

ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ԶԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼ ՍԱՐԱՆ

ԹԱՄԱՄՅԱՆ ԳԵՎՈՐԳ ՆԱԻՐԻԻ

**ՔԻՄԻԱԹԵՐԱՊԻԱՅԻ ՀԵՏԵՎԱՆՔՈՎ ԱՌԱՋԱՑԱՃ
ԹՐՈՍԲՈՑԻՏՈՊԵՆԻԱՅԻ ԱՌԱՆՁՆԱՅ ԱՏԿՈՒ ԹՅՈՒ ՆՆԵՐԸ
ԵՐԵՒԱՆԵՐԻ ԵՎ ԵՐԻՏԱՍԱՐԴՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ**

ԺԴ 00.08 «Ուռուցքաբանություն» մասնագիտությունը ամբ
բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի
հայցման
առենախոսություն

Գիտական ղեկավար՝
բ.գ.թ. Սամվել Հովհաննեսի Դանիելյան

ԵՐԵՎԱՆ – 2016

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒ ԹՅՈՒՆ

Հապավում մներին ցանկ	2
ՆԱԽԱԲԱՆ	5
Թեմայի արդիականությունը	5
Հետազոտությունն ապատակը	7
Խնդիրները	7
Աշխատանքի գիտական նորությունը	8
Աշխատանքի կլինիկական նշանակությունը	8
Աշխատանքի նախնական քննարկումը	9
Ատենախոսությունն կառուցվածքը	9
Հրատարակումներ	9
ԳԼՈՒԽ1 .ԳՐԱԿԱՆՈՒ ԹՅԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒ ԹՅՈՒՆ	11
1.1.Քաղցկեղի վիճակագրությունն աշխարհում	9
1.2. Քաղցկեղի վիճակագրությունը Հայաստանում	11
1.3.Քաղցկեղի բուժման հիմնական մեթոդները	17
1.4.Քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոցների խմբերը	17
1.5. Քիմիաթերապիայի հիմնական բարդությունները	18
1.6. Թրոմբոցիտոպենիան որպես քիմիաթերապիայի բարդություն	19
1.7. Թրոմբոցիտոպենիայի սահմանումը և կլինիկական նշանակությունը 20	20
1.8. «Կլինիկորեն նշանակալի» արյունահոսություն	22
1.9. ԲՀԱԹ-ի առաջացման մեխանիզմները	24
1.10. Քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոցների առաջացրած թրոմբոցիտոպենիայի հաճախականությունը	24
1.11. ԲՀԱԹ-ի վարման առանձնահատկությունները երեխաների մոտ	28
1.12.Թրոմբոցիտների փոխներարկման շեմը ինվազիվ միջամտությունների դեպքում	32
1.13.Թրոմբոցիտների փոխներարկման հնարավոր բարդությունները	33
1.14.Թրոմբոցիտար փոխներարկումները տնտեսական տեսանկյունից	34
1.15 Թրոմբոցիտների փոխներարկմանը այլընտրանքները	35
1.16.Ապագա ուղղություններ	38
ԳԼՈՒԽ2. ՀԵՏԱՉՈՏՈՒ ԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ԵՂԱՆԱԿՆԵՐԸ	46
2.1.Հիվանդների տվյալները	42
2.2.Վիճակագրական վերլուծություն	46
ԳԼՈՒԽ3.ՀԵՏԱՉՈՏՈՒ ԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ ԵՎ ՄԵԿՆԱԲԱՆՈՒ ԹՅՈՒՆՆԵՐ	55
3.1.Քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիա	64
3.2.Արյունահոսություն	73
3.3.Թրոմբոցիտների փոխներարկում	79
ԱՄՓՈՓՈՒՄ	84
ԵԶՐԱԿԱՑՈՒ ԹՅՈՒՆՆԵՐ	89
ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԱՌԱՋԱՐԿՈՒ ԹՅՈՒՆՆԵՐ	90
Օգտագործված գրականություն	91
Հավելվածներ	112
Հապավում մներին ցանկ	

ASCO – American Society of Clinical Oncology (Ամերիկայի Կլինիկական Ուռուցքաբանություն Միություն)

- CALGB** – Cancer and Leukemia Group B (Քաղցկեղի և Լեյկեմիաների հոսմք B)
- DDAVP** – դեսմոպրեսին
- E coli** – Escherichia coli (աղիքային ցոլպիկ)
- G-CSF** – Granulocyte-colony stimulating factor (գրանուլոցիտար գադոլթաթանիչ գործոն)
- GLOBOCAN** – ԱՅԿ Քաղցկեղի Յետազոտող թյունների Միջազգային Գործակալություն նախաձեռնող թյունը, որի նպատակն է տրամադրել առավել տարածված քաղցկեղի տեսակների ժամանակակից վիճակագրությունը աշխարհի 184 երկրների համար
- HBV** – հեպատիտ B վիրուս
- ICE** - իֆոսֆամիդ, կարբոպլատին և էտոպոզիդ
- IL-11** – ինտերլեյն-11
- PDGF** – Platelet-derived growth factor (թրոմբոցիտար ծագման աճի գործոն)
- PLADO** – Optimal Platelet Dose Strategy to Prevent Bleeding in Thrombocytopenic Patients (թրոմբոցիտների փոխներարկման օպտիմալ չափը թրոմբոցիտոպենիայի ու հիվանդների շրջանում արյունահոսության կանխարգելման համար)
- rhTPO** – recombinant human thrombopoietin (ռեկոմբինանտ մարդկային թրոմբոպոետին)
- SIOP** – International Society of Pediatric Oncology (Մանկական Ուռուցքաբանության Միջազգային Միություն)
- TOPPS** – Trial of Prophylactic Platelets (թրոմբոցիտների կանխարգելիչ փոխներարկման հետազոտություն)
- TPO-RA** – Thrombopoietin Receptor Agonist (թրոմբոպոետինային ռեցեպտորների ագոնիստ)
- VM26** – տենիպոզիդ
- ԱՅԿ** – Առողջապահության Զամաշխարհային Կազմակերպություն
- ԱՄԼ** – Ամերիկայի Միացյալ Նահանգներ
- ԱՆ** – Առողջապահության նախարարություն
- ԱՃԳՍ** – Արյունահոսության ճանրություն Գնահատման Սանդղակ

Բ.Թ	– բացարձակ թիվ
ԴԼԹ	– դեզօքսիռիբոնուկլեոտիդ
ԿԼՅ	– կենտրոնական նյարդային համակարգ
Յ.Թ	– հարաբերական թիվ
ՅԼ	– Յոջկինի Լիմֆոմա
ՅՅ	– Յայաստանի Յանրապետություն
ՄԴՍ	– միելոդիսպլաստիկ սինդրոմ
ՈՅԼ	– ոչ հոջկինյան Լիմֆոմա
ՈԻԱԿ	– Ուռուցքաբանության Ազգային Կենտրոն
ՌԼԹ	– ռիբոնուկլեոտիդ
ՍԼԼ	– սուր Լիմֆոբլաստային Լեյկեմիա
ՍՍԼ	– սուր միելոբլաստային Լեյկեմիա
ՓՊԹԱԿ	– փոխներարկումով պայմանավորված թոքի սուր վնասում /TRALI (transfusion-related acute lung injury)/
ՔԱԻ	– Քաղցկեղի Ազգային Ինստիտուտ (NCI – National Cancer Institute)
ՔԼԼ	– քրոնիկ Լիմֆոցիտար Լեյկեմիա
ՔՅԱԹ	– քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիա
ՔՍԼ	– քրոնիկ միելոիդ Լեյկեմիա
ՔՍՍԼ	– քրոնիկ միելոնոցիտար Լեյկեմիա
ՖՈՅՓՈ	– Ֆեբրիլ ոչ հեմոլիտիկ փոխներարկումային ռեակցիաներ

ՆԱԽԱԲԱՆ

Թեմայի արդիականությունը

Վերջին տարիներին բնակչության հիվանդացության և մահացության մեջ իրենց գերակշռող տեղն են զբաղեցնում չարորակ ուռուցքային հիվանդությունները: Առողջապահության Համաշխարհային Կազմակերպության տվյալներով չարորակ ուռուցքներից մահացությունը զարգացած երկրներում զբաղեցնում է երկրորդ տեղը բնակչության ընդհանուր մահացության մեջ՝ զիջելով միայն սիրտ-անոթային հիվանդություններին: Համաձայն Քաղցկեղի Հետազոտությունների Միջազգային Գործակալության GLOBOCAN-ի վիճակագրական տվյալների, ողջ աշխարհում 2012թ-ին 14,1 միլիոն քաղցկեղի նոր դեպք է գրանցվել, ինչպես նաև քաղցկեղից մահացության 8,2 միլիոն դեպք (Jemal et al. 2014): Մինչ այժմ զարգացած երկրներում քաղցկեղը համարվում է 5-14 տարեկան երեխաների մահացության երկրորդ պատճառը՝ տեղը զիջելով միայն դժբախտ պատահարներին (Ward et al. 2014): Բազմաթիվ հետազոտություններ ցույց են տալիս, որ այս հիվանդություններին թիվը գնալով աճում է, ինչը պայմանավորված է բազմաթիվ գործոններով՝ շրջակա միջավայրի աղտոտվածություն, արտադրական թափոններ, ծխելը, սննդային և սովորույթային գործոններ, բնակչության ծերացում և այլն (Torre et al. 2015):

Ուռուցքաբանության զարգացման, ախտորոշման և բուժման նոր մեթոդների ներդրման շնորհիվ զգալիորեն բարելավվել են քաղցկեղով հիվանդների բուժման արդյունքները: Մի շարք չարորակ նորագոյացություններ, որոնք նախկինում անբուժելի էին համարվում, վիրաբուժության զարգացման, ժամանակակից քիմիաթերապիայի, ճառագայթային և իմունոաթերապիայի, ինչպես նաև թիրախային բուժման նոր պատրաստուկների հայտնագործման և ներդրման շնորհիվ, կարող են ունենալ ընդհուպ մինչև 95% բուժման հավանականություն:

Չնայած այս ամենին, բազմաթիվ են նաև այն չարորակ նորագոյացությունները, որոնց համար դեռևս չկան արդյունավետ բուժման մեթոդներ և այդ հիվանդությունների ընդհանուր ապրելիությունը գտնվում է բավականին ցածր թվերի վրա:

Բացի վաղ ախտորոշման և բուժման նոր ու արդյունավետ մեթոդների փնտրտուքից, ժամանակակից ուռուցքաբանության հիմնական խնդիրներից են նաև բուժման հետևանքով առաջացած բարդությունների կանխարգելումը և բուժումը: Պատճառն այն է, որ քաղցկեղով հիվանդների մոտ բարդություններ և մահացությունն առաջանում է ոչ միայն քաղցկեղի անմիջական ազդեցության հետևանքով, այլ նաև քաղցկեղի բուժման ընթացքում առաջացած կողմնակի ազդեցությունների: Այնպիսի բարդություններ, ինչպիսիք են քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած միելոսուպրեսիան (ոսկրածուծի ընկճումը), սրտի, լյարդի և երիկամների ախտահարումները, հեմոսթազի համակարգի խանգարումները, նեյրոպաթիաները և այլն, բավականին հաճախ են հանդիպում և հանդիսանում են բուժման ընդհատումների, սահմանափակումների, դեղաչափերի շտկումների պատճառ, ինչն իր ազդեցությունն է թողնում բուժման արդյունավետության վրա, և ինչպես վերը նշվեց, այս բարդությունները կարող են բերել նաև մահացու ելքի:

Այստեղ հարկ է նշել նաև պրոֆուզարյունահոսությունը, որը հանդիսանում է չարորակ նորագոյացությունների բուժման ընթացքում հանդիպող նշանակալի բարդություն և կարող է պայմանավորված լինել ինչպես անմիջապես թրոմբոցիտոպենիայով, այնպես էլ հեմոսթազի համակարգի խանգարումներով:

Ներկա աշխատանքն ուղղված է քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի առանձնահատկությունների ուսումնասիրությանը, ինչը հանդիսանում է արդի ուռուցքաբանության և արյունաբանության կարևորագույն խնդիրներից մեկը և գտնվում է աշխարհի բազմաթիվ ուռուցքաբանական և արյունաբանական կենտրոնների ու շաղկերի կենտրոնում:

Այն ուշադրության է արժանի ինչպես կլինիկական՝ արյունահոսության կանխման և բուժման, թրոմբոցիտների փոխներարկման հետ կապված բարդությունների առաջացման և անհրաժեշտ թրոմբոցիտար զանգվածների հասանելիության, այնպես էլ տնտեսական տեսանկյունից: Ըստ Մալկահի և գործընկերների, միայն 2008 թվականին ԱՄՆ-ում կատարվել է մոտ 1.3 միլիարդ ԱՄՆ դոլարի թրոմբոցիտար զանգվածի փոխներարկում (Mulcahy 2013): Խնդիրը հատկապես մեծ նշանակություն ունի զարգացող երկրների համար, որտեղ թրոմբոցիտար փոխներարկումները ոչ միշտ են հասանելի և ապահով: Թրոմբոցիտար փոխներարկումների հետ

կապված կլինիկական վտանգներից հարկ է նշել հետփոխներարկումային ալերգիկ ռեակցիաները, ինչպես նաև ինֆեկցիոն բարդությունները: Օրինակ, Կանադայում կատարված հետազոտությունը ցույց էր տվել, որ ամեն 10-րդ փոխներարկումը բերում է ֆեբրիլ ռեակցիաների, իսկ ամեն 153.000-րդ փոխներարկումը լինում է հեպատիտ B վիրուսով (HBV) ինֆեկցված (Kleinman, Chan, and Robillard 2003; O'Brien et al. 2007; The C17 Guidelines, 2010):

Չնայած վերջին տասնամյակների ընթացքում կատարվել են մի շարք հետազոտություններ, որոնք փորձել են պատասխանել քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի վարման վերաբերյալ հարցերին, սակայն, հիմնականում, այդ հետազոտություններն ընդգրկել են մեծահասակների տվյալները և բազմաթիվ հարցեր, հատկապես երեխաների և երիտասարդների շրջանում, մինչ այժմ բաց են մնացել:

Հետազոտության նպատակը

Այս հետազոտության հիմնական նպատակն է պարզել քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի, նրա հետևանքով առաջացած կլինիկորեն նշանակալի արյունահոսության հաճախականությունը և առանձնահատկությունները երեխաների և երիտասարդների շրջանում:

Ինդիկատորները

- Սուլիդ ուռուցքներով և արյունաստեղծ համակարգի չարորակ նորագոյացություններով քիմիաթերապիա ստացող երեխաների և երիտասարդների շրջանում գնահատել թրոմբոցիտոպենիայի առաջացման հաճախականությունը և ծանրության աստիճանը
- Ուսումնասիրել քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի (ԹՅԱԹ) հաճախականությունը և ծանրության աստիճանը տարբեր չարորակ նորագոյացությունների, նրանց բուժական սխեմաների դեպքում, ինչպես նաև գնահատել ԹՅԱԹ-ի հաճախականությունը կախված սեռից, տարիքային խմբերից (0-10, 11-20, 21-30, 31-40 տարեկան), նախկինում տարած բուժումից և ոսկրածուծի պատահարումից
- Գնահատել ԹՅԱԹ-ի առաջացման հետևանքով ի հայտ եկող արյունահոսության հաճախականությունը և ծանրությունը, ինչպես նաև նրանց կապը թրոմբոցիտոպենիայի ծանրության

աստիճանի, հիվանդի տարիքի, սեռի, տարբեր չարորարակ նորագոյացու թյուկների և նրանց բուժական սխեմաների հետ

- Գնահատել թրոմբոցիտար զանգվածների փոխներարկումների հաճախականությունը և քանակը, ինչպես նաև փոխներարկամբ պայմանավորված բարդությունների առաջացման հաճախականությունը

Աշխատանքի գիտական նորույթը

- Առաջին անգամ ուսումնասիրվել է քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի հաճախականությունը, ռիսկերը, վարման մոտեցումներն ու առանձնահատկությունները երեխաների և երիտասարդների շրջանում,
- Ապացուցվել է հիվանդի տարիքի և ՔՅԱԹ-ի ծանրության աստիճանի միջև առկա հակադարձ համեմատական կապը
- Ցույց է տրվել երեխաների և երիտասարդների շրջանում արյունահոսության առաջացման կախվածությունը ծայրամասային արյան մեջ թրոմբոցիտների քանակից, և կլինիկորեն նշանակալի արյունահոսության ռիսկի և քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի ծանրության աստիճանի միջև առկա կապը

Աշխատանքի կլինիկական նշանակությունը

- Երեխաների և երիտասարդների շրջանում ծայրամասային արյան մեջ թրոմբոցիտների քանակի նվազմանը զուգահեռ արյունահոսության ռիսկը աճում է և կլինիկական տեսանկյունից առավել կարևոր է թրոմբոցիտների 20.000/լ-ից ցածր քանակները
- Քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիան առավել հաճախ հանդիպում է սուր միելոիդ լեյկեմիայի, սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայի և օստեոսարկոմայի ժամանակ
- Չնայած քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիան քաղցկեղի բուժման ժամանակ հաճախ հանդիպող բարդություն է, սակայն երեխաների և երիտասարդների շրջանում կլինիկորեն նշանակալի, այսինքն, միջամտություն պահանջող արյունահոսությունը բավականին հազվադեպ է հանդիպում (1%-ից էլ պակաս կլինիկորեն նշանակալի արյունահոսություն ուղջ հետազոտական խմբում)

