилия) учрайди. Қасалликнинг илк босқичида гипертромбоцитоз ва суяқ қўмигида мегакариоцитлар сони ошади.

Миелом қасаллиги инфекцияга мойиллик туғдиради: пневмония ва сийдик йўллари шамоллашлари кўпроқ (микроб, вирус ва б.) учрайди. 70% беморларда ЭҚТ ошиши кузатилади, бу белги маркер белгилардан бирига айланади.

90-96% беморларнинг миелограммасида плазмоцитлар инфилтратсияси топилади. Парапротеиннинг 80%и М-градиент, 10% гипогаммаглобулинемия, 10%ида ўзгариш бўлмайди. Электрофорез 90% парапротеин борлигини тасдиқлайди.

Миелом қасаллиги кечинида уч босқич фарқланади:

I босқич - гемоглобин 100 г/л дан, гематокрит 32% дан юқори, қон зардобида кальций 3 ммоль/л дан кўп, остеолиз ёки суяқда солитар ўчоқ топиламайди, М-компонент IgG кўринишида 50 г/л дан ва IgA 30 г/л дан кўп, сийдикда енгил занжир 4 г/сут дан кўп.

II босқич – гемоглобин 85-100 г/л, гематокрит 25-32%, кальций зардобда 3 ммоль/л дан кўп, суяқларда остеолиз топилади, М-компонент продукцияси ўртача IgG 50-70г/л, IgA 30-50 г/л, сийдикда енгил занжир 4-12 г/сут.

III босқич - гемоглобин 85 г/л дан ва гематокрит 25% дан қам, кальций зардобда 3 ммоль/л дан кўп, остеолизис кўп, М-компонент продукцияси: IgG 70 г/л дан ва IgA 50 г/л дан юқори, сийдикда енгил занжир 12 г/сут. дан кўп.

МКнинг клиник-анотомик классификацияси. Классификация рентген текшириш ва суяк кўмиги пункти ва суяк трепанати маълумотларига асосланади.

МКнинг кўйидаги кўриниши фаркланади:

- а) диффуз-ўчоқли (60%гача)
- б) диффуз (24%)
- в) кўп-ўчоқли (15%)
- г) склерозли (1%)

Иммунхимик классификацияси.

Бу классификация зардоб ва сийдикдаги парапротеин Ig-нинг турлари аниқланишига асосланган. Вариантлар:

- G-миелома (55-65%)
- A-миелома (20-25%)
- D-миелома (2-5%)
- E-миелома ?
- Енгил занжир касаллиги (Бенс-Джонс миеломаси) (12-20%)
- Носекретли миелома (1-4%)
- Диклонал миеломалар (1-2%)
- M-миелома (0,5%)

МКнинг «агрессив» кечишига кўра бўлиниши:

- «Ўта хавфсиз» миелом касаллиги узок муддат касаллик белгиларисиз, хуруж бермасдан кечади (ойлар, йиллар);
- Секин кечадиган;
- Тез «агрессив» кечадиган, шунингдек миеломанинг саркомага ёки ўткир плазмобласт лейкозига ўтиши.

Диагностикаси. Текшириш тартиби:

Миелом диагнозини кўйиш учун:

1. Миелограммада 10% дан кўп плазмоцитлар (28 расм);
2. Электрофорезда IgG 35 г/л, IgA 20 г/лдан кўп, κ ва λ оксиди сийдикда 1 г/л дан кўп топилиши керак;
3. Суяк жароҳати ва остеопорози бўлиши керак.

Шулардан 2 таси бўлса миелом касаллиги қўйилади. Энг аҳамиятлиси плазмоцит инфильтрацияси ва парапротеин бўлиши лозим.

Беморда:

1. Клиник белги бўлмаса.
2. Скелет жароҳати бўлмаса.
3. Суяк кўмигида плазмоцит 10%дан кам бўлса.

4. IgG 35 г/л дан кам, IgA 20 г/лдан кам. Сийдикда Бенс-Джонс оксили 1 г/лдан кам бўлса.

5. Гемоглобин, креатинин ва кальций нормада бўлса диагноз тасдиқланмайди.

Миелом касаллигида даво танлаш учун қуйидагиларни билиш керак: солитар, секин кечувчи, кўп миеломли, плазмобластоз, иммуноглобулин миқдори, энгил занжирлар миқдори, носекретор формаси, суяк жароҳати. Иммуноглобулинлардаги ўзгаришлар беморларни кузатишни талаб этади. Миелом касаллигида иммуноглобулин ошиши клиник белгисиз бўлса, беморнинг яшаш муддати 61 ой, иммуноглобулин ошиши остеолитик билан бўлса яшаш муддати ўртача 10-25 ойга тенг бўлади. Миелом касаллигида бирламчи текшириш қуйидагилар:

1. Суякларни рентген текшириши.

2. Қондаги оксил, унинг фракциялари ва кальций миқдори.

3. Зардоб оксили электрофорези, М-градиент топилиши ва унинг миқдори.

4. Иммуноглобулинлар.

5. Иммуноглобулинлар синфи, тури, миқдори.

6. Суяк кўмиги морфологияси, рақ метастази истисноси.

7. Тўлик гемограмма, тромбоцитлар сони.

8. Сийдикда суткалик оксилнинг йўқолиши, сийдик оксили электрофорези, унда М-градиентни аниқлаш. Сийдикда Бенс-Джонс оксили.

9. Биохимия: аминотрансферазалар, ИФ, гаммаглютамилтрансфераза, глюкоза, кальций, натрий, калий, креатинин, мочевино, холестерин, сийдик кислотаси.

10. Стерил пункция.

11. Рентгенография: ясси суяклар, бош суяги, қобирғалар, чанок суяклари.

Иккиламчи текширишлар:

1. β_2 -микроглобулин, С-реактив оксил, ЛДГ.

2. К_i-67 плазматик хужайралар миқдори.

3. МРТ.

Миеломни аниқлашда уч оғирлик (I, II, III) босқичлари аниқланади.

Даво. Даволаш босқичлари:

- 1) индукция ремиссия
- 2) консолидация босқичи

- 3) ремиссия босқичидаги қўллаш давоси
- 4) касаллик рецидиви ва резистентлиги формалари давоси

Даволаш шартлари:

1. Касаллик кечиши, босқичи, хавфли белгилари ва прогнозига кўра химиотерапия (ХТ) дастури танлаб олинади.

2. Индукция ремиссия босқичидаги ХТ цикллари препаратлари ва унинг дозалари аниқ танланиб, даво курслари уйғун ижобий ҳолатгача қатъий қабул қилинган интервалларда олиб борилади. 3 циклдан кейин даво эффекти баҳоланади (баҳолаш критерияси қуйида ёзилган).

3. Индукция ремиссия тўлиқ олингандан кейин айнан шу курс ва интервалларда 2 курс консолидация босқичи ўтказилади. Ундан кейин ижобий натижа олинган индукция босқичидаги ХТ билан қўллаш давоси ўтказилади. Агар беморда йўлдош касаллик бўлиб, дастурни ўтказиш имкониятини бермаса, бошқа дастур ўтказилади. 3-чи босқичдаги беморларда курслар ораллигида ҳафтасига 2-3 маҳал 3-5 млн. МЕ/м² дан интерферон альфа² қилинади. Бир йил давомида ремиссия сақланса, цикл орасидаги интерваллар давомийлиги 2 марта кўпайтирилади, кейинчалик эса - 3 марта (интервал 6 ойдан ошмаслиги керак) оширилади.

3 курс ХТ дан кейин ижобий натижа олинмаган беморлар бу дастурга резистентли деб баҳоланади. Агар даво давомида ўсма хужайралари прогрессив ошса, касаллик хуружи деб баҳоланади. У ҳолда бемор 2-қатордаги ХТ дастурига ўтказилади.

5. Беморда 6 ойдан кейин рецидив пайдо бўлса, индукцияда ижобий натижа олинган дастурда (доза ва интервалларини қатъий сақлаб) ўтказилса бўлади.

6. МКлиги баморларида ўтказилаётган даво давомида олинган ижобий давони тасдиқлаш учун қуйидаги текширишлар ўтказиб турилади: периферик қон таҳлили тромбоцитлар сонини билан, стернал пункция ва трепанобиопсия, қон зардобиди ва сийдикда иммуноглобулинлар иммунохимик анализи, суяклар рентгенографияси ва прогностик факторларни аниқлаш.

7. Касалликнинг стабил кечишида цитостатик даво ўтказилмайди.

МКгида цитостатик терапиядан олинган даво эффектини баҳолайдиган критериялар:

1. Зардобдаги парапротенин миқдорининг 50%дан ортиқ камайиши (<40 г/л)

2. Бенс-Джонс оксили экскрецияси бирламчи миқдордан 50% дан ортиқ камайиши (<0,5 г/сут)

3. Энг катта ҳажмда аниқланган бирламчи жароҳат диаметрининг 50% ва ундан кўп камайиши

4. Суяк деструкциясидаги жароҳатлар битишининг рентгенологик белгилари.

Беморларда қоннинг қизил қисми (Hb>90 г/л) ва зардобдаги альбумин (>30 г/л) камаймаса, остеодеструктив ўчоқлар сони ва ҳажми ошмаса, кальций миқдори нормадан кўпаймаса даво эффеќтли ҳисобланади.

Индукцион босқичдаги асосий ХТ дастурлари

А. Ўрта дозада кеч аниқланган МКги (III босқичида) «агрессив» белгилари бўлмаган ва секин кечадиган ҳуружли МКларда давомийли ўтказиладиган терапиянинг интенсив ва бўлиб ўтказиладиган курслари.

1. МР

- Мелфалан (алкеран) – 7,5-10 мг ичишга ҳар кун и ёки кунора аниқ миелотоксик эффеќт олгунга қадар ўтказилади. Курсга 200-250 мг.

- Преднизолон- 60 мг кунига 7-10 кун, кейин секин (кунига 5 мг дан) 15 мггача камайтиради, бу доза курс охиригача ушлаб турилади.

- Курс оралиғида танаффуc 4 ҳафта.

- Қўллаш терапияси кейинги Б пунктидаги 1.МР даги схемадагидек ўтказилади.

2. СР

- Циклофосфан - 400мг венага кунора; курсга: 8-10 г.

- Преднизолон – МР протоколидагидек.

- Танаффуc -3-4 ҳафта.

- Қўллаш терапияси кейинги Б пунктидаги 2.СР даги схемадагидек ўтказилади.

Б. Интенсив бўлиб ўтказиладиган терапия. МКгининг секин кечадиган турининг I-II босқичларида.

1. МР

- Алкеран - 15-20мг кунига ичишга, курснинг 1-4-нчи кунлари

- Преднизолон – $60\text{мг}/\text{м}^2$ кунига ичишга 1- 4 кунлари, 5-нчи кундан доза камайтирилиб, 9-нчи кунни тўхтатилади. Танаффус- 4-6 ҳафта.

2. СР

- Алкеран циклофосфан билан алмаштирилади - 400мг кунига венага 1- 4 кунлари. Танаффус -3-4 ҳафта.

3. МСР

- Алкеран - 10 мг ичишга 1-7 ёки 1-10 кунлари (жами $1\text{мг}/\text{кг}$)
- Циклофосфан – $800\text{-}1200\text{мг}$ венага 1-нчи кунни.
- Преднизолон – $1\text{мг}/\text{кг}$ ичишга 1-7 кунлари; кейин 21-нчи кунгача камайтирилиб, 22-кунни тўхтатилади. Шу кундан бошлаб танаффус 3-4 ҳафта.

В. Полхимиотерапия

Беморлар 70 ёшгача бўлса

1. ЦМВП

- Циклофосфан - $5\text{мг}/\text{кг}$, венага, 1-10-нчи кунлари.
- Мелфалан - $0,15\text{мг}/\text{кг}$, ичишга 1-5 кунлар.
- Винкристин - $1,5\text{ мг}$, венага, 1 и 8-кунлар.
- Преднизолон – $0,8\text{ мг}/\text{кг}$, ичишга, 1-10-кунлар.

(Танаффус - 4-8 ҳафта)

2. ВЦМП

- Винкристин – $1,4\text{мг}/\text{м}^2$, венага, 1-нчи кунни.
- Циклофосфан – $400\text{мг}/\text{м}^2$, венага, 1-кунни.
- Мелфалан – $7,5\text{ мг}/\text{м}^2$, ичишга, 1-4-нчи кунлар.
- Преднизолон – $30\text{ мг}/\text{м}^2$, ичишга, 1-4-нчи кунлар.

(Танаффус – 3 ҳафта)

3. АVMР

- Адрибластин (доксорубинцин) – $50\text{ мг}/\text{м}^2$ венага 1-кунни
- Винкристин – $1,5\text{-}2,0\text{ мг}$ венага 1 ва 9 кунлар.
- Алкеран (Мелфелан) – 20 мг кунига ичишга 1-4 кунлар
- Преднизолон $60\text{ мг}/\text{м}^2$ ичишга 1-4 кунлар, кейин преднизолон 5-кундан 10 мг дан камайтирилиб тўхтатилади. Преднизолон тугагандапн кейин танаффус 2-4 ҳафта.

Беморлар 70 ёшдан катта бўлса

4. МЦВП

- Мелфалан – $5\text{ мг}/\text{м}^2$, ичишга, 1-4-нчи кунлар.
- Циклофосфан – $100\text{мг}/\text{м}^2$, венага, 1-5-нчи кунлар.
- Винкристин – 1 мг , венага, 1-нчи кунни.

- Преднизолон - $60\text{мг}/\text{м}^2$, ичишга, 1-4-нчи кунлар.
(Танаффус – 3 ҳафта)

5. МОССА

- Мелфалан – $0,25\text{ мг}/\text{кг}$, ичишга, 1-4-нчи кунлари.
- Винкристин – $0,03\text{ мг}/\text{кг}$, венага, 1-нчи кун.
- Циклофосфан – $10\text{ мг}/\text{кг}$, венага, 1-нчи кунни.
- Ломустин – 40 мг , ичишга, 1-нчи кунни.
- Метилпреднизолон – $0,8\text{ мг}/\text{кг}$, ичишга, 1-7 кунлар.
(Танаффус – 4 ҳафта)

МКГнинг резистентли ва агрессив формаларида ХТ

дастур

1. АРА-ЦОП

Цитозар $150\text{ мг}/\text{м}^2$, венага, 1 ва 8-нчи кунларни.
Циклофосфан $600\text{ мг}/\text{м}^2$, венага, 1 ва 8-нчи кунларни.
Винкристин $1,4\text{ мг}$, венага, 1 ва 8-нчи кунларни.
Преднизолон $30\text{ мг}/\text{м}^2$, ичишга, 1-8-нчи кунлар.
(Танаффус 3 ҳафта)

2. М-2 (вариант)

Мелфалан $0,25\text{ мг}/\text{кг}$ ичишга, 1-4 кун
Циклофосфан $10\text{ мг}/\text{кг}$ венага, 1-нчи кун
Белустин (CCNU) 40 мг ичишга, 1-нчи кун
Винкристин $0,03\text{ мг}/\text{кг}$ венага, 1-нчи кун
Преднизолон $0,8\text{ мг}/\text{кг}$ ичишга, 1-7-нчи кун
Преднизолон $0,7\text{ мг}/\text{кг}$ ичишга, 8-14-нчи кун
(Танаффус – 4 ҳафта).

3. VBMCP (вариант)

Винкристин $1,2\text{ мг}/\text{м}^2$ венага, 1-чи кун
VCNU (кармустин) $20\text{ мг}/\text{м}^2$ венага, 1-чи кун
Мелфалан $8\text{ мг}/\text{м}^2$ ичиш у-н, 1-4-чи кунлар
Циклофосфан $400\text{ мг}/\text{м}^2$ венага, 1-чи кун
Преднизолон $40\text{ мг}/\text{м}^2$ ичиш у-н, 1-7-чи кунлар
(Интервал – 4 ҳафта)

4. ЦОП-М (СОР-М)

Циклофосфан $600\text{ мг}/\text{м}^2$ венага, 1 и 8-чи кунлар
Винкристин $1\text{ мг}/\text{м}^2$ венага, 1 и 8-чи кунлар
Мелфалан $10\text{ мг}/\text{м}^2$ ичиш у-н, 1,3,5,7,9,11,13-чи кунлар
Преднизолон $40\text{ мг}/\text{м}^2$ ичиш у-н, 1-14-чи кунлар
(Интервал 4-8 ҳафта)

5. ВАД (VAD)

Винкристин 1,4 мг венага, 1 и 4-чи кунлар
Андриамицин 9 мг/м² венага, 1 и 4-чи кунлар
Дексаметазон 40 мг ичиш у-н, 1-4, 9-12, 17-20-чи кунлар
(Интервал 3 хафта)

6. ВАМП (VAMP)

Винкристин 0,4 мг венага, 1 и 4-чи кунлар
Андриамицин 9 мг/м² венага, 1 и 4-чи кунлар
Метилпреднизолон 1г/м² венага, 1-4-чи кунлар
(Интервал – 4 хафта)

7. ММП (ММР)

Мелфалан 25 мг/м² венага, 1-чи кун
Метилпреднизолон 60 мг/м² венага, 1-7-чи кунлар
(Интервал – 4 хафта).

9. CEVAD

Циклофосфан – 1000 мг венага 6-кун.

Этопозид – 50 мг/м² венага кунига инфузомат орқали 1-4 кунлар
(жами 200 мг/м²).

Винкристин – 0,4 мг/м² венага кунига инфузомат орқали 1-4 кунлар
(жами 1,6 мг/м²).

Доксорубин – 9 мг/м² венага кунига инфузомат орқали 1-4 кунлар
(жами 36 мг/м²).

Дексаметазон – 40 мг кунига ичишга 1-4 кунлар (жами 160 мг).

Аллотрансплантация. 15 йилдан кўп вақт давомида миелом касаллигида аллотрансплантация қўлланилади. Лекин бунинг қўлланилиши чекланган бўлиб, процедурани ўтказиш давомида юқори летал натижалар кузатилади. Баъзи бир манбалардаги маълумотларга кўра, бу ҳолат 10% дан 60% гача учрайди.

Локал дистанцион рентген терапия. Бу метод тарихий эски методлардан бири ҳисобланиб, ўзининг аҳамиятини ҳозиргача сақлаб қолган ва солитар суяк ва юмшоқ тўқима миеломаларни радикал даволанишида кенг қўлланилади. Бундан ташқари рентгенотерапия усули кучли огрикларни бартараф этиш ва патологик синишларни олдини олиш мақсадида паллиатив даво сифатида тавсия қилинади. Кўпчилик муаллифларнинг фикрича оптимал доза 4,5 Гр.ни ташкил этади.

Симптоматик даво. Оссалгик синдром, суяк синишларини бартараф этиш учун ҳамда гиперкальциемияни коррекциялаш мақсадида ҳозирги пайтда бисфосфанатлар кенг қўлланилади. Фақат бу дорилар бўлмаган ҳолларда, бошқа дори воситалари:

ностероид яллиғланишга қарши препаратлар, коденн сакловчи ва наркотик воситалар, нур билан даволаш, остеокластлар активлигини пасайтирувчи – кальцитонин қўлланилади. Бу дори воситаларининг эффективлиги юкори эмас, яъни узок вақтгача оғриқни колдира олмайди. Бисфосфанатлар – суяк жарохати жараёнини регуляция қилувчи янги синф препаратлари ҳисобланади. Бу гуруҳга кирувчи дориларнинг бир неча хиллари мавжуд. Булар клодронат (бонифос “Шеринг АГ”), бондронат (ибандронат), этидронат, алендронат, ризедронат, тилудронат ва бошқалар. Бисфосфанатларнинг асосий фармакологик таъсирлари суяк резорбциясини пасайтириш, остеокластларнинг активлигини ҳамда уларнинг миқдорини камайтиришга қаратилган. Клодронат давоси бир марталик инфузияда 900мг ёки 1500мг, беш кунлик инфузияда 300мг/сут, ёки уч кунлик инфузияда 600мг/сут схемалар кўринишида олиб борилади. Памидронат 60-90мг ҳар 3-4 ҳафтада қўлланилади. Этидронатнинг бир марталик дозаси 300мг бўлиб, инфузия бир неча кунлардан кейин қайтарилади. Ибондронатнинг суткалик дозаси 2-4мг бўлиб, инфузия ҳар 3-4 ҳафтада қайтарилади. Биринчи инфузиядан кейин зардобдаги кальций миқдори иккинчи кун субнормал кўрсаткичга, 5-7 кунлардан кейин эса нормал кўрсаткичларга келади. Миелом касаллигини даволашда ишлатиладиган бисфосфанатлар ўз навбатида нефротоксик таъсирга ҳам эга. Шу сабабли бу дори воситалари етарли миқдордаги суюқликлар қуйилиши билан олиб борилиши лозим.

Инфекцион асоратлар юкорида айтиб ўтилганидек, миелом касаллигидан ўлим ҳолатига олиб келувчи асосий сабабларди бири ҳисобланади. Бу асоратларга олиб келувчи омиллар нормал иммуноглобулинларнинг танқислиги, цитостатик нейтропения, стероидларнинг қўлланилиши, тери ва шиллиқ қаватларининг барьерлик хусусиятининг пасайиши ва марказий веналарни катетеризацияси ҳисобланади. Профилактика мақсадида ҳар ойда иммуноглобулин препаратларини инфузия қилиш лозим бўлади. Биринчи икки ой давомида котримоксазолнинг қўлланилиши инфекцион асоратларининг келиб чиқиш тезлигини етарли даражада камайтиради.

Қон қуюшқоклиги синдромига қарши кон реалогиясини яхшиловчи препаратлар (трентал, курантил, гепарин, реосорбилакт ва б.) тавсия этилади ва албатта плазмаферез муолажаси ўтказилади.

Камконликни даволаш мақсадида кўп йиллардан бери гемотрансфузион терапия ўтказилар эди. Ҳозирги пайтда гемотрансфузион реакциялар ва асоратлар, ҳар хил гемотрансмиссив инфекцияларнинг юқиш хавфи борлиги сабабли, бу даволаш усули кенг қўлланмайди. Ҳозирги пайтда рекомбинант эритропоезин препаратлари кенг қўлланилади. Шулардан эпозин альфа “эпрекс” препарати 150 МЕ/кг дан ҳафтасига 3 маҳал тавсия берилди. 4 ҳафта давомида керакли натижа олинмаса, доза 2 баробар оширилади.

Миелом касаллигида кўпчилик ҳолларда буйрақларнинг шикастланишига моноклонал иммуноглобулинлар синтезининг ошиши (кон қуюшқоклик синдроми, криоглобулинемия) ва енгил занжирлар чиқишининг ошиши сабаб бўлади. Бу ҳолат буйрак нефронларининг шикастланишига, амилоидозга олиб келиши мумкин. Шунинг учун авваламбор даво ўсма ҳажмини камайтиришга қаратилган бўлиши керак. Тахминан 50% буйрак етишмовчилиги ҳолатида беморларда даво тезкор бошланган бўлса, буйрак функцияси тикланади. Буйрак нефропатиясида етарли миқдорда гидратация давоси олиб борилиши керак. Оғир даражадаги буйрак етишмовчилигида эса, 8-40% беморларда уни тиклаб бўлмайди. 1,2-10% беморлар гемодиализ ўтказишга мухтождир.

Интерферон препарати ўсма ҳужайраларининг пролиферациясини камайтириб, миелом ҳужайралари апоптозини оширади. Препаратнинг монотерапия кўринишида қўлланиш тажрибасига кўра етарлича яхши натижалар олинмаган. Шунинг учун интерферон препарати химиятерапия протоколлар таркибида ёки тотал терапиядан кейин қўлланилади.

Миелом касаллигини даволашда 90 йиллардан бери талидомид ва унинг аналоглари муваффақиятли ишлатилиб келинмоқда. Бу препаратнинг ўсмага қарши таъсир механизми етарлича ўрганилмаган. У ангиогенезни пасайтирувчи ва иммуномодуляторлик таъсирга эга деб ҳисобланади. Талидомиднинг аналоги ҳисобланган леналидомид, талидомидга нисбатан кам нейротоксиклик ва кам тератоген таъсирга эга бўлиб, уйқучанлик ва ич қотиши каби ноўя таъсирларни деярли чақирмайди.

Миелом касаллигининг генези ҳақидаги янги маълумотларнинг пайдо бўлиши, плазматик ҳужайралар пролиферацияси ва

апоптозининг молекуляр бошқариллиш механизмларининг кашф этилиши касалликни даволашдаги тактиканинг ўзгаришига ва таргент препаратларнинг яратилишига туртки берди. Шундай дори воситаларидан бири – бу бортезомиб (велкейд, PS - 341) ҳисобланади. Бортезомиб протеосом 26S ферментатив комплексининг компоненти ҳисобланган химитрипсини активлигини тўхтатади. Бу эса ўз навбатида нуклеар фактор (NF-κB) активлигига қаршилиқ қилиб, ўсма пролиферациясига олиб келадиган босқичлардаги кетма-кетликни бузади.