- Յետազոտությունները ցույց է տալիս, որ քիմիաթերապիա ստացող երեխաների և երիտասարդների շրջանում թրոմբոցիտոպենիայի վարման «ըստպահանջի թրոմբոցիտար զանգվածի փոխներարկման» մոտեցումը կարող է համարվել անվտանգ և արդարացված մոտեցում: Կանխարգելիչ թրոմբոցիտար զանգվածի փոխներարկումը կարող է նշանակություն ունենալ սուր միելոիդի էյկեմիայի բուժման դեպքում:

Աշխատանքի նախնական քննարկումը

Աշխատանքի հիմնական դրույթները քննարկվել են ԵՊԲՅ Ուճուղքաբանության ամբիոնի, ինչպես նաև գիտակորդինացիոն խորհրդի նիստերում:

Ատենախոսության կառուցվածքը

Ատենախոսությունը կազմված է համակարգչային տեքստի 102 էջից՝ բաղկացած ներածությունից, երեք գլուխներից (գրականության վերլուծություն, հետազոտության նյութը և մեթոդները, արդյունքները և մեկնաբանությունները), եզրակացություններից, գործնական առաջարկություններից, օգտագործված գրականության ցանկից, որը պարունակում է 183 սկզբնաղբյուր, ինչպես նաև առկա են 26 հավելվածներ (103-117 էջեր): Աշխատանքում առկա են 29 գծապատկեր և 10 աղյուսակ:

Հրատարակումներ

Ատենախոսության շրջանակներում տպագրվել են 9 գիտական աշխատանքներ, որոնցից 6-ը արտասահմանյան, 3-ը հայրենական գիտաբժշկական պարբերականներում: «Քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիան մանկական ուճուղքաբանության մեջ» թեմայով հրատարակվել է գիտական աշխատանք Ուճուղքաբանության և Արյունաբանության Քննադատական Վերլուծություններ միջազգային ամսագրում (Critical Reviews in Oncology/Hematology 2016 Mar; 99: 299-307) – ազդեցության գործակիցը 4.027:

Երկու թեզիս որպես պոստեր ներկայացվել են Հեմոսթազի և Թրոմբոզի Միջազգային Միության (International Society on Thrombosis and Haemostasis) 2014թ. (Միլոնկի, Իլիոնոիս, ԱՄՆ) և 2015թ. (Տորոնտո, Կանադա) տարեկան կոնգրեսներին և արժանացել Reach the World մրցանակին: Եվրոպայի Լեյկեմիաների Միության (European Leukemia Network) 2014թ. տարեկան կոնգրեսին, Ցոդուսային բջիջների փոխապատվաստման աշխատանքային խմբի հանդիպմանը ներկայացվել է

բանավոր զեկուլյց (Մանհայմ, Գերմանիա): Եվս մեկ թեզիս ընդունվել է պոստերի ներկայացման Արյունաբանական Ուռուցքաբանության Միության (Society of Hematologic Oncology) տարեկան կոնգրեսին 2016թ. սեպտեմբերի 6-10 (Ջյուստոն, Տեխաս, ԱՄՆ):

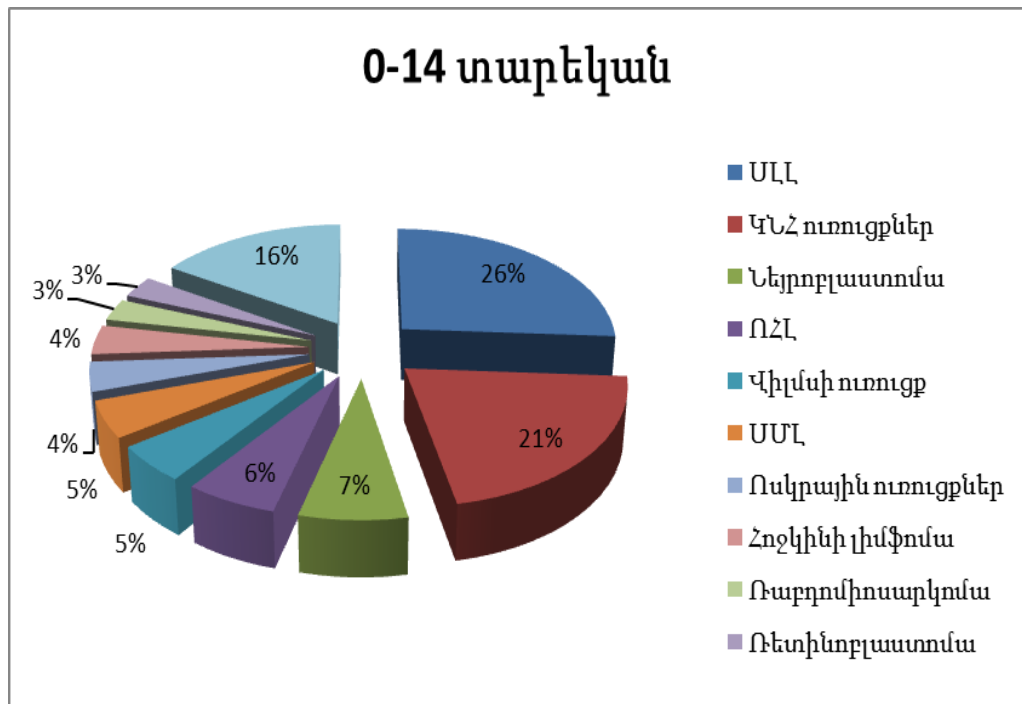
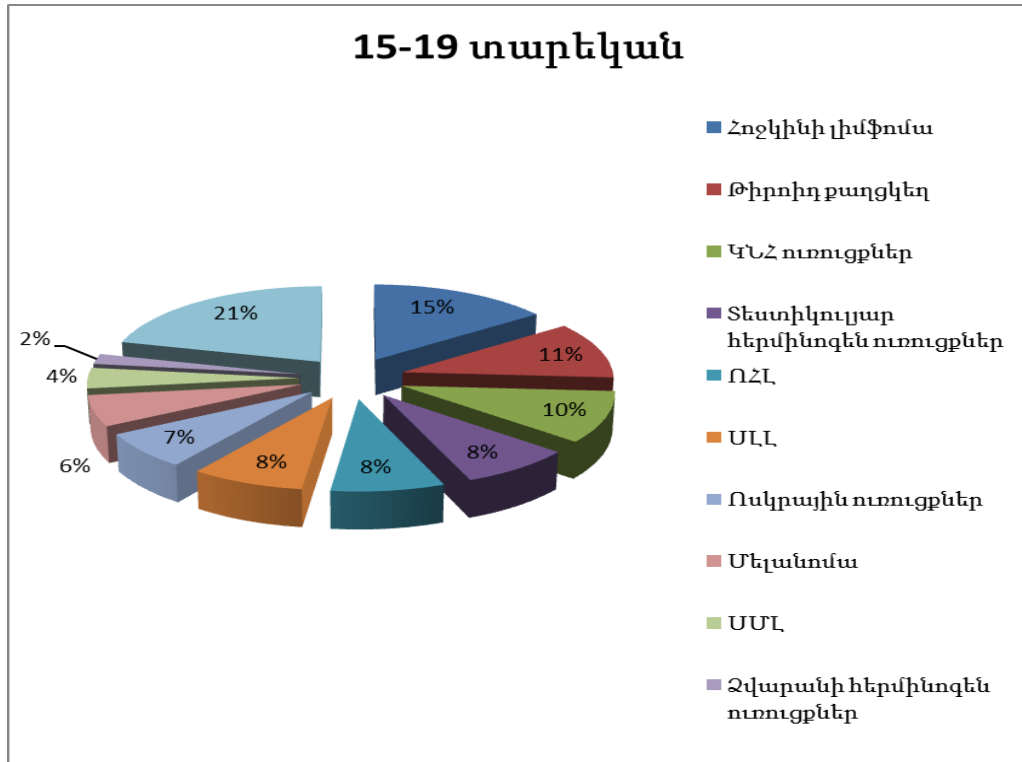
ԳԼՈՒԽ 1 .ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆ

1.1.Քաղցկեղի վիճակագրությունը նաև աշխարհում

Քաղցկեղը հանդիսանում է ներկայիս բժշկության հիմնական խնդիրներից մեկը: Չարագացած երկրներում քաղցկեղից մահացությունը զբաղեցնում է ընդհանուր մահացության մեջ առաջատար դիրք, իսկ զարգացող երկրներում՝ զբաղեցնում է երկրորդ տեղը: Ամբողջ աշխարհում, և, մասնավորապես, տնտեսապես զարգացող երկրներում քաղցկեղի աճը պայմանավորված է հիմնականում բնակչության ծերացմամբ և աճով, ինչպես նաև քաղցկեղի հետաշաղկապված գործոնների աճով մարդկանց կենսակերպում՝ ծխելը (թոքի, կոլոռեկտալ, ստամոքսի, լյարդի, միզապարկի, ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղ), ֆիզիկական ակտիվության նվազումը և ճարպակալումը (կրծքագեղձի և կոլոռեկտալ քաղցկեղ), «արևմտյան» սննդակերպերը (Jemal et al. 2014; Torre et al. 2015): Ինչպես վերը նշվեց, ըստ Քաղցկեղի Յետազոտությունների Միջազգային Գործակալության GLOBOCAN վիճակագրական տվյալների, ողջ աշխարհում 2012թ-ին 14,1 միլիոն քաղցկեղի նոր դեպք է գրանցվել, ինչպես նաև քաղցկեղից մահացության 8,2 միլիոն դեպք: Տղամարդկանց մոտ քաղցկեղից մահացության մեջ թոքի քաղցկեղը զբաղեցնում է առաջին տեղը՝ ինչպես զարգացած, այնպես էլ զարգացող երկրներում: Կանանց մոտ զարգացող երկրներում քաղցկեղից մահացության մեջ գերակշռում է կրծքագեղձի քաղցկեղը, իսկ զարգացած երկրներում՝ կրկին թոքի քաղցկեղը: Քաղցկեղային մահացության մեջ այլ ուռուցքային հիվանդություններից զարգացած երկրներում բավականին հաճախ է գրանցվում կոլոռեկտալ քաղցկեղը՝ կանանց և տղամարդկանց մոտ, և շագանակագեղձի քաղցկեղը՝ տղամարդկանց մոտ: Առավել պակաս զարգացած երկրներում՝ տղամարդկանց մոտ ստամոքսի և լյարդի քաղցկեղը, կանանց մոտ՝ արգանդի վզիկի քաղցկեղը (Jemal et al. 2014):

Չնայած վերջին տասնամյակներում ուռուցքաբանության զարգացումը բերել է մանկական քաղցկեղի 5-ամյա ընդհանուր ապրելիության աճի մինչև 80%, մինչ այժմ զարգացած երկրներում քաղցկեղը համարվում է 5-14 տարեկան երեխաների մահացության

Երկրորդ պատճառը՝ տեղը զիջելով միայն դժբախտ պատահարներին (Ward et al. 2014; Румянцев 2010): Առավել հաճախ հանդիպող տարատեսակներից են սուր լեյկեմիաները, ԿՆՀ ուռուցքները, լիմֆոմաները, նեյրոբլաստոման, ոսկրային ուռուցքները: Գծապատկեր 1-ում ներկայացված են մանկական քաղցկեղի (0-19 տարեկան) առաջնային դեպքերը Ամերիկայի Միացյալ Նահանգներում (ԱՄՆ):



Գծապատկեր 1. Մանկական քաղցկեղի դեպքերը ԱՄՆ-ում, 2014թ (Ward et al. 2014)

1.2. Քաղցկեղի վիճակագրությանը Հայաստանում

Ըստ ՀՀ Առողջապահության նախարարության Առողջապահության Ազգային Ինստիտուտի վիճակագրական տվյալների Հայաստանում ոչ վարակիչ հիվանդությունները պայմանավորում են բնակչության մահացության 92%-ը, որոնցից սիրտ-անոթային հիվանդությունները և չարորակ հիվանդությունները հանդիսանում են հիմնական պատճառները: 2014 թվականին Հայաստանում գրանցվել է կյանքում առաջին անգամ ախտորոշված չարորակ նորագոյացությունների 8,365 դեպք (277.6 դեպք 100,000 բնակչի հաշվարկով), իսկ տարեվերջին ուռուցքաբանական հիմնարկներում դիսպանսերային հսկողության տակ գտնվող հիվանդների թիվը եղել է 38,918: Առաջին անգամ գրանցված քաղցկեղի տեսակներից, տղամարդկանց մոտամենահաճախը եղել է շնչափողի – բրոնխների - թոքի, ստամոքսի, միզապարկի, շագանակագեղձի, կոլոռեկտալ, լյարդի և լեղուղիների քաղցկեղը, իսկ կանանց մոտ՝ կրծքագեղձի, արգանդի մարմնի, կոլոռեկտալ, շնչափողի – բրոնխների - թոքի, արգանդի վզիկի և ձվարանի քաղցկեղը (ՀՀ ԱՆ Ակադեմիկոս Ս. Ավդալբեկյանի անվան Առողջապահության Ազգային Ինստիտուտ 2015):

Աղյուսակ 1-ում ամփոփված է 2014թ.-ին ՀՀ-ում բնակչության հիվանդացությունը չարորակ նորագոյացություններով ըստ տարիքային խմբերի: Աղյուսակից երևում է, որ տարիքի աճին զուգահեռ աճում է չարորակ նորագոյացություններով հիվանդացությունը, մասնավորապես, քաղցկեղի ամենաբարձր հաճախականությունը գրանցվել է 65 տ-ից բարձր խմբի մոտ: 2014թ.-ին եղել է 4186 քաղցկեղի նոր դեպք: Նմանատիպ՝ տարիքին զուգահեռ, աճի տենդենց է գրանցվել անկախ սեռից՝ 65 տարեկանից բարձր տարիքի տղամարդկանց մոտ՝ 2277 քաղցկեղի նոր դեպք, իսկ 65 տարեկան և անց կանանց մոտ՝ 1909 դեպք:

Նույն թվականին գրանցվել է չարորակ նորագոյացություններից մահացության 5,685 դեպք, որոնցից 3,178 դեպք տղամարդկանց և 2,507 դեպք կանանց մոտ (ՀՀ ԱՆ Ակադեմիկոս Ս.Ավդալբեկյանի անվան Առողջապահության Ազգային Ինստիտուտ 2015): Ըստ ԱՀԿ տվյալների, Հայաստանում տղամարդկանց մոտ քաղցկեղից մահացության պատճառների մեջ առաջատար դիրք է

գբադեցնում թոքի քաղցկեղը, այնուհետև ստամոքսի, շագանակագեղձի, կոլոռեկտալ և լյարդի քաղցկեղը, իսկ կանանց մոտ՝ կրծքագեղձի, կոլոռեկտալ, թոքի, ստամոքսի և ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղը (Anon n.d.): Դեռևս 2005 թվականին հայրենական գիտնականների կողմից հրապարակված աշխատանքները վկայում են, որ Հայաստանի Հանրապետությանում առկա է չարորակ նորագոյացություններով հիվանդացության միջին տարեկան աճի միտում 2%-ով: Միևնույն ժամանակ, նաև նկատվել է 1995 – 2004 թվականների ընթացքում առաջնակի չարորակ նորագոյացությունների բարձիթողի վիճակների նվազում (1995 թվականին 56.3%, 2004 թվականին 50.3%) (Հ.Մ.Գալստյան, Ա.Ա. Ալեքսանյան, Գ.Կ. Բազիկյան, 2005):

Հ.Մ. Գալստյանի և համահեղինակների կողմից հրապարակված աշխատությունում, որտեղ ուսումնասիրվել է կրծքագեղձի քաղցկեղի հիվանդացությունը և մահացությունը ՀՀ-ում 1980–2000 թվականներին, ցույց է տրվել, որ կրծքագեղձի քաղցկեղի ինչպես հիվանդացությունը (73%), այնպես էլ մահացությունը (143%) աճել է: Արդյունքները խոսում են նաև այն մասին, որ չնայած Հայաստանում կանանց մոտ կրծքագեղձի քաղցկեղի հիվանդացությունը բավականին ցածր է որոշ այլ զարգացած և զարգացող երկրների հետ համեմատած, սակայն մահացությունը բարձր է (H.M. Galstyan, T.G. Ovanesbekova, 2003):

Ըստ մեկ այլ հետազոտության, հաշվի առնելով ՀՀ-ում չարորակ նորագոյացություններով հիվանդացության աճի տեմպերը, հաշվարկվել է, որ 2025 թվականին քաղցկեղով հիվանդացությունը կհասնի 11250 դեպքի; ի համեմատությամբ 2007 թվականի աճը կկազմի 54.2%: Տղամարդկանց մոտ սպասվում է թոքերի, շագանակագեղձի, հաստ աղու և միզապարկի քաղցկեղով հիվանդացության գերակշռում, իսկ կանանց մոտ՝ կրծքագեղձի, հաստ աղու և թոքերի քաղցկեղի (Հ.Գալստյան, Ա.Ալեքսանյան, 2009):

Հայաստանում չարորակ հիվանդությունների առաջացմանը նպաստող ռիսկի գործոններից առավել նշանակություն ունեցողներից է ծխելը՝ ըստ ԱՀԿ տվյալների Հայաստանում տղամարդկանց մոտ 50%-ը և կանանց 2%-ը ակտիվ ծխողներ են:

Աղյ ու սակ 1.