Гиперэозинофил синдром

Гиперэозинофил синдром (ГЭС) ички органлар жароҳати билан кечади. Эозинофил суяк кўмигида ривожланиб, етилиб конга тушиб, кейин тўқималарга ўтади. Авваламбор ўпкада ва ошқозон-ичакда бўлади. Қондаги ҳар бир эозинофилга 100 тадан тўқима эозинофили тўғри келади. Нормада қонда $0,4 \times 10^9$ /л эозинофил бўлади. Эозинофилларнинг гомеостази (ншлаб чиқиши, қондагиси, тўқимадагиси ва апоптози) организмда сақланади. Бунинг бузилиши патологияга олиб келади. Суяк кўмигидаги эозинофиллар синтези уч цитокинга боғлиқ: ИЛ-3, ГН-КСФ, ИЛ-5. ИЛ-5 нинг кўпайиши эозинофилни оширса, унинг йўқлиги эозинофилларни аксинча камайтиради. ИЛ-5 активлашиши ва унинг таъсир кучининг ошиши кўпгина патологик ҳолатларни келтириб чиқаради. Эозинофилнинг бошқа хужайралардан фарқи, унинг цитоплазмасида нордон бўёқ - эозин билан бўяладиган гранулалари борлигидир. Етилган эозинофилда икки хил гранула бўлади. Бири – катта гранулалар, улар фақат эозинофилда бўладиган протеинлардир. Катта гранулада, яъни унинг асосий протеинида эозинофил токсини сақланади. Кичик гранулаларда арисульфатаза ва нордон фосфатазалар бор. Эозинофил активлашганда гранулалар камаяди. Эозинофил нейтрофилдек фагоцитоз хужайрадир, лекин унинг асосий функцияси гранулалардаги протеин ва ферментларни ажратишдир. Эозинофил хемотаксис реакциясини активлаштириш хусусиятига эга. Кўпгина глистлар (паразитлар) факторлари эозинофилга хемоактив таъсир кўрсатади ва эозинофилнинг шамоллаш (яъни паразитар ўчоқларига) силжишига сабаб бўлади ва у ерда гранулаларини ажратади.

Эозинофил вазифалари: организмни гельминтлардан ҳимоя қилиш, организмда кучли сезувчи иммуносупрессорини яратиш, ўсма хужайраларини жароҳатлаш, шамоллаган тўқималарда фибробластларни активлаштириб фиброз ҳосил қилиш, коллаген синтези. Эозинофилларнинг шамоллашдаги активлашиши ҳисобига жараён баланси сақланади. Нормадаги эозинофилдан, эозинофилиядаги эозинофиллар фарқ қилади.

ГЭС этиологияси ва патогенези. Уч гуруҳ эозинофилия фарқланади.

I. Реактив.

II. Клонал.

III. Идиопатик.

I. Реактив эозинофилиялар:

1. Гельминтозлар

2. Инфекция (бактерия, грибок, вирус)

3. Аллергик (астма, ринит, дерматит, дори аллергияси ва б.)

4. Нафас йўллари касалликлари (Лефлер синдроми, бронхоэктаз касаллиги ва б.)

5. Боғловчи тўқималар касалликлари (ревмоартрит, боғламли полнартрит ва б.)

6. Хавфли ўсма касалликлар (Ходжкин касаллиги, ўпка раки ва б.)

Реактив эозинофилларда кўпинча ИЛ-5 гиперпродукцияси кузатилади.

II. Клонал: Кўпгина гемобластозларда эозинофилия бўлади. Ҳатто эозинофилли лейкоз диагнози ҳам қўйилади. Сурункали эозинофилиялар, гиперэозинофил синдроми, ЎМЛнинг баъзи турларида эозинофилия бўлади. Ундан ташқари эозинофилия СМЛ, атипик СМЛ, МДС, ЎЛЛ, Т-лимфобластли лимфомаларда учрайди. Гемобластозлардаги эозинофилиянинг клонлигини аниқлаш мушкул. Шунга қарамадан баъзи бир лаборатор текширишлардаги белгилар унинг клоналлигини кўрсатади.

Гемобластозларда учрайдиган гиперэозинофил синдроми қуйидаги уч кўринишга асосланади:

1. Дөимий эозинофилия (6 ой кузатишда эозинофилларнинг $1,5 \times 10^9/\text{л}$ бўлиши).

2. Ички органлар жароҳати: юрак, ўпка, МНС, тери, периферик нерв системаси.

3. Бошқа касалликлар йўқлиги: гельминтоз, аллергия ҳолат ва б.

Лейкоцитлар одатда $25 \times 10^9/\text{л}$ дан ошмайди. Периферик қонда эозинофил 30-70%, суяк кўмигида 30-60%гача бўлади. Касалликларда эозинофилия бўлиш сабаби ҳалигача номаълум, клоналлиги аниқланмаган. Цитогенетик текширишлар маълум аниқлик киритган бўлсада, унинг ҳам муаммолари бор.

Клиника. ГЭС беморларининг органлари ва тўқималарида эозинофил инфильтрацияси, фиброз ривожланиши клиникаси кузатилади. Касаллик бошланиши белгисиз кечиши ва тўсатдан аниқланиши билан давом этади. Беморларда чарчашлик (26%), йўтал (24%), ҳаво етишмовчилиги (16%), мушакларда оғрик ва шиш (14%), терида тошма ва иситма (12%), кўриш бузилиши (10%) бўлади.

Беморлар қонида эозинофилия топилди. Лейкоцитоз $25 \times 10^9/\text{л}$ дан кам, баъзиларда ундан кўп бўлади. Қондаги эозинофиллар етилган бўлади, баъзан илк хужайралари ҳам учрайди. Хужайраларда гранулалар камаяди, ядролар гиперсегментацияси юз беради. Баъзан абсолют нейтропения ва базофилия бўлади. Беморларда тромбоцитопения, анемия ва спленомегалия (40%) кузатилади.

Кўп ҳолда юрак жароҳатланади, ўлимлар рўй беради. ГЭСда эозинофиллар инфильтрацияси, гранулалардан цитокин ва ферментлар чиқиши сабабли миокардда гемостаз ўзгарилиши туфайли тромблар ҳосил бўла бошлайди. Кейинчалик фиброзлар ривожланади. Юрак жароҳатида 3 босқич фарқланади:

1. Ўткир некротик (5 ҳафта давом этади).
2. Тромботик (эозинофилия 10 ой ўтгандан кейин бошланади)
3. Фибротик (2 ойдан кейин).

Юрак жароҳати кўпроқ симптомсиз кечади. Эндокардда эозинофил ва лимфоцитлар инфильтрацияси билан жароҳатлар бўлади, уерда тромблар бўлиши ҳам мумкин. ГЭСнинг клапанларга таъсири йўқ. Фибротик босқичда клапанлардаги ўзгаришлар регургитация беради. Кейинги босқичларда оғрик, нафас қисилиши, юрак етишмовчилиги ва ЭКГда ўзгаришлар бўлади.

Неврологик асоратлар:

1. Тромбоземблик асорат – тромб кўпроқ чап қоринчада бўлиб, унинг кўчиши аорта орқали МНС эмболиялари ва клиник симптомларини бериши мумкин.

2. МНС бирламчи жароҳати. Сабаби эозинофил инфильтрацияси деб баҳоланади: функционал ва органик кўринишли бўлади.

3. Периферик нерв системасининг неврологик патологияси – полиневритлар, мушакларда оғриқ, радикулопатиялар, мушак атрофияси кузатилади.

Бу патологияда эозинofil нейротоксинининг таъсири мавжуд. Тери жароҳати 50% беморларда кузатилади (ангиоген отек, аллергия тошмалар, эритоматоз ва б.). 40% ўпка жароҳатланиши кузатилади. Ошқозон-ичак тизими ҳам жароҳатланади (асцит, диаррея, гастрит, колит, панкреатит ва б.).

Дифдиагностика ва беморларни кузатиш алгоритми. ГЭС диагностикаси глист ва паразитар инвазияларни инкор қилиш билан бошланади. Кейин эозинофилиянинг клоналлиги текширилади. Сурункали эозинофилияда лейкоз белгилари:

1. Суяк кўмигида бластлар ошган, лекин 30%дан кам.

2. ЎЛнинг клиник ва гематологик белгилари: гепатомегалия, спленомегалия, анемия, тромбоцитопения.

3. Касалликнинг клоналлиги, цитогенетик белгилари.

4. Беморда маълум вақтдан кейин ўМЛ ривожланади.

Кўйидаги эозинофилияларни инкор қилиш керак:

- Кимур касаллиги: тери ва лимфатугунлари жароҳати кузатилади.

- Велс синдроми (целлюлит эозинофилияси).

- Эозинofil миалгияси.

- Испан токсик синдроми.

- Трансплантатнинг «реципиентга» қарши реакцияси.

- Трансплантат кўчиши.

- Гемодиализда кузатиладиган эозинофилиялар.

Хулоса қилганда узоқ давом этадиган ҳамма эозинофилияларда ички органлар жароҳатланади. Бу ГЭСда албатта юз берадиган ҳолдир. Шу туфайли эозинофилияларда ҳамма замонавий (УЗИ, КТ, МРТ, эндоскопия) текширишлар билан ички органлар ўзгарилишини инкор қилиш керак.

Даво. Ҳамма ерда бир хил қўлланиладиган даво йўқ. Асосий даво ички органлар (кўпроқ юрак ва ўпка) патологиясининг олдини оладиган даволар тавсия этилади. Албатта преднизолон ўртача 1 мг/кг дан кунига берилади. Эозинофиллар сони камайиши билан гормон дозасини камайтириб, альтернатив давога ўтилади. Преднизолон гематологик кўрсаткичга таъсир этсада, тўлиқ ва қисман ремиссия 70% гача бўлади. Касаллик рецидивлари бўлиб туради. Гормон тери жароҳатида яхши таъсир этса-да,

спленомегалия, юрак, неврологик жароҳатларда резистентли бўлади. Гормоннинг таъсири ҳалигача аниқланмаган.

Агар гормон ёрдам бермаса гидреа, цитозар, циклофосфан, винкристин, этапозид берилди.

Гидреа ҳамма қон ҳужайраларининг пролиферациясини камайтиради (қунига 1-2 маҳал берилди). Доза лейкоцит, гемоглобин ва тромбоцит миқдорига қараб тавсия этилади. Винкристиннинг таъсири юқори эозинофилияларда яхши (1,5-2 мг 2 ҳафтада 1 маҳал). ИФН альфа ҳам тавсия этилади (8 МЭ ҳафтасига 3 маҳал, кейин 2 МЕ ҳафтасига 3 маҳал бир неча ойдан бир йилгача). Охириги йилларда глибек синаб кўрилган (100-400 мг қунига). Натижаси жуда эффеқтли, кўпида тўлиқ ремиссия олинган. Баъзи бир текширишлар унга ҳам резистентликни аниқлаган. Суяк кўмиги трансплантацияси ўтказилган беморларда яхши натижа бериши ёзилган. Кейинги даво анти-ИЛ-5 антигистаминини юбориш. Инсон ИЛ-5сини каламушга юбориб антигела олинган. Ижобий натижалар бор, ўрганилмоқда.

Эозинофилияларнинг камлиги ва унинг хилма-хиллиги бир хил даво танлашга ҳалақит беради. Шу туфайли ҳозир даволарни репрезентатив гуруҳларда ўтказиб, баҳо бериш режалаштирилган.

Ходжкин лимфомаси

Ходжкин лимфомаси (ХЛ) тўғрисидаги маълумотни Томас Ходжкин 1832 йили баён қилган. У қузатган 7 беморда тарқалган лимфоаденопатия ва спленомегалия борлигини ёзган. 1890 йили С.Я. Березевский, 1898 йили К. Штернберг, 1902 йили Д. Рид катталашган лимфатугунда кўп ядроли ҳужайра борлиги тўғрисида ёзади. Лимфогрануломатоз термини 1904 йили қабул қилинган. Касаллик лимфатугунларнинг бирламчи хавfli ўсмаси бўлиб, лимфа тизимда лимфоген метастаз йўли билан тарқалади. Нолимфонд органлар жароҳати лимфонд ва гематоген йўл билан бўлади. Патоморфологик маркер белгиси Березовсий- Рид-Штернберг ҳужайрасидир.

Тарқалиши. Тарқалиши АҚШда 100 минг аҳолига 2,8 ва Россияда 2,3 га тўғри келади. Эркаларда аёлларга нисбатан кўпроқ учрайди. Касаллик 15-40 ёшда кўпроқ қайд этилади. Унинг 80%и В-лимфоцит, 20%и Т-лимфоцитли бўлади.

Этиологияси. Эпштейн-Барр вируси.

Патогенези. ХЛсининг морфологияси 99% асосан реактив хужайралардан (Т- ва В лимфоцит, гистиоцит, эозинофил, плазматик хужайралар, дендрит хужайралар ва хужайралар элементларидан) иборат бўлган, ўсмага хос бир ядроли гигант Ходжкин хужайраси ва кўп ядроли Березовский-Рид-Штернберг (1%) хужайралари ҳисобланади. Касалликнинг патогенезини аниқлашда охириги пайтгача қийинчилик бўлган. Иммуногенетика, цитогенетика ва тиббиёт технологияси ривожланиши Березовский-Рид-Штернберг (БРШ) хужайрасини алоҳида ўрганилишига имкон яратгандан кейин патологик хужайралар келиб чиқиши аниқланган. Уни аниқлаш мушкуллигининг сабаби инсонда унга ўхшаш лимфоцит аналоги йўқлигидадир.

Бу хужайра периферик В лимфоцитдан пайдо бўлади. БРШ хужайраси герминал марказда центробластан (лимфотугуннинг иккиламчи фолликуласида) пайдо бўлади. Герминал марказда В лимфоцитнинг нормал етилиши, Т лимфоцит ва дендрит хужайра таъсирида, центробласт ва центроцит босқичидаги соматик гипермутациядан ўтиб плазмобластан → плазмоцитга (юкори аффинли антитела ишловчи хужайрага) ва В лимфоцит «хотира» га айланади. Соматик гипермутацияда, иммуноглобулин тизими яратилиши борасида кўпгина хужайралар ўзгарилиши сабабли ўлимга – апоптозга маҳкум этилади. БРШ ва Ходжкин хужайралар ана шуларнинг қандайдир ўлмаётган қисмидан ҳосил бўлади. Бундай бўлишини кўпроқ ЭБВ таъсиридан деб қаралади. Бунга сабаб ЭБВ геномаси бор хужайраларда ХЛ клони топилади. Демак, ЭБВ геноми бор хужайралар апоптоздан четлаб ўтиб яшашга имкон яратилади. Бу яшаш ЭБВлари таъсирида ҳосил бўлган ўзгаришлар (оксил, сигнал ва ҳ.) ҳисобига бўлади. Муаммо: баъзи бир БРШ хужайрасида ЭБВ геноми топилмайди (демак негатив). Уларнинг пайдо бўлишида ҳам ҳозир ЭБВ таъсири бўлиши мумкин деган фикр бор. Актив В лимфоцит геномини чиқариб юборади, лекин ЭБВ билан таъсирланган хужайра БРШ хужайрасига айланади деб тахмин қилинади.

Морфологик диагностика. ХЛсининг морфологик диагностикаси ўсма хужайралар билан биргаликда реактив хужайра компонентини ҳисобга олиш билан ўтказилади. ХЛ сида бир ядроли Ходжкин ва кўп ядроли БРШ хужайраси топилади. Березовский-Рид-Штернберг хужайраси йирик, кўп ядроли (кўпинча икки ядроли), 20-60 мкм диаметрда, ядроси думалоқ ёки

овал, тенг ёйилган, ингичка дисперс хромотинлидир. Ҳарбир ядрода катта ядроча бўлади (баъзан ядро ҳажмининг 50%ини эгаллайди). Икки ядроли ҳужайра ядролари симметрик жойлашган бўлиб, ядрочалари марказда, уқкиннинг кўзига ўхшайди.

Ҳужайра турлари:

- Формалиндан кейинги морфологияси – лакунар цитоплазмали, йирик думалоқ-овал ядроли (ёки кўп бўлмали) кичик ядрочаларга эга ҳужайрадир. Лакуна цитоплазманинг ретракцияси ҳисобига пайдо бўлади.

- Баъзан ядро бўлмачалари бир-бирининг устига ўтгандек кўриниш беради.

- Баъзан бир ва кўп ядроли ҳужайраларнинг атипик кўриниши бўлади.

ХЛсининг характерли томони 99% ҳужайраларда реактив компонентлар бўлади: бу кичик лимфоцитлар, гистиоцитлар, нейтрофиллар, эозинофиллар, плазматик ҳужайралар ва фибробластлардир.

Биринчи классификация 1966 йилда қабул қилнган:

1. Лимфоид кўринишли;

2. Нодуляр склероз;

3. Аралаш ҳужайрали;

4. Лимфоид камайиш.

2001 йил ЖССТ классификациясида Ходжкин лимфомаси (Ходжкин касаллиги, лимфогрануломатоз) деб ном берилган:

- Нодуляр – лимфоидлар кўп.

- Классик вариантлари:

а) классик - лимфоцитга бой

б) нодуляр склероз

в) аралаш ҳужайрали

г) лимфоид камайган.

Улар ҳаммаси бир хил иммунофенотипга эга.

ХЛда кўпгина маълумотларга қараганда унга хос 13 хромосоманинг моносомияси ва делецияси кузатилади. Характерли аномалияси топилмаган.

Нодуляр лимфоидга бой: бу ХЛсининг 5% ини ташкил этади. Кўпроқ бўйин (1/3 да), қўлтик ости безлари жароҳатланади. Энг кам жароҳатланиш тўш суяк ортида, суяк кўмиги, талокда бўлади. Лимфатугунлар қисман ва тўлиқ нодуляр ёки нодуляр-диффуз инфильтратли реактив компонентлари билан бўлади. Улар етилган

лимфоцитлардан иборат. Нодулда фиброз бўлмайди. Фолликулаларда атрофия кузатилади. Бу вариантда ўзига хос занжир пайдо бўлади.

Классик вариантлари:

а) лимфоцитлар кўплиги – 5%ни ташкил этади. Бу вариантда без жароҳатининг тўш суяк орқасида учраши ўта кам. Кўп ҳолатда бўйинда (1/3 қисмидан кўпи), қўлтиқ ости ва човда учрайди. Буларга нодуляр ва нодуляр диффуз ўсиш хос. Нодулярда лимфоцитлар паракортикал зонада, аниқ чегарасиз бўлади. Улар бир-бири билан қўшилиб, диффуз ўсиш беради. Фиброзлар йўқ. Вариантнинг ўзига хослиги: фолликулаларнинг атрофияси ва унинг ўртада кўпайиши кузатилади, шу туфайли ўртада тиник жой борлиги билан фаркланади. Баъзан мантия зонаси кенгайиб паракортикал зонаси билан қўшилади. Классик Березовский-Рид-Штернберг хужайраси камроқ. Субстратда апоптозга учраган хужайралар топилади. Иммунобластлар бўлади. Бу вариантда CD15⁺, кўпроқ CD30⁺ учрайди. Субстратда реактив фон бўлади. Бу вариантга энди бошланаётган фиброз ҳамда лимфоцити кўп ҳолат ҳам киритилса бўлади.

б) Нодуляр склероз – 70%ни ташкил этади. 80% ҳолларда касалликни тўш суяк орти лимфатугунлари катталашishi бошлаб беради. Унинг 3та белгиси бор: халқали склероз, лимфатугунлар трабекула капсуласининг йўғонлашиши ва лакунар хужайра ҳамда Берёзовский-Рид-Штернберг хужайраси (БШХ) борлигидир. Нодуляр склерозда лимфатугунлар капсуласи ҳам йўғонлашади. Фиброзни яратадиган ва уларни нодуляр қиладиган капсула ва трабекулаларнинг коллагенлашган фиброз тўқимасига айланишидир. Ўсмада полиморфизм ҳукм суради: ядро ва ядрочалари турли хил. БШХси камроқ, уларнинг апоптозли кўринишлари мавжуд. Реактив фон турли кўринишда ва миқдорда бўлади. Гистологик кўриниш нодул, склероз ва хужайралар атипиясининг ҳар хиллигини акс эттиради.

Дифдиагностика. Анапластик йирик хужайрали лимфома билан (агар у туш суяги ортидан бошланса) ўтказиш лозим бўлади. Шунингдек бирламчи медиастинал (тимик) В йирик хужайрали лимфома билан ўтказилади.

Вариантнинг ўзига хос иммунофенотипи бор.

в) Аралаш вариантли: 15-25%ни ташкил этади. Тўш суяги ортидагиси 40% бўлиб, гистологик диффуз ўсма ўсиши билан

бошланади. БШХ реактив компонентлари билан бўлади. Капсулада фиброз йўқ, баъзан оз диффуз кўринишда бўлади. Компонентлари ҳар хил, баъзан бир хиллари кўпроқ. Баъзан подвариант типда эпителиоид хужайралари кўп бўлади. Апоптотик хужайралар ҳам бўлади. Дифдиагностика: диффуз йирик хужайрали В лимфома Т хужайраси кўплиги тури билан ўтказилиши керак.

г) Лимфoid камайиши: Бу тур 5%ни ташкил этади. Ўсма хужайралари полиморфизми ва атипияси билан кечади. Ўсма катталашса саркома каби гистологик кўриниш беради. Реактив фон камроқ, аралаш. Апоптозли клиника ва ўлаётган хужайралар кўриниши аниқланади. Бу вариант микроскопдаги ўсма хужайралари ҳолати билан аниқланган. Хужайралар 15%дан кам бўлса буни лимфoid депрессияси дейилади. Ундан ташқари гистологик фиброзлар кўпайиши, фибрознинг коллаген билан ошиши, томир коллагени кўпайиши каби белгилар бўлади. Буларнинг кўпайиши нодуляр склерознинг лимфoid депрессиясига ўтиш ҳолати бўлади. Дифдиагностика: анапластик йирик хужайрали Т лимфома ва бошқа ўсмалар билан ўтказилади.

Дифдиагностика. ХЛсидан куйидагилардан фарқлаш керак:

1. Диффуз В йирик хужайрали лимфома (Т хужайрага бой) – унинг куйидаги вариантлари аниқланади: а) центробластли; б) иммунобластли; в) анапластик; г) плазмобластли; д) кўп ядролли; е) веретена хужайрали; ж) аралаш; з) Т хужайраси кўп (гистиоцит). Бу вариантлар ХЛсидан фарқланади.

2. Медиастинал В йирик хужайрали лимфома. Ундаги фиброз, некроз ва локунар клиника билан ХЛсидан фарқланади. У лимфомани фиброз ва коллаген ячеикалар ташкил этади, улар ичида ўрта ва катта диаметрли хужайралар бўлади. Бу ўсмадаги ўрта хужайралар ядросининг гиперхромияси, хромотинларнинг ноаниқлиги кичик лимфоцитларни эслатиб, ХЛ билан янглиштиради. Дифдиагностикани улар иммунофенотипларининг ўхшашлиги ҳам мушкуллаштиради.

Анапластик морфологияли лимфома. 80-йилларда иммунологик текширишларнинг ўта ривожлангани анапластик йирик хужайрали лимфома тўғрисидаги морфологик ва иммунологик таснифни бойитди. Критерияси: СД30, Т ёки О фенотип, йирик размерли, ўзгарилган полиморф ядролли, лимфа тугун жароҳатлари ўсманинг синусини тўлдириши. Шу критерияда куйидаги вариантлари аниқланади: 1. Классик 2. Саркомонд лимфогистиоцитар 3. Кичик

хужайралли 4. Мономорф. ХЛси билан дифдиагностика ўтказишда анапластик лимфоманинг Ходжин лимфомасига ўхшаш варианты фарқлашни талаб этади. Бу ўхшашликлар морфологдан қўшимча иммунгистохимик, лозим бўлса молекуляр-генетик текшириш қилиш кераклигини кўрсатади. Катта хужайралли В- ва Т-лимфомалари, носпецифик лимфоаденопатиялардан ҳам фарқлашни керак.

Клиникаси. Бўйин, ўмов усти, медиастинал лимфатугунлари кўпроқ (50-55%) жароҳатланади. 90% беморларда диафрагманинг усти, 10% унинг пастидаги бирламчи лимфатугунлар жароҳати кузатилади. Вальдейер ҳалқаси, қулоқ атрофи, бўйин, тирсак лимфатугунлари ўта кам жароҳатланади. Уларнинг катталашини бўлса, албатта бошқа лимфомаларни инкор қилишни кўрсатади (41-42 расмлар).