Բնակչ ու թյ ան հիվանդաց ու թյ ու նը չ արորակ նորագոյ աց ու թյ ու ն ներ ով ը ստտարիքայ ի ն խմբերի, 2014թ. (վերցված է ՀՀ ԱՆ Առողջ ապահ ու թյ ան Ազգայ ի ն Ի ն ստի տ ու տի «Առողջ ու թյ ու ն և Առողջ ապահ ու թյ ու ն» վի ճակ ագրական տարեգրքից, 2015թ. (ՀՀ ԱՆ Ակ ադե մ ի կ ո ս Ս. Ավ դ ալ բ ե կյ ան ի ան վ ան Առողջ ապահ ու թյ ան Ազգայ ի ն Ի ն ստի տ ու տ 2015))

2014						
Տար ի ք	Կյ անք ու մ առաջ ի ն անգամ հաստատված պատրոշ ու մ ով և ու ռ ու ց ք ս ք անակ ան հի մ նար կ ներ ու մ գրանցված չ արորակ նորագոյ աց ու թյ ու ն ներ ով հիվանդ ներ ի թիվը					
	Ը ն դ ա մ ե ն ը		Տ դ ա մ ա դ		Կ ի ն	
	Բ.թ.	Հ.թ. ¹	Բ.թ.	Հ.թ.	Բ.թ.	Հ.թ.
0-14	37	6.4	28	9.1	9	3.3
15-17	16	14.4	9	15.3	7	13.3
18-24	56	16.1	33	19.2	23	13.1
25-34	176	33.6	74	29.2	102	37.8
35-44	402	107.5	123	69.7	279	141.1
45-54	1197	294.0	468	250.4	729	331.1
55-59	1103	543.6	543	589.6	560	505.4
60-64	1192	812.5	663	1024.7	529	645.1
65 և բ ար ձ ր	4186	1300.4	2277	1783.1	1909	983.0
Ը ն դ ա մ ե ն ը	8365	277.6	4218	292.7	4147	263.7

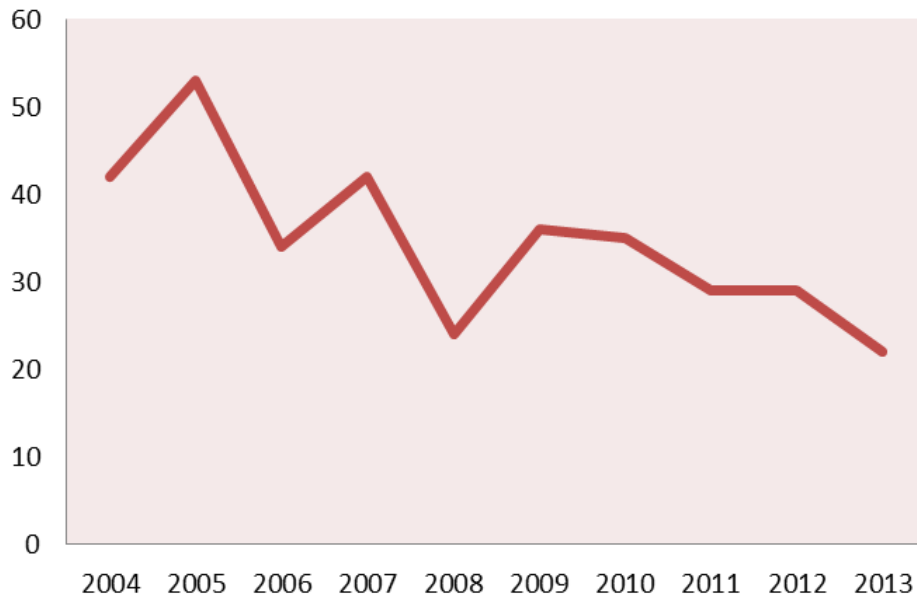
Աղյ ու սակ 2.

2010 - 2013թթ ՀՀ- ու մ մ անկ ակ ան չ արորակ նորագոյ աց ու թյ ու ն ներ ի վի ճակ ագր ու թյ ու ն նը ը ստ ու ԱԿ-ի Հ անր ապե տակ ան Ու ռ ու ց ք ս ք անակ ան վի ճակ ագրական խմբի

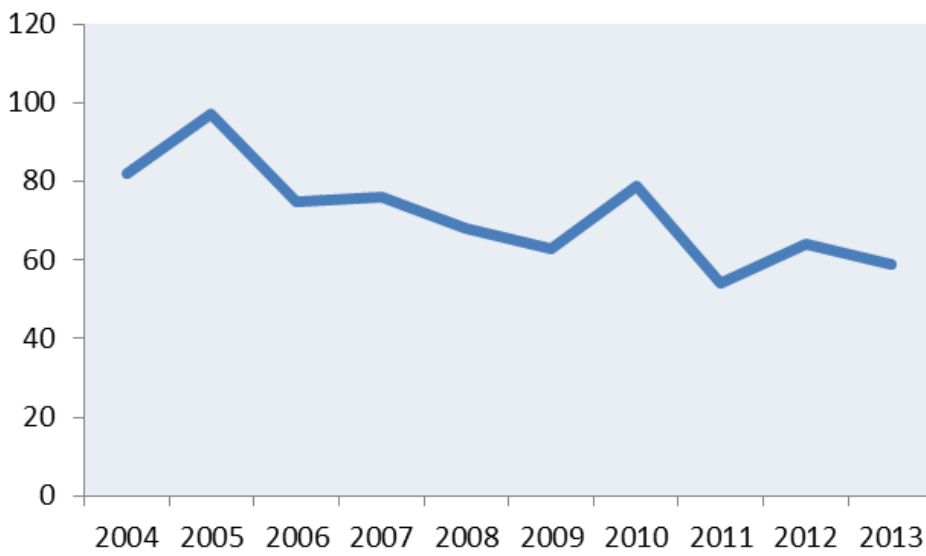
¹ Հ.թ. – 100000 բ նակ չ ի հ աշ վ ո վ

Տեղակայման անվանումը	Դիտարկվող տարիները											
	2010			2011			2012			2013		
	Ընդամ.	Այդ թվում		Ընդամ.	Այդ թվում		Ընդամ.	Այդ թվում		Ընդամ.	Այդ թվում	
		0-17	18-21		0-17	18-21		0-17	18-21		0-17	18-21
<i>Արյունատեղծ և ավշային համակարգ</i>	45	31	14	47	28	19	38	27	11	31	20	11
<i>Գլխուղեղի և նյարդային համակարգի այլ բաժինների</i>	23	17	6	12	8	4	19	16	3	10	7	3
<i>Ոսկրային, աճառային համակարգերի և փափուկ հյուսվածքների</i>	24	16	8	10	4	6	11	9	2	17	14	3
<i>Երիկամների</i>	4	4	-	3	3	-	4	3	1	6	5	1
<i>Ռետինորլաստոմա</i>	1	1	-	2	2	-	2	2	-	4	4	-
<i>Զվարաններ /հերմինոզեն/</i>	2	2	-	1	-	1	1	1	-	3	3	-
<i>Այլ տեղակայումներ</i>	14	9	5	12	11	1	18	10	8	16	10	6
Ընդամենը	113	80	33	87	56	31	93	68	25	87	63	24

Մանկական քաղցկեղի վիճակագրությունը Հայաստանում



ա)



բ)

Գծապատկեր 2. 2004–2013թթ. մանկական քաղցկեղի (ա) առաջնային դեպքերը

ՀՀ-ում (0-17տ) և (բ) մահացությունները

Հայաստանում մանկական քաղցկեղի առավել տարածված տեսակներից առաջին տեղը զբաղեցնում են արյունաստեղծ և ավշային համակարգի ուռուցքները, որին հաջորդում են գլխուղեղի և նյարդային համակարգի այլ բաժինների, ոսկրային, աճառային համակարգերի և փափուկ հյուսվածքների, երիկամների չարորակ նորագոյացությունները, ռետինոբլաստոման, հերմինոգեն ուռուցքները: 0-14 տարեկան երեխաների շրջանում 2000-2010թթ ընթացքում քաղցկեղ ախտորոշումով առաջնային հիվանդների թիվը Հայաստանում տատանվել է 55-70-ի սահմաններում (Հ.Ս. Գալստյան, Գ.Կ. Բազիկյան, 2012): Համաձայն ՀՀ ԱՆ տվյալների,

2004–2013թթ. Հայաստանում 0-17 տարեկան երեխաների շրջանում գրանցվել է չարորակ նորագոյացությունների 714 դեպք, որոնցից 534-ը գրանցվել է 0-14 տարեկան երեխաների մոտ (Գծապատկեր 2աև 2բ):

Աղյուսակ 2-ում ամփոփված են 2010–2013թթ. ՀՀ-ում մանկական չարորակ նորագոյացությունների վիճակագրությունն ըստ Ուռուցքաբանության Ազգային Կենտրոնի (ՈւԱԿ) Հանրապետական Ուռուցքաբանական վիճակագրական խմբի: Նշված 4 տարիներին հայտնաբերված հիվանդ երեխաների սեռային առանձնահատկություններն ունեցել են հետևյալ պատկերը՝

1. 2010 թվականին հայտնաբերվել է 113 առաջնային հիվանդներ, որից 71 – տղաներ (62.8%), 42 – աղջիկներ (37.2%):
2. 2011 թվականին – 87 առաջնային հիվանդներ, որից 56 տղաներ (64.3%), 31 – աղջիկներ (35.7%):
3. 2012 թվին – 93 առաջնային հիվանդներ, որից 54 – տղաներ (58.0%), 39 – աղջիկներ (42.0%):
4. 2013 թվին – 87 առաջնային հիվանդներ, որից 57 – տղաներ (65.5%), 30 – աղջիկներ (34.5%):

1.3.Քաղցկեղի բուժման հիմնական մեթոդները

Քաղցկեղի բուժման հիմնական եղանակներն են քիմիաթերապիան, ճառագայթային բուժումը, վիրահատական բուժումը, ինչպես նաև իմունոթերապիան, հորմոնաթերապիան, թիրախային բուժումը և ցողունային բջիջների փոխպատվաստումը: Քիմիաթերապիան որպես քաղցկեղի բուժման մեթոդ հայտնի է դեռևս նախորդ դարի կեսերից, երբ Սիդնեյ Ֆարբերն առաջին անգամ փորձարկեց ամինոպտերինը (մետոտրեքսատի անալոգը) սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայով երեխաների մոտ և ստացավ առաջին արդյունքները: Այն ժամանակից ի վեր բազմաթիվ նորարարություններ են արվել ուռուցքաբանության բնագավառում, հայտնաբերվել են բազմաթիվ նոր դեղամիջոցներ և նրանց զուգակցումներ, սակայն քաղցկեղով հիվանդները մինչ օրս ունենում են բարդություններ և մահացությունն ոչ միայն քաղցկեղից, այլ նաև քաղցկեղի բուժման ընթացքում առաջացած կողմնակի ազդոցություններից (Алексеев СМ, Полторацкий АН, Смагина МВ 2013; Птушкин 2004; Румянцев А.Г., А. А. Масчан 2006):

1.4.Քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոցների խմբերը

Ներկայ ու մս հակաուռուռուցքայ փն դեղամիջոցների քանակը հատում է երկու հարյուրի սահմանը: Առավել տարածված քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոցների խմբերից տարբերում են ալկիլացնող միջոցները, հակամետաբոլիտները, բնական ծագման դեղորայքները և միջարքայլ խմբեր:

Ալկիլացնող միջոցները վնասում են բջջի ֆունկցիան՝ կենսաբանորեն կարևոր մոլեկուլների ամինո, կարբոքսիլ, սուլֆիդիդ և ֆոսֆատային խմբերի հետ կովալենտ կապեր ստեղծելով: Ալկիլացման ամենակարևոր «թիրախները» ԴՆԹ-ն, ՌՆԹ-ն և պրոտեիններն են: Ալկիլացնող միջոցներն էլ իրենց հերթին բաժանվում են հետևյալ հիմնական խմբերի՝ նիտրոզեն մուստարդներ, նիտրոզոմիզանյուլթի ածանցյալներ, ալատինային ածանցյալներ և այլն: Առավել հայտնի ալկիլացնող միջոցներից են ցիկլոֆոսֆամիդը, իֆոսֆամիդը, ցիսպլատինը, կարբոպլատինը, դակարբազինը, պրոկարբազինը, թեմոզոլոմիդը և այլն:

Չակամետաբոլիտները ԴՆԹ-ի և ՌՆԹ-ի սինթեզում ներգրավված բնական մետաբոլիտների անալոգներն են: Չակամետաբոլիտները արտահայտում են իրենց ցիտոտոքսիկ ակտիվություները կամ մրցելով հիմնական էնզիմի կատալիտիկ կամ կարգավորող հատվածի նորմալ մետաբոլիտների հետ կամ էլ փոխարինում են նորմալ ում ԴՆԹ-ի կամ ՌՆԹ-ի կազմում գտնվող մետաբոլիտին: Չակամետաբոլիտների հիմնական խմբերն են ֆոլաթի անալոգները, ադենոզինի անալոգները, պիրիմիդինի անալոգները և միզանյուլթի փոխարինողները: Առավել հայտնի հակամետաբոլիտներից են մետոտրեքսատը, ցիտարաբինը, ֆլուդարաբինը, մերկապտոպուրինը, գեմցիտաբինը և այլն:

Բազմաթիվ դեղամիջոցներ ունեն բնական ծագում (բույսեր, սնկեր, բակտերիաներ, ֆերմենտներ), որոնք ցուցաբերում են հակաուռուռուցքային ակտիվություներ: Այդ միջոցներից առավել հայտնիներն են՝ հակաուռուռուցքային անտիբիոտիկները, անտրացիկլինները, էպիպոդոֆիլոտոքսիները, վինկա ալկալոիդները, տաքսանները և կամպոտեցինի անալոգները: Բնական ծագման քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոցներից հարկ է նշել վինկրիստինը,

վինբլաստինը, Էտոպոզիդը, դոքսոռուբիցինը, իդառուբիցինը և
ասպարազինազան (Pazdur, 2005):

1.5. Քիմիաթերապիայի հիմնական բարդությունները

Քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոցների առաջացրած կողմնակի ազդեցությունները հիմնականում պայմանավորված են արագ կիսվող բջիջների վրա ազդեցությամբ, որոնցից են արյան բջիջները (սակավարյունություն, թրոմբոցիտոպենիա, նեյտրոպենիա), մազերի ֆոլիկուլներ (մազաթափություն կամ ալոպեցիա), ստամոքս-աղիքային տրակտի լորձաթաղանթները (ստամոքս, էստերիտ, խոցեր)՝ շատ հաճախ սնկային ախտահարումներով:

Չավելված 1-ում ամփոփված են առավել հայտնի քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոցներն՝ ըստ խմբերի և նրանց հաճախակի հանդիարող կողմնակի ազդեցությունները (Pazdur 2005): Առավել նշանակալի բարդություններից, քիմիաթերապևտիկ պրակտիկայում հարկ է նշել պրոֆոզ արյունահոսությունները և սեպտիկ բարդությունները:

Ինչպես երևում է աղյուսակից դեղամիջոցների մեծամասնությունը (օրինակ՝ ցիկլոֆոսֆամիդը, բուսուլիֆանը, կարբոպլատինը, դակարբազինը, թեմոզոլոմիդը, դակարբազինը, ցիտարաբինը, և այլն) որպես կողմնակի ազդեցություն կարող են ընկճել ոսկրածուծը:

1.6. Թրոմբոցիտապենիան որպես քիմիաթերապիայի բարդություն

Թրոմբոցիտապենիան երկար ժամանակ հայտնի է եղել որպես չարորակ հիվանդությունների բուժման կարևոր բարդություն (Лившиц, 1966), բայց մինչ այժմ ուռուցքաբանների և արյունաբանների միջև բացակայում է կոնսենսուսը այս կարևոր պարոլոգիայի կանխարգելման և/կամ բուժման օպտիմալ մոտեցումների վերաբերյալ (Bercovitz and Josephson, 2012; Blumberg et al. 2012; Estcourt et al., 2012; Estcourt, Stanworth, and Murphy, 2010; Мадзаев С.Р., Губанова М.Н, Буркитбаев Ж.К. и Жибурт Е.Б, 2013; Подольцева, 2000): Մի խումբ բժիշկներ կատարում են թրոմբոցիտների փոխներարկում, երբ ծայրամասային արյան մեջ թրոմբոցիտների քանակը իջնում է $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ (Benjamin and Anderson, 2002; Eikenboom, van Wordragen, and Brand 2005;

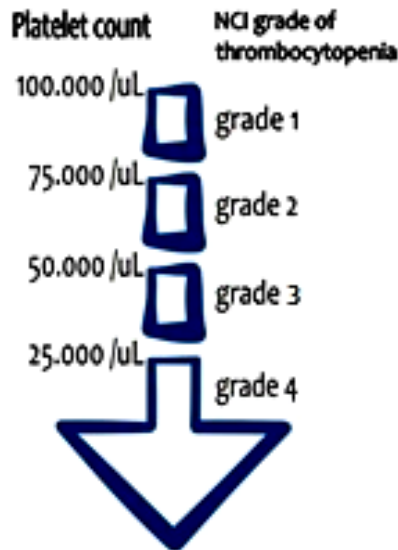
Greeno, McCullough, and Weisdorf, 2007; Liunbruno et al., 2009; Mehta 2010; Qureshi et al., 2007; Rebullia et al. 1997; Schiffer et al., 2001; Slichter, 2007; Stanworth et al., 2013; Wandt, 2001; Полозкова СА, Федоровна ОН, Маркович АА, Кузьминов АЕ 2013) կամ $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ (Eikenboom et al., 2005; Greeno et al., 2007; Qureshi et al., 2007), մեկ այլ խումբ կատարում են փոխներարկումը առավել ցածր կամ բարձր արժեքների դեպքում (Cameron et al. 2007; Eikenboom et al. 2005; Lieberman et al. 2014; Qureshi et al. 2007), իսկ բժիշկների մյուս խումբն էլ փոխներարկում են թրոմբոցիտներ միայն այն դեպքում, երբ կայ դ փոխներարկման կարիքը, այսինքն՝ արյունահոսության առկայության դեպքում (Greeno et al., 2007; Wandt et al. 2012): Բազմաթիվ հետազոտություններ են կատարվել պատասխանելու վերը նշված խնդիրներին, բայց մինչ այժմ շատ արցեր դեռևս բաց են մնում:

Մանկական ուռուցքաբանության մեջ, քանի որ բավականին քիչ թվով հետազոտություններ են կատարվել վերոնշյալ խնդրի վերաբերյալ, տեղեկությունները առավել սուղ են և որևէ վերջնական եզրակացություններ կամ ապացուցողական բժշկության վրա հիմնված ուղեցույցեր մշակված չեն: Առկա ուղեցույցերը, հիմնականում, հիմնված են փորձագետների անձնական կարծիքների կամ մեծահասակների շրջանում կատարված հետազոտություններից հարմարեցված տվյալների վրա (Bercovitz and Josephson, 2012):

1.7. Թրոմբոցիտաֆեզիայի սահմանումը և կլինիկական նշանակությունը

Թրոմբոցիտաֆեզիան դա ծայրամասային արյան մեջ թրոմբոցիտների քանակի նվազումն է $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ -ից: Համաձայն ԱՄՆ Քաղցկեղի Ազգային Ինստիտուտի (ԲԱԻ) չափորոշիչների՝ թրոմբոցիտաֆեզիան լինում է 4 աստիճանի (Գծապատկեր 3) (National Cancer Institute n.d.). Չնայած, իրականում չկա արյունահոսության տեսակետից թրոմբոցիտների «ապահով» քանակ, հիմնականում արյունահոսության ռիսկը աճում է թրոմբոցիտների քանակի նվազմանը զուգընթաց: 3-րդ և 4-րդ աստիճանի թրոմբոցիտաֆեզիան կլինիկական տեսանկյունից ամենակարևոր նշանակությունը ունի, որովհետև $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ -ից ցածր թրոմբոցիտների դեպքում արյունահոսության հավանականությունը կտրուկ աճում է (Gaydos, Freireich and Mantel 1962; Hitron et al. 2011; Schiffer et al. 2001; Slichter and Harker

1978; Vadhan-Raj 2009): Յիմնականում, քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիաների ժամանակ թրոմբոցիտների նադիրը դիտվում է քիմիաթերապիայից 7-10 օր անց, իսկ վերականգնումը մոտ 2-3 շաբաթ անց (Roy 2006):



Գծապատկեր 3. Թրոմբոցիտոպենիայի գնահատման սանդղակը

համաձայն և ՔԱԻ չափորոշիչների (Tamamyian, Danielyan, and Lambert 2016)

ՔՅԱԹ-ի ժամանակ թրոմբոցիտոպենիան կարող է պատճառ հանդիսանալ տարաբնույթ արյունահոսության՝ սկսած պետեխիաներից և էկիմոզներից մինչև հյուսվածքային արյունահոսության, և կյանքի համար վտանգ սպառնացող արյունահոսության (Drozd-Sokolowska and Wiktor-Jedrzejczak, 2011): Բացի նրանից, որ ՔՅԱԹ-ի հետևանքով առաջացած արյունահոսությունը կարող է առաջացնել նշանակալի բարդություններ և մահացություն, այն կարող է բերել նաև այլ հետևանքների, ինչպիսիք են բուժման հետաձգումները կամ ցիկլի և դեղաչափի նվազեցումները, ինչն էլ իր հերթին կարող է ազդել բուժման արդյունավետության վրա (B. L. S. Elting et al. 2001; L. S. Elting et al. 2001; Kaushansky 1996; Liou et al. 2007; Savarese, Hsieh, and Stewart 1997; Vadhan-Raj 2009): Այլ հետևանքներից են նաև թրոմբոցիտների փոխներարկումները և փոխներարկման հնարավոր բարդությունների ռիսկերը (Liou et al. 2007; Parker 2014): Յարկ է նշել, որ ԱՄՆ-ում թրոմբոցիտների փոխներարկման ամենահաճախ հանդիարդ պատճառը միելոսուլարեսիվ քիմիաթերապիան է (U.S. Department of Health and Human Services 2011): Բացի նրանից որ փոխներարկումները կարող են բերել անցանկալի հետփոխներարկումային բարդությունների՝ տրանսֆուզիոն ռեակցիաներ, ինֆեկցիաներ, ալոնիմունիզացիա,

մեծահասակների մոտ կատարված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ փոխներարկումների քանակի ավելացումը կարող է նաև բերել քաղցկեղային մահացության աճի (Blumberg et al., 2008, 2012; Gantt, 1981; Vamvakas, 2014):

1.8. «ԿԼ ԻՆԻԿՈՐԵՆ ՆՉԱՆԱԿԱԿ Ի» ԱՐՅ ՈԼՆԱԿՈՍՈՒԹՅՈՒՆ

Համաձայն Ռեյչել Բերկովիցի և համահեղինակների, ովքեր ի մի են բերել մինչ օրս հասանելի արյունահոսության գնահատման սանդղակները՝ ներկայումս չկա համընդհանուր կոնսենսուս ոչ կլինիկորեն նշանակալի արյունահոսության սահմանման վերաբերյալ, ոչ էլ այդ արյունահոսության գնահատման լավագույն մեթոդի ընտրության հարցում (Bercovitz and O'Brien 2012):

Մանկական ուռուցքաբանության ոլորտում ամենից հաճախ օգտագործվում է Առողջապահության Համաշխարհային Կազմակերպության (ԱՀԿ) սանդղակը է, որը հրապարակվել է դեռևս 1979 թվականին, Քաղցկեղի Բուժման Արդյունքների Չեկուցման ԱՀԿ Ուղեցույցում (World Health Organization 1979): Սակայն ԱՀԿ սանդղակի սահմանումները բավականին հարաբերական են, ինչն էլ դառնում է կլինիցիստների և հետազոտողների կողմից տարաբնույթ մեկնաբանության ներքին պատճառ (Աղյուսակ 3. ԱՀԿ սանդղակը) (World Health Organization 1979):

Աղյուսակ 3.

ԱՀԿ արյունահոսության բալային սանդղակ (World Health Organization 1979)

Աղյուսակ 1. ԱՀԿ արյունահոսության բալային սանդղակ	
Արյունահոսության աստիճանը	Արյունահոսության նկարագրությունը
0	Չկա
1	Կետային արյունազեղումներ
2	Արյան թեթև կորուստ
3	Արյան ծանր կորուստ
4	Արյան հյուսվածք կորուստ
Փոքր հեմոռագիա- 1 բալ ; խոշոր հեմոռագիա- 2 և ավելի բալ	

Բերկովիցի հետազոտությանը խորհուրդ է տալիս (Bercovitz and O'Brien 2012) արյունահոսության ծանրության գնահատման համար օգտագործել Վեբերի և գործընկերների կողմից մշակված Արյունահոսության Ծանրության Գնահատման Սանդղակը (ԱՃԳՍ)(Webert et al. 2012), (Աղյուսակ 4), ինչը բավականին պարզ միջոց է ՔՀԱԹ ունեցող հիվանդների մոտ արյունահոսության գնահատման համար: Սանդղակն ունի արյունահոսության երկու աստիճան – 1-ին աստիճան՝ կլինիկորեն ոչ նշանակալի արյունահոսություն և 2-րդ աստիճան՝ կլինիկորեն նշանակալի արյունահոսություն:

Համաձայն այս սանդղակի, կլինիկորեն նշանակալի արյունահոսությունը սահմանվել է որպես արյունահոսություն, ինչը բերում է բարդության ներքին, պահանջում է միջամտություն, կամ էլ հանդիսանում է մահվան պատճառ:

Արյ ու սակ 4.

Արյ ու նահոսութ յ ան ճանրութ յ ան Գնահատման Սանդղակ ն ըստ Վեբերի և այ լ ոց (վերցված է` Transfusion. 2012;52(11):2466-74) (Webert et al. 2012)

Արյ ու նահոսութ յ ան ճանրութ յ ան Գնահատման Սանդղակ		
Արյ ու նահոսութ յ ան աստիճանը և դասակարգումը		Արյ ու նահոսութ յ ան նկարագրութ յ ու նը
0 – Չկա արյ ու նահոսութ յ ու ն		Չկա արյ ու նահոսութ յ ու ն
1 – Կլ ինիկորեն ոչ նշանակալ ի արյ ու նահոսութ յ ու ն	1(ա) Արյ ու նահոսութ յ ան հետք	Նվազագու յ ն արյ ու նահոսութ յ ու ն կամ արյ ու նահոսութ յ ու ն, որ կարել ի է հայ տնաբերել միայ ն լ աբորատոր ց ու ցանիշ ների միջոցով: Արյ ու նահոսութ յ ու նը չ ու նի որևէ ազդեցութ յ ու ն հիվանդին ց ու յ ց տրվող բ ու ժ ո գ ն ու թ յ ան վրա:
	1(բ) Թեթև արյ ու նահոսութ յ ու ն	Կլ ինիկորեն ոչ նշանակալ ի արյ ու նահոսութ յ ու ն: Արյ ու նահոսութ յ ու նը չ ու նի որևէ ազդեցութ յ ու ն հիվանդին ց ու յ ց տրվող բ ու ժ ո գ ն ու թ յ ան վրա:
2 – Կլ ինիկորեն նշանակալ ի արյ ու նահոսութ յ ու ն	2(ա) Լ ու ը շ արյ ու նահոսութ յ ու ն	Արյ ու նահոսութ յ ու ն, ի ն չ ը անմիջ ալ անորեն բերում է ստորև նշ ված մեկ կամ մի քանի վիճակների` - Արտահայ տված ց ալ (երբ կարիք կաբ ու ժ ման կամ միջամտութ յ ան) - Միջամտութ յ ան կարիք (ներառ յ ալ փոխներարկում, վիրահատութ յ ու ն, ի ն վազիվ պրոցեդուրաների, դեղորայ ք, և այ լ ն) - Ի ն վազիվ հետազոտութ յ ու ն ների կամ մոնիտորինգի կարիք
	2(բ) Լ ու ը շ արյ ու նահոսութ յ ու ն որ առաջացնում է հիվանդել ի ու թ յ ու ն	Ցանկացած արյ ու նահոսութ յ ու ն, որ բավարարում է ստորև նշ ված մեկ կամ մի քանի չ ափորոշ ի չ ների` -ԿՆՅ արյ ու նահոսութ յ ու ն -Բերում է հեմոդինամիկ անկայ ու ն ու թ յ ան Յ աճ ախասրտութ յ ու ն Յ ի պոտենցիա Բերում է տեսողութ յ ան կորստի Բերում է նշանակալ ի հիվանդել ի ու թ յ ան
	2(գ) Մահացու արյ ու նահոսութ յ ու ն	Ցանկացած արյ ու նահոսութ յ ու ն, որ

	բերում է հիվանդի մահվան
1-ին աստիճան – արյունահոսությունը թեթև աստիճանի է և կլինիկորեն կարևորություն չունի, 2-րդ աստիճան՝ արյունահոսությունն իրենից ներկայացնում է լուրջ արյունահոսություն, որ բերում է նշանակալի բարդությունների, մահացու արյունահոսություն: 2-րդ աստիճանի արյունահոսությունը համարվում է կլինիկորեն նշանակալի:	

Մեծամասամբ, սանդղակը ստեղծված է նոր կամ ընթացող արյունահոսության գնահատման համար, օրինակ՝ կապտուկը պետք է արձանագրվի առաջին անգամ առաջանալիս: Առաջին գրանցումից հետո, այն արձանագրվում է միայն այն դեպքում, երբ ծանրությունը աճել է: Ամենաբարձր միավորով արյունահոսությունը որոշում է այդ օրը հիվանդի արյունահոսության ծանրությունը (Webert et al., 2012): Ըստ Վեբերի սանդղակի, արյունահոսության գրանցման համար ինֆորմացիայի աղբյուր կարող են ծառայել հիվանդի հիվանդության պատմագիրը/զննման թերթիկը կամ հիվանդանոցային բուժման պատմագիրը:

1.9. ՔՅԱԹ-ի առաջացման մեխանիզմները

Հաշվի առնելով այն փաստը, որ ՔՅԱԹ-ը կարող է առաջացնել կլինիկորեն նշանակալի արյունահոսություն, ինչպես նաև բուժման հետաձգումներ և թրոմբոցիտների փոխներարկման անհրաժեշտություն, կարևոր է հասկանալ ՔՅԱԹ-ի առաջացման պատճառները: Ցավոք սրտի, բժշկական գրականությունն այս հարցի շուրջ հարուստ չէ, և, հիմնականում, որպես առաջացման միակ պատճառ մատնանշվում է միելոսուպրեսոր թերապիան: Իրոք, որոշ քիմիաթերապևտիկ միջոցների նորմալ դեղաչափերը կարող են առաջացնել ոսկրածուծի հիպոպլազիա, ինչն էլ հանդիսանում է ՔՅԱԹ-ի հիմնական պատճառը: Սակայն թրոմբոցիտոպենիա կարող է նաև առաջանալ քիմիաթերապևտիկ միջոցների իմուն միջնորդավորված մեխանիզմների միջոցով (Egberts 2011), լյարդային թունավորման հետևանքով առաջացած փայծաղային սեկվեստրացիայի հետևանքով (Jardim et al. 2012), թրոմբոցիտների գոյացման վրա ունեցած ուղղակի ազդեցության հետևանքով (Lonial et al. 2005), թրոմբոցիտար ծագման աճի գործոնի (PDGF) ընկճման և մեգակարիոցիտների ապոպտոզի հետևանքով (Shu et al. 2011), կամ էլ դեպի ոսկրածուծ մեգակարիոցիտների հանդեպ տքսիկ միջնորդանյութերի արտադրման հետևանքով (Lambert et al. 2007).

1.10. Քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոցների առաջացրած թրոմբոցիտոպենիայի հաճախականությանը

Չնայած բազմաթիվ քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոցներ կարող են առաջացնել թրոմբոցիտների քանակի որոշակի նվազում, ոչ բոլորն են առաջացնում կլինիկորեն նշանակալի թրոմբոցիտոպենիա: Տարբեր հետազոտություններ ցույց են տվել, որ առավել հաճախ թրոմբոցիտոպենիա առաջանում է արյունաստեղծ հյուսվածքի չարորակ նորագոյացությունների, մասնավորապես սուր միելոիդ լեյկեմիայի (ՍՄԼ) դեպքում, քան սուլիդ ուռուցքների՝ որոշ հեղինակներ մեծահասակների սուլիդ ուռուցքների դեպքում նշում են ՔՅԱԹ-ի առաջացում 10-36% դեպքերում, և 75% արյունաստեղծ հյուսվածքի չարորակ նորագոյացությունների (հեմոբլաստոզների) ժամանակ (Goldberg et al. 1994; Kantarjian et al. 2007; Liou et al. 2007; Wu et al. 2009): Որոշ չափով սակարոզ է պայմանավորված լինել այս ուռուցքների բուժման ժամանակ օգտագործվող քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոցներով, սակայն անպայման պետք է նաև նշել հեմոբլաստոզների պրոտեոցիալ դերը արյունաստեղծ համակարգի վնասման մեջ (Boggs, Wintrobe, and Cartwright 1962; Newland, 1995): ՔՅԱԹ-ի առաջացման մեջ քիմիաթերապիայի անմիջական դերի մասին վկայող փաստ է նաև, որ մանկական սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայի բուժման ինդուկցիոն փուլում 3 դեղամիջոցի գուգակցումը, ինչը հիմնականում օգտագործվում է զարգացող երկրներում, կարելի է ունենալ բավականին լավ հակալեյկեմիկ արդյունք, սակայն միաժամանակ թրոմբոցիտոպենիայի առավել հավանդեալ առաջացում, քան ինդուկցիայի փուլում 4 դեղամիջոցի գուգակցումն օգտագործելիս (Hunger, Sung, and Howard 2009)։

Մեծահասակների շրջանում արված հետազոտություններից հայտնի է, որ կարբոպատինը, գեմցիտաբինը, պակլիտաքսելը, օքսալիպատինը, էտոպոզիդը և նրանց գուգակցումներից ձևավորված քիմիաթերապևտիկ ռեժիմներն առավել հաճախ են առաջացնում թրոմբոցիտոպենիա (Egberts 2011; Hitron et al. 2011; Jardim et al. 2012; Wu et al. 2009; В.Б. Кондратьев 2000)։

Աղյուսակը 5-ում ներկայացված են մանկական ուռուցքաբանությունում առավել հաճախ օգտագործվող քիմիաթերապևտիկ միջոցները, որոնք ներառված են ԱՅԿ Մանկական Ուռուցքաբանության մեջ առաջին անհրաժեշտության դեղամիջոցների ցանկում (World Health Organization 2013) և վերանայվել

են Մանկական Ուռուցքաբանության Միջազգային Միության (SIOP) Չարգացող Երկրներում Մանկական Ուռուցքաբանության Կոմիտեի կողմից (Mehta et al. 2013); այստեղ արտացոլված է նաև այդ դեղամիջոցների կապը թրոմբոցիտոպենիայի առաջացման հետ:

Ինչպես երևում է աղյուսակից, որոշ հետազոտությունների դեպքում կարբոպլատին օգտագործելիս 81.8% դեպքերում գրանցվել է թրոմբոցիտոպենիա, ցիսպլատին օգտագործելիս՝ 25-30%, Էտոպոզիդի՝ 22-41% և այլն (BC Cancer Agency 2013c; Boehringer-Ingelheim n.d.; Egberts 2011; Hainsworth and Greco 1995): Դակարբազինը և դոքսոռուբիցինը կարող են առաջացնել ծանր աստիճանի թրոմբոցիտոպենիա, իսկ իֆոսֆամիդի դեպքում թրոմբոցիտոպենիայի առաջացումը կարող է ունենալ դեղաչափից կախյալ արտահայտություն (Hospira HealthCare Corporation 2007; Kim et al. 2009; Pfizer New Zealand 2014):

Աղյուսակ 5.