Кўкрак ичи (15%) лимфатугунлар жароҳати кўп вақт белгисиз кечади. Баъзан курук йўтал бўлади. Ўта катталашини кўкрак венасини босиб асорат беради. Медиастиналдаги лимфатугунлар ўта катталашини қўшни органларга босим ўтказиб (плевра, ўпка, перикард, трахея, бронх, қизилўнғач, тўш ва тўқималарга), асоратларни юзага чиқаради. Плеврит, камроқ перикардит беради. Жигар венаси катталашади. Қорин орти лимфатугунлар катталашини борасида белда оғриқ бўлади. Талоқ 25% жароҳатланади. Ўпка жароҳатига туберкулёз, актиномикоз, грибок ва бактериал пневмония қўшилади. Суякларга 14-20% метастаз беради. Терминал боскичда жигар 50% жароҳатланади. Жигар жароҳатининг клиник-лаборатор белгилари камроқ. Шу туфайли жигар жароҳати биоптатда билинади. Суяк кўмиги жигарга ўхшаб кам жароҳатланади. Суяк кўмиги жароҳатининг белгилари: камқонлик, тромбоцитопения, лейкопения. МНС ҳам кам жароҳатланади. Жароҳатланган лимфатугунлар миелин каватига ўсиши, яъни нерв босилиши туфайли клиник белгилар беради. Буйрак, кўкрак бези, тухумдон, қалқонсимон без кам жароҳатланади (1-3%).

Қонда ўзгаришлар кам бўлади. СОЭ ошади, нейтрофилез кузатилади. Биохимияда: фибриноген, альфа₂-глобулин, гаптоглобин, церулоплазмин ошади. ЛДГ кам ошади. 1/3 қисм беморларда интоксикация клиникаси бўлади. Иситма тўлқинсимон ҳамда донмий ошади. Баъзан иситма такрорланувчи кўринишда бўлади. Иситма нестероид шамоллашга қарши препаратлар

(бутадион, вольтарен, индометацин) билан пасаяди. Исигма кучли терлаш билан кечади. Бу клиник кечнишга беморларда озиш ва азоб берадиган тери кичишлари кўшилади. Симптоматик даво ёрдам бермайди.

Лимфагранулематознинг классификациясини Ray (1965) ва An-Arbor (1971) ёзган:

I босқич: битта лимфатугун, I сегментдаги бир экстралимфа орган (IE)

II босқич: 2 ва ундан кўп лимфатугун ва экстрамедуляр орган диафрагманинг бир томонида.

III босқич: Диафрагманинг икки тарафидаги лимфатугунлар ва шунингдек экстрамедуляр органлар катталашиши ҳам бўлади.

Органлар катталашиши даражаси: IE талок ва б. III₁ абдоминал усти, IV₂—абдоминал усти ва ости.

IV босқич: Тарқалган органлар ва лимфа тугунлар жароҳати кайд этилади. Бунда суяк кўмиги ва жигар ҳам жароҳатланади.

Диагностика.

1. Анамнезни тўғри йиғиш (температура, терлаш, озиш).

2. Ҳамма жойни қатъий текшириш: ҳамма лимфатугунларни пайпаслаб (шунингдек қорин бўшлиғи, ҳамда талок, жигар, қорин орти, чов) катталашишини ва ҳолатини аниқлаш.

3. Лимфатугунларни цитологик текшириш учун жароҳатланган лимфатугунни биопсия қилиш ва текширишни тўғри ўтказиш керак бўлади. Лимфатугунни тўлиқ олиш ва диагнозни қўйиш учун морфологик, ҳамда иммунофенотипик текшириш ўтказиш лозим. Касалликка хос CD15 ва CD30 маркер антигенлари топилади. Эндоскопик, медиастинал текширишлар ва керак бўлса лапоротомия қилинади. Гистологик текшириш ўтказиш ХЛ диагнози учун шарт.

4. а) Клиник - тўлиқ гемограмма

б) Биохимик - умумий оксил ва альбумин, ишқорли фосфатаза, ЛДГ, жигар ва буйрак функциялари тестлари.

5. Рентген текшириш, КТ. Флюорография етарли баҳо бермайди.

6. УЗИ, айниқса мавҳум бўлган жойларни.

7. Радиоизотоп текшириш (галлий – ⁶⁷Ga).

8. Трепанобиопсия.

Клиник даволаш критериялари. Касалликдаги клиник классификация даволашни ўтказиш бўйича тузилган. Касалликнинг асосий давоси рентгентерапия бўлганлиги учун классификация

асосида бирламчи ва кейинги лимфатугунлар жароҳати, шунингдек органлар жароҳати ётади. Касаллик тарқалишида асосан босқичлар аниқланган ва улар гуруҳчаларга бўлинган. 4 босқич ва уларнинг гуруҳчалари фаркланади. Биринчи ва иккинчи босқичлар эрта, учинчи ва тўртинчи босқичлар тарқалган деб қабул қилинган.

70 йилларгача давом этган рентгентерапияга ПХТ қўшила бошланган. ПХТ лимфатугунлар жароҳати ҳажми билан ўтказилиб, натижасига кўра эффективлиги аниқланди. Бу натижа ремиссия, рецидив, яшаш давомийлиги билан то индивидуал терапиягача анализ қилиниб, тавсия берилла бошланди.

60-70 йилларда кенг ривожланган даво талокни лимфатугунлари билан олиб ташлаш бўлган. Ҳозир ХТнинг эффективлик натижаси ошганлиги учун у даво қилинмайди. Касалликнинг диагностик ва даво (ПХТ) усуллари яхшиланди. Унинг натижаси оператив давонинг натижаларидан ўта устунлигини кўрсатди. Ҳозирги кунда лапоротомия ва бошқа жарроҳлик амалиётнинг фақат диагностик аҳамияти сақланиб қолган.

40-йилларда ХЛ беморларининг 5 йил яшаши 5% бўлган. Ҳозир эса 70-90% тўлиқ ремиссия, 20 йил рецидивсиз яшаш 60%ни ташкил этади. Давода хирургик усул ҳозир қўлланилмайди.

Рентген терапия. Локал даволаш учун ишлатилади. Субтотал нур олдин диафрагма устида ўтказилади, кейин 2-4 ҳафталик интервалдан кейин диафрагма ости терапияси ўтказилади. Радикал нур тўлиқ ҳажмда 3 этапда (2-3 ҳафта интервал билан) қилинади. Рентген 1,5-2,0 Гр бир марталик дозада берилади. Ўчоқли суммар доза 40-45 Гр, профилактика учун 30-35 Грни ташкил этади. Рентген локал терапия ҳисобланади. Шунинг учун аваламбор замонавий технология усуллари билан жароҳатланган ўчоқлар аниқлаб олиниши керак. Рентген албатта комплекс усулда қўлланилади, ўзи алоҳида кам ишлатилади.

Химиотерапия. Ҳозирги кунда ХЛда монотерапия қўлланилмайди. У фақат полинатив усулда ишлатилиши мумкин. Терапия одатда турли кўринишдаги ПХТлар билан ўтказилади. Уларнинг эффекти, ремиссияларнинг давомийлиги ҳамда рецидиви кўп мартаба таҳлил қилинган.

Химно-нур комплекс даво. ПХТ давоси тўлиқ ремиссия берсада, рецидивлар беради. Бу эса ПХТ орасида рентгентерапия ўтказиш тавсиясини берди. Бу рентгенотерапия рецидивларни 10-12%га камайтирди. Комплекс терапияда ПХТ ўсма массасини 50-

80% камайтиради, кейин камайган ўсмага, албатта камайтирадиган дозада рентгентерапия ўтказилади.

Ҳозир ҳамма жойда ПХТ ва рентгентерапия ўтказилади. Прогнози яхши турларига терапия ҳажми ва интенсивлиги камрок, прогнози ёмонларига эса аксинча катта дозада ўтказишни талаб этади. Шунинг учун ҳозир комплекс ХТ ва нур асосий даво ҳисобланади. ХЛ учун погнози яхши, ўрта ва ёмон комплекс даво программалари аниқ.

Прогнози яхши гуруҳга энг эффектли дастур бу 2-4 курс ПХТ АБУД схемасида ва бирламчи жароҳатланган зоналарни 2 Гр дан суммаси 36-40 Гр ёки УАРЕС-В ва шунақа ренген терапия ўтказилади.

АБУД: Доксорубицин (адриабластин) 25 мг/м² венага 1 ва 14-кунлари

Блеомицин 10 мг/м² венага 1 ва 14-кунлари

Винбластин 6 мг/м² венага 1 ва 14-кунлари

Дакарбазин 375 мг/м² венага 1 ва 14-кунлари

Цикл 28 кун қайтарилади.

УАРЕС-В: Онковин 1,4 мг/м² венага 8 ва 22 кунлари

Доксорубицин 35 мг/м² венага 1 ва 15 кунлари

Преднизолон 40 мг/м² 1-28 кунлари (ҳар кун)

Этопозид 100 мг/м² 15-20 кунлари, ҳар кун

Циклофосфан 350 мг/м² 1-кун

Блеомицин 10 мг/м² 8 ва 22 кун.

Оралик прогнозли беморлар.

1. IВ ва IIВ босқичлар, хавфи йўқ.

2. I ва II босқичлар, хавфи бор (3-4 лимфоколлекторлари жароҳати, СОЭ 30 мм/с дан кўп, захарланиш белгилари мавжуд. Ҳаммаси бўлмасида, СОЭнинг 50 мм/с гача бўлиши.

3. IA ва IIA Е босқичдаги экстранодал жароҳат.

Энг яхши дастур: 4-6 цикл АБУД ва ренген терапия 30-36 Гр суммасида.

Прогнози ёмон беморлар. Бу гуруҳга ҳамма босқичдаги катта ҳажмдаги ўсмалар мавжуд ХЛлар киради. Бу беморлар давосида учта талаб бўлади: адекват маротабалик доза, дозалар интенсивлиги (катъий интервал билан) ва тўлиқ умумий курс дозаси.

Прогнози ёмон беморлар учун приоритетли даво дастури тавсия этилади: ВЕАСОРР+рентген терапия - бирламчи катта жароҳатларга ёки қолган жароҳатларга берилади.

BEACOPP даво дастури:

Циклофосфан – 650 мг/м² венага 1-кунни

Доксорубицин – 25 мг/м² венага 1-кунни

Этопозид 100 мг/м² венага 1-3 кунлар

Прокарбазин 100 мг/м² ичишга 1-7 кунлар

Преднизолон 40 мг/м² ичишга 1-14 кунлар

Винкристин 1,4 мг/м² венага 8-кунни

Блеомицин 10 мг/м² венага 8-кунни.

Курс 21-кунни такрор бошланиб, 8 цикл ўтказилади. Ундан кейин 36-40 Гр суммар дозада рентгенотерапия ўтказилади.

ХЛ замонавий химиотерапевтлик комплекс давоси 80% эффе́кт бериб, 5 йилдан кўпроқ яшайдиган беморлар 80-90%ни ташкил этади. Бу интенсив даволар ХЛда қўллаш терапияси ўтказилишини талаб этмайди.

Бу комплекс даводан олинган ремиссияни тасдиқлаш учун қон анализи ва рентгендан ташқари, УЗИ, КТ, радионуклид текширишларни ўтказиш лозим. Шунингдек суяк кўмигидаги жароҳатни инкор қилиш учун трепанобиопсия қилинади.

Рецидив давоси. Рецидив 10-40% учрайди. Нур даводан кейин рецидив янги жойларда, ПХТдан кейин эса рецидив жароҳат бўлган жойдан бошланади. Рецидивнинг ярми биринчи йили, 20-25% иккинчи йили, қолганлари 10-15 йилдан кейин бўлади. Рецидивлар яхши даволанган нур давосидан кейин одатда 10-15 йилдан кейин кузатилади. Биринчи эрта рецидивга юқори дозали ПХТ ва СКТси яхши натижа беради. Кейинги рецидивларнинг эса ПХТга резистентлиги ошиб боради. Даво икки этапда олиб борилади. Биринчи этапда 1-2 цикл ПХТ ўтказилади, 30-40% беморларда ремиссия бўлади. Уларга КСФ юбориб, суяк кўмиги олинади. Кейин иккинчи этап давоси олиб борилиб, ауто СКТси қилинади. Иккинчи этапда кўпроқ юқори дозали ВЕАМ ва СВУ схемалари ишлатилади.

ВЕАМ схемаси:

VCNU (кармусти́н) – 300 мг/м² 1-кунни

Этопозид 100-200 мг/м² 2-5 кунлари

Цитозар 200-400 мг/м² 2-5 кунлари

Мелфелан – 140 мг/м² 6-кунни.

СВУ схемаси:

Циклофосфан 1,5 г/м² 1-4 кунлари

Этопозид 100-150 мг/м² ҳар 12 соатда (жами 6 марта) 1-3 кунлар

BCNU (кармустин) – 300 мг/м² 1-кунн.

Бунда ҳам ремиссия 30-40% олинади. Шундай қилиб, тўлик даво дастурини ўтказишдан 60-80% беморларда ремиссия слинади. Иккинчи босқич ўтказилгандан 48 соат ўтгандан кейин СКТ ўтказилади.

ХЛда даводан ҳам асоратлар бўлади. Асоратлар: калконсимон без дисфункцияси, юрак-томир патологияси, пульмонит, жинсий без дисфункцияси, иккиламчи хавфли ўсмалардир.

Ноходжийн лимфомалар

Ноходжийн лимфомалар (НХЛ) - биологик, морфологик, клиник ва даво хиллари билан фаркланадиган хавфли гетероген лимфопрлифератив онкогематологик касалликлардир. Лимфонд йўналишидаги бу ўсма касалликлар хужайра пайдо бўлишдаги тизимнинг маълум бир босқичида етилиш тўхтаган ўсма клони ҳосил бўлиши билан кечади. НХЛларнинг лейкозлардан фарқи – уларнинг ривожланиши бирламчи бор лимфатугун ва тўқималарда бўлиб, кейин суяк кўмигини жароҳатлайди, лейкозларда эса аксинча бўлади. Охириги йиллардаги иммунология фани ютуқлари гемопоэтик илк хужайраларнинг етилиш борасида мембрана ва цитоплазмасида пайдо бўладиган махсус антигенларини, уларнинг моноклонлари ёрдамида ўрганиш учун имкон яратди. Бу эса лимфомаларнинг субстратини ҳам ўрганишга катта шароит туғдирди. Чунки НХЛ хужайралари нормал гемопоэздаги илк хужайралар етилиш босқичларида пайдо бўладиган нормал хужайраларнинг хавфли хусусиятга эга бўлган эгизаклари ҳисобланади. Бу ҳолат ҳамма лимфомаларга фундаментал иммунобиологик текшириш усуллари қўллаб, уларнинг турларини (яъни уларнинг иммунофенотипини) аниқлашга ва давосини ўрганишга қулайлик яратди. Лимфомалар субстратини (ўсманинг биопсиясидан, бемор қонидан, суяк кўмигидан олинган намуналарини) иммуногистохимик, иммунофлюоресцент, оқимли цитометрия усулларида ўрганиб, уларнинг иммунофенотип турлари аниқланади. Замонавий текшириш ўсма хужайраларнинг В- ёки Т/НК қаторга таалуқлигини аниқлаб ва уларнинг қайси етилиш босқичига тегишлилигини кўрсатиб беради, уларнинг турлари аниқланади. 2001 йилда тавсия этилган ЖССТ НХЛ классификациясида айнан шу текширишлар натижалари асос қилиб олинган. НХЛларнинг ҳар бири ўзининг биологик хусусиятига,

морфологик кўринишига, клиник кечишига, давога бўлган жавоби ва прогнозига эга. Олдин бу гуруҳ касалликлар лимфосаркома номи билан юритилган. Илгари фақат морфологик хусусиятига, кўра аниқланадиган НХЛ турлари, ҳозирги кунда иммунофенотипик, ультраструктур, молекуляр-биологик таснифига қараб комплекс текширишларга асосланади. НХЛда касаллик турларига қараб беморларнинг яшаш муддати кескин фарқ қилади. Бу касалликда беморлар ўртача 5 йил яшаш В лимфоцит лимфомаларида 70%ни, Т лимфоцит лимфомаларида 30%ни ташкил этади. Лимфомаларни ўрганишдаги морфологик тасниф гистологик анализ билан қиёсий таҳлил қилиниши керак. Бемордаги касаллик рецидивлиги учун хулоса қилиш қийин бўлса, бирламчи маълумот билан даво бошланади.

Тарқалиши. Тараққий этган мамлакатларда охириги 20 йил ичида касаллик 50% кўпайган. АҚШда эса бу рақам 80%га етади. Ҳар йили аёлларда 3%, эркекларда 4% ошмоқда. НХЛлар этник ва географик характерга эга. Россияда ҳам касалликнинг ўсиши кузатилган. 15-20 ёшлиларда 75 ёшлиларга қараганда 10 марта кам. Фақат лимфобласт лимфома ва Беркитт лимфомаси (БЛ) болаларда кўп учрайди.

Касаллик этиологияси номаълум. Куйидаги факторлар тахмин қилинади:

1. Инфекцион агентлар. Мисол: Эпштейн-Барр вируси (ВЭБ), иммунодефицит вируси, Т хужайрали лимфотроп вирус ва б. ДНК ва РНКли вирусларнинг хавфли ўсмалар чақиришдаги сабаби 20-30% инсон ўсмаларида аниқланган. Мс.: ДНКли гепатит вируси жигар рақини келтириб чиқариши аниқланган.

- Эпштейн-Бар вируси куйидаги хавфли ўсмаларни келтириб чиқаради: лимфома Беркитта, тамоқ-бурун рақи. Баъзи-бир Ходжкин лимфома вариантларига сабаб бўлиши аниқланган.

- Инсон герпес вирусининг саркома Капоши чақириши исботланган.

Кўпчилиги инсон ДНК ва РНКли вируслари ўзининг онкогенлиги йўқлиги билан фарқ қилсада, баъзан онкогенлик хусусиятига эга бўлганлари таъсирида, яъни уларнинг ДНКларида синтез қилинган оқсиллар нормал хужайрани ўзгартириб ўсма хужайрага айлантириши аниқланган.

Бу вируслар таъсирида хужайрада пролиферация сакланиб, апоптоз камаяди. Ўзгариш маълум бир муддатдан кейин хавфли ўсма бошланишига сабаб бўлади.

ЭБВ вирусини таъсиридаги ўзгарилиш организмдаги вирус-Иммунитет тенглиги бузилгандагина бўлади. Зарарланган хужайрага ЭБВ ядросида синтез қилинадиган қатор оксиллар таъсир этади ва генлар транскрипциясига олиб келади. Худди шунингдек вирус мембранаси оксили (LMP-1, LMP-2) ҳам хужайрада трансформация чақиритиш кўрсатилган. Шунингдек лизис чақирадиган вирус ҳам онкогенлик хусусиятига эга.

Инсонларнинг Т-хужайрали лейкоз вируслари. Улар ретровируслар бўлиб, РНК орқали ДНК нусхасини яратиб инсон геномасига киради. Ўтган асрнинг 80-йилларидан кейин Америка ва Япония олимлари томонидан ягона Т-хужайрали лейкоз чақирувчиси (HTLV-I) топилган. Кейинчалик HTLV-II инсон ретровирусини аниқланган. Бу ретровирусларнинг бошқа ретровируслардан фарқи уларда махсус оксиллар синтез қилиниб, Т хужайрали лейкоз бўлишига шароит туғилади. HTLV-II ретровирус споридик тарқалган, лекин Япониянинг баъзи оролларида улар эндемик (0,2-30% гача) учрайди. Ҳозир ер юзининг 15-20 млн. аҳолисида бу ретровирус мавжуд. Касаллик кўпинча 20-30 ёшли аҳолиларда, кўпроқ аёлларда учрайди. Ёш катталашган сари HTLV-II сони ортади. Берилиши: онадан болага, жинсий ва қон орқали ўтади. Баъзи бир лейкозлар шунга ўхшаш бўлади.

Инсондаги Т хужайрали лейкозни 1977 йили япон олими ёзган. Касаллик ўткир бошланади, тезда ривожланади, эрта ўлим (6-9 ойда) ҳам кузатилади. Т хужайрали лейкоз ноходжийн касалликларига ўхшаб (лифатугунлар каталлашиши, суяк кўмигидаги ва периферик қондаги ўзгаришлар, МНСдаги ўзгаришлар, тери жароҳати, гиперкальциемия билан) кечади.

2. Ташқи муҳит таъсири.

3. Иммундефицит ҳолат.

4. Оилавий мойиллик.

5. Бошқа факторлар (дорилар, озиқ-овқат ва б.).

Патогенези. Ҳар бир ноходжийн лимфомаларида ривожланиш икки факторга боғлиқ. Биринчи ўсма лимфоцитлари популяциясининг пайдо бўлиши ва иккинчиси унда кечадиган онкологик жараённинг аномал ривожланишига боғлиқ. Бу икки фактор бир-бирига ўтиб, маълум бир генетик йўналиш бўйича ишлайди. Лимфомалар

кечиши босқичма-босқич ривожланидиган занжирли жараёндан иборат: касалликларни чакирувчи факторлар, бирламчи онкоген жараён, иккиламчи онкоген жараён ва х.

Лимфомалардаги генетик жароҳатнинг умумий таснифи. Лимфомалардаги генетик бузилиш ўзига хос. Касалликларда хужайралар ривожланишида гетероген генетик бузилишлар турли босқичларда рўй беради. Лимфомаларда генетик аномалиялар 80-90%гача етади. Специфик транслокациялар биринчи марта лимфомаларда аниқланган. В хужайрали лимфомаларнинг асосий транслокациялари иммуноглобулин генларида аниқланган. Протоонкогенлар активлашиши Ig генларига ўтиши ҳисобидан бўлади ва уларда аномал оксил продукцияси кузатилади. Т хужайрали лимфомаларда эса онкоген фрагментлари Т хужайрали рецепторларга ўтиши ҳисобига пайдо бўлади.

Юқорида айтилганидек, аномалиялар гетероген, шулар ичидан турларга боғлиқ характерли аномалияларни топса бўлади. Мс.: t(8;14) 90% Беркитт лимфомасида, t(14;18) фолликуляр лимфомаларда, t(11;14) 50-70% мантия зонасидаги лимфомаларда, t(2;5) йирик хужайрали анапластик (50%) лимфомаларда топилади.

Касалликда умумий ностабиллик, яъни кўпгина аномал ўзгаришлар пайдо бўлади. Ҳамма ўсмалардек лимфомаларда ҳам протоонкогенларнинг активлашиши ва ген супрессорларнинг активлиги пасайиши вариантлари бор. Генларнинг инактивациясида албатта аномал ген пайдо бўлиши, яъни ген супрессорлар гени делецияси кузатилади. Бу геннинг ўзгарилиши у синтез қиладиган р53 оксилнинг ўзгарилиши билан кечади. Кўпгина делециялар, мутациялар туфайли супрессор генларнинг жароҳатланиши кузатилади.

Протоонкоген активлашиши кўпроқ хромосома транслокацияси туфайли бўлади. Бунинг оқибатида уларнинг уланган жойларида химер генлар пайдо бўлади. Ундан ташқари нуктали мутациялар ҳам протоонкогенларнинг ўзгарилишига сабаб бўлиши аниқланган.

Умуман олганда В хужайра лимфомалар кўпроқ иммуноглобулин генлари ва Т хужайрали лимфомалар рецептор генлари транслокациялари ҳисобига пайдо бўлиши исботланган. Бу транслокация кўп босқичли ДНК тузилишида ва хужайраларнинг нормал етилишида хатолик бўлишини содир этади.

Одатда иммуноглобулинлар суяк кўмигида В лимфоцит хужайралари ДНКсининг нормал етилишидан ҳосил бўлади. Н, L

занжирининг ҳамма генетик сегментлари катънй тартибда тузилади. Агар тизимда хатолик бўлса хужайра апоптози бўлади. Бу тизим жараёнида кўпгина ферментлар (оксиллар) иштирок этади. Бу тизимнинг ўзгарилиши генларнинг мутацияси оқибатида содир бўлади. Бу ўзгаришларни махсус литик ферментлар билан намуналарга ишлов берилиб, ДНКларни узиб ўрганилади.