Մանկական ու ռուգքամուկայան մեջ առաջին անհրաժեշտությամբ դեղամիջոցների ցուցակը և նրանց կապը թրոմբոցիտոպենիայի հետ (ադապտացված է Անհրաժեշտ դեղամիջոցների ԱՅԿ 18-րդ Չախանիչային Ցուցակից (2013թ. ապրիլ) (World Health Organization 2013), Մանկական ու ռուգքամուկայան Միջազգային Միության (SIOP) Չարգացող երկրներում Մանկական ու ռուգքամուկայան Կոմիտեի Անհրաժեշտ դեղամիջոցների 2013թ-ի Ցուցակից (Mehta et al. 2013) և Յիրշֆելդի և այլոց աշխատությանը (Hirschfeld et al. 2003)):

Քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոց	Ցուցումները	Թրոմբոցիտոպենիա
Լ-Ասպարազինազա	Լիմֆոմաներ, ՍԼԼ	<1%(BC Cancer Agency 2013a)
Բլեոմիցին	Յերմինոգեն ու ռուգքներ, Լիմֆոմաներ, տեստիկուլյար ու ռուգքներ	Յազվադեպ(BC Cancer Agency 2013b)
Կարբուալառին	Գլխուղեղի ու ռուգքներ, հերմինոգեն ու ռուգքներ, Նեյրոբլաստոմա	81.8%(Egberts 2011); ծանր` 25%; նադիրը` 21 օր, վերականգնումը` 30 օր (BC Cancer Agency 2014a)
Ցիսպլատին	Յերմինոգեն ու ռուգքներ, Նեյրոբլաստոմա, օստեոսարկոմա, տեստիկուլյար ու ռուգքներ, գլխուղեղի ու ռուգքներ	25-30%; նադիրը` 18-23 օր; վերականգնումը` 39 օր (BC Cancer Agency 2013c)
Ցիկլոֆոսֆամիդ	Սարկոմաներ, Լեյկեմիաներ, Լիմֆոմաներ, Նեյրոբլաստոմա, ռետինոբլաստոմա	Յաճախ (կոնկրետ հաճախականությամբ ու նորոգված է), թրոմբոցիտների նադիրը` 10-15 օր, վերականգնումը` 17-28 օր (BC Cancer Agency 2013d)
Ցիտարաբին	Լեյկեմիաներ, Լիմֆոմաներ	Յաճախ; սկիզբը` - 5 օր; նադիրը` 12-15 օր; վերականգնումը` 15 – 25 օր (BC Cancer Agency 2014b)
Դակարբազին	Յոզկինի Լիմֆոմա, Նեյրոբլաստոմա, սարկոմաներ	Կարող է Լիմեյլ ծանրաստիճանի և բերել Լեյկոցիտոպենիա; սովորաբար առաջանում է բուժման սկզբից 18 օր անց, բայց հիվանդների 43%-ի մոտ նկատվել է 12 օրից, իսկ 10%-ի մոտ ուշացել է մինչև 30 օր անց. Սովորաբար այն տևում է 1 շաբաթ, բայց 3 շաբաթյա տևողությամբ մասին նսկանորոշումներ (Hospira HealthCare Corporation 2007)
Դակտինոմիցին	Նեյրոբլաստոմա, սարկոմաներ, Վիլմսի ու ռուգք, տեստիկուլյար կարցինոմա	>10%; առաջանում է բուժումից 1-7 օր անց; նադիրը` 12-21 օր, վերականգնումը` 21-25 օր (BC Cancer Agency 2014c)
Դաունոռուբիցին	ՍԼԼ, ՍՍԼ	>10 % (Agency 2013); նադիրը` 10-14 օր, վերականգնումը` 21 օր (BC Cancer Agency 2014d)

Աղյուսակ 5-ի շարունակությունը

Քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոց	Ցուցումները	Թրոմբոցիտաթեսիս
Դեքսամետազոն	Գլխուղեղի ուռուցքներ, էյկեմիաներ, լիմֆոմաներ	-
Դոքսոռուբիցին	ՍԼԼ, ՍՄԼ, լիմֆոմաներ, սարկոմաներ, Վիլմսի ուռուցք, նեյրոբլաստոմա, Յոջկինսի լիմֆոմա	Կարող է առաջացնել ծանր միելոսուպրեսիա: Թրոմբոցիտաթեսիսի առավել հազվադեպ է հանդիպում քան էյկոպեսիսի (Kim et al. 2009; Pfizer New Zealand 2014)
Էտարգիդ	ՍԼԼ, ՍՄԼ, նեյրոբլաստոմա, սարկոմաներ, տեստիկուլյար ուռուցքներ, լիմֆոմաներ, գլխուղեղի ուռուցքներ	22 – 41% (3 և 4 աստիճան՝ 1- 20%); նադիր՝ 9-16 օր; վերականգնումը՝ 20 օր (Boehringer-Ingelheim n.d.; Hainsworth and Greco 1995)
Յիդրոկորտիզոն	ՍԼԼ	-
Իֆոսֆամիդ	Յերմինոգեն ուռուցքներ, սարկոմաներ, լիմֆոմաներ	Դոզայից կախված; 6,000 մգ/մ ² /ցիկլ (20%); 10,000-12,000 մգ/մ ² /ցիկլ (ծանր 8%)(BC Cancer Agency 2010)
Մերկապրալին	ՍԼԼ, ՔՍԼ	>10%; սկիզբը՝ 7-10 օր, նադիրը՝ 14-16 օր, վերականգնումը՝ 21-28 օր (BC Cancer Agency 2007a)
Մետոտրեքսատ	ՍԼԼ, ՈՐԼ, օստեոսարկոմա, հիստիոցիտոզ	Կլինիկորեն կարևոր և հաճախ հանդիպող; նադիրը՝ 5-12 օր, վերականգնումը՝ 15-27 օր (BC Cancer Agency 2013e; Jih and Werth 1998)
Մեթիլարեդնիզոլոն	ՍԼԼ	-
Դրեդնիզոլոն	ՍԼԼ, լիմֆոմաներ	-
Թիոգուանին	ՍԼԼ, ՍՄԼ	> 10%; սկիզբը՝ 7-10 օր, նադիրը՝ 14-16 օր, վերականգնումը՝ 21-28 օր (BC Cancer Agency 2007b)
Վինբլաստին	Յիստիոցիտոզ, Յոջկինսի լիմֆոմա, տեստիկուլյար ուռուցքներ	1-5%; հաճախ թեթև աստիճանի է լինում և վերականգնվում է մի քանի օրվա ընթացքում; նշանակալի թրոմբոցիտաթեսիս կարող է առաջանալ նախկինում քիմիաթերապիայով ճարձայ թային թերապիա ստացած հիվանդների մոտ, ինչպես նաև ոսկրածուծի ախտահարման դեպքում (BC Cancer Agency 2008a)
Վինկրիստին	Սուր էյկեմիաներ, լիմֆոմաներ, ռաբդոմիոսարկոմա, Վիլմսի ուռուցք, նեյրոբլաստոմա	Վաղ սկիզբ; հազվադեպ (BC Cancer Agency 2008b)

1.11. ՔՅԱԹ-ի վարման առանձնահատկությունները երեխաների մոտ

ՔՅԱԹ-ի բուժման ամենատարածված մոտեցումը թրոմբոցիտար զանգվածի փոխներարկումն է: Այն կատարվում է կամ պրոֆիլակտիկ (կանխարգելիչ), երբ ծայրամասային արյան մեջ թրոմբոցիտների քանակն իջնում է սահմանված մակարդակից, կամ թերապևտիկ (բուժական)՝ կլինիկորեն տեսանելի արյունահոսությունը կանգնեցնելու նպատակով: Իսկ ի՞նչ ապացուցողական տվյալներ են հայտնի այս մոտեցումների վերաբերյալ:

Պիսիոտտոն և գործընկերները, 1995թ-ին հրատարակեցին իրենց հետազոտության արդյունքները, որը նաև ներառել էր երեխաների, ըստ որի հիվանդանոցների 70%-ից ավելին թրոմբոցիտար զանգվածի փոխներարկում կատարում են կանխարգելիչ նպատակով, որոնցից էլ, իրենց հերթին, 60%-ը օգտագործել են $20 \times 10^3/\text{L}$ -ը որպես թրոմբոցիտար զանգվածի կանխարգելիչ փոխներարկման համար սահմանված շեմ, և $50 \times 10^3/\text{L}$ -ն՝ փոքր ինվազիվ միջամտությունների համար (Pisciotta et al. 1995):

Իսկ ինչու՞ $20 \times 10^3/\text{L}$: Այս շեմը մեծապես պատմականորեն է եկել և գալիս է վաղ 1960-ականներին կատարված հետազոտությունից, որը ցույց էր տվել լեյկեմիայով հիվանդների մոտ արյունահոսության աճ՝ թրոմբոցիտների քանակի նվազմանը զուգահեռ (Gaydos et al. 1962): Մինչ օրս կատարվել են 4 խոշոր, ռանդոմիզացված հետազոտություններ, որոնք ուսումնասիրել են կանխարգելիչ թրոմբոցիտար փոխներարկումների շեմերը: Այդչորս հետազոտություններից երեքը ներառել են նաև մանուկ հիվանդներ, բայց միայն մեկն է այդ հետազոտություններից մատնանշել հետազոտության մեջ ընդգրկված մինչև 18 տարեկան հիվանդների թիվը (Zumberg et al. 2002) և նրանցից ոչ մեկը չեն ունեցել առանձին վերլուծություններ երեխաների վերաբերյալ (Diedrich et al. 2005; Heckman et al. 1997; Rebulla et al. 1997; Zumberg et al. 2002):

Վերջերս ռանդոմիզացված TOPPS (Trial of Prophylactic Platelets – Թրոմբոցիտների կանխարգելիչ փոխներարկման հետազոտություն) հետազոտությունը, որը ներառել էր Մեծ Բրիտանիայի և Ավստրալիայի 14 կենտրոններից արյունաստեղծ հյուսվածքի չարորակ նորագոյացություններով ≥ 16 տարեկան 600 հիվանդներ, օգտագործել էր $10 \times 10^3/\text{L}$ -ը որպես թրոմբոցիտար զանգվածի փոխներարկման շեմ, սատարել էր ՔՅԱԹ-ի ժամանակ թրոմբոցիտար զանգվածի կանխարգելիչ փոխներարկման մոտեցմանը (Stanworth et al.,

2013): Բայց մի խումբ փորձագետներ ունեին որոշակի վերապահումներ այդ արդյունքների վերաբերյալ, որովհետև հետազոտությանը չէր պատասխանում հետևյալ հարցին՝ արդյո՞ք կանխարգելիչ թրոմբոցիտար փոխներարկումները կանխարգելում են մահվան հազվադեպ դեպքերը կամ պրոֆուզարյուն-նահոսությանը: Այս հարցն ամենակարևորն է բժիշկների և հիվանդների համար (Mulcahy 2013), այլապես շատ հիվանդներ, ովքեր չեն ունենում նշանակալի արյունահոսության, ստանում են փոխներարկումներ՝ առանց անհրաժեշտության:

Մանկաբուժության մեջ, առաջնային լեյկեմիայով 56 հիվանդների ռանդոմիզացված հետազոտությանը, հրապարակված 1982 թվականին, հետևել է հիվանդներին բուժման ողջ ընթացքում և կատարել ռանդոմիզացիա կանխարգելիչ կամ ըստ կարիքի թրոմբոցիտար փոխներարկման վերաբերյալ (Murphy et al. 1982): Հետազոտությանը ցույց է տվել, որ այն երեխաները, որոնք ստացել են միայն թերապևտիկ թրոմբոցիտար զանգվածի փոխներարկում ավելի շատ օրեր են արյունահոսել, բայց ստացել են առավել քիչ քանակով փոխներարկումներ, սակայն և թերապևտիկ, և պրոֆիլակտիկ խմբերում ընդհանուր ապրելիությունը եղել է նույնը: Հետազոտության հրապարակումից ի վեր երեք տասնամյակ է անցել, և այդ ընթացքում ուռուցքաբանության մեջ բազմաթիվ նոր դեղեր և դեղերի զուգակցումներ են ի հայտ եկել, սակայն, ցավոք, ժամանակակից քիմիաթերապիայի դարում ոչ մի հետազոտություն չի ուսումնասիրել միայն երեխաներին՝ ռանդոմիզացնելով կանխարգելիչ կամ ըստ պահանջի թրոմբոցիտար փոխներարկումները:

Ներկայումս, քաղցկեղի բուժման ընթացքում թրոմբոցիտար փոխներարկումների ամենաշատ օգտագործվող ուղեցույցը 2001 թվականին Ամերիկայի Կլինիկական Ուռուցքաբանության Միության (ASCO) ուղեցույցն է, որը խորհուրդ է տալիս կատարել թրոմբոցիտար փոխներարկում ոսկրածուծի ընկճման հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիա ունեցող հիվանդներին, երբ թրոմբոցիտների քանակն ընկնում է նախորդ սահմանված մակարդակից՝ նվազեցնելու համար արյունահոսության ռիսկը: Այդ սահմանագիծը տատանվում է կախված հիվանդի ախորոշումից, կլինիկական օբյեկտիվ վիճակից և բուժման տեսակից (Schiffer et al., 2001): Համաձայն այդ ուղեցույցի, $10 \times 10^3/l$ -ը սահմանվել է սուր լեյկեմիայով մեծահասակների մոտ կանխարգելիչ թրոմբոցիտար

փոխներարկման շեմ: Առավել բարձր ռիսկի խմբում գտնվող հիվանդների համար (նորածիններ, արյունահոսության նշաններ, բարձր տենդ, հիպերլեյկոցիտոզ, թրոմբոցիտների քանակի կտրուկ անկում, մակարդման համակարգի խանգարումներ, սուր պրոմիելոցիտար լեյկեմիա, ծայրահեղ ծանր վիճակում գտնվող հիվանդներ, ինվազիվ միջամտության նշանների ժամանակ) առավել բարձր շեմ կարող է ընտրվել: Այդ ուղեցույցի մշակմանը մասնակցած պանելիստները առաջարկել են, որ այս մոտեցումը հնարավոր է օգտագործել իլինիկական երեխաների համար (Schiffer et al. 2001):

2010 թվականին Կանադայի C¹⁷ Ուղեցույցների Կոմիտեն, որը կազմված է ողջ Կանադայից մանկական արյունաբանական/ուռուցքաբանական և ցողունային բջիջների փոխապատաստման 16 բաժանմունքների ղեկավարներից, հիմնվելով Ամերիկայի Կլինիկական Ուռուցքաբանության Միության կողմից հրատարակված թրոմբոցիտների փոխներարկման ուղեցույցի վրա (Schiffer et al. 2001), մշակել են Մանկական Ուռուցքաբանական/Արյունաբանական Հիվանդների Համար Թրոմբոցիտների Փոխներարկման Շեմերի Ուղեցույց (The C17 Guidelines 2010):

Համաձայն այս ուղեցույցի, լեյկեմիայով/լիմֆոմայով և սուլիդ ուռուցքներով կլինիկորեն կայուն վիճակում գտնվող և քիմիաթերապիա ստացող երեխաների համար, ինչպես նաև կայուն վիճակում հետտրասնալ անտացիոն հիվանդների համար, $10 \times 10^3/\text{լ}$ -ը խորհուրդ է տրվում ընդունել որպես թրոմբոցիտների կանխարգելիչ փոխներարկման շեմ: Արյունահոսության բարձր ռիսկ ունեցող լեյկեմիայով և լիմֆոմայով երեխաների համար խորհուրդ է տրվում որպես փոխներարկումային սահմանագիծ ընդունել $40 \times 10^3/\text{լ}$ -ը: Փոխներարկումային բարձր սահմանագիծ կարող է պահանջվել նաև միզապարկի և գլխուղեղի ուռուցքների, ինչպես նաև նեկրոտիկ ուռուցքների համար:

Արյունակ 6-ում ամփոփված են C¹⁷ ուղեցույցի ԿՆՅ ուռուցքով հիվանդների համար թրոմբոցիտների փոխներարկման խորհուրդները, ինչը հիմնված է Կանադայի C¹⁷ կենտրոնների նեյրո-ուռուցքաբանների, նեյրո-վիրաբույժների և այլոց շրջանում անցկացված հարցում-հետազոտության վրա (The C17 Guidelines 2010):

1973 թվականին Ռոյի և գործընկերների կողմից սուր լեյկեմիայով երեխաների շրջանում արված հետազոտությունը ցույց է տվել, որ արյունահոսության ամենաբարձր

հաճախակի անոթաբլուր 0-4 տարեկան երեխաների մոտ է հանդիպում (Roy, Jaffe, and Djerassi n.d.): Նույնատիպ արդյունքներ գրանցվեցին նաև PLADO (Optimal Platelet Dose Strategy to Prevent Bleeding in Thrombocytopenic Patients) հետազոտության արդյունքում, համաձայն որի 0-5 և 6-12 տարեկան երեխաների մոտարյունահոսության հաճախակի անոթաբլուր նշանակալի որոնք քարձր էր մեծահասակների խմբերի հետ համեմատած (Bercovitz and Josephson 2012; Josephson et al. 2012):

Աղյուսակ 6.