Суяк кўмигидан чиққан илк лимфонд хужайралар актив ҳолатга ўтмаса, у апоптоз таъсирида ўлади. Бу илк хужайралар ривожланиш борасида пайдо бўладиган антиген ва Т хелпер таъсирида кўпаяди. Лимфоцитлар илк ривожланишида мономорф хужайралар бўлиб кўпая бошлайди. Кейин герминал ва мантия зоналарида ҳосил бўла бошлайди. Соматик гипермутация ва антиген активацияси учун герминал зоналар лозим. Нормал жараёндаги хужайралар кўпайишида кўпгина мутациялар пайдо бўлади. Герминал марказда хужайралар бўлиниши тез бўлиб, бўлиниш борасида унинг танланиши бўлиб туради. Бўлиниши борасида ўзгарилиш пайдо бўлган хужайралар апоптоз таъсирида йўқотилади, ўзгаришлари бўлмаганлари яна бўлина бошлайди. Шунинг учун герминал марказ - кора (бўлиниш) ва ёруғ (нормал хужайраларнинг танланиши) зоналарга ажратилади. Етилганлари маълум бир антигенга тегишли бўлиб чиқади.

Герминал марказда В хужайра турларининг (IgM – IgG/A хили) пайдо бўлиши антиген билан контактда юзага чиқади. Ген таъсирланиб, шу антигенга хос антитела ишлаб чиқариш ҳолатига ўтади.

Ig локусидаги хромосома транслокацияси. В лимфоцитнинг бошка хужайралардан фарқи етилиш борасида унинг геноми катта соматик ўзгаришларни юзага чиқаради. Шу ўзгаришлар онкоген бузилишининг асосини ташкил этади. Бу ўзгаришлар Ig локусининг хромосома транслокацияси туфайли юзага чиқади. Бу ўзгаришлар соғлом инсонда ҳам кечади, лекин улар апоптоз таъсирида ўлади. Лимфомалар транслокацияси герминал марказда пайдо бўлиб, уларнинг антигенга сезувчанлиги бўлмаслиги билина бошлайди ва ўсмага шароит туғилади. Хромосома транслокацияси ўта илк хужайраларда пайдо бўлади, унинг етилиш хусусияти сакланиб қолади ва етук хужайрагача етилади. Шу туфайли лимфомалар кўпи етилган хужайраларни ташкил этади. Хужайралар етилиши борасида, яъни ДНК синтези занжирида тўсатдан ёки ДНК регионларининг синтези борасида ўзгаришлар ҳам юз беради.

Имуноглобулин турларининг таркибда ҳам транслокациялар содир бўлади. Герминал марказда соматик гипермутация пайтида, айниқса актив зоналарда генларнинг транслокацияси ва мутациялари кузатилади. Бу ҳолатнинг лимфомалар келиб чиқишида аҳамияти катта.

Илк В хужайрали лимфомалар етилиш даражасини баҳолаш. Ўсманнинг пайдо бўлишини ўсма хужайраларининг белгилари ва нормал хужайралар субпопуляцияларини ўрганиб аниқланади. Бу ўрганиш морфологик, цитохимик ва иммунологик текшириш усуллари билан амалга оширилади. Уларда ЎЛЛ, мнелом касаллиги, фолликуляр лимфомалар аниқланади. Бошқа лимфомалар учун бу усуллар етарли эмас. Бир хил морфологияли хужайраларнинг функциялари ҳар хил бўлиши мумкин. Мс.: нормада 2 хил лимфоцит (кичик ва катта) бўлишига қарамасдан уларнинг 20 дан ортиқ функцияли хиллари фарқланади. Ig лар генларини ўрганиш лимфомаларнинг келиб чиқишида катта аҳамиятга эгаллиги кўрсатилади. Улардаги ген ўзгаришлар лимфома ривожланишига қадар бўлиши аниқланди. Шу туфайли лимфомалар пайдо бўлгунча, H ва L занжирлари генларининг клоналлигида намоён бўлади. Агар борди-ю бузилишлар V(D)j – рекомбинациясигача бўлса (яъни Ig занжири йиғилишигача) унда у поликлонал кўринишда бўлади.

Соматик гипермутация ўзгаришлари уч турга бўлинади: фолликуляргача, фолликулярда ва ундан кейин. Бу хилдаги ўзгаришлар лимфомаларнинг турли-туманлигини яратади. В лимфоцит етилиши сигнал оладиган рецептор ва унинг активлашишига боғлиқ. Сигнал ёрдамида цитокинлар ва ўстирувчи факторлар ишга тушади. Хужайра кўпаяди ва етилади. Бу ерда бир неча ферментлар иштирок этади. В лимфоцитнинг асосий кўпайишини ва етилишини (албатта сигнал-рецепторлар орқали) антигенлар ўзгарилиши билан бўладиган контакт таъминлайди. Бу антиген таъсиридаги етилишда аномал хромосомалар пайдо бўлиши лимфомаларни яратади.

Лимфомаларда лимфа тугунларнинг катталиги ҳам эътиборга олинади. Бу айниқса давони танлашда аҳамиятга эга. Биологик фенотипларни ўрганиш ҳам аҳамиятли, лекин бу ҳали тўлиқ ўрганилмаган. Ташхис қўйишда ва даволашда НХЛларнинг кам хавфлилиги ва юқори хавфлилиги ажратилиши аҳамиятлидир.

Клиник кўриниши. НХЛ битта ўсма тугундан бошланиб, кейин лимфоген ва гематоген йўл билан тарқалади. Касаллик биргина ўчоқ лимфатугунлардаги (нодал) жароҳатланиш ёки бошқа орган ва тўқималардаги (экстранодал) жароҳатланиш бўлиши билан кечади. Жароҳатланган ўчоқларнинг жойланишига кўра клиникаси намоён бўлади. Орган ва тўқималар жароҳатланишида фарқлар кузатилади. НХЛнинг бўлиши медиастинал регионда 15-25%, ўпкада 3-6%, талокда 30-40%, жигарда 15-50%, суякда 5-15%, ошқозон-ичакда 10-24%, суяк кўмигида 30-40% қайд этилади. Жароҳат кўпроқ лимфатугунларда (40-50%) учрайди. Айниқса, периферик лимфатугунларда (35-38%) жароҳат кўп кузатилади. Касаллик давомида улар конгломератга айланиб, катта ҳажмгача етади. Уларда яра ва йиринглашиш кам. Бўйин ва кўкракдаги лимфатугунлар катталашиб, нафас олиш ва ютинишга ҳалақит беради.

Лимфатугунларнинг катталаниши қон ва лимфа оқишига ҳалақит бериб, қон тўпланишига (портал гипертензия) ва суяккликлар тўпланишига сабаб бўлади. Худди шунингдек механик сариклик пайдо бўлиши, сийдик чиқишига тўсқинлик қилиши мумкин. Бурун-тамоқ бўшлиғидаги НХЛ атроф тўқималарга ўсиб патологик белгилар беради. Нафас олиш, кўриш, эшитиш бузилади. Терида жароҳат тугун бўлиб бошланади, тугунлар кўпаяди, терининг ўзида ўзгариш бўлмайди, баъзан кўкаради.

МНС ҳам гематоген жароҳатланади. Баъзан унда биргина мия функцияси жароҳати клиник белгилари бўлиши мумкин. Мия лардасининг жароҳатланишида менингиал белгилар бўлади.

Ошқозон-ичак тизимида НХЛнинг жойланишига қараб ўзига хос клиник белгилар бўлади. Бу ҳолатда қон кетиш, ичак ўтмаслиги ҳолати, перфорация ва перитонитлар бўлиши мумкин. Диагноз рентгенологик ва эндоскопик текширишда қўйилади. НХЛда интоксикация СЛга ва лифогрануломатозга қараганда камроқ.

Метастаз бирламчи ўчоқ жойлашишига боғлиқ. Метастаз олдин бир хил орган ва тўқималарда бўлади. Илк бор лимфатугун, тери ва суяк кўмигига тарқалади. Ошқозон-ичакга ҳам тарқалиши кўпроқ. Кўкрак қафаси лимфатугунларининг жароҳатида гематоген йўл билан ўпка, МНС, буйрак усти беzi, суяк кўмиги кўп жароҳатланади. НХЛдаги касаллик белгиларининг тарқалиш босқичларини Апп-Ахвог клиник классификацияси асосида баҳоланади.

Апп-Ахбор клиник классификацияси.

I босқич- битта лимфатугун ёки битта экстранодал орган ёки тўқима (IE).

II босқич – 2-3 лимфатугун ёки I экстра лимфаорган тўқима ва бошка лимфа тўқима жароҳати билан. Бу диафрагманинг бир томонида бўлади. Жароҳат микдори II₃, II₄ ва х.қайд этилади.

III босқич – диафрагманинг икки тарафида жароҳат қайд этилади. Экстралимфа орган ва тўқима жароҳати билан (ШЕ), талок жароҳати билан (ШГ), иккаласи ҳам жароҳатланган (ШЕТ).

IV босқич – дессиминацияли (кўп фокусли) бир ёки бир неча экстранодал органлар ва тўқималар.

Ҳар бир босқич интоксикация бор йўқлигига кўра А (йўқ) ва Б (бор) босқичларга бўлинади. Интоксикацияни аниқлаш:

- 1) Врачга мурожаат қилгунча охириги 6 ойда 10 кг вазн йўқотиш.
- 2) Сабабсиз температура (38°C гача).
- 3) Кечки профуз терлаш.

Уларнинг бирини аниқлаш ҳам Б босқичини беради.

Жигар – унинг катталашини ёки ишқорли фосфатазанинг ошиши, яъни жигарда жароҳатнинг топилиши;

Талок – пальпация ва УЗИ кўриш билан катталашини топилса;

Ўпка – аускультация ёки рентген билан кўкса орти лимфоаденопатияси, плеврит аниқланса IV босқичга киради.

Экстранодал лимфомаларнинг морфологик тизими турли-туман бўлиши мумкин. Лимфомаларнинг тури ва жойлашини унинг прогнозини ҳам аниқлайди.

Охириги йилларда НХЛнинг экстранодал турлари кўпайинши сезилмоқда. Бу кўринишдаги бирламчи НХЛларда жароҳат ўчоғи лимфатугунларда эмас, экстранодал орган ва тўқималарда топилади, кейинчалик регионал лимфатугунларга тарқалади (Мс.: мияда, кўзда ва х.). Бу турдаги лимфомалар турли хил вариантлардан иборат.

Диагностика. Асосан цитоморфологик текширишларга қараб диагноз қўйилади. Ҳозирги кунда аниқ диагноз гистологик текшириш билан иммунофенотипни билишга йўналтирилган. Энг аниғи натив препаратларда баҳо беришдир. Кўп ҳолда лимфа тугунлар биопсияси қилинади. Бунда албатта бирламчи лимфатугун олиниши керак. Иммунофенотип В ёки Т лимфоцит эканлигини, ҳамда лимфомадаги ўзгаришларнинг нормадан фарқини кўрсатади. В хужайрани моноклоналларнинг Ig_κ ва Ig_λ ларга таллуқли эканлиги

аникланади. Ундан ташқари В ва Т хелперлар СДсини (мембрана ва цитоплазма антигенларини) текшириб билинади. Турларга хос иммунофенотилларни қуйидаги лимфома турларида келтирилади.

НХЛ диагностикаси албатта объектив ва физикал текширишдан бошланади. Кейин рентген, УЗИ, фибрларингоскопия, эндоскопия билан локал жойлашган жароҳатлар аникланади. Радионзотоп текшириш суяк ва органлар жароҳатини тўлдиради. Баъзи ҳолларда люмбал пункция ёрдам беради. Шубҳа туғилса КТ, МРТ билан текшириб кўрилади. Охириги пайтда позитрон-эмиссион томография (ПЭТ) ишлатилмоқда, у биргина жароҳат ҳажминини эмас, ҳатто касаллик қолдиғини ҳам аниқлашга ёрдам беради.

Лозим бўлса лапаротомия қилиб диагноз аниқлаштирилади.

Прогноз. Прогнознинг ёмон белгилари:

1. 60 ёшдан катталар
2. ЛДГ нормадан 2 марта ва ундан ошса
3. Бемор умумий аҳволи ECOG бўйича 2-4 даражадаги касалликнинг III-IV босқичи, биттадан ортик экстранодал ўчоқ топилса

4. Суяк кўмиги жароҳати.

Шулардан 4 гуруҳ хавфли гуруҳ ажратилади:

1. Паст хавфли – юқоридагилар йўқ ёки биттаси мавжуд.
2. Ўрта-паст – 2 белгининг бўлиши
3. Юқори-ўрта – 3 та белгининг бўлиши
4. Юқори - ҳаммаси бўлиши (4 таси).

Буни эътиборга олинса, даволашдан олинадиган натижа яхшиланади. 5 йил яшаш паст хавфлида 72% бўлса, ўртада 45% ва юқорида 22%ни ташкил этади.

Давони танлашда лимфомаларнинг ривожланиш даражаси эътиборга олинади. Киль классификациясига кўра (1992 й.) НХЛларда касалликларнинг уч хавфли кечиш даражалари фарқланади.

Енгил хавфли лимфомалар. Касаллик секин ривожланади, бемор кўп яшайди, химиотерапияга сезгир эмас.

1. Кичик лимфоцитлардан ташкил топган В- ва Т- хужайрали сурункали лимфолейкозлар/лимфомалар.

2. В- ва Т- хужайрали пролифоцитар лейкоз.

3. Лимфолазмоцитар лимфома.

4. Талоқ маргинал зона лимфомаси.

5. Соч хужайрали лейкоз.

6. Плазма хужайрали лимфома/плазмоцитома.

Оралиқ хавфли лимфомалар.

1. Фолликуляр лимфома.

2. Мантия зонаси хужайралари лимфомаси.

Юқори хавфли лимфомалар. Касалликлар тез ривожланади, бемор умри киска, химиотерапияга сезгир.

1. В йирик хужайрали диффуз лимфома.

2. В йирик хужайрали меднастинал диффуз лимфома.

3. В- ва Т- лимфобласт лейкоз/лимфома.

4. Беркитт лимфомаси/лейкози.

5. Т йирик хужайрали анапластик лимфома.

Даво касаллик морфологияси, жойи, даражаси, тарқалиши, прогностик белгиларига кўра берилади. Даво натижаси клонал хужайралар йўқолиши борасида баҳоланади. ХТ кўпроқ рентгентерапия билан бирга олиб борилади. Лимфотугун ва талоқ олиниши камроқ. Асосий даво ХТ ҳисобланади. Юқори агрессив касалликнинг даво натижаси ХТнинг интенсив ўтказилишига боғлиқ. Паст агрессивлик билан кечадиган НХЛда ХТ таъсири паст. ХТ кичик цикллар ва аниқ интерваллар билан ўтказилади. Цикл тўлиқ ремиссия берса, кейин консолидация (2-3 цикл) ўтказилади. Агар 2 циклда натижа бўлмаса цикл бошқа ХТ курсига алмаштирилади.

Давонинг умумий принциплари. НХЛда ҳамма ўсмага қарши даволар (хирургик, нур, ХТ, иммунотерапия ва уларнинг комплекси) қўлланилади. Давони танлаш унинг босқичига (I ва II) ёки (III ва IV), морфоиммун вариантига, бирламчи ёки унинг тарқалишига, прогностик белгиларига боғлиқ.

Энг мухими НХЛ давосида эффективлик таъсирини тўғри баҳолашдир. Буни ҳал этишда энг қийини лимфатугунлар ҳажмини аниқлашдир. Бу хатолик бир хил эффектдаги давонинг турли ремиссия беришига олиб келади.

Ҳозир лимфатугунлар ва унинг конгломерат ҳажми, уларнинг энг катта кўндаланг диаметридан келиб чиқиб аниқланади.

НХЛ терапияси эффективлигининг стандарт критериялари:

1. Тўлиқ ремиссия

2. Тўлиқ ремиссия тасдиқланмаган

3. Қисман ремиссия

4. Стабилизация

5. Рецидив

6. Хуруж

Тўлиқ ремиссия:

1. Касаллик кўриниши йўқ (клиник ва текширишга кўра)
2. Касалликда учрайдиган белгилар йўқлиги, ЛДГ нормаллашиши
3. Лимфа тугун ва конгломератларнинг нормагача қисқариши (бошида 1,5 см дан кўп бўлса, унинг 1 ёки 1,5 см гача кичиклашиши ва ҳ.)
4. Катталашган ҳамма органларнинг кичиклашиши
5. Суяк кўмиги морфологик кўринишининг нормаллашиши (бирламчи жойдан олинган биоптатдаги ёки аспиратдаги текшириш натижасининг нормаллашиши).

Тўлиқ ремиссия тасдиқланмаган:

1. Касаллик белгилари йўқ (клиник ва объектив текширишда)
2. Лимфа тугунлар 75% дан кўпроқ камайиши
3. Конгломерат 75% ҳажмига камайиши
4. Суяк кўмиги маълумоти ноаниқлиги.

Қисман ремиссия:

1. Лимфа тугунлар ва конгломератлар умумий ҳажмининг 50%га камайиши
2. Қолган лимфа тугунлар, талок ва жигарнинг катталашмагани
3. Касалликнинг янги белгилари пайдо бўлмаслиги.
4. Жигарнинг кириш қисмидаги ва талокдаги лимфатугунларнинг 50%гача камайиши.

Терапия эффективлигини билишнинг замонавий критерияси моноклонал ўсманинг клонларини ПЦР билан аниқлашдир. Бу усул бутун дунёда қўлланилмоқда.

Хирургик йўл- кам ўтказилади, фақат бирламчи, алохида жойлашган, ошқозон-ичак тизимидаги лимфатугунлар олинади.

Нур. Алохида қўлланиши камрок, асосан комплексда (химйонур терапия) қўлланилади. Нуртерапия I-II босқичда комплексда, III-IVда консолидация учун.

НХЛнинг асосий давоси ХТ хисобланади. НХЛга қарши моно ХТ, ПХТ, моноклонал антитела, альфа-интерферон, шишга қарши вакцина қилинади, ауто ва аллоген трансплантация ўтказилади. Лимфа тугун бир жойда бўлса яхшиси моно ХТ ва преднизолон қилинади. Преднизолон – қисқа, 7-14 кун давомида ўтказилади. Монохимиотерапия лейкоеран ва циклофосфанда ўтказилгани маъқул.

Лейкеран 6 мг/м^2 (10 мг.гача) – умумий доза 400-500 мг.гача (20 мг биринчи ҳафтада, 15 мг иккинчи ҳафтада ва кейин стандарт даво: 16 мг/м^2 дан (25-30 мг) ойда беш кун.

Циклофосфан 200 мг ҳар кун, 400 мг кунора ёки 1000-1200 мг ҳафтада бир маҳал қилинади. Умумий доза – 6-8 гр. Курс 4-6 ой ўтказилади. Лозим бўлса преднизолон 5-7 кун ёки ойда 2 маҳал тавсия этилади. Агар лимфа тугун катта ва салбий таъсир кўрсатса LVPP ва COP қилиниши яхши натижа беради.

Касаллик секин ривожланганда ПХТ узоқ ремиссия беради. Яхшиси СНОР, охириги йиллар МСР (митоксантрон 14 мг/м^2 биринчи кун, лейкеран 6 мг/м^2 1-10 кунлари, преднизолон – 25 мг/м^2 1-10 кунлари) бериледи. Кам агрессив кечганда MAP, OPEN, MVLP (боб охирида даво тизими тўлиқ келтирилади) тавсия этилади. Альфа-интерферон ҳафтага 3 маҳал 3 млн. ед. қилинади.

Флюдарабин (пурин препарати) бирламчи даводан кейинги рецидивда яхши натижа беради: Ф – 25 мг/м^2 3 кун, М – 10 мг/м^2 биринчи кун, Р – 5 кун.

Моноклонал даво: 80% НХЛда CD20 антигени бўлади, шунда Маптер бериледи. Доза 375 мг/м^2 ҳафтага бир маҳал венага 4 соат давомида юбориледи. Жами 4 марта. Маптер+ПХТ 100% ремиссия беради. 20 ойгача тўлиқ ремиссия - 63%, қисман 37% бўлади.

ПХТнинг асосий талаби: қисқа ҳар хил интенсивликда ва давомийликда, фақат қатъий интервал билан ўтказилишидир. Даво тўлиқ ремиссиягача ёки циклдан циклгача ўсма ҳужайраларининг камайиши борасида олиб бориледи. Агар 2 цикл ёрдам бермаса бошқа циклга алмаштирилиши керак. Тўлиқ ремиссия олингандан кейин 2-3 цикл консолидация ўтказилади.

Адьювант биотерапия (Мабтер, ИФН-альфа) тўлиқ ремиссиядан кейин рецидивни камайтириш ва умумий ҳамда рецидивсиз яшашни қўпайтириш учун фолликуляр НХЛда ишлаб чиқилган.

I ва II босқичдаги даво. I ва II босқичларни даволашда олинган натижалар таҳлили фақат комплекс – химио-нур давоси юқори эффективлигини, ремиссия рецидивсиз бўлиши юқорилигини исботлади. Дорилар компоненти интенсивлиги ва ХТ режими босқичга ва морфонимун вариантга боғлиқ. Комплекс даво донмо ПХТдан бошланиши керак (ремиссия 70%); кейин нур бошланади. Нур асосий даво комплексига киради. Шу сабабли нур даво ПХТдан кейин ёки цикллар ўртасида ўтказилиши керак. Босқичга қараб ўтказиладиган цикллар аниқланган. Рентген –нур одатда

гамма-терапия режимида кунига 2 Грдан жами 32-36 Гр гача берилади. Нур терапия лимфатугунларга қилинади. Рецидивлар 18-30%гача кузатилади. Бирламчи жароҳат диафрагма пастаида ва унинг размери 5 смдан ошса рецидив 40%гача бўлади. Агар 3 зонада бўлса, бир зонага нисбатан рецидив 4 марта кўпаяди.

III ва IV босқич давоси. НХЛдаги III босқич комплекс давосида нурга караганда химиотерапия натижаси яхшироқ бўлган. IV босқичда нур давосининг эффекти кам, у поллиатив характерга эга. Шу туфайли III ва IV босқичнинг асосий давоси ПХТдир. Унинг интенсивлиги хавфли ўсма характерига ва клиник кўринишига боғлиқ. НХЛни даволашдан мақсад тўлиқ ремиссия олишдир. Чунки қисман ремиссияда 5 йил яшаш тўлиқ ремиссиядан 3 марта кам.

Юқори агрессив фолликуляр НХЛ да (маргинал зонада пайдо бўлган) биринчи қатор ПХТ ремиссия бермаса, иккинчи қатордан (цитозар, этапозид) кўшилади. Кўпроқ СНОР (Ц+докси+винкристин+Р) яхши натижа беради. Катта дозали давонинг цикл ораси қисқа (10-14 кун) бўлади. Бунда доксирубицин 70-80 мг/м², циклофосфан - 4000 мг/м² қилинади. Цитопенияларда даво КСФ билан олиб борилса, ижобий бўлади. Олинган даволарни ўрганилганда катта дозалар нисбатан яхши ижобий натижа бериши аниқланган. ПХТ бошланишининг биринчиси СОРда, иккинчиси СНОРда тавсия этилади. Лозим бўлганда янада интенсив ва катта дозали даво ўтказилади. Айнан прогностик белгиларига кўра М-ВАСОД (МТХ, лейковорин, блеомицин, адреомицин, Ц, онковин, дексаметазон), МАСОР-В (доксорубицин, винкристин, блеомицин, МТХ, фолат) ўтказилади.

Катта дозадан асоратлар (мукозит, пульмонит ва б.) кўпроқ кузатилади.

Касаллик давоси биринчи қатор ПХТдан бошланади. Кейинчалик бошқа қаторларга ўтилади. Одатда рецидив қанча кўп бўлса, ПХТ дозаси шунчалик катта миқдорда қилишни талаб этади. Агар ПХТ сезгирлиги камайса, бошқа ПХТ билан (Мс.: BCNU, тотал рентген ва б.) ГЎХ трансплантацияси тавсия этилади.

Яқин йилларгача дунёда юқори хавфли ва агрессив кечадиган лимфомаларда (Мс.: В йирик хужайрали диффуз лимфома ёки Беркитт лимфомаси) биринчи қатордаги “олтин” стандарт даво СНОР ва унга ўхшаш (СНОЕР-14, СНОЕР-21) ПХТлар 6 курсда ўтказилиб, жароҳатланган зонага рентгенотерапия берилган.

Иккинчи қатор ПХТ DNAP ва ESHAP ҳисобланган. Учинчи қатор Деха-ВЕАМ бўлган.

Ҳозирги кунда агрессив кечадиган лимфомаларга янги даволаш дастурлари қўлланилмоқда ва юқори натижалар олинмоқда. Буларга NHL-BFM-90 (тўлиқ ремиссия 80%, рецидивсиз яшаш 52%) ва Hyper-CVAD-HD-Mtx-HD-Fra-C (тўлиқ ремиссия 81%, рецидивсиз яшаш 50%) кирадн (юқорида келтирилган ПХТлар қўлланилиш тартиби куйидаги жадвалда келтирилади).

Лимфомаларга интенсив ПХТ ўтказиш борасида пайдо бўладиган асоратларнинг профилактикаси учун (ўткир лейкозларда ўтказиладигандек) йўлдош терапия (ичак селектив деконтаминацияси, фертил ёшдаги аёлларга овариопротекция, гипергидротация, гиперурекемиянинг олдини олиш, гемокомпонентларни қўллаш) ўтказилади. Мнелотоксик агранулоцитозда антимикроб профилактикаси ва давоси (цитостатик касаллик ва лейкозларда қўлланиладиган антибиотикотерапия юқорида ёзилган) қилинади. Шунингдек ПХТ давомийлигида лозимлигига қараб парентерал озиклантириш (глюкоза, ёғли эмульсиялар, аминокислоталар эритмалари) тавсия этилади. ПХТ ўтказилишида марказий венага катетер қўйилиши талаб этилади. Цитостатиклардан бўладиган кўнгил айнаш ва қушишларнинг олдини олиш учун антиэметинлар (юқорида ёзилган) қўлланилади. Беморлардаги чуқур цитопенияларда КСФлар (нейпоген, лейкомакс ва б.) қўлланилади.

Илк В ва Т хужайра лимфомалари

Лимфобласт лимфома : 80% Т хужайрали, 20% В хужайралини ташкил этади. ЎЛЛда эса 75% В хужайрали бўлади, 15% Т хужайрали ва 10% мнелоид маркерли бўлади.

Бу лимфома медалинал регионда массив ўсмалар бериб, кейин суяк кўмигига тарқалиши билан фарқланади. Лимфомаларнинг 1,7%ини ташкил этади. Лимфобласт лимфома ва ЎЛЛ ҳозирги кунда морфоиммун текширишдагина фарқланади. Лекин уларнинг давоси ва унинг натижаси деярли бир хил. Кўпгина беморларда III ва IV босқичларда диагноз қўйилади. Касаллик прогрессив ривожланади. Ўсма медалинал регионда бўлганлиги учун клиник белгилар кўкракдаги органларнинг сиқилиш белгилари кўринишида пайдо бўлиши билан бошланади. Катта веналарни ва перикардни босади, суяқликлар йиғилади. Нафас олишга ҳалақит беради. Лимфоаденопатия МНС функцияси бузилишини юзага

чикаради. Суяк кўмигига метастаз бериб, шунга нисбатан клиник ўзгариш беради. Даво ЎЛЛда кўлланиладиган программалардагидек олиб борилди. Охириги йиллар СНОР+Л-аспарагиназа индукцияси, кейин кўллаб турувчи даво ўтказилди. МНС профилактикаси 95% ремиссия беришини кўрсатди. Касалликдаги терапиянинг асосий талаби, тўлиқ индукцияни, консолидация ва узок кўллаб турувчи терапияни ўтказиб, нейропрофилактикани амалга оширишдир. Рентген терапияда медиастинал зонага 20Гр берилди.

Куйида лимфома турларида диагноз кўйишда эътиборга олиннадиган иммунофенотиплар келтирилади.

Илк В хужайрали лимфобласт лимфома иммунофенотиби: TdT⁻, HLA-DR⁺, CD10^{-/+}, CD19⁻, CD20⁻, CD22^{-/+}, CD79a⁺, PAX 5⁻, slg⁻, cyto-plasmic μ -chain^{-/+}, BCL-2⁻, BCL-6^{-/+}.

Илк Т хужайрали лимфобласт лимфома иммунофенотиби: NdN⁻, CD10^{-/+}, CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD43.

Эслатма: ⁻ 90%дан ортиқ топилади; ^{+/-} 50-90% топилади; ^{-/+} 10-50% топилади; ⁻ 10%дан кам топилади; slg юзадаги (мембранадаги) иммуноглобулин; cIg цитоплазмадаги иммуноглобулин.

Етилган хужайрали НХЛлар

Бу лимфомалардаги ўсма хужайралар етилган В- ва Т-хужайралардан ташкил топади ва антигенлари эса периферик иммун тизим фенотипини кўрсатади. Бунга В хужайрали: лимфоцитар, фолликуляр (I ва II тип), маргинал зонали (талок, нодал, MALT) лимфомалари киради. Т-хужайралиларда эса грибовид микоз, ангиоиммунобласт, анапластик катта хужайрали лимфомалар киради.

В хужайрали лимфомалар 30-40%ни ташкил этади. Энг кўпи В йирик хужайрали лимфомадир. Касаллик гетероген. Бунинг сабаби хужайраларнинг каерда пайдо бўлганлигига ҳам (герминал марказ, постгерминал марказ ва х.) боғлиқ. Бу лимфоманинг патогенезида ўзгарилган генларнинг ахамияти бор. Бу ўзгаришлар натижасида хужайралар етилиши камайиб, пролиферацияси ошади, натижада клонал хужайралар кўпаяди. Бу ўзгаришлар плазматик хужайралар пайдо бўлишига ҳам таъсир этади. Натижада унинг кўпайиши содир бўлади. Бу лимфома бутун дунёда кўпаймоқда. 60 ёшдан юкорида кўп учрайди. 30 ёшдан кичикларда кам. Эрак ва аёлларда 1:1,7 нисбатда учрайди. Лимфатугун бир ёки бир нечтаси катталашишидан бошланади (бўйин, чов, қўлтик остида кўпроқ).

Лимфатугунлар оғриксиз, юмшок. Лимфатугунларнинг катталашиши ва кўпайиши врачга мурожаат қилишга мажбур этади. Талок кейинчалик катталашишни бошлайди. Касаллик лимфатугундан бошлансада, лекин унинг тарқалиши гематоген бўлади.

Лимфоцитар лимфома. Бу СЛЛга ўхшаш, фарқи суяк кўмигида жароҳат бўлмайди. Ўсма асосан етилган В хужайрадан иборат бўлиб, лимфатугунда диффуз ўсади. 50 ёшдан юқорида кўп. Эркак:аёлларда 2:1 нисбатда учрайди. Касаллик шикоятсиз ва клиник белгиларсиз бошланади. Лимфа тугунлар катталашиши борасида қувватсизлик, лимфоаденопатия, спленомегалия кузатилади. Интоксикация камроқ, кейинчалик аутоиммун ўзгариш клиникаси пайдо бўлади. Касалликда ўзига хос антиген ўзгаришлари ва цитогенетик аномалиялар пайдо бўлади. Касаллик кейинчалик суяк кўмигига ҳам (нодуляр, диффуз) тарқалади. Касалликда иммун ўзгаришлар, инфекция асоратлар пайдо бўлади. Касалликдаги даво СЛЛга ўхшаш. Пурин антиметаболитлари (флударабин, кладаринбин, пентостатин) эффекти яхши. Аутоиммун ҳолатда, тромбоцитопенияда – гормон, инфекцияда антибиотиклар берилади. Касалликда лимфоплазмацитоид лимфома тури ҳам фарқланади. Унда В лимфоцитларнинг терминал етилишидан кейинги плазматик хужайрага ўтиш босқичида бўлади. Шу туфайли у босқичда етилиш пасайиб, пролиферация кучайиши лимфоплазматик хужайралар кўпайишига олиб келади.

Лимфоцитар лимфома иммунофенотипи: CD5⁺, CD19⁺, CD20^{-/+}, CD22^{-/+}, CD23⁺, CD43⁺, CD79a⁺, CD10⁻, IgM⁺, IgD^{+/-}, cyclin CD1⁻, BCL-2⁺.

Фолликуляр лимфома. Лимфатугунларнинг фолликуляр марказидан чиққан. Эркак ва аёлларда 1:1,7 нисбатда учрайди. Кичик ва йирик ёки аралаш хужайралардан ташкил топади. Ундан ташқари ўсма хужайралари реактив центроцитлар ва центробластлардан иборат. Ўсма инфилтрати нодуляр кўринишда бўлади. Энг кўпи В йирик хужайрали лимфомадир. Касаллик бир ёки бирнечта лимфатугун катталашишидан бошланади (кўпрок бўйин, чов, қўлтиқ ости). Фолликулалар ораси ҳар хил катталиқда бўлиб, кўпинча қисқа оралик кўп қайд этилади. Баъзан зич коллагенлар учрайди. Вакт ўтиши билан фолликула ораси қисқаради, бирлашади, бир хил кўринишга эга бўлади. Охиргисини

диффуз ўсиш тури дейилади ва бу эса хавфли прогноз ҳисобланади. Ўсма фолликулалари 75% дан кўп бўлса фолликуляр лимфома, 25-75% фолликуляр ва диффуз, 25%дан кам бўлса диффуз дейилади.

а. Тери центрофолликуляр лимфомаси. Кеч диагноз қўйилади. Бирламчи аниқлаш: IV босқичда – 65%. III чида 19%, II чида 10% ва I босқичда 6% ташкил этади. Прогноз яхши. 70% беморлар 5 йил, 15% беморлар 10 йил яшайди. Беморларнинг яшаш давомийлиги хавфли факторлар бор-йўқлиги борлигига боғлиқлиги исботланган. Катталашган лимфатугунлар олиниб, диагноз тасдиқланади.

Фолликуляр лимфома диагностикасида ўсма инфилтратлари ва хужайра таркиби эътиборга олинади ва қуйидаги турлари фарқланади:

1. Асосан кичик лимфоцитлардан иборат, I-цитологик тури;
2. Аралаш – кичик ва йирик хужайралардан иборат, II – цитологик тури;
3. Йирик хужайралардан иборат, III –цитологик тури.

Бу бўлинишда центробластлар сони эътиборга олинади. I-типта – 5 тагача, II типда 5-15, III типда 15 тадан ошқ.

ФЛда баъзан фиброзлар бўлади. Агар хужайралар хили ҳар хил бўлса диффуз ўсиш ҳам кузатилади. Диффуз ўсиш кўпроқ кичик лимфоцитлар билан центроцитлар аралашмасидан иборат бўлади. Диффуз ўсма хавфли прогноз белгиси ҳисобланади. ФЛ ўзига хос иммунофенотипга эга. ФЛда $t(11;18)$ 80-90% учрайди. Бу транслокация BCL-2 гени экспрессияси билан кечади. BCL-2 гени апоптозга таъсир этади. Касалликда BCL-2нинг ошиши билан апоптоз камайса, ўзгарилган В хужайранинг кўпайиши содир бўлади. Демак, BCL-2 ошиши, клон хужайраларнинг тўпланишига (лимфома келиб чиқишига) сабаб бўлади. Клон эрта илк хужайраларда пайдо бўлади, лекин унинг етилиши сақланади. Клиникасида тарқалган лимфоаденопатия, спленомегалия топилади. Ўзига хос СД ва иммуноглобулинлар топилади. Прогнози: I-босқичда кичик хужайралар бўлади, кечиши энгил; II-босқичда аралаш (кичик ва йирик) хужайралар топилади, кечиши ўрта; III-босқичда катта хужайралар кўпроқ, кечиши ёмон. Касалликнинг прогнози лимфатугуннинг катталигига боғлиқ, агар катта бўлса, унинг прогнози ёмон бўлади.

ФЛ лимфа тугун биопсияси билан аниқланади. Касаллик бошланишида одатда кичик лимфоцитлар кўп бўлади. Лимфоцит

диаметри катталашини ҳам мумкин. Текширишга кўра юкорида кўрсатилгандек, кичик хужайрали, аралаш ва йирик хужайрали фолликуляр лимфомалар фаркланади. Касаллик ўзига хос мембрана ва цитоплазматик антигенларга эга. Шунингдек цитогенетик аномалиялар ҳам эътиборга олинади. Бу ўзгаришлар ўсманнинг прогнозини ҳам аниқлайди. Касалликнинг характерли томони, бошқа лимфомалардан фарқли ўларок, уларда ХТни интенсивлаштириш даво эффеќтини оширмайдн. ФЛ давосида нур, моноХТ, ПХТ, иммунотерапия (ИФН-альфа, МКА) қўлланилади. Оптимал даво ҳали танланмаган. Монотерапияда хлорамбуцил (лейкеран), циклофосфан қўлланилади. Катта ҳажмдаги ўсмаларда ПХТ тавсия этилади (LVPP, COP, CVP ва б.). Ўтказилган монотерапия ва ПХТ Мабтера билан биргаликдаги давоси стандарт ҳисобланади:

1. R-COP (R-ритуксимаб) COPга қараганда эффеќтли. Ҳамма ёшда ижобий таъсир қилади.

2. R-COP CHOPга қараганда ижобийлиги бор.

Рецидивли ва резистентли турларига ауто- ва аллоген СКТси ҳам тавсия қилинади. Фолликуляр лимфома иммунофенотици: CD5⁻, CD10^{+/-}, CD19⁺, CD20⁺, CD21⁺, CD22⁺, CD23^{+/-}, CD24⁺, CD103⁻, FMC-7⁺, CD38⁺, slg (IgM^{+/-}).

Маргинал зона лимфомаси. Лимфоид фолликуланинг ташқи мантя қисми маргинал зона дейилади. Бу зона талоқда яхши ривожланган. Бу зонадаги хужайра кенг цитоплазмадан иборат. Шунинг учун хужайралар зич жойлашмагандай кўринади. Бунга ўхшаш лимфомалар хужайралари ҳар хил. Лимфома моноцитонд хужайрали, ўрта катталиќда, ядроси думалоқ ва овал, цитоплазмаси кенг ва аниқ чегарали бўлади. Маргинал зона хужайралари дифференциаллашиб, моноцитонд В хужайрали ва плазматик хужайралардан ташкил топади, кўпинча экстранодал жойлашади. Бу лимфомани MALT – типли шиллиқ қават лимфомаси дейилади. Ўсма таркибида ҳар хил нисбатда кичик лимфоцитлар, центрацитондлар ва плазмоцитлар бўлади. Ўсмаларда реактив центрацитондлар бўлади. Шу туфайли MALTни ошқозон-ичак, ўпка ва тупук безлари ёлгон ўсмалари ёки ёлгон лимфоматозлардан фарқлаш қийин. Маргинал зона лимфомаларида ўзига хос иммуногенотип ва хужайра морфологияларига эга. Бирнеча вариантлари фарқланади:

1. Нодал ёки моноцитонд В ҳужайрали лимфома.

2. Талок маргинал лимфомаси.

3. Экстранодал лимфома (MALT). Ҳамма вариантларнинг ўзига хос антигенлик ва цитогенетик ўзгаришлари мавжуд.

Бу кўп сонли маргинал зонаси ҳужайраларидан чиққан лимфомалар вариабил регионнинг мутацияси ҳисобига бўлади. Учта ўзига хос кўриниши бор: тўқима тропизми кўп, антиген стимуляциясига боғлиқ ва прогнози яхши. Маргинал зоналар: талокда қизил ва оқ пульпа оралигида, чарв лимфатугунларидаги синус чеккасида, субкапсуляр қават ва шиллик қаватларда жойлашган. Маргинал зона В ҳужайраларининг белгиси мембранасида кўпроқ IgM, камроқ IgA ва IgG экспрессияси топилади. Улар IgD нинг камлиги билан фаркланади.

Булар ичида MALT лимфомалар НХЛда 7,6%ни, нодал тури 1,8%ни ва талок маргинал лимфомаси 0,8%ни ташкил этади. MALT лимфомаларда антибиотикотерапия, хирургик даво, ПХТ ва рентгенотерапия комплекси қўлланилади.

Нодал маргинал лимфома монокимнотерапия, ҳамда ПХТ, шунингдек ПХТ флудар комплексида даволанади. Талок турида одатда спленэктомия қилинади.

Маргинал зона лимфомаси иммунофенотипи: CD5⁻, CD10⁻, CD11c^{+/+}, CD20⁺, CD23⁺, CD43^{+/+}, CD79a⁺, IgM (IgA ёки IgG), BCL-2⁺

Агрессив ва юкори агрессив В ҳужайрали НХЛлари. Бу гуруҳ беморларда касаллик прогнози ёмон, тез ўсади, эрта хуруж беради ва дориларга резистентли бўлади. Мс.: йирик В ҳужайрали НХЛнинг 10-20%ида кўп дориларга резистент генларнинг экспрессияси топилади, уларнинг рецидиви эса 50-70%га етади.

а. Диффуз В-йирик ҳужайрали лимфома. Бу катталарда юкори хавfli гуруҳга киради, агрессив кечади. Ўсма ҳар хил морфологик, клиник кўринишда бўлиб, давога резистент бўлади. Бу бирламчи ҳам, бошқа лимфомалар трансформациясида ҳам бўлиши мумкин. Касалликнинг катталарда НХЛларнинг 30-40%ини ташкил этади.

Охирги йилларда касаллик ўсмоқда. Сабаби тўлиқ аниқ эмас. Лекин иммунитет бузилиши туфайли, химикатлар таъсирида кўп учрайди. Ўрта ёш 64. Бу касалликда ўсма ҳажми бошланишидан катта (диаметри 10 см дан катта), ЛДГ ошган бўлади. 1/3 беморлар

прогнози ёмон. Касаллик бошланишидан экстранодал ўчоқлар учрайди (Mc.: IE – 25%).

Кўпроқ МНС, тери, тухумдон, суяк, юмшоқ тўқималар, сулак безлари, аёллар жинсий органлари, буйрак, томоқ лимфатугунлари ва талоқ жароҳатланади.

Лимфома 87% морфологик ва иммунологик текшириш орқали аниқланади. Дарров экстранодал инфилтрат беради.

Морфологиясида центробласт, иммунобласт, Т хелпер/гистноцит ва анапластик турлари фарқланади. Ўзига хос мембрана СДси, цитоплазматик Igга, цитогенетик ўзгаришларга эга. Ҳозирги кунда лимфоманинг 40%и даволаниб тузалади.

Деярли давоси ҳал этилган. Даво натижаси албатта касалликнинг прогностик белгиларига боғлиқ. I-II босқичларда химиотерапевтлик даво (6 курс ХТ+рентген). III-IV босқичларда ПХТ+антрациклин 6-8 курс, 2 цикл консолидация ўтказилади. Ундан кейин лозим бўлган ҳолда рентген берилди. Рентгенотерапияга кўрсатма:

1. Бирламчи катта ҳажмдаги ўсма (10 см дан катта)

2. Экстранодал жароҳат зонаси

3. 2 смдан катта резидуал ўсма ўчоқлари.

Рентген – 2 Гр дан (ҳафтада 5 кун) – суммаси 36 Гр.

Ҳозирги кунгача диффуз В йирик хужайрали лимфомани турли кўринишдаги ПХТ билан катта гуруҳларда синаб кўрилган. Бу тажриба интенсив, етарли дозадаги ПХТ натижасининг яхшилигини исботлаган (СОР, СНОР, МОРР ва ҳ.). Касаллик рецидивда эса, унга ўларок бошқа ПХТ, айнан бирламчи давода йўқ препаратлар танланади. Касалликда ритуксимаб қўлланилиши ижобий натижалар бериши тасдиқланган.

Ишлатиладиган юқори дозали даволар перспективлиги ва уларни ҳар бир клиник ҳолда ўзига хос танланиши тавсия этилади. Бунинг ўтказилиши:

1.55 ёшли беморларда ўтказилган бирламчи индукциядаги тўлиқ ремиссиядан кейин ёмон прогностик белгилар пайдо бўлса ўтказилади. Ундан кейин 3 йил яшаш 55%ни ташкил этади.

2. Биринчи линия даводан кейинги қисман ремиссияда

3. Резистентлик ҳолларда

4. Бирламчи тўлиқ ремиссиядан кейинги рецидивда ўтказилади.

Бирламчи рефрактер кўринишли лимфома вариантыга юқори дозали ПХТ кўрсатмаси йўқ.

б. Диффуз В-йирик хужайрали лимфомалар ичида ўз клиник ривожланишига эга медиастинал В йирик хужайрали лимфома фаркланади. Бу лимфома катта ҳажмдаги ўсмалар бўлиши билан фаркланади ва юқори қопқа венага босими билан кечадиган клиник белгиларни беради. Касаллик ривожланишида экстранодал жароҳат ўчоқлари пайдо бўлиши кузатилади ва булар кўпроқ буйрак, буйрак усти, жигар, тери ва бош мияда бўлади. Ўсма катта ҳажмдаги хужайралар ва нормал лимфоцит, ҳамда эозинофиллардан иборат. Ўсма интенсив ХТ давоси билан рентген терапия консолидациясида яхши натижалар беради.

Диффуз В-йирик хужайрали лимфома иммунофенотипи: CD5⁻, CD10^{-/+}, CD19⁺, CD20⁺, CD21⁺, CD22⁻, CD23^{+/+}, CD24⁻, CD103⁻, FMC-7⁺, cCD38⁺, BCL-6⁺, BCL-2⁻, slg⁺, clg⁻.

в. Беркитт лимфомаси (БЛ). БЛ юқори агрессивли В хужайрали лимфоцитнинг хавфли ўсмаси ҳисобланиб, ер қуррасининг ҳамма жойидаги инсонларда учрайди. Болаларда, шунингдек ёшларда ҳам учрайди. Буни 1958 йили Беркитт ёзган бўлса, 1964 йили Эпштейн-Барр бу касалликни герпетовирус қақришини топган. Ўсма хужайралари герминал марказдаги нормал хужайралар аналогидир. Шу туфайли бу лимфома агрессив, тез ўсади. Бошқа хужайралардан фарқи клон хужайраларнинг тез бўлиниши, экстранодал жароҳат ва суяк кўмигида ривожланиши билан фаркланади. Касалликда бластларнинг ошиши, бластоз, шунингдек бласт хужайраларининг вакуолизацияси кузатилади (43-44 - расмлар). Шу туфайли бу ўсмада хужайраларнинг пролифератив активлигини билиш учун ki-67 маркер диагностик белги аниқланади. Герминал марказда хужайра одатда 6-7 соат давомида бўлинади. Бўлинишининг тезлигига кўра белгиланган ПХТ яхши натижа беради. БЛ икки вариантда учрайди: эндемик ва споридик. Улар патогенези билан фарқ қилади. Баъзи БЛ суяк кўмиги ва периферик қонни массив жароҳатлайди, буни ЎЛЛга киритади (L₃ варианты). БЛ ва L₃да 8q24 локуси транслокацияси аниқланади. Бу ўзгариш қуйидаги локусларда: 80% Ig Н-занжирида – t(8;14)(q24;q32), 20% L-занжирида: 15%ида к-занжири локусида- t(2;8)(q11;q24), 5%ида λ-занжири локусида- t(8;22)(q24;q11) бўлади. Ҳамма 8q24 ўзгарилишида МУС протоонкогени экспрессияси бузилади. Бу ўзгариш эса аномал ўзгаришларга олиб келади. Шунинг ҳам таъкидлаш керакки, бузилиш МУС тизимида ҳам ҳар хил бўлади ва унинг таъсиридаги ўзгаришлар ҳам турлича

бўлади. Ўзига хос мембран антигенлари (рецепторлари) ва цитогенетик ўзгаришларга эга. Касаллик миалат билан боғлиқ географик характерга эга. Спородик ер шарининг ҳамма жойида тарқалган. Бу лимфомада қорин бўшлиғида, ретроперитонеал зоналарда жароҳат кўпроқ бўлади. У атрофдаги органларни босганлиги учун: ичак ўтмаслиги, перфорацияси, қон кетиши, вена компресияси, тромб ҳосил бўлиши ва унинг эмболияси, буйрак функцияси бузилиши билан кечади. Қорин бўшлиғи жароҳатида энг тўғри диагностик усул лапоротомиядир. Унда имкон даражада ҳамма жароҳат олиб ташланади ва 48 соатдан кейин ПХТ бошланади. Бу касалликда асосий даво ПХТ бўлиб, монокимнотерапия ёрдам бермайди. Ҳеч қандай рентген терапия ва хирургик даво натижа бермайди. ПХТ – катта дозали режимда олиб борилади.

Беркитт лимфомаси иммунофенотиби: CD5⁺, CD10⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD21^{-/-}, CD22⁺, CD23⁻, CD24⁺, CD103⁻ FMC-7(?), cCD38⁻, BCL-6⁺, BCL-2⁻, slg⁻, clg⁻.

г. Мантия зона лимфомаси. Бу лимфома оралиқ лимфома деб ном олган. НХЛларнинг 6%ини ташкил этади. Бу лимфоцитар ва центроцитар лимфоманинг ораси, бошқача айтганда паст ёки юкори хавфли лимфомалар оралиғи ҳисобланади.