Մանկական ու ռուգքանակյան/արյունաքանակյան հիվանդների համար Կանադայի C¹⁷ ուղեցույցը՝ թրոմբոցիտների փոխներարկման համար թրոմբոցիտաբույժական վերաբերյալ (The C17 Guidelines 2010)

Կլինիկական վիճակը	Խորհուրդ տրված շեմը
Կայուն հիվանդներ, որ կարիք ունեն խոշոր ինվազիվ միջամտության	40-50 x10 ³ /uL
<p>ԿՆՅ ու ռուգքներով հիվանդներ՝</p> <ul style="list-style-type: none"> - VP շունտկամ Օմմայայի ռեզերվում ար - Նախկինում ներգանգային հեմոռագիա - Նորածին, որ ստանում է ինտենսիվ քիմիաթերապիա երեխա, որ պետք է ստանան յարդավիբուժական միջամտություն 2. Երեխայի մոտկատարվել է տոտալ ռեզեկցիանայ ժամ ստանում է քիմիաթերապիան ճառագայթային բուժում 3. Երեխան ունի մնացորդային ու ռուգք (սուբտոտալ ռեզեկցիական միայն բիոպսիա) և ստանում է քիմիաթերապիան ճառագայթում 4. Երեխան ստանում է հակաանգիոգենեզային դեղամիջոց (հարցվածների 72% ընդունել է 30,000-որպես սահմանագիծ) 5. Երեխան պիտի ստանա գոտկային ընդծակում և նախկինում ունեցել է ԿՆՅ ու ռուգք 	<ul style="list-style-type: none"> 30 x10³/uL 50 x10³/uL 30 x10³/uL 100 x10³/uL 30 x10³/uL 30 x10³/uL 50 x10³/uL 50 x10³/uL

Մեզ հայտնի հետազոտություններից, վերը նշվածը միակն է ժամանակակից քիմիաթերապիայի դարում, որ ներառում է առանձին վերլուծություն մանկական պոպուլյացիայի համար: Այդ երկու հետազոտություններն էլ ցույց տվեցին երեխաների շրջանում հետազոտությունների անցկացման անհրաժեշտությունը, որ կուսումնասիրի արյունահոսության ռիսկը և կանխարգելիչ կամ

ըստ պահանջի թրոմբոցիտար զանգվածի փոխներարկումների ներարկաչ ափը:

Չնայած երեխաները հիմնականում փոխներարկվում են 10-15 մլ/կգ ներարկաչ ափով մեկ դոնորի աֆերեզից ստացված թրոմբոցիտար կոնցենտրատներ (երբ հասանելի է), երեխաների համար թրոմբոցիտների փոխներարկման օպտիմալ ներարկաչ ափը հայտնի չէ (Ceppi et al. 2015): Չարգացող երկրներում սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայի օժանդակ բուժմանը վերաբերվող վերջերս հրապարակված հոդվածում, Յեպփին և գործընկերները խորհուրդ են տալիս թրոմբոցիտների փոխներարկման կարիք ունեցող հիվանդներին 1 փաթեթ թրոմբոկոնցենտրատ ներարկել մարմնի զանգված ամեն 10 կգ-ի դեպքում (մաքսիմում 5 փաթեթ), կրկին անգամ ընդգծելով մեկ դոնորի աֆերեզից ստացված թրոմբոցիտների փոխներարկման առավել ությունը, եթե հասանելի է (Ceppi et al. 2015):

1.12. Թրոմբոցիտների փոխներարկման շեմը ինվազիվ միջամտության դեպքում

Բնականաբար, հասկանալի է, որ վիրահատության ներքին և ինվազիվ միջամտության դեպքում արյունահոսության ռիսկը ավելի բարձր է (Cosmi et al. 2009; Giannini et al. 2010; Slichter 2004; Tosetto et al. 2009): Որոշ ուղեցույցեր առաջարկում են ընդունել $50 \times 10^3/\text{լ}$ -ը որպես թրոմբոցիտար զանգվածի կանխարգելիչ փոխներարկման շեմ փոքր ինվազիվ միջամտության ներքին ժամանակ, ինչպիսիք են կենտրոնական երակային կաթետերի (ԿԵԿ) տեղադրումը, էնդոսկոպիան, ոսկրածուծի ասպիրացիան և բիոպսիան, փոքրածավալ վիրահատությունը և այլն: ԿՆՅ-ն ընդգրկող միջամտության դեպքում խորհուրդ է տրվում ընդունել առավել բարձր շեմ՝ $100 \times 10^3/\text{լ}$ (Bercovitz and Josephson, 2012) (Schiffer et al., 2001) (The C17 Guidelines 2010) (Lin and Foltz, 2005):

Յեյ դլերը և գործընկերները կատարել են հետազոտություն (ռետրոսպեկտիվ) հետազոտություն, փորձելով գտնել թրոմբոցիտոպենիայով մեծահասակների մոտ ԿԵԿ-երի տեղադրման համար ծայրամասային արյան մեջ թրոմբոցիտների օպտիմալ մակարդակը, և եզրակացրել են, որ արյունահոսության ռիսկը աճում է, երբ թրոմբոցիտների քանակը իջնում է $20 \times 10^3/\text{լ}$ -ից ցածր,

հետևաբար այլ էլ խորհուրդ են տվել օգտագործել որպես թրոմբոցիտար զանգվածի կանխարգելիչ փոխներարկումների շեմ ԿԵԿ-ի տեղադրման ժամանակ՝ $50 \times 10^3/\text{L}$ -ի փոխարեն (Zeidler et al., 2011). Չնայած այս հետազոտությունը միայն ներառել է լեյկեմիայով մեծահասակներ, որոնց մոտ կատարվել է ԿԵԿ-ի տեղադրում, այն տեղիք է տալիս մտածելու նմանատիպ հետազոտությունների մասին հիվանդների այլ խմբերի մոտ՝ երեխաներ, այլ չարորակ նորագոյացություններ, տարատեսակ ինվազիվ գործողություններ (Bercovitz and Josephson 2012):

Սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայով (ULL) երեխաների մոտ տրավմատիկ գոտկային ընդծակումը (լյուցիտար պուսկոցիա) ախտորոշման ժամանակ ասոցացվում է ցածր առանց հիվանդության ապրելիության հետ, (Bürger et al. 2003; Gajjar et al. 2000; te Loo et al., 2006) և Սքոթ Յովարդս ու գործընկերները Սուրբ Յուդայի Մանկական Զեռագոտական Զիվանդանոցից (St. Jude Children's Research Hospital) ցույց են տվել, որ ախտորոշիչ գոտկային ընդծակման ժամանակ թրոմբոցիտների $100 \times 10^3/\text{L}$ -ից ցածր մակարդակը հանդիսանում է ռիսկի գործոն տրավմատիկ գոտկային ընդծակման համար (Howard et al. n.d.): Նույնատիպ արդյունքներ ստացվեցին նաև 2014թ-ին Շեյխի և գործընկերների կողմից կատարված հետահայաց հետազոտության արդյունքներում (Shaikh et al. 2014): Չնայած, որ այս հետազոտություններն կատարված են միայն սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայով հիվանդների շրջանում, ցույց են տալիս, որ թրոմբոցիտների փոխներարկման բարձր շեմը կարող է կանխել տրավմատիկ գոտկային ընդծակումը, բայց կապը ամենևին պատճառ չէ, և այս սպեցիֆիկ հարցին պատասխանելու համար նոր հետազոտությունների անհրաժեշտություն է առաջանում: Ինչպես նաև, կարևոր է հասկանալ թե ինչ շեմ օգտագործել հետագայում կատարվող գոտկային ընդծակումների ժամանակ, եթե ախտորոշիչ ընդծակումը տրավմատիկ է եղել:

1.13. Թրոմբոցիտների փոխներարկման հնարավոր բարդությունները

Չնայած թրոմբոցիտար փոխներարկումները արդյունավետ միջոց են ՔՅԱԹ-ի բուժման համար, գոյություն ունեն նաև կլինիկական վտանգներ, որ պետք է հաշվի առնվեն և թրոմբոցիտար փոխներարկումների կողմնակի ազդեցությունների հաճախականությունը բավականին բարձր է:

Առավել հաճախ հանդիպողներից են տենդային ոչ հեմոլիտիկ փոխներարկումային ռեակցիաներն են (\$ՈՅՓՌ) և «ալերգիկ» ռեակցիաները, որ հանդիպում են հիվանդների 20-30%-ի մոտ: Այս ռեակցիաները կարող են պատճառ հանդիսանալ լրացուցիչ դեղորայքի ներարկման և հոսպիտալ իզացման համար (\$եբրիլ նեյտրոպենիայով հիվանդի մոտ), սակայն, որպես կանոն, կյանքին սպառնացող չեն: Առավել հազվադեպ հանդիպողներից սեպտիկ ռեակցիաներն են՝ թրոմբոցիտար պրոդուկտների բակտերիալ ադտոման հետևանքով, ծանր անաֆիլաքսիան և փոխներարկումով պայմանավորված թոքի սուր վնասումը (ՓՊԹՍՎ - TRALI (transfusion-related acute lung injury)) (Kiefel 2008; Stroncek and Rebutta 2007): Համաձայն Կանադայում կատարված հետազոտությունների տվյալների, 50,000 թրոմբոցիտար փոխներարկումներից 1-ը ունենում է բակտերիալ կոնտամինացիա, 153.000-ից 1-ը լինում է հեպատիտ B վիրուսով (HBV) ինֆեկցված, ամեն 5,000-րդ փոխներարկումը կարող է առաջացնել ՓՊԹՍՎ, իսկ 10-ից 1-ը կարող է պատճառ հանդիսանալ \$եբրիլ ռեակցիաների (Kleinman, Chan, and Robillard 2003; O'Brien et al. 2007; The C17 Guidelines 2010):

Մեծահասակների մոտ կատարված հետազոտություններից հայտնի մի քանի այլ բարդություններ ևս կարող են կապված լինել թրոմբոցիտար փոխներարկումների հետ, որոնցից են թրոմբոցիտների հանդեպ ռեֆրակտերությունը, որը հիմնականում բնորոշ է հեմատոպոետիկ ցողունային բջիջների փոխպատվաստում ստացած հիվանդներին՝ պայմանավորված բազմաթիվ փոխներարկումներով; սրտամկանի ինֆարկտը՝ հեղուկներով գերծանրաբեռման հետևանքով; հեմոլիզ և բազմաօրգանային անբավարարության հաճախականության աճ՝ պայմանավորված ABO-անհամատեղելի թրոմբոցիտար փոխներարկումներով (Benjamin and Antin; Blumberg et al. 2008, 2012): Որոշ հետազոտություններ նաև ցույց են տալիս, որ թրոմբոցիտար փոխներարկումները կապված են առավել

ցածր առանց հիվանդացության ապրելիության, ներհիվանդանոցային մահացության ռիսկի աճի և թրոմբոզի ռիսկի աճի հետ (Blumberg et al. 2012; Khorana et al. 2008):

1.14. Թրոմբոցիտար փոխներարկու մները տնտեսական տեսանկյունից

Թրոմբոցիտար զանգվածները երկրորդ ամենահաճախ օգտագործվող արյան բաղադրամասն են երկրների մեծամասնության ունում (Stanworth et al. 2010): Վերջերս կատարված գրականության վերալուծության արդյունքում, Ռոբերտ Փարքերը եզրակացրել է, որ երեխաների մոտ թրոմբոցիտար տրանսֆուզիաների քանակը, և կանխարգելիչ, և բուժական, շատ ավելի են, քան ցուցված է համաձայն հրապարակված հետազոտության արդյունքների (Parker 2014):

Լյուն և գործընկերները վերլուծել են թրոմբոցիտաֆեհայի արժեքը ԱՄՆ-ում, ինչը տատանվել է 1035 ԱՄՆ դոլարից (1395 ԱՄՆ դոլար) մինչև 5328 ԱՄՆ դոլար (7635 ԱՄՆ դոլար) ամեն ցիկլի (կամ էպիզոդի) ժամանակ (Liou et al. 2007).

Չարգացող երկրներում, որտեղ մեծամասամբ հիվանդներն իրենք են վճարում թրոմբոցիտար զանգվածի համար, ինչպես նաև այդ երկրների արյան բանկերում գտնվող թրոմբոցիտների անվտանգությանը ոչ մի արժեք է, խնդիրն այստեղ առավել կարևոր նշանակություն ունի:

Համաձայն ԱՄՆ Արյան Հավաքագրման և Սպառման Ազգային Հարցման արդյունքների, միայն 2008 թվականին ԱՄՆ-ում մոտ 2 միլիոն թրոմբոցիտար տրանսֆուզիաներ են կատարվել, որոնց 2/3-ը կատարվել են կանխարգելիչ նպատակներով: Եթե հաշվի առնենք, որ թրոմբոցիտար զանգվածի 1 փոխներարկումը արժի մոտ 1000 ԱՄՆ, պարզվում է, որ միայն 2008-ին ԱՄՆ-ը ծախսել է մոտ 1.3 միլիարդ ԱՄՆ թրոմբոցիտար զանգվածների փոխներարկումների վրա՝ չունենալով բավարար ապացույցներ նրանց կլինիկական օգտակարության վերաբերյալ (Mulcahy 2013):

1.15 Թրոմբոցիտների փոխներարկմանը այլ ընտրանքները

Ներկայ ումս ՔՅԱԹ-ի բուժման ամենատարածված եղանակը շարունակում է մնալ թրոմբոցիտար փոխներարկումը, սակայն հաշվի առնելով թրոմբոցիտար զանգվածների փոխներարկման հետ կապված կլինիկական և տնտեսական խնդիրները, այլ հնարավոր բուժական միջամտություններն ունեն մեծ կարևորություն: Ինտերլեյկին-11-ը և թրոմբոպոետինը ցույց են տվել հուսադրող պոտենցիալ՝ խթանելու թրոմբոցիտների արտադրությունը և այդ ձևով կրճատելով փոխներարկումների կարիքը (Webb and Anderson 1999): Մեծահասակների մոտ արված որոշ հետազոտություններ ցույց են տվել ՔՅԱԹ-ի բուժման մեջ ռեկոմբինանտ ինտերլեյկին-11-ի (IL-11) արդյունավետությունը, և 1997 թվականին այն հաստատվել է ԱՄՆ Սննդի և Դեղերի Գործակալության կողմից կանխելու համար ծանր թրոմբոցիտոպենիան բարձր ռիսկի հիվանդների մոտ, որոնք ստանում են միելոսուպրեսիվ քիմիաթերապիա (Bhatia, Davenport, and Cairo 2007; Vadhan-Raj 2009; Webb and Anderson 1999): Տեխասի Յամալ սարանի ՄԴ Անդերսոն Քաղցկեղի Կենտրոնի Լեյկեմիայի բաժանմունքում արված հետազոտությունը ևս ցույց է տվել IL-11-ի հնարավոր օգուտը քրոնիկ միելոիդ լեյկեմիայով (ՔՄԼ) հիվանդների մոտ թիրոզին կինազայի ինհիբիտորների առաջացրած թրոմբոցիտոպենիան շտկելու համար (Aribi et al. 2008): Սակայն, IL-11-ի նեղ թերապևտիկ ազդեցության և հնարավոր ծանր կողմնակի ազդեցությունների պատճառով, նրա օգտագործումը ՔՅԱԹ-ի դեպքում սահմանափակ է (Vadhan-Raj 2009; Wu et al. 2012): Մեկ այլ բազմակենտրոն, ռանդոմիզացված հետազոտություն՝ կատարված Չինաստանում և Յարավային Կորեայում >18 տարեկանից բարձր մեծահասակների մոտ, ցույց է տվել հուսադրող արդյունքներ գենետիկորեն մոդիֆիկացված ռեկոմբինանտ մարդու ինտերլեյկին-11 ռեգուլորիտիս, կանխելու համար ՔՅԱԹ-ը: Այն բավականին լավ տանելիություն է ունեցել և ունեցել է ռեկոմբինանտ մարդկային ինտերլեյկին-11-ի 1/3 կլինիկական դեղաչափին հավասարազոր թրոմբոպոետինային ակտիվություն (Wu et al. 2012):

Մեծահասակների և երեխաների մոտ արված որոշ հետազոտություններ ցույց են տվել, որ ռեկոմբինանտ մարդկային թրոմբոպոետինը (rhTPO) ևս կարող է հնարավոր միջոց լինել թրոմբոցիտների արտադրությունը խթանելու համար (Angiolillo et al. 2005; Fanucchi et al. 1997; Moskowitz et al. 2007; Vadhan-Raj et al. 2000): 2005 թվականին Անջիոլիլոն և գործընկերները հրապարակել են

Մանկական Ուռուցքաբանության Խմբի (Children's Oncology Group) կողմից կատարված 1-ին ֆազայի հետազոտության արդյունքները, որն ուսումնասիրել է rhTPO-ի ազդեցությունը ռեֆրակտեր կամ ռեցիդիվող սուլիդ ուռուցքներով երեխաների շրջանում, որոնք ստացել են քիմիաթերապիա համաձայն ICE սխեմայի (իֆոսֆամիդ, կարբոպլատին և էտոպոզիդ), որն էլ իր հերթին առաջացնում է III/IV ստադիայի թրոմբոցիտոպենիա: Համաձայն կատարված հետազոտության արդյունքների, համեմատած նախկինում հայտնի տվյալների հետ, երբ ստացել են ICE+G-CSF, հեմատոլոգիական վերականգնման ժամանակը և թրոմբոցիտար ներարկումների միջին քանակը կարճես քարելավվել է (Angiolillo et al. 2005): Սակայն, չնայած հուսադրող արդյունքներին, քանի որ առողջ մարդկանց խմբի մոտ ռեկոմբինանտ թրոմբոպետինը առաջացրել էր հակամարմիններ, որոնք էլ իրենց հերթին բերել էին թրոմբոցիտոպենիայի, rhTPO-ի հետագա կլինիկական փորձարկումները կասեցվել են (Kuter n.d.; Vadhan-Raj 2009):

Որոշ նոր թրոմբոպետինային ռեցեպտորների ազոնիստեր ցույց են տվել հուսադրող կլինիկական արդյունքներ՝ առաջացնելով պակաս իմունոգենություն (Vadhan-Raj 2009): Ռոմիպլոստիմը, պեպտիդային թրոմբոպետինային ռեցեպտորների ազոնիստը (TPO-RA), վերջերս ցույց է տվել որոշակի արդյունքներ՝ քաղցկեղով մեծահասակ հիվանդների մոտ թրոմբոցիտների քանակը բարելավում (Berthelot-Richer et al. 2012; Kuter n.d.; Parameswaran et al. 2014): 2014 թվականին Մեմորիալ Սլոան-Քեթերինգ Քաղցկեղի կենտրոնից մի հետազոտական խումբ հրապարակեց հետահայաց հետազոտության արդյունքներ, որն ուսումնասիրել էր ռոմիպլոստիմի ազդեցությունը քիմիաթերապիա ստացող հիվանդների շրջանում: Չնայած հետազոտությունը փոքր էր, և ներառում էր ընդամենը 20 հիվանդներ, բոլոր հիվանդների մոտ թրոմբոցիտների քանակը բարելավվել է, առանց որևէ բուժման հետ կապված տոքսիկության (Parameswaran et al. 2014): Մեկ այլ TPO-RA, էլ թրոմբոպազը, այժմ գտնվում է կլինիկական հետազոտության փուլում օգտագործելու համար ՔՀԱԹ-ի բուժման մեջ (Vadhan-Raj, 2009): Մինչ այս դեղամիջոցների համատարած օգտագործումը, անհրաժեշտ կլինի նաև պատասխանել լեյկեմոգենեզի վերաբերյալ մտահոգություններին կամ նրանց օգտագործմանը հեմատոլոգիական ուռուցքների դեպքում, հաշվի առնելով բարձր ռիսկի միելոդիսպլաստիկ

սինդրոմով հիվանդների մոտի հայտնաբերումը (Kantarjian et al. 2010; Oshima et al. 2013; Prica, Sholzberg, and Buckstein 2014):

Չնայած թրոմբոցիտների փոխներարկումը հանդիսանում է ՔՅԱԹ-ի դեպքում արյունահոսության կանխարգելման միակ մեթոդն է, որոշ աշխատանքներ են տարվել հեմոստազի կարգավորման այլ ընտրանքային ճանապարհներ գտնելու համար: Որոշ դեղամիջոցների հետազոտություններ ցույց են տվել որևէ կարող են օգտակար լինել ուժեղացնելու ներքին հեմոստատիկ ֆունկցիան, որոնցից են կորտիկոստերոիդները, էստրոգենները, DDAVP-ն, ապրոտինինը, տրանեքսամաթթու, Էփսիլոն ամինոկապրոնաթթու (Blajchman et al. 2008):

Տարատեսակ այլ տարածում չգտած բուժական միջոցներ ևս փորձարկվել են: Հրապարակվել է ՔՅԱԹ-ի ժամանակ առաջացած կյանքին վտանգ սպառնացող արյունահոսության բուժման համար ռեկոմբինանտակտիվացված VII գործոնի օգտագործումը (Hollý et al., 2013); վերջերս հրապարակված՝ Լեիսի և գործընկերների կողմից արված հետազոտությունը ցույց է տվել ՔՅԱԹ-ի ժամանակ թրոմբոցիտների նադիրի բարելավում և վերականգնման ժամանակի կարճացում *E. coli*-ի (աղիքային ցուպիկի) ՌՆԹ ֆրագմենտներ օգտագործելիս (Levin et al. 2010), սակայն ապագա հետազոտությունները պետք է մանրակրկիտ ուսումնասիրեն այս այլ ընտրանքային մեթոդները:

Թրոմբոցիտար փոխներարկումներն առավել ապահով դարձնելու մեկ այլ ճանապարհ կարող են լինել ոչ-դոնորային աղբույրներից ստացված թրոմբոցիտները, որոնք կարող են դառնալ ավտերնատիվ ավանդական թրոմբոցիտար փոխներարկումների: Տողունային բջիջներից ստացված թրոմբոցիտները այսօր մեծ հետաքրքրություն են ներկայացնում (Avanzi and Mitchell 2014; Lambert et al. 2013; Reems, Pineault, and Sun 2010): Սկզբնական հետազոտությունները բավականին խստամտալից էին օգտագործելով արտալարի ցողունային բջիջներից և էմբրիոնալ ցողունային բջիջներից թրոմբոցիտների *ex vivo* ստացումը, սակայն նրանք բավարար չէին կլինիկական արակտիկայում օգտագործման համար (Avanzi and Mitchell 2014; Lu et al. 2011; Matsunaga et al. 2006; Takayama and Eto, 2012): Ոչ-դոնորային թրոմբոցիտար աղբյուրի մեկ այլ հնարավորություն թրոմբոցիտների *in vivo* արտադրումն է *ex vivo* ստացված մեգակարիոցիտներից՝ մեգակարիոցիտների փոխներարկում; սակայն այս մոտեցումը ևս ունի

որոշ սահմանափակումներ՝ այս թրոմբոցիտների կյանքի տևողությունը հարաբերականորեն ավելի կարճ է՝ համեմատած փոխներարկված թրոմբոցիտների հետ; ժամանակի կորուստը՝ հասնելու պերիֆերիկ արյան մեջ թրոմբոցիտների թվի մաքսիմալ աճի; ներարկված մեգակարիոցիտների լոկալիզացիան հիմնականում թոքերում, ինչը խնդիր է թոքային խնդիրներով հիվանդների համար (Fuentes et al. 2010; Lambert et al. 2013): Ապագա հետազոտությունները պետք է ևս ուսումնասիրեն այս հուսադրող մոտեցումները:

Կարևոր է նաև նշել, որ ՔՅԱԹ-ի «կանխարգելումը» հատկապես կարևոր է զարգացող երկրների համար, որտեղ կարելի է օգտագործել ադապտացված բուժական սխեմաներ, որոնք ցույց են տվել համանման արդյունավետություն, միաժամանակ առաջացնելով ավելի պակաս կողմնակի ազդեցություններ (միելոսուպրեսիա, և այլն) (Hunger et al. 2009):

1.16. Ապագա ողողությունները

Գրականության այս վերլուծության մեջ փորձ է արվել ի մի բերել քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի մոտեցումները: Միանշանակ, դեռևս բազմաթիվ բացեր կան այս ոլորտում և ապագա հետազոտությունները պետք է պատասխանեն հետևյալ հարցերին՝ առանձնացնել ՔՅԱԹ հիվանդներին (ըստ տարիքի, քաղցկեղի տեսակի, փուլի, ստացող բուժման, և այլն) առավել հակված կլինիկորեն նշանակալի արյունահոսության; մշակել և ստուգել նոր սանդղակ մանկական ուռուցքաբանական հիվանդների մոտ արյունահոսության դեպքերի և ծանրության չափման և գրանցման համար; պլանավորել և անցկացնել առաջահայաց (պրոսպեկտիվ) հետազոտություններ՝ համեմատելով համար երեխաների և երիտասարդների մոտ կանխարգելիչ և բուժական փոխներարկումները, ինչպես նաև գտնվել քաղցկեղով հիվանդ երեխաների մոտ թրոմբոցիտների փոխներարկման համար օպտիմալ մարտավարություն և համեմատել տարբեր փոխներարկումային սահմանափակումներ: Մեկ այլ կարևոր հարց, որն արժանի է հետազոտության, դա թրոմբոպրեսիային ռեցեպտորների և այլ միջոցների երեխաների մոտ ՔՅԱԹ-ի կանխարգելման մեջ պոտենցիալ դերի ուսումնասիրությունն է, որոնք խոստումնալից արդյունքներ են ցույց տվել մեծահասակների մոտ կատարված հետազոտությունում:

ԳԼՈՒԽ 2

ՅԵՏԱԶՈՏՈՒ ԹՅԱՆ ՆՅՈՒ ԹԸ ԵՎ ԵՂԱՆԱԿՆԵՐԸ

Այս հետախայաց հետազոտության կատարման նպատակով Երևանի պետական բժշկական համալսարանի (ԵՊԲՀ) Մուրացան Յամալսարանական Յիվանդանոցի Քիմիաթերապիայի Կլինիկայի քաղցկեղով հիվանդների գրանցամատյանի միջոցով առանձնացվել են 2008 թվականի հունվարի 1-ից մինչև 2015 թվականի դեկտեմբերի 31-ը կլինիկայում արյունաստեղծ հյուսվածքի չարորակ նորագոյացություններով և սուլիդ ուռուցքներով 0–40 տարեկան (ներառյալ նաև 40 տարեկան) հիվանդների հիվանդությունների պատմագրերը: 0-18 (ներառյալ 18) տարեկան հիվանդները կազմել են երեխաների հետազոտական կոհորտը, իսկ 19-40 (ներառյալ 40) տարեկանները՝ երիտասարդների (արյունաբանության և ուռուցքաբանության մեջ շատ հետազոտությունների ժամանակ երիտասարդների խումբը մինչև 40 տարեկանն է համարվում) (David Simon Kliman, Michael J Barnett, Raewyn Broady, Donna L. Forrest, MD, FRCPC, Alina S. Gerrie, Donna E. Hogge, Stephen H. Nantel, Sujaatha Narayanan, Thomas J. Nevill, Maryse M Power, Kevin Song, MD, FRCPC, Heather J. Sutherland, Cynthia L. Toze 2015; Dhodapkar et al. 1993; Stock 2010):

Այն հիվանդները, որոնք ընդունվել են միայն դիագնոստիկ նպատակով կամ սիմպտոմատիկ բուժման համար, այսինքն չեն ստացել քիմիաթերապիայի բուժում, հանվել են հետազոտության կոհորտից, ինչպես նաև այն հիվանդները, որոնք ստացել են ոչմիելոսուլարե սիվ բուժում, օրինակ՝ մոնոկլոնալ հակամարմիններ առանց ցիտոտոքսիկ դեղորայքի հետ կոմբինացիայի, ևս չեն ներառվել հետազոտության մեջ:

Յետազոտության մեջ ներառված բոլոր հիվանդները ունեցել են չարորակ նորագոյացության ախտորոշում (Յիվանդություններով Միջազգային Դասակարգում, 10-րդ վերանայում); ≤ 40 տարեկան են եղել, և ստացել են 1 և ավելի քիմիաթերապիայի բուժում ԵՊԲՀ Մուրացան ՅՅ Քիմիաթերապիայի կլինիկայում:

Արյունաստեղծ հյուսվածքի չարորակ նորագոյացությունների կամ հեմոբլաստոզների խումբն են

կազմել սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիան, սուր միելոիդ լեյկեմիան, քրոնիկ միելոմոնոցիտար լեյկեմիան, Յոջկինի և ոչ հոջկինյան լիմֆոմաները, իսկ սուլիդ ուռուցքների խումբը՝ Յուլինգի սարկոման, օստեոսարկոման, ռաբդոմիոսարկոման, Վիլմսի ուռուցքը կամ նեֆրոբլաստոման, նեյրոբլաստոման, մեդուլոբլաստոման, հերմինոգեն ուռուցքները, կրծքագեղձի, ձվարանի և ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղը:

Հետազոտությանը մասնակից հիվանդների տվյալների գրանցման և հետագա վերլուծության նպատակով կազմվել է հետազոտական ուղեցույց, որի հիման վրա էլ ստեղծվել է Excel աղյուսակ: Ուղեցույցը և աղյուսակը վերանայվել և շտկվել են նաև Հարվարդի Համալսարանի Դանա-Ֆարբեր/Բոստոնի Մանկական Քաղցկեղի և Արյան Հիվանդությունների Կենտրոնի (Բոստոն, ԱՄՆ) վիճակագրական բաժնի մասնագետների կողմից:

Թրոմբոցիտոպենիան սահմանվել է որպես թրոմբոցիտների քանակի իջեցումը $<100 \times 10^9/\text{L}$ -ից, որի հաճախականությունը չափելու համար օգտագործվել է ԱՄՆ Քաղցկեղի Ազգային Ինստիտուտի սանդղակը (Tamamyan et al. 2016), համաձայն որի 1-ին աստիճանի թրոմբոցիտոպենիա համարվում է թրոմբոցիտների $75-100 \times 10^9/\text{L}$ քանակը, 2-րդ աստիճան՝ $50-74 \times 10^9/\text{L}$ -ը, 3-րդ աստիճան՝ $25-49 \times 10^9/\text{L}$ և 4-րդ աստիճան՝ մինչև $25 \times 10^9/\text{L}$ -ը (Գծապատկեր 2):

Արյունահոսության ծանրության գնահատման նպատակով օգտագործվել է Առողջապահության Համաշխարհային Կազմակերպության Սանդղակը (World Health Organization 1979), ըստ որի 0=արյունահոսություն չկա, 1=կետային արյունազեղումներ կամ պետեխիաներ, 2 = արյան թեթև կորուստ, 3=արյան ծանր կորուստ, 4=արյան հյուծող կորուստ (Աղյուսակ 3): Ի լրումն, արյունահոսության ծանրությունը նաև գնահատվել է Վեբերի (Webert et al. 2012) և այլոց կողմից մշակված Արյունահոսության Ծանրության Գնահատման Սանդղակի միջոցով (Աղյուսակ 4):

Հետազոտության ուղեցույցի հիման վրա ստեղծված Excel աղյուսակը ներառել է հետևյալ փոփոխականները՝

- Հիվանդի տվյալների գրանցման հերթական համարը

- Ախտորոշումը
- Վիճակը (նոր ախտորոշված/ախտադարձ)
- Տարիքը
- Սեռը
- Ոսկրածուծի ախտահարում (այո/ոչ), համաձայն ոսկրածուծի պրենկցիայի կամ բինոպսիայի հետազոտման արդյունքների
- Թրոմբոցիտների քանակը քիմիաթերապևտիկ բուժումը սկսելուց առաջ (արտահայտված 1000-ներով)
- Բուժման սկզբի ամսաթիվը
- Օգտագործված բուժական սխեման
- Ստացող բուժական ցիկլի² համարը (1-ին, 2-րդ և այլն)
- Նախկինում ստացած քիմիաթերապևտիկ կուրսերի քանակը
- Նախկինում ստացած ճառագայթային բուժումը (այո/ոչ)
- Թրոմբոցիտոպենիայի առկայությունը քիմիաթերապիայից հետո
- Թրոմբոցիտների քանակը՝ քիմիաթերապիայի ընդունումից հետո³
- Զիմիաթերապիայից հետո ամենավաղ գրանցված թրոմբոցիտոպենիայի ամսաթիվը
- Զիմիաթերապիայից հետո թրոմբոցիտների ամենացածր արժեքը (եթե կատարվել է փոխներարկում, ապամինչ փոխներարկումը)
- Զիմիաթերապիայից հետո թրոմբոցիտների ամենացածր արժեքը (նադիր) գրանցված ամսաթիվը
- Փոխներարկումից առաջ և հետո արյունահոսությունը
 - Առկայությունը (այո/ոչ)
 - Ծանրության աստիճանը ըստ ԱՅԿ սանդղակի
 - Արյունահոսության օրերի քանակը
 - Ներգանգային արյունահոսության առկայությունը (այո/ոչ)
 - Մակերիկամային արյունահոսության առկայությունը (այո/ոչ)
 - Ելքը (մահ, ծանր ախտահարում, վերականգնում)

² Բուժական ցիկլը համարվել է 1 հիվանդության պատմագիրը: Հիմնականում 1 հիվանդության պատմագիրը ներառել է 1 քիմիաթերապևտիկ կուրս (առավել հաճախ սուլիդոնոնոցների և լիմֆոմաների դեպքում), սակայն որոշ դեպքերում 1 հիվանդության պատմագիրը ներառել է 1-ից ավելի քիմիաթերապևտիկ կուրս (առավել հաճախ էյկեմիաների դեպքում)

³ Գրանցվել է քիմիաթերապիայի կուրսի ավարտից հետո ամենավաղ չափված թրոմբոցիտների քանակը