Куйидаги морфологик вариантлари фарқланади:

1. Классик (майда; майда-ўрта; ўрта хужайралли)
2. Плеоморф (ўрта ва йирик хужайралли)
3. Бластоид (ўрта; ўрта-йирик; йирик хужайралли)

Классик вариантда хужайралар майдадан сал каттарок, центроцитга ўхшаш (думалок ядроли) хужайралар бўлади. Цитоплазмаси қисқа. Центро- ва иммунобластлар йўқ. Бласт вариантда (20%гача) диффуз ўсма кузатилади. Лимфобласт ёки плеоморф морфологияли хужайралар унинг бластоидга ўтганлигини кўрсатади. Митоз бунда кўп. Классик вариантнинг бластоидга ўтиши одатда камроқ. Бу лимфома ҳам ўз иммунофенотипига эга.

Кўлрок эркакларда учрайди. Ўрта ёш 63. Лимфома етилган хужайралардан иборатлиги билан фарқланади. Мантиядан чиққани ўзига хос СД ва иммуноглобулинлар билан фарқланади. Касаллик кечиши борасида нодуляр ўсишдан диффузга ўтади. Лимфатугунлар жароҳати бошқа жойларга тарқалади, кейин жигар, талок, суяк кўмиги жароҳатланади. Касалликда тарқалган

лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия, экстранодал жароҳат, шунингдек суяк кўмиги жароҳати кузатилади. Кўпчилик беморларда (80%) III-IV боскичларда диагноз қўйилади. 1/4 қисм беморларда ўсма хужайралари периферик қонда бўлиб, улар пролимфоцитни эслатади. Касалликда ўзига хос антиген ва цитогенетик ўзгаришлар бўлади. Бу лимфомада прогноз ўта ёмон. Ўтказиладиган даво ва унинг натижалари 70 ёшгача Hyper-CVAD/MTX-Ara-C, DexaBEAMда ўтказилади. 70 ёшдан катталарга монотерапия хлорамбуцил, COP, CVP тавсия этилади.

Мантя зона лимфомаси иммунофенотиби: CD5⁻, CD10⁻, CD19⁻, CD20⁺, CD21^{-/-}, CD22⁺, CD23⁻, CD24⁺, CD103⁻, FMC-7⁻, cCD38⁻, slg(M±D)⁺, clg⁻ BCL-1⁻.

Ўтилган Т-хужайрали лимфомалар. Бу етилган постимик хужайра бўлиб, периферик иммун тизими фенотипига эга. Хужайра натурал киллерга ўхшаш бўлганлиги учун нормал киллер хужайрали лимфома билан бирга муҳокама қилинади. Касаллик НХЛнинг 7,6%ини ташкил этади, ўзининг турларига эга. Унинг қуйидаги турлари фарқланади:

- Лейкемик ёки тарқалган: Т хужайрали пролимфоцит лейкомия, Т хужайрали лимфоцитар лейкомия, агрессив натурал киллер хужайрали лейкомия, Т хужайрали катталар лимфомаси.
- Экстранодал бошқа органлар ва тўқималар лимфомаси: а) экстранодал натурал киллер Т хужайрали лимфома – назал тип, энтеропатия билан. б) гепатоспленомегалик Т хужайрали лимфома.
- Нодал – ангиоиммунобласт Т хужайрали лимфома, анапластик йирик хужайрали лимфома.

а. Периферик Т хужайрали лимфома (носпецифик). Бу лимфома катта ёшларда учрайди, болаларда ҳам учраши мумкин. Эракка:аёлларда учрашлик нисбати 1:1 га тенг. Касаллик лимфоаденопатиядан бошланиб, тезда органларга тарқалади (суяк кўмиги, жигар, талок ва экстранодал органлар). Баъзан суяк кўмигида лейкомик жароҳат кузатилади. Интоксикация бўлиб, беморлар аҳволи оғирлашади. Морфологияси ҳар хил диаметрдаги лимфоцитлар, ўзгаришган ядроли хужайралардан иборат. Икки варианты фарқланади: 1. Лимфа тугунлардаги Т зона жароҳати касаллиги. Ўзига хос СД ўзгаришлари бор. 2. Лимфоэпителиоид хужайрали. Прогнози ёмон. Эрта рецидив бериб, у такрорланади. 5 йил факат 20-25% беморлар яшайди. ПХТ эффе́ктивлиги кам.

Интенсив, катта дозали ПХТ тавсия этилади. Натижа ўрганиш босқичида.

Етилган Т-хужайралли лимфомалар иммунофенотипи: CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD5⁺, CD7⁺, CD8^{+/+}, CD16⁺, CD30⁺, CD56⁺, CD57⁺, CD25⁺, TCRαβ⁺, HTLV-1⁻.

Бирламчи экстранодал лимфомалар

1. МНС бирламчи лимфомаси. Олдин кам дейилган. Бу лимфома охириги йиллари кўпаймоқда. Кўпрок иммунодефицитли ҳолатларда (орттирилган ва ирсий) учрамоқда. Механизми аниқ эмас. Касаллик прогнози ёмон, прогрессив оғирлашади. Катта ёшларда кўп учрайди. Лимфома хужайраси бош миёда учрамайдиган хужайралардан иборат. Ҳамма локализацияда бўлади. Лептоменингеал зонада ва орқа миёда кам учрайди. Ҳамма турида прогноз ёмон, касаллик кеч III-IV босқичлари (ECOG бўйича) даражасида аниқланади. Ҳамма рентгенологик текширишлар (КТ ва б.) натижасида диагноз тасдиқланади. Энг аниги диагнозни ўсмадан олиб, морфологик текшириб кўришдир. Оптимал даво ҳали йўқ. Хирургик даво натижаси кам. Гематоэнцефалик барьерни ўтиш учун ХТ катта дозаларда тавсия этилади: МТХ – 2-3 г/м², цитарабин 3 г/м², циклофосфан 2 г/м². Янги теода, топотекан препаратлар ўрганилмоқда. ХТ рентгентерапия билан якунланади. Умумий доза суммаси 30-36 Гр, ўчоққа 10 Гр қўшиб берилади. Интратекал дори юбориш ўзини оқламаган. Миё қобни жароҳатидагина интратекал (уч препарат билан) даво қилинади. Катта дозали ХТ ва рентген довларнинг организмга суммар дозаси кўплиги учун, унинг токсиклиги ҳам беморлар аҳволини оғирлаштириб, ўлимга сабаб бўлади.

2. Моекнинг бирламчи НХЛси. Бу умумий НХЛнинг 2%и миқдорида учрайди. 50 ёшдан катталарда кўп қайд этилади. Касаллик моекнинг катталашиши билан бошланади. Шу туфайли I-II босқичларда кўпроқ ташхис қўйилади. Жароҳат МНС, ўпка, тери, томоқ атрофи лимфатугунларига эрта гематоген тарқалади. Кечиши ёмон, айниқса катта ҳажмдаги моек жароҳати прогрессив кечади. Диагноз асосан морфологик текшириш асосида қўйилади. Ўсмада кўпроқ диффуз йирик хужайралли НХЛ морфологияси бўлади. Давоси: ПХТ 3 курс (СОР, R-СОР, СНОЕР) кейин МНС давоси қилинади (интратекал: МТХ, цитарабин, преднизолон). Бундан кейин яна 3 курс ўтказилади. Даво комплексида рентген терапия

кўлланилади: I босқичда 25-30 Гр, II босқичда 30-35 Гр (мойк ва атрофидаги лимфатугунларга) берилди.

3.Бирламчи суяк НХЛси. Кам учрайди. Касаллик кўпроқ 46 ёшдан кейин қайд этилади. НХЛнинг 5%ини ташкил этади. Клиник кўринишида локал оғрик бўлади, атрофидаги тўқимада ҳам ўзгарилиш бўлиб, суяклар синади. Касаллик кўпроқ суякка тарқалади, камроқ тўқималарга ўтади. Даво: хирургик усул билан олиб ташланади. Кейин рентген терапия ўтказилади. Локал ўзгаришларга ХТ, рентген терапия тавсия этилади.

4.Теринг бирламчи НХЛси. Асосан Т хужайрали – 82%, В хужайрали эса 18% бўлади.

В хужайрали лимфомаларда центрофолликуляр ўсма турли аниқланади: Прогнозининг яхшиси бўйин ва бош атрофи жароҳатида бўлади (5 йил умр кўриши 97%). Оёқда прогрессив кечади (5 йил умр кўрганлар 55%ни ташкил этади).

Т хужайрали лимфомалар гетероген бўлади. Кўп хил турлари мавжуд, прогнози яхши. Уларнинг 10 йил яшаш 65%. Турлари:

- 1.Классик – грибовид микози.
- 2.Грибовид микози – Сезари синдроми.
- 3.Анапластик йирик хужайрали лимфома (CD30⁺, Ki-1⁺).
- 4.Йирик хужайрали лимфома (йирик ва кичик хужайралар).
- 5.Плеоморф Т хужайрали лимфома.
- 6.Ангиоцентрик Т хужайрали лимфома.
- 7.Лимфоматоид папулёз.

Грибовид микозда 5 йил яшаш – 70%.

Анапластик йирик хужайралида – 80%.

Даволар локал ХТ, рентген нурланиш билан олиб борилади. Интерферон терапия давоси ижобий натижа беради. Инфекцион асоратлар давоси ва профилактикаси ўтказилади.

5.Ошқозон-ичак тракти бирламчи лимфомаси. НХЛнинг 10%и атрофида учрайди. Ошқозонда кўпроқ, кейин ингичка ичак ва йўғон ичакда учрайди. Қизилўнгачда ўта кам. Прогнози нисбатан яхши. 10 йил яшаш ошқозонда 51%, ингичка ичакда 54%, йўғонда 35%. Морфологик кўриниш турли хил. Шу туфайли клиник кўриниш ва уларнинг давосида фарқ бўлади. Асорати: қон кетиш, перфорация, ичак ўтказмаслик ҳолати билан кечади. Тарқалишига кўра унинг босқичлари аниқланади. Турларига кўра иммунофенотип ва цитогенетик ўзгаришлар бўлади. Касаллик

тарқалишида Н. Рuloгi таъсири бор ва буни давосида эътиборга олинади.

Даво. Ошқозонни радикал олиб ташлаш. Кейин ПХТ (3-4 цикл). Прогноз яхши, 10 йил яшаш 77%, 15 йил яшаш 69%. Беморга ХТ мумкин бўлмаса рентген 32-36 Гр қилинади. Ингичка ичакда жараён кўплиги учун операция кам тавсия этилади. Кўпроқ ХТ ўтказилади. Ҳозир антибиотикотерапияга кўрсатмалар бўлмоқда ва натижалари ижобий. Йўғон ичакда ХТ+рентген 30-40 Гр тавсия этилади.

6.Бирламчи экстранодал ошқозондан ташқари – MALT лимфомаси фаркланади. MALT лимфома асосан бирламчи ошқозон жароҳати билан бошланади. Лекин охириги йиллар MALT экстранодал органларда (ўпка, бош ва бўйин, кўз орбитаси, тери, қалқонсимон ва кўкрак безларида) ҳам учраши тасдиқланган. Сурункали шамоллаш ва аутоиммун касалликларда MALTнинг ошиши кўрсатилган. Масалан, Сьегрен синдроми ва Хошимото тиреодитида MALT хавфи 44 марта ошганлиги аниқланган. Бу гуруҳларни ўрганганлар экстранодал MALT лимфомаси беморларнинг ўртача 59 ёшдалигини, аҳволи ўртача ҳолатдалигини (96%), диагноз бемордаги касаллик прогнози яхши ҳолатда кўйилишини, яъни биринчи босқичда аниқланишини (64%да), В – симптом йўқлигини (97%), ЛДГ ошмаганлигини (2/3 қисм беморларда), биргина зонада учрашлигини (77%), нодал жароҳат йўқлигини (86%) кўрсатган. МПИ 81% беморларда 0-1 ва суяк кўмиги жароҳати йўқлиги (86%) ёзилган. Бу гуруҳдаги НХЛда даво натижаси нисбатан яхши. ПХТдан тўлиқ ремиссия – 77%, 5 йил яшаш 90%, соғайиш 5 йил ичида 60%ни ташкил этади.

Куйидаги жадвалда инсонда учрайдиган НХЛларнинг экстранодал жароҳатлари келтирилади (Москва, 1990-2004).

Ноходжкн лимфомаларнинг экстранодал жароҳатлари

Жароҳат жойи	Қайд қилиниши (%)
Ошқозон-ичак тизими	38,7
Суяклар	14,1
Бош, бўйин	11
Вальдейр ҳалқаси	7,5
Тухумдон, гениталия	6,6
Тери	3,9

Бурун бўшликлари	3,6
Кўкрак беги	3,6
Кўз ва кўз орбитаси	2,6
Қатқонсимон без	1,3
Ўпка, плевра	1,0
Бош мия	0,3
Бошқалар	9

Шундай қилиб, НХЛнинг асосий давоси химиотерапия, шунингдек химио-рентгенотерапия ҳисобланади. НХЛни тўғри ПХТ билан даволаш унинг натижасига таъсир қиладди. НХЛ хилларининг кўплиги ва уларнинг ХТга ҳар хил сезгирлиги кўпгина ПХТ комбинацияларини яратди. Буларни тўғри танлаб ишлатилиши даво эффективни оширади.

Қуйида НХЛ турларида қўлланилган ХТлар ва умуман НХЛ турларида тавсия этилган химиотерапиялар тўлиқ келтирилади.

НХЛ химиотерапияси схемаси

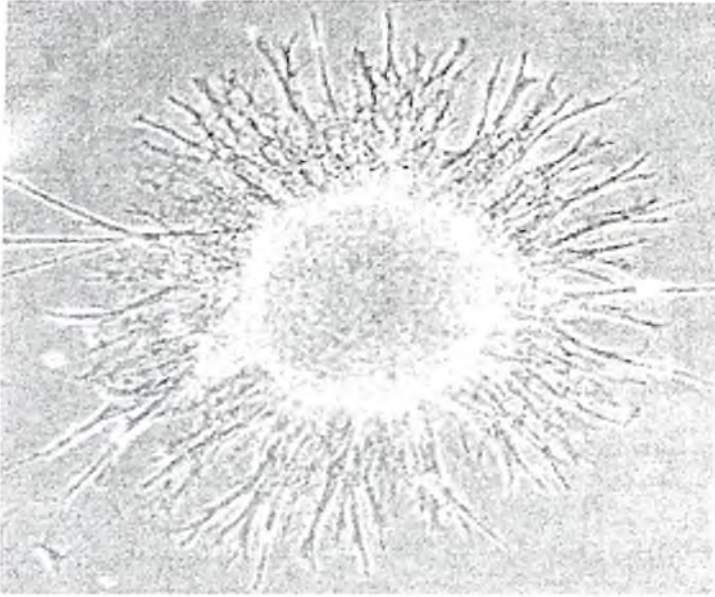
Схема номи	Препаратлар ва уларнинг юборилиши	Қўлик доза, мг/м ² да	Юборила диган кунлар	Давомий лиги, кунда
Стандарт хавфи НХЛлар учун				
СОР	Циклофосфан венага ва мушакга	400	1-5	21
	Винкрестин венага	1,4	1	
	Преднизолон ичишга	60	1-5	
СVP	Циклофосфан венага	1000	1-кун	21
	Винкрестин венага	1,4	1	
	Преднизолон ичишга	60	1-5	
LVPP	Хлорбутин(лейкеран) ичишга	6	1-14	42-44
	Вибластин венага	6	1, 8	
	Натулан ичишга	100	1-14	
FCM	Преднизолон ичишга	40	1-14	
	Флударабин венага	25	1-3	21-28
	Циклофосфан венага	200	1-3	
	Митоксантрон венага	8	1	
MAP	Митоксантрон венага	8	1 ва 2	21
	Цитарабин тери остига	100	1-5	
	Преднизолон ичишга	80	1-5	
MCP	Митоксантрон венага	14	1	28

	Хлорбутин (лейкеран) ичинга	6	1-10	
	Преднизолон ичинга	25	1-10	
FMD	Флударабин венага	25	1-3	28
	Митоксантрон венага	10	1	
	Дексаметазон венага	20	1-5	
		мг/кунига		
СНОР-21 (стандарт)	Циклофосфан венага	750	1	21
	Адриабластин венага	50	1	
	Винкретин венага	1,4	1	
	Преднизолон ичинга	40	1-5	21
СНОР +Влео	СНОР (станд)+блеомцин венага	15	1-5	21
Ритуксимаб	Мабтера (венага инфузияда)	375	1,8,15,22 кунлар (максимал 8 тагача)	
Агрессив НХЛ-лар учун				
СНОР-21 (стандарт)	Циклофосфан венага	750	1	21
	Адриабластин венага	50	1	
	Винкретин венага	1,4	1	
	Преднизолон ичинга	40	1-5	21
СНОР-14	Циклофосфан венага	750	1	14
	Адриабластин венага	50	1	
	Винкретин венага	1,4	1	
	Преднизолон ичинга	40	1-5	21
II-СНОР (интенсив)	Адриабластин венага	40	1 ва 2	21-28
	Винкретин венага	1,4	1	
	Циклофосфан венага	1200	1	
	Преднизолон ичинга	60	1-5	21
R-СНОР	Мабтера венага+ СНОР (станд)	375	1 2-6	14-21
СНОЕР-14	Циклофосфан венага	750	1	21
	Адриабластин венага	50	1	
	Винкретин венага	1,4	1	
	Этопозид венага	100	3-5	
	Преднизолон ичинга	60	1-5	
СНОЕР-21	Циклофосфан венага	750	1	14
	Адриабластин венага	50	1	
	Винкретин венага	1,4	1	
	Этопозид венага	100	3-5	
	Преднизолон ичинга	60	1-5	

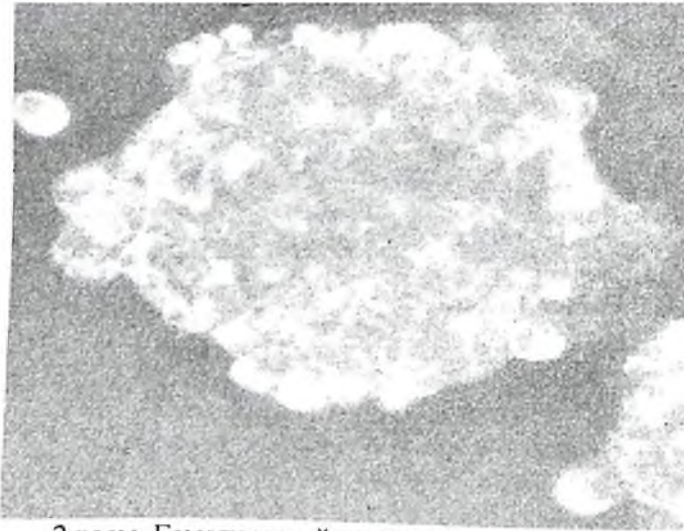
ДНАР	Циспластин венага 24 соат инфузияда	100	1	28-35
	Алексан венага 3 соат инфузияда	2000x2	2	
	Дексаметазон венага	30	1-4	
ESHAP	Циспластин венага 24 соат инфузияда	25	1-4	28-35
	Этопозид венага	40	1-4	
	Солу-Медрол венага	500	1-5	
	Алексан венага 3 соат инфузияда	2000	5	
BAC ОД	Блеомицин венага	10	1, 5	21-28
	Адриамицин венага	50	1	
	Циклофосфан венага	750	1	
	Винкристин венага	1,4	1	
	Дексаметазон ичишга (венага)	10	1-5	
MOPP	Мустарген венага	6	1, 8	28-30
	Винкристин венага	1,4	1, 8	
	Натулан ичишга	100	1-14	
	Преднизолон ичишга	40	1-14	
MAC OP	Мустарген венага	6	1, 8	28
	Адриабластин венага	25	1, 8	
	Циклофосфан венага	600	1	
	Пренизолон ичишга	40	1-14	
Dexa- BEAM	Дексаметазон ичишга	8 мг 3 маҳал	1-10	
	Кармустин (BCNU) венага	60	2	
	Этопозид венага инф-я	250	4-7	
	Цитарабин венага	100x2	4-7	
	Мелфелан ичишга	20	3	
Нурег CVAD Блок А	ХТ алмашиб 8 курсли дастур ўтказилади			
	1,3,5,7 курслар (блок А)			
	Циклофосфан венага	300x2	1-3	
	Винкристин венага	2	4 ва 11	
	Адриамицин венага	50	11	
	Дексаметазон венага	40	1-4,11-14	
	Блок В	1,3,5,7 курс тугашидан кейинги 2,4,6,8 (блок В) курслар ўз тартиби билан бошланади. Цитопения бўлса Г-КСФ қилинади.		

	Метатрексат венага инфузияда 24 соат, кейин лейковорин схема билан	1000	22	
	Цитарабин венага 3 соат инфузияда	3000x2	23-24	
NHL-BFM-90				
Про фаза	Циклофосфан венага	200	1-5	
	Преднизолон ичишга	60	1-5	
Профазадан кейин танаффуссиз блок А бошланади				
Блок А	Винкристин венага	1,4	1	
	Метатрексат 3 соат инфузияда кейин лейковорин схемада	1000	1	
	Ифосфамид венага инф.	800	1-5	
	Вепезид венага (Мосна билан)	120	4, 5	
	Цитарабин тери остига	150x2	4, 5	
	Дексаметазон ичишга (венага)	10	1-5	
Интервал 2 ҳафта				
Блок В	Винкристин венага	1,4	1	
	Метатрексат венага 3 соат инфузияда кейин лейковорин схемада	1000	1	
	Циклофосфан венага	200	1-5	
	Доксорубицин венага 5 минут	25	4, 5	
	Дексаметазон ичишга (венага)	10	1-5	
Интервал 2 ҳафта				
Нейролейкемия профилактикаси: хар блокнинг 1 ва 5 кунлари				
Даво тартиби: Профаза → Блок А → Блок В → Блок А → Блок В → Блок А → Блок В				
Блок С (бу блок А ва В блок лардан кейин ремиссия бўлмаса ўтказилади)	Винбластин венага	10	1	
	Цитазар венага 3 соат инфузияда	2000x2	1, 2	
	Вепезид венага инфузия 1 соат (Мосна билан)	150	3-5	
	Дексаметазон ичишга (внага)	10	1-5	

Иловагар



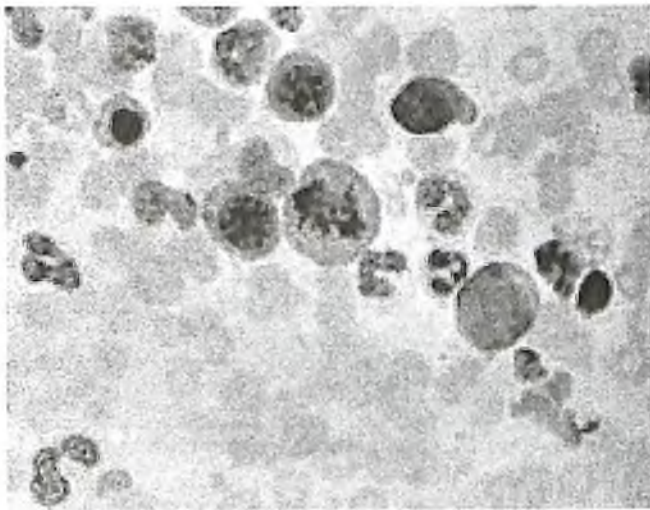
1 расм. Гемопозтик ўзак хужайра кўриниши



2 расм. Гемопозтик ўзак хужайра кўриниши



3 расм. Ўзақ ҳужара ички тузилиши

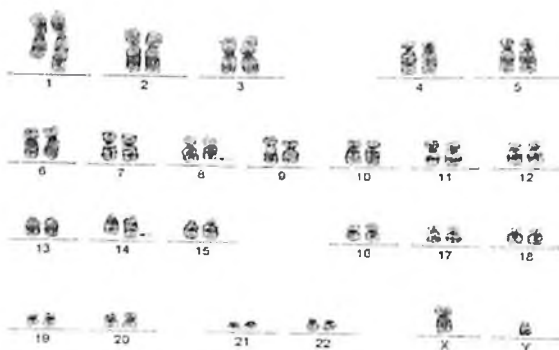


4 расм. Суяк кўмиги қон ҳужайралари

Соғлом инсондаги хромосомалар

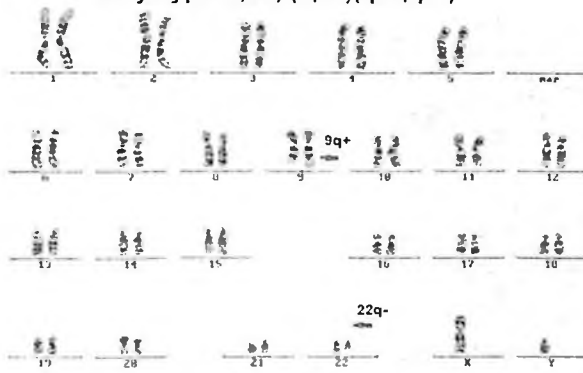


5 расм. Соғлом инсондаги хромосомалар

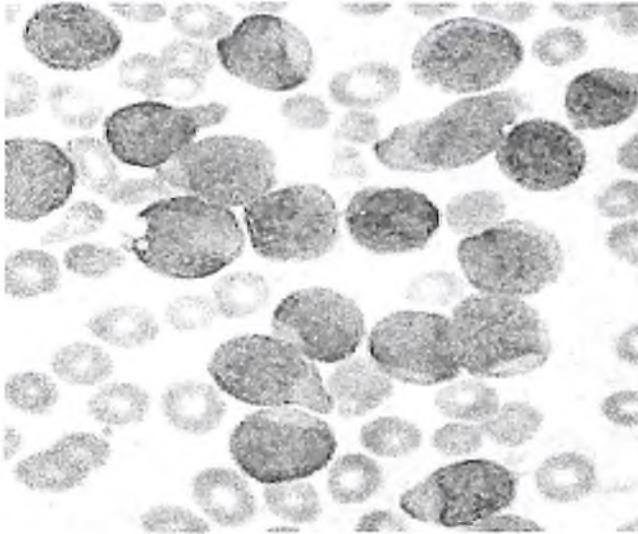


6 расм. 8 ва 14 хромосомалар транслокацияси

Karyotyp: 46,XY,t(9;22)(q34;q11)

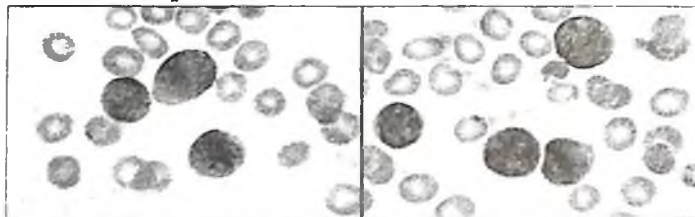


7 расм. Филлодельфия хромосомаси
(8 ва 14 хромосомалар транслокацияси)

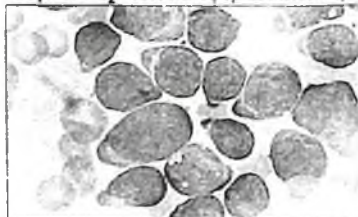


8 расм. Бластлар

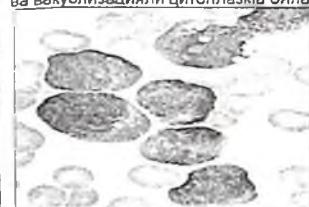
Вариант L₁ – 90% микробластлар (10 мкм дан кам)



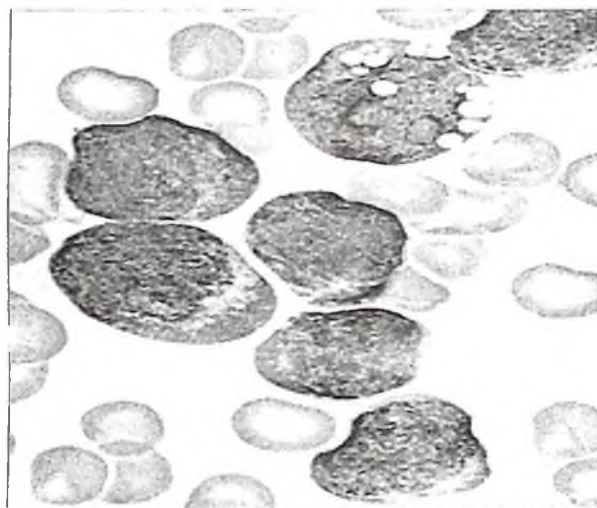
Вариант L₂ - 50% мезоформли бластлар



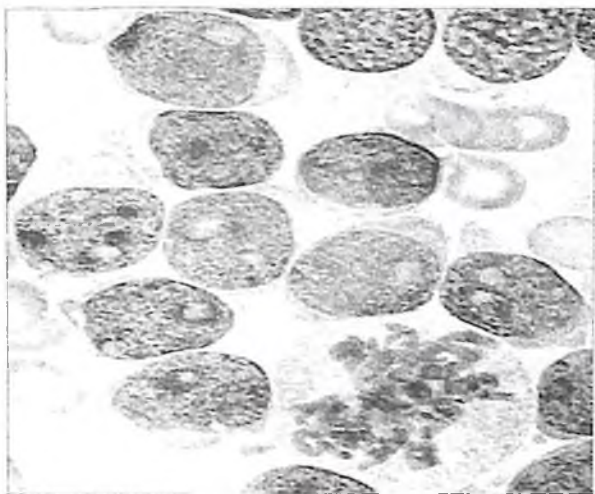
Вариант L₃ - бластлар базофилли ва вакуолизацияли цитоплазма билан



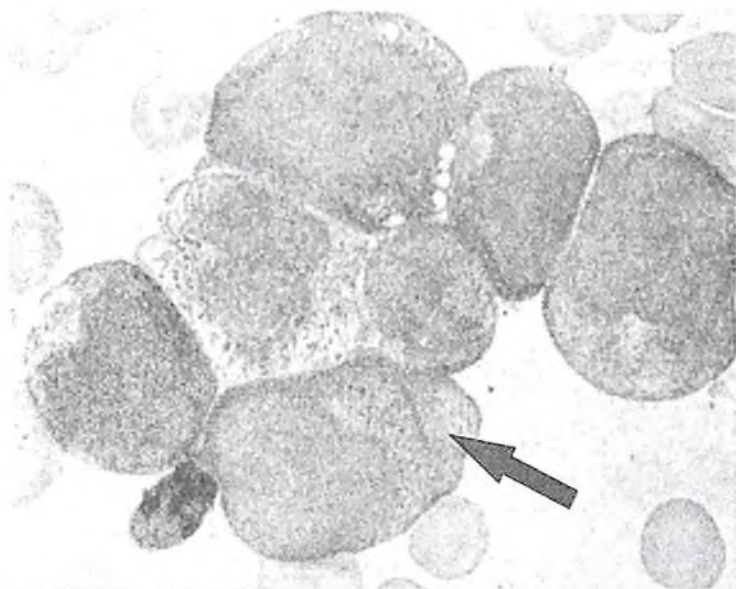
9 расм. Ўткир лимфобласт лейкоз L₁-L₃ турлари



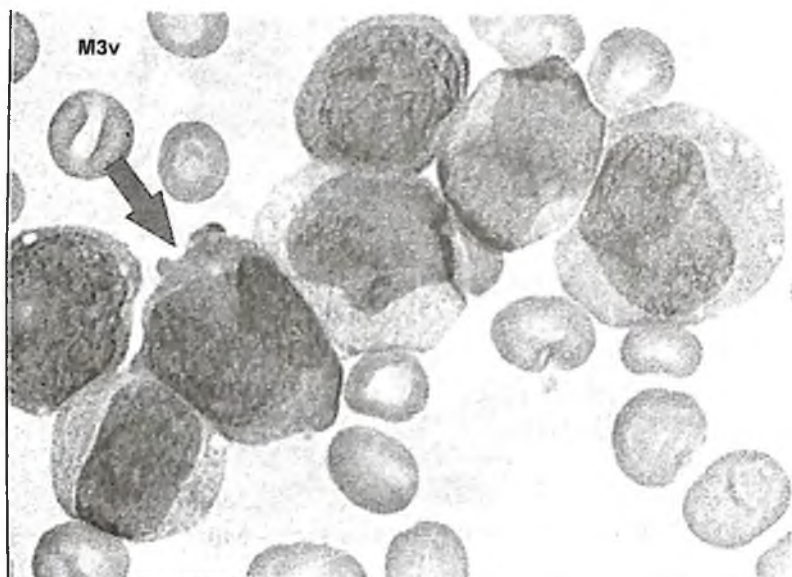
10 расм. Ўткир лимфобласт лейкоз



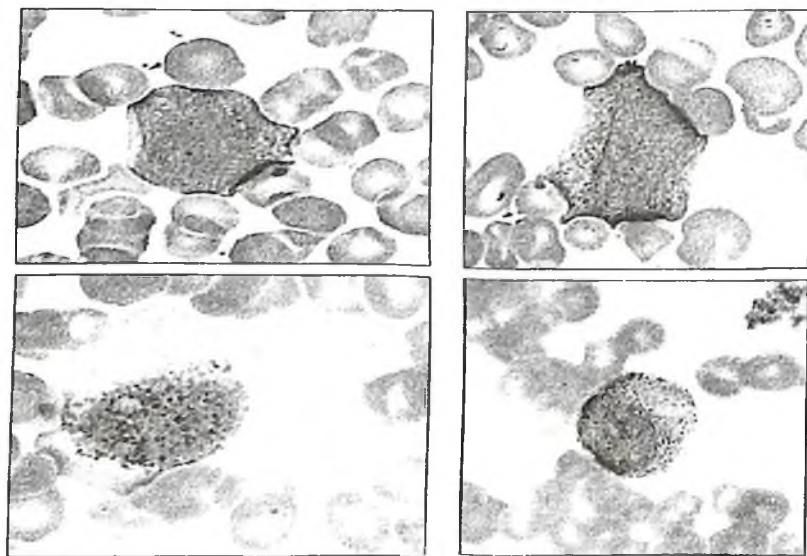
11 расм. Ўткир миелонд лейкоз – M0



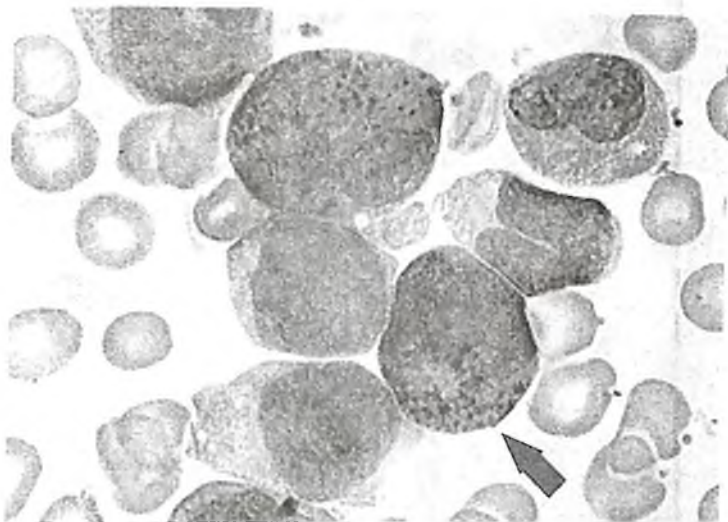
12 расм. Ўткир миелонд лейкоз – M2 (Ауэр таяқчаси)



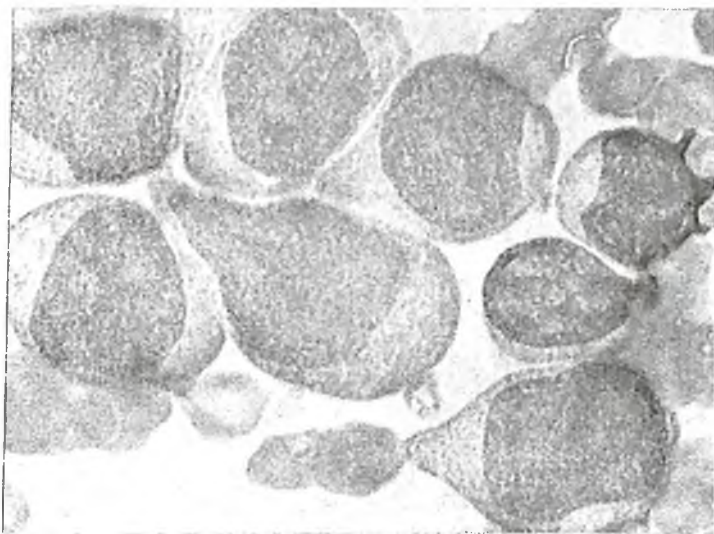
13 расм. Уткир промиелоцитар лейкоз – М3



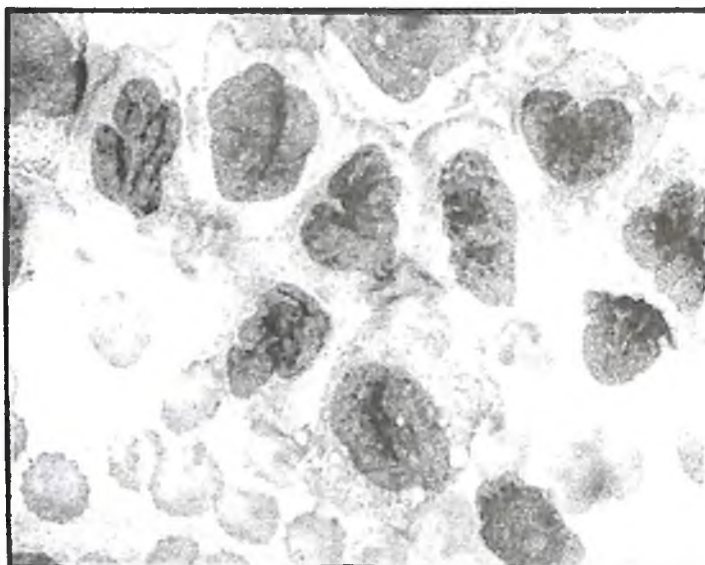
14 расм. Промиелоцитлар



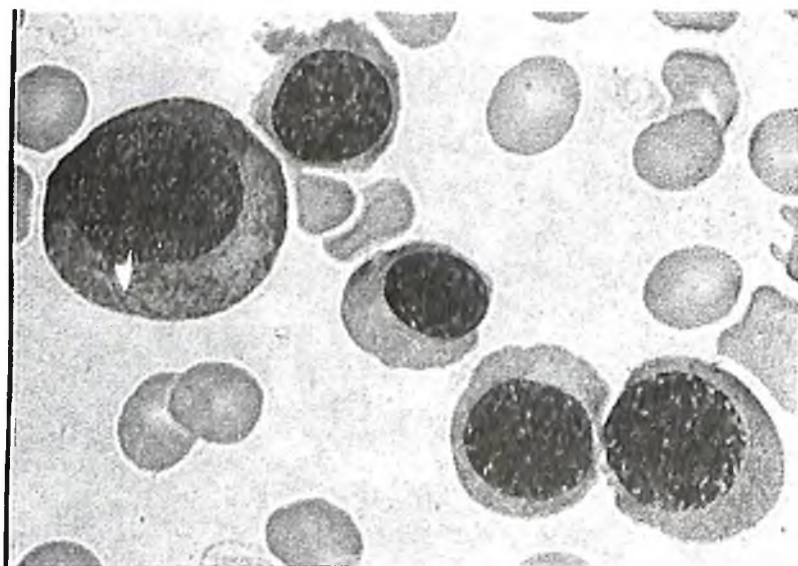
15 расм. Уткир миеломонобласт лейкоз аномал эозинофилия
билан – M4



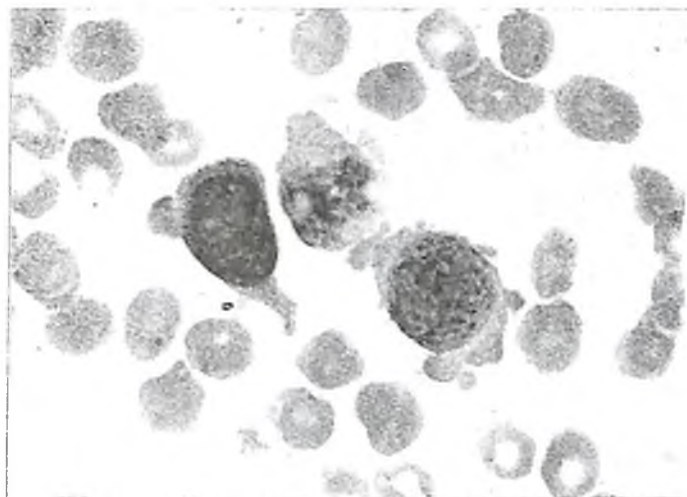
16 расм. M5_a- етилмаган уткир монобласт лейкоз



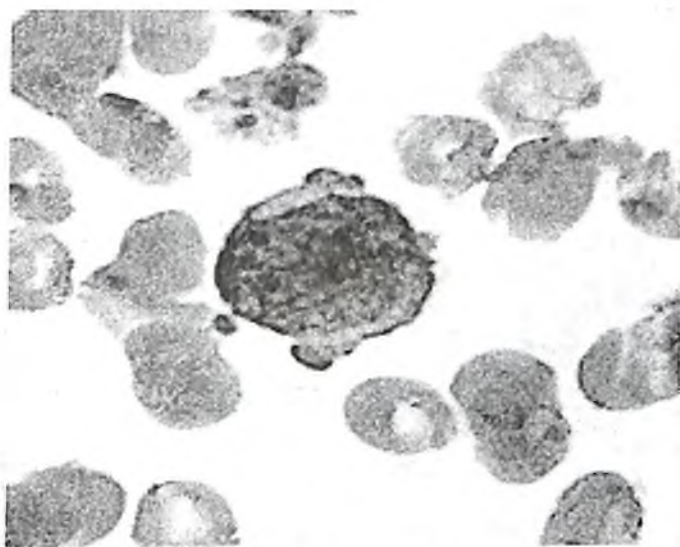
17 расм. M5_b-етилган ўткир моноциттар лейкоз



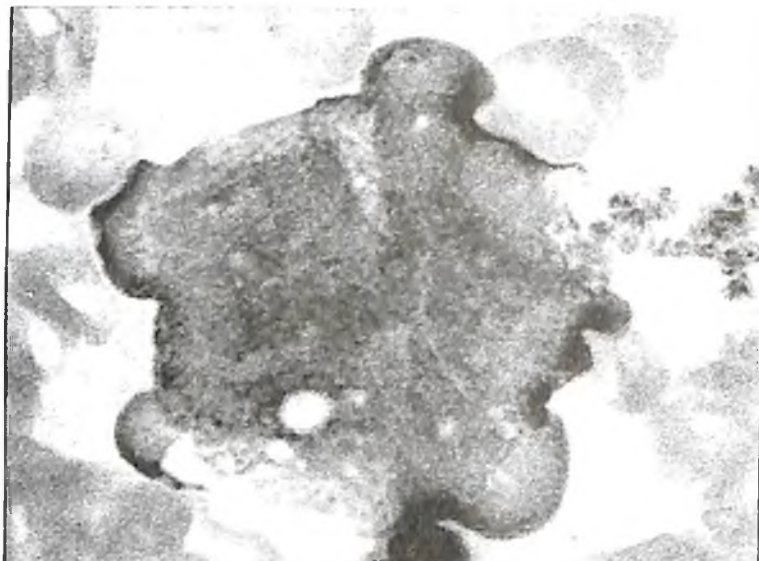
18 расм. Ўткир эритролейкоз – M6



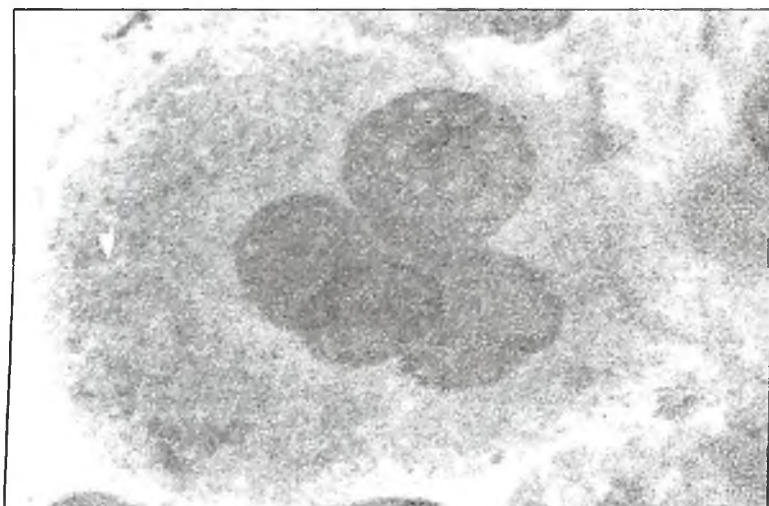
19 расм. Ўткир мегакариобласт лейкоз – М7



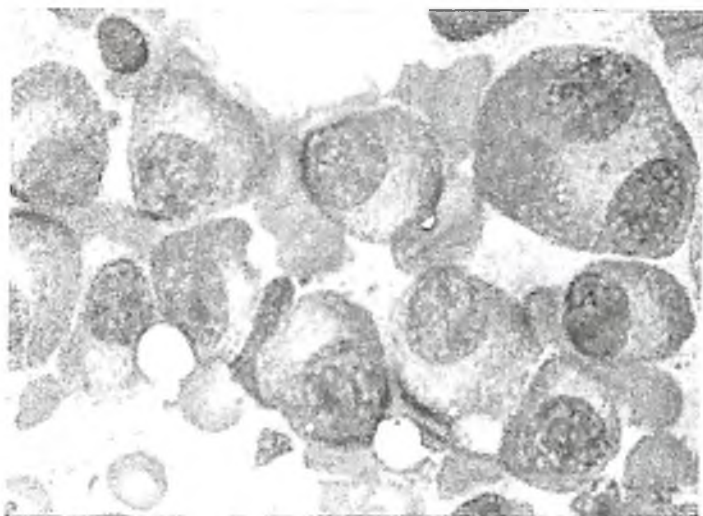
20 расм. Мегакариобласт



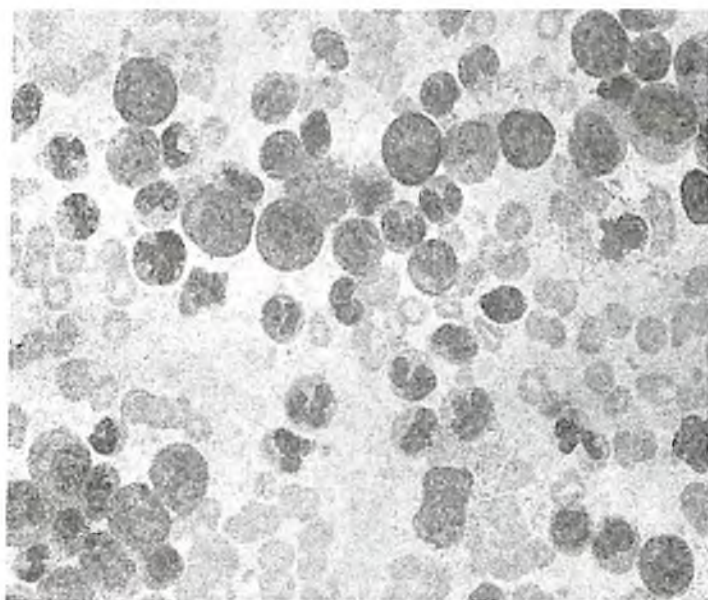
21 расм. Промегакариоцит (15%)



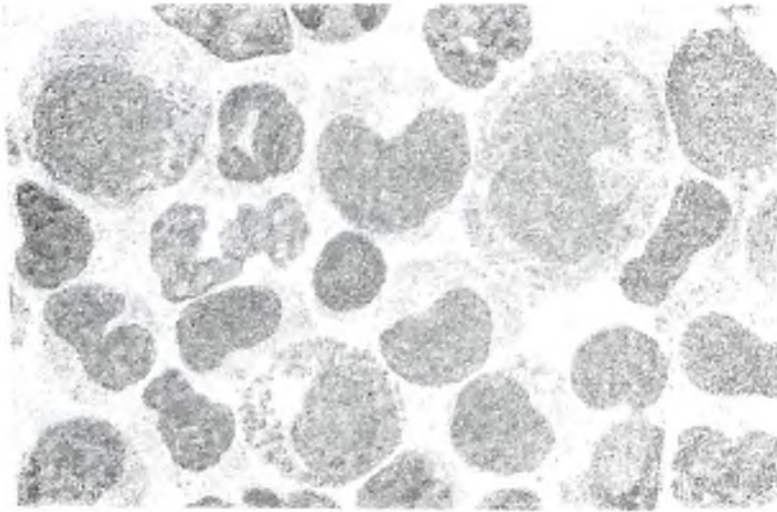
22 расм. Мегакариоцит (75-85%)



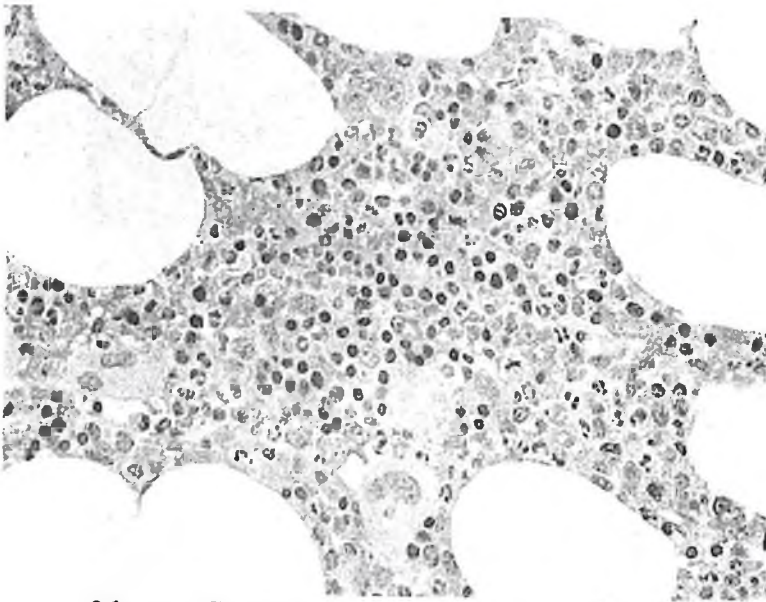
23 расм. Миелом хужайралар



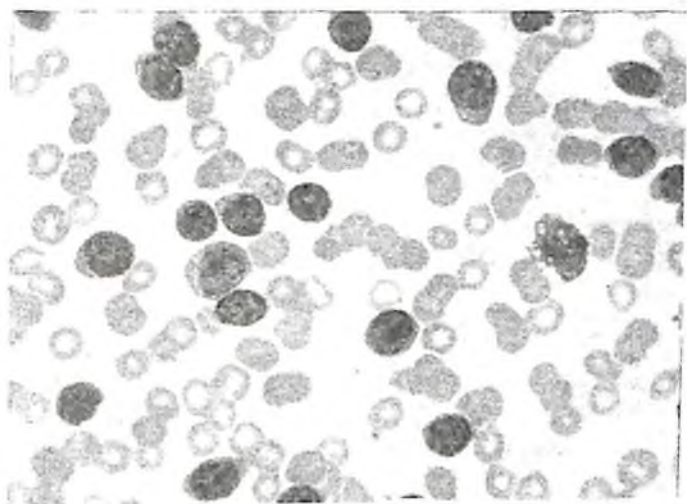
24 расм. Сурункали миелолейкоз



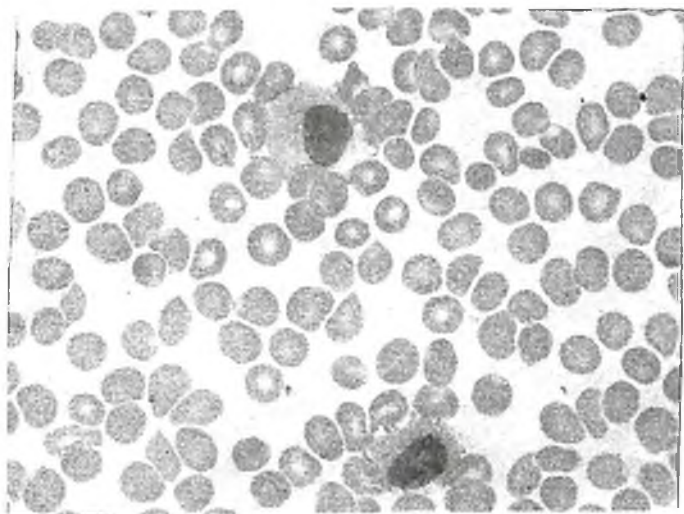
25 расм. Сурункали мнелолейкоз (эозинофилия)



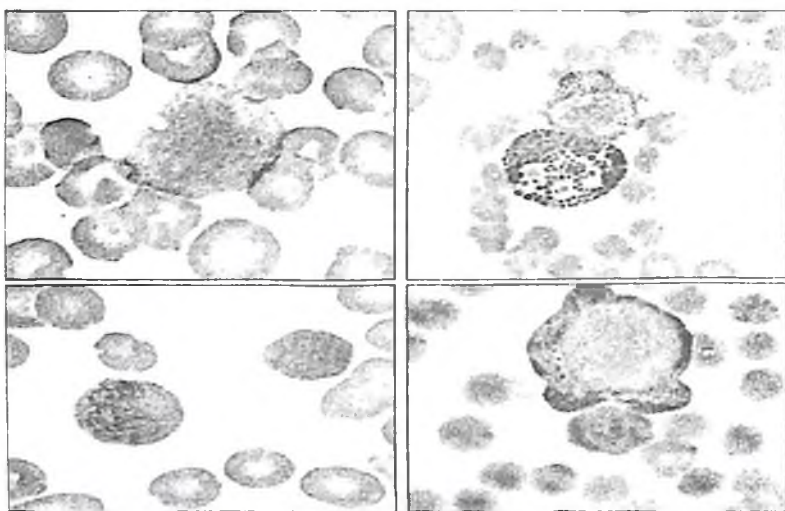
26 расм. Сурункали мнелолейкоз, суюк кумиги



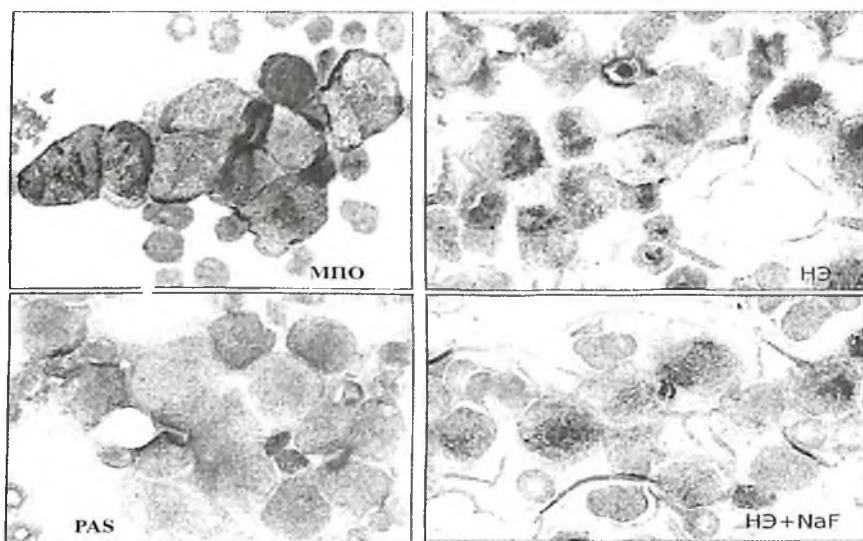
27 расм. Сурункали лимфолейкоз



28 расм. Соч хужайрали лейкоз



29 расм. Миелопероксидаза реакцияси миелоид катордаги хужайраларда мусбат, лимфоид каторда манфий бўлади



30 расм. Миелоид катордаги хужайраларда миелопероксидаза, носпецифик эстераза, PAS реакция мусбат бўлади. Носпецифик эстераза натрий фторид таъсирида камаймайди

PAS-реакция

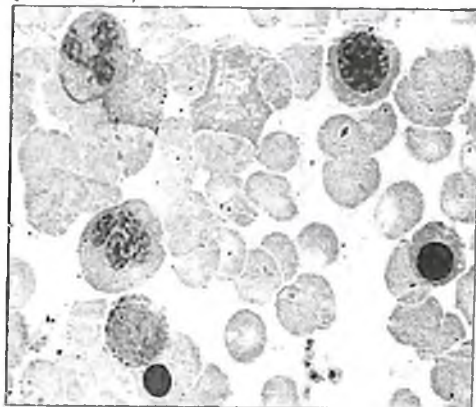
Аниқланади:

• Гранулоцит қаторидаги хужайраларда - диффуз ёртинганда бўлади;

• Моноцитар қаторидаги хужайраларда - диффуз ёки диффуз-доғалор ёртинганда бўлади;

• Лимфoid хужайраларда - ярақли ёртинганда;

• Эритроид қаторидаги хужайраларда - 10% муқбала ёртинганда, ярақли ёртинганда бўлади.



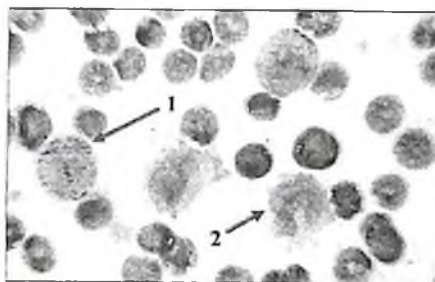
31 расм. Хужайралардаги PAS реакция натижалари

Ўтқир миеломонобласт лейкоз

Миелопероксидаза:

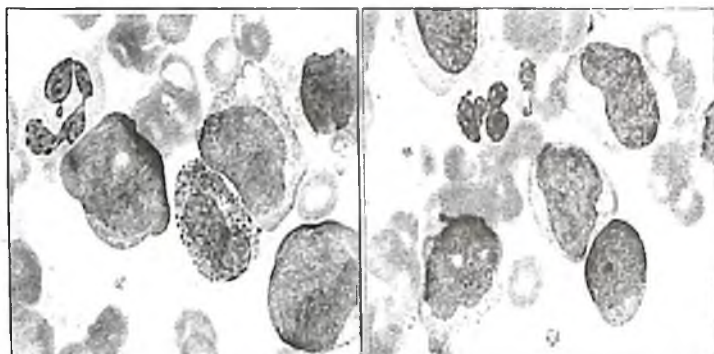
1 - миелобластда мусбағ;

2 - монобластда манфий булади.



32 расм. Ўтқир миеломонобласт лейкоз.

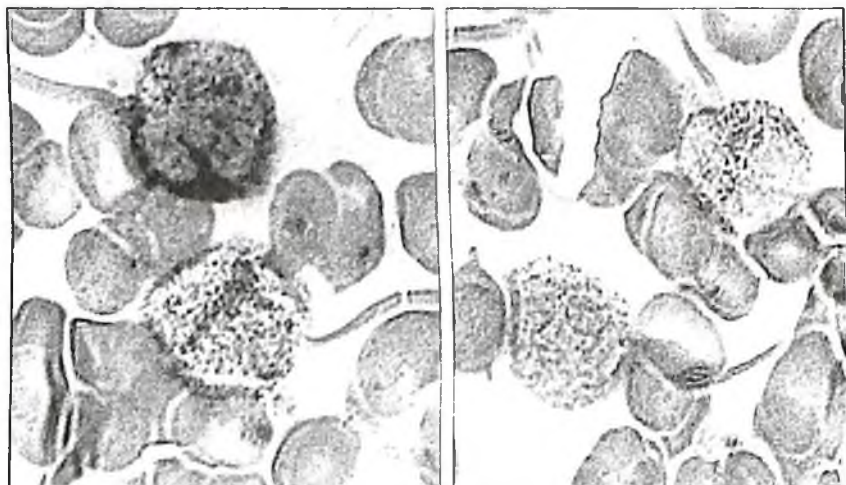
Ўткир миеломонобласт лейкоз



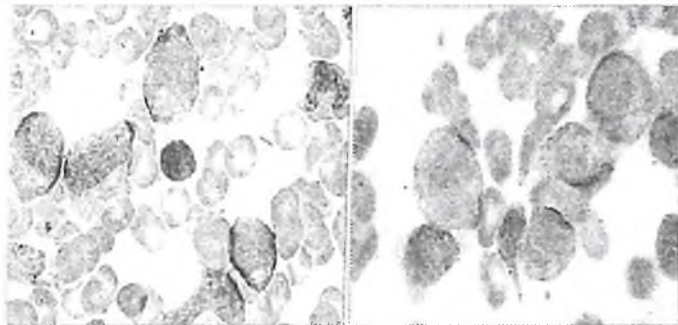
Миеломонобластларда
носпецифик эстераза мусбат

Монобластлардаги мусбат ПЭ
NaF билан камаяди

33 расм. Ўткир миеломонобласт лейкозни бир-биридан
фарқлайдиган цитохимик текшириш



34 расм. Носпецифик эстераза монобласт каторида мусбат бўлиб,
натрий фторид таъсирида камаяди



Миелопероксидаза
реакцияси манфий

PAS – гранулалли
кўрinishида

35 расм. Ўткир лимобласт лейкозига хос цитохимия реакцияси



36 расм. Сурункали миелолейкоз ривожланиши



37 расм. Сурункали миелолейкоз клиник белгилари

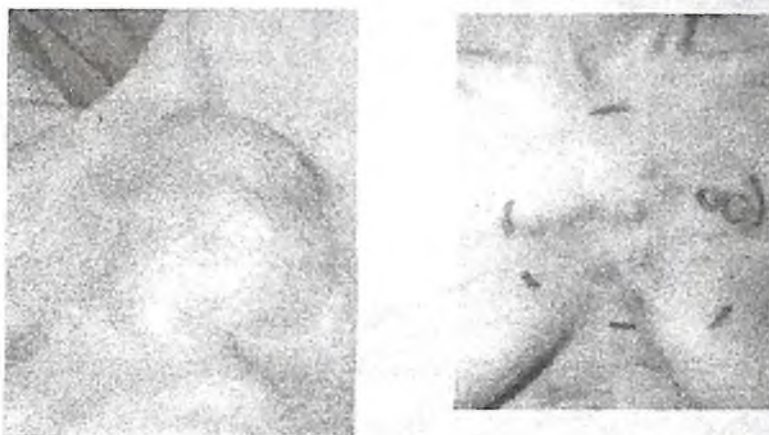


38 расм. Ўткир монобласт лейкоздаги милк инфильтрацияси

Лимфатугунларнинг катталашиши



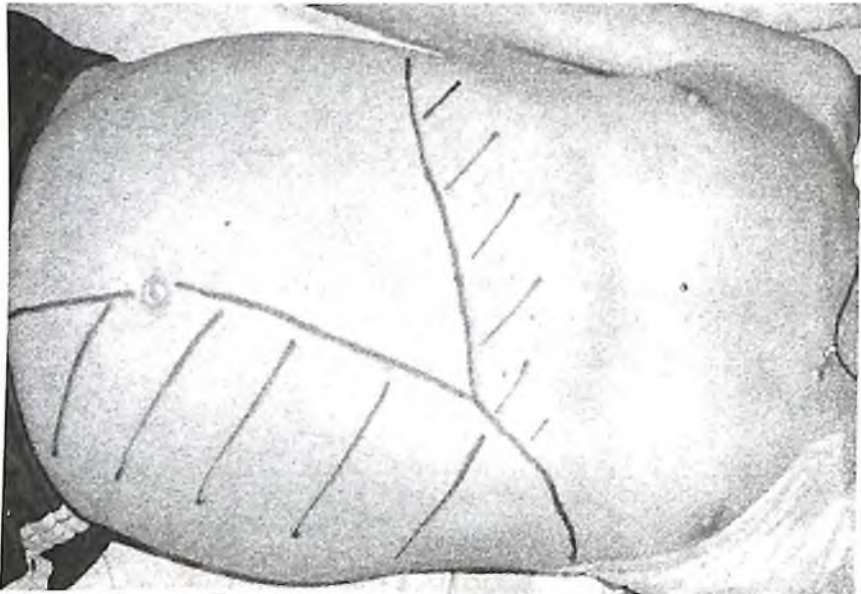
39 расм. Ходжкин лимфомасида бўйин лимфатугунларининг катталашиши



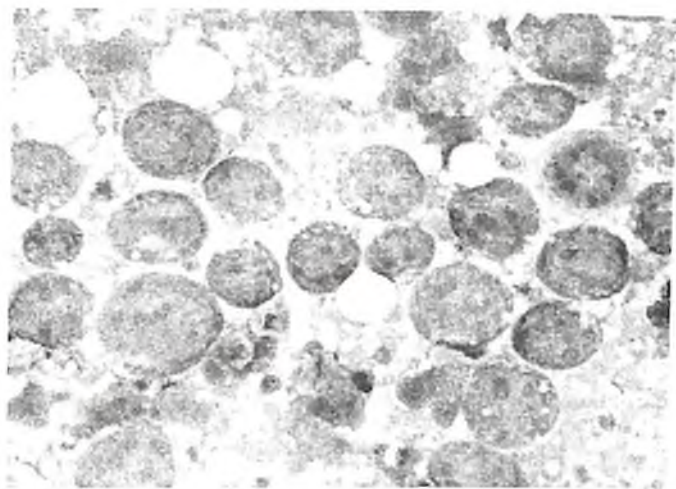
40 расм. Ходжкин лимфомасида кўлтик ости ва ўмров суяги олди лимфатугунларининг катталашиши



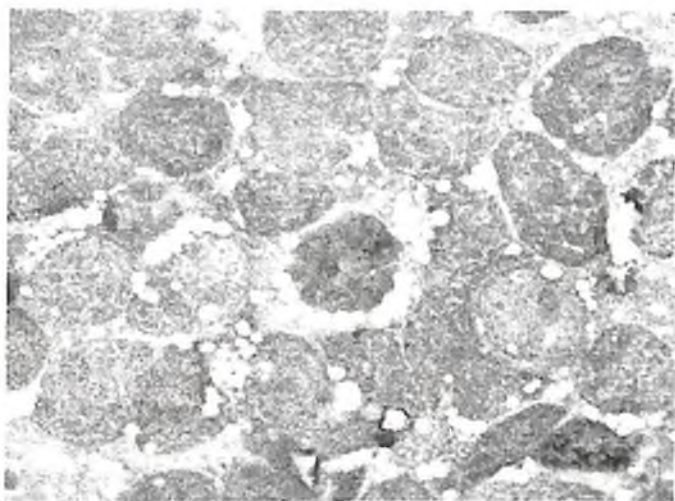
41 расм. Сурункали лимфолейкоздаги лифатугунлар катталашиниши



42 расм. Сурункали лимфолейкоз (талок варианты)



43 расм. Беркитт лимфомаси. ўсмадан суртма



44 расм. Беркитт лимфомаси. ўсмадан суртма

Ўқув ва илмий адабиётлар рўйхати

1. Абдулкадыров К.М. (под ред.) Гематология. Новейший справочник. Москва, Санкт-Петербург, 2004.
2. Аграненко В.А., Бахрамов С.М. Жеребцов Л.А. «Компонентная гемотерапия». Ташкент, 1995.
3. Андреева Н.Е. Множественная миелома: прошлое, настоящее, будущее. Гематол трансфузиол 1998; 43: 4.
4. Бахрамов С.М., Гурсунова Н.А., Сабилов Д.М. Трансфузионная медицина. Учебное пособие. Ташкент, 2007, 195 стр.
5. Бахрамов С.М., Сабилов Д.М., Донсков С.И.. Трансфузионная медицина. Учебное пособие. С.М. Бахрамов, Д.М. Сабилов, С.И. Донсков. Ташкент 2009, 398 стр.
6. Баҳромов С.М., Фармонкулов Х.К., Аҳмеджонов Х.А. ва б. Қон ва қўмикни тиббиёт амалиётида қўлланнинг замонавий мезонлари. Услубий қўлланма, Ташкент, 2000, 34 б.
7. Бахрамов С.М., Фарманкулов Х.К., Осипова Л.А. Пути подбора НЛА совместимых гемопоэтических стволовых клеток близких родственников. Бишкек, Центрально-азиатский мед.журнал, Т.ХІУ, №3, 2008,с.201-205
8. Волкова М.А. (под ред.) Клиническая онкогематология. Рук. для врачей. 2007.
9. Воробьев А.И. (под ред.) «Руководство по гематологии». В двух томах. М., «ГОЭТАР», 2002.
10. Воробьев А.И. (под ред.) «Руководство по гематологии». том 3, М., «ГОЭТАР», 2004.
11. Жибурт Е.Б. Трансфузиология. Учебник для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования. Санкт-Петербург, 2002.
12. Русанов В.М., Левин И. Лечебные препараты крови. Москва, 2004.
13. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Исаев В.Г. Программное лечение лейкозов, М., 2001, 238 с.
14. Токарев Ю.И. (под ред.) Патифизиология крови. Перевод с английского. М., 2000.
15. Файнштейн Ф.Э., Козинец Г.И., Бахрамов С.М. и др. Болезни системы крови. Ташкент, 1987.
16. Фармонкулов Х.К. Гемостаз физиологияси, патологияси. 2011, 128 б.
17. Фармонкулов Х.К., Махмудова М.Р. Ибрагимова С.З. ва б. Яқин қариндошлардан олинган бойитилган периферик ўзак хужайраларни ўткир лейкоз беморлари давосида қўллаш. Методик қўлланма, Тошкент, 2004, 14 б.
18. Фармонкулов Х.К, Ошпоқхўжаев Э. Амалий трансфузиологиядан қўлланма.2009,159 б.
17. Шевченко К.Л., В.Н. Шабалин и др. Руководство по общей и клинической трансфузиологии. Санкт-Петербург, 2003.

<p>Кириш</p> <p>Қон ишлаб чиқариш</p> <p>Қон ишлаб чиқаришда иштирок этувчи факторлар</p> <p>Ўткир лейкозлар</p> <p>Лейкозлар диагностикаси</p> <p>Хужайралар цитохимияси ва диагностикада аҳамияти</p> <p>Қон хужайраларининг цитохимик характеристикаси</p> <p>Лейкозлар цитохимик диагностикаси</p> <p>Лейкозларда хромосома анализи ва диагностикада аҳамияти</p> <p>Хужайралар иммунофенотипи ва диагностикада аҳамияти</p> <p>Имуноглобулинлар ва диагностикада аҳамияти</p> <p>Моноклонал гаммапатгиялар</p> <p>Ўллар кечмиш босқичлари ва даво талаби</p> <p>Терапия эффективлигини баҳолаш критериялари</p> <p>Ўткир лейкозлар давосини ўтказиш шартлари</p> <p>Ўткир лимфобласт лейкоз</p> <p>Ўткир нолимфобласт лейкозлар</p> <p>ЎМЛда олинган даво натижалари</p> <p>Лейкозларда қўлланиладиган циторедуктив препаратлар ва уларнинг таъсир механизми</p> <p>Гиперлейкоцитозли Ўлларда даво тактикаси</p> <p>Гиперлейкоцитозли ЎМЛдаги предфаза давоси</p> <p>Гиперлейкоцитозли ЎЛЛдаги предфаза давоси</p> <p>Ўткир лейкозларда лейкоцитаферез ва плазмаферез қўллаш</p> <p>ЎМЛ даво дастурлари</p> <p>ЎМЛ терапиясини ўқатиш тартиблари</p> <p>60 ёш ва ундан кичик ЎМЛ беморлар даво дастури</p> <p>60 ёшдан катта беморларда ЎМЛни даволаш дастури</p> <p>МДС ва бошқа иккиламчи ЎМЛларни даволаш дастури</p> <p>55 ёшгача беморларда ЎПЛни АТРА қўллаб 7+3 билан даволаш дастури</p> <p>55 ёшдан катта ва оғир йўлдош касаллиги бор 55 ёшгача ЎПЛ беморларни даволаш</p> <p>ЎПЛ беморларида триоксид мышьякни қўллаш дастури</p> <p>ЎПЛдаги рецидивни аниқлаш</p> <p>ЎПЛда эрта ва кечки рецидивни даволаш</p> <p>ЎМЛнинг бирламчи резистентли ва рецидивини даволаш</p> <p>Қолдиқ касалликни ўрганиш ва уларга тавсиялар</p> <p>ЎЛЛ даво дастурлари</p> <p>Rh мусбат ЎЛЛ беморларни Гливек қўллаб даволаш</p>	
--	--

СД20 мусбатли ЎЛЛларни моноклонал антитела қўллаб
даволаш
Етилган В-ЎЛЛ давоси (болалар давоси асосида яратилган).
Резистентли ва рецидивли ЎЛЛларини даволаш
ЎЛнинг резистентли ва рецидивли турларидаги даво
дастурлари
Катталардаги ЎЛЛ учун 2009 йил тавсия этилган даво
дастури
Цитостатик касаллик
Ўткир лейкозларда инфекцион асоратлар, уларнинг
профилактикаси ва давоси
Миелодиспластик синдром
Сурункали миелолейкоз
Сурункали лимфолейкоз
Эритремия, Вакез касаллиги
Эссенциал тромбоцитемия
Сурункали идиопатик миелофиброз
Вальденстрем макроглобулинемияси
Соч ҳужайрали лейкоз
Миелом касаллиги
Гиперэозинофил синдром
Ходжкин лимфомаси
Ноходжкин лимфомалар
Иловалар
Ўқув ва илмий адабиётлар рўйхати
Мундарижа