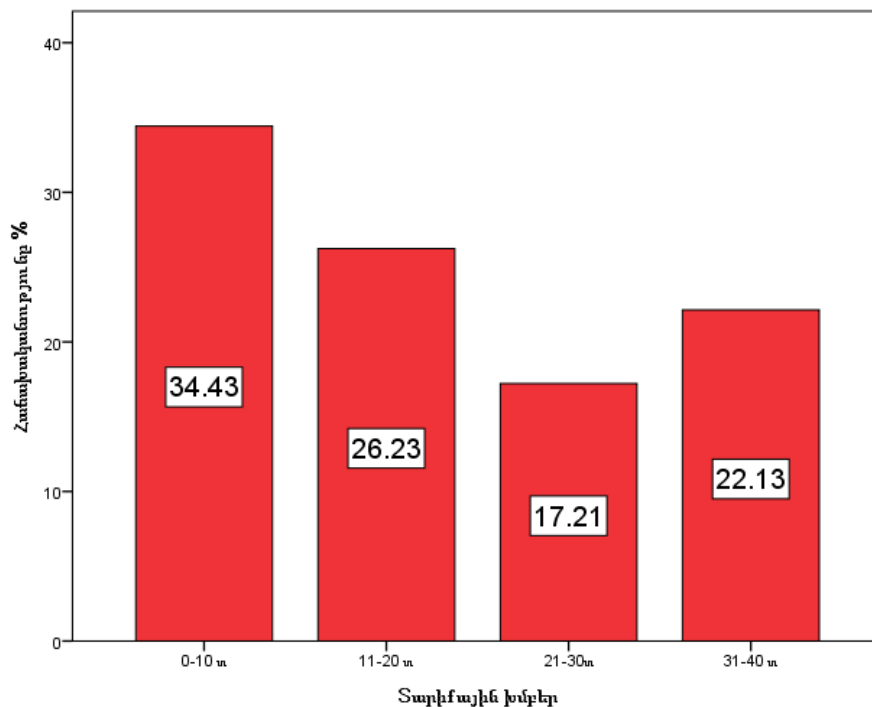
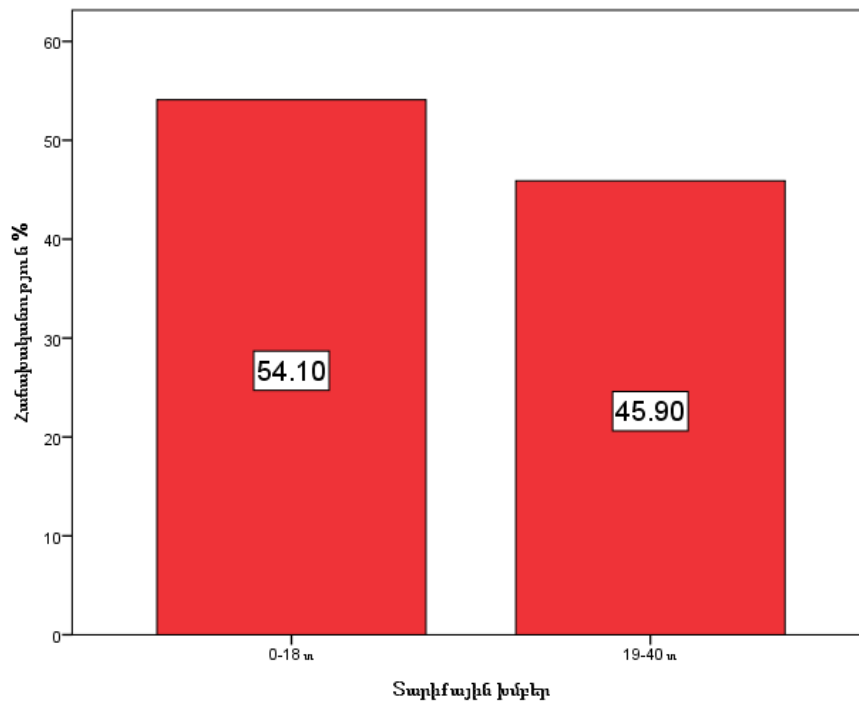
- Թրոմբոցիտների փոխներարկումների քանակը (թրոմբոկոնցենտրատների քանակը կամ մեկ դոնորի աֆերեզից ստացված թրոմբոցիտար զանգվածների քանակը)
- Թրոմբոցիտների փոխներարկման ծավալը (մլ)
- Փոխներարկումից հետո թրոմբոցիտների քանակը (փոխներարկումից հետո առաջին անգամ գրանցված թրոմբոցիտների արժեքը)
- Ճառագայթված թրոմբոցիտներ (այո/ոչ)
- Յետտրանսֆուզիոն ռեակցիաներ (այո/ոչ)
- Յետտրանսֆուզիոն ռեակցիաների բնույթը
- Թրոմբոցիտների փոխներարկման նպատակը (կանխարգելիչ / բուժական):

Եթե թրոմբոցիտների քանակը հիվանդի մոտ եղել է <1000, ապա հետազոտության ընթացքում, որպես թրոմբոցիտների բացարձակ թիվ ընդունվել է 999:

Բոլոր հիվանդների բուժումները կատարվել են համաձայն միջազգայնորեն ընդունված ուղեցույցերի (տես Յավելված 2 - 22):

2.1. Հիվանդների տվյալները

Ընդհանուր առմամբ [0-40 տարեկան] 125 հիվանդներ արյունաստեղծ հյուսվածքի չարորակ հիվանդություններով և սուլիդ ուռուցքներով ընդունվել են ԵՊԲՀ Սուրացան ՅՅ Քիմիաթերապիայի կլինիկա 2008–2015 թվականները: Ողջ խմբից 1 երիտասարդ ընդունվել է անհայտ ծագման առաջնային ուռուցքով և ոսկրածուծային մետաստազներով՝ միայն հետազոտման նպատակով, 1 երեխա ունեցել է Բերկիտի լիմֆոմա ախտորոշումը, սակայն կրոնական դրդապատճառներով ընտանիքը հրաժարվել են արյան հնարավոր փոխներարկումներից և հետագա բուժումից, և 1 հիվանդայլ կենտրոնից տեղափոխվել է տերմինալ ծանր վիճակում ռեզիստենտ ՌՅԼ-ով և ստացել է միայն սիմպտոմատիկ բուժում: Ըստ այդմ, մնացած 122 հիվանդները, որոնք ստացել են քիմիաթերապևտիկ բուժում, կազմել են հետազոտական խումբը:



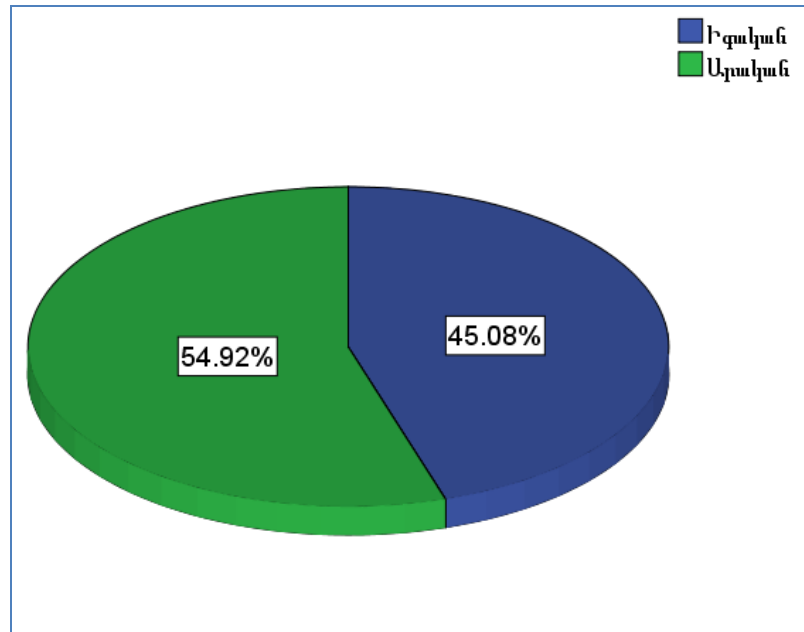
Գծապատկեր 4. Հիվանդների բաշխումն ըստ տարիքային խմբերի ա) 0-10տ, 11-20տ, 21-30տ, 31-40 տբ) 0-18տ, 19-40տ⁴

Հիվանդների միջին տարիքը եղել է 19 տարեկան [1-ից 40 տարեկան], մեդիան տարիքը՝ 18 տարեկան: Հիվանդների բաշխումն ըստ տարիքային խմբերի պատկերված է Գծապատկեր 4-ում: Ըստ այդմ, 42 հիվանդ եղել է 0-10 տարեկան, 32 հիվանդ՝ 11-20 տարեկան, 21 հիվանդ՝

⁴ Տարիքը պետություն ման պահին կամ առաջին անգամ Մուրացան ՀՀ Քիմիաթերապիայի կլինիկաընդունվելու պահին

21-30 տարեկան և 27 հիվանդ՝ 31-40 տարեկան: Յիվանդների 54.1% (66 հոգի) եղել է մինչև 18 տարեկան, իսկ 45.9% (56 հոգի) 19-40տ:

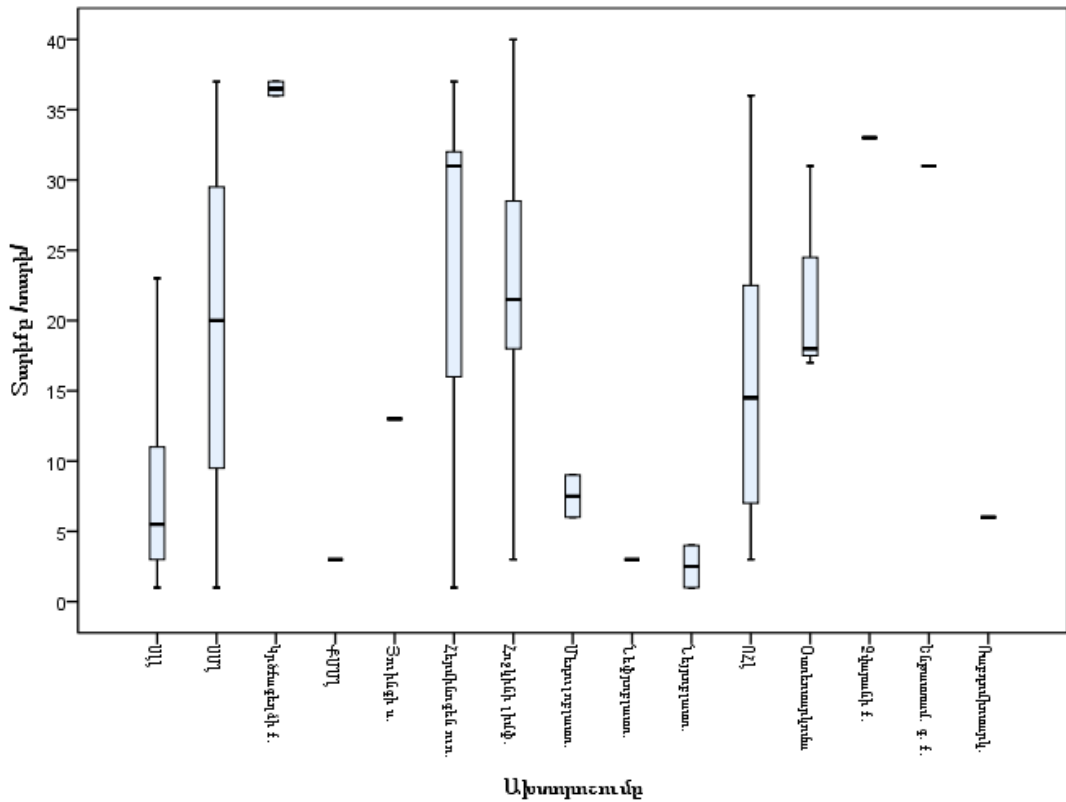
Ողջ հետազոտական խմբում հիվանդներից 67 (55%-ը) եղել են արական սեռի (Գծապատկեր 5):



Գծապատկեր 5. Յիվանդների բաշխումն ըստ սեռի

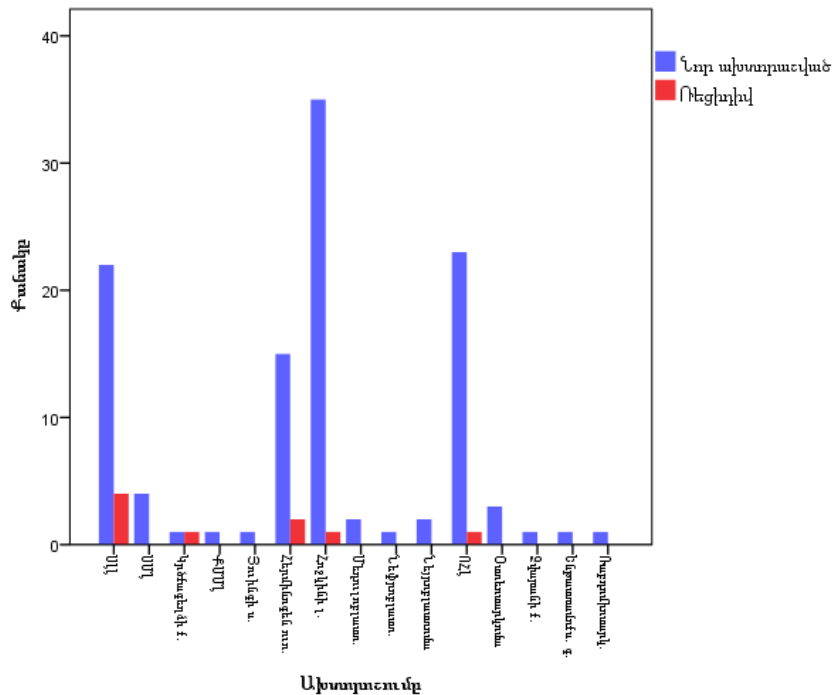
Գծապատկեր 6-ում պատկերված է հետազոտության խմբում ներգրավված հիվանդների տարիքի կապը ախտորոշման հետ: Ըստ այդմ, սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայի դեպքում միջին տարիքը եղել է 7.65տ (± 6.3), սուր միելոիդ լեյկեմիայի՝ 19.5տ (± 14.8), հերմինոգեն ուռուցքների՝ 24.35տ (± 12.2), Յոջկինսի լիմֆոմայի՝ 22.6տ (± 8.9), մեդուլոբլաստոմայի՝ 7.5տ (± 2.1), նեյրոբլաստոմայի՝ 2.5տ (± 2.1), ՌՅԼ-ի՝ 16.8տ (± 10.8), օստեոսարկոմայի դեպքում միջին տարիքը՝ 22տ (± 7.8):

113 (93%) հիվանդի մոտ չարորակ նորագոյացությունը եղել է առաջնակի ախտորոշված, իսկ 9-ի (7%) մոտ եղել է ախտադարձ (ռեցիդիվ): Գծապատկեր 7-ում արտացոլված է նոր ախտորոշված և ախտադարձով դեպքերի բաշխումը տարբեր ախտորոշումների դեպքում, համաձայն որի ախտադարձով դեպքերի մեծամասնությունը եղել են սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիա ախտորոշումով, այնուհետև հերմինոգեն ուռուցքներ, Յոջկինսի և ոչհոջկինյան լիմֆոմաներ, և կրծքագեղձի քաղցկեղ ախտորոշումով (95% CI; $p=0,681$):



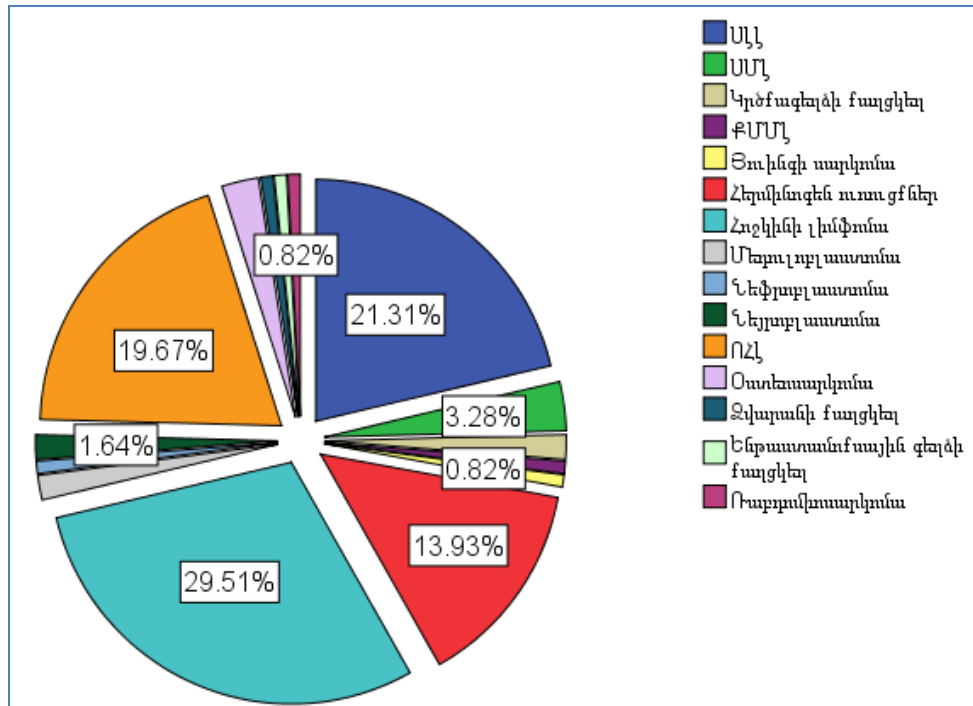
Գծապատկեր 6.3 Իվանդների տարիքի և ախտորոշման միջև կապը

Իվանդներից 91-ի (75%) մոտ ախտորոշված է եղել այն ունաստեղծ հյուսվածքի չարորակ նորագոյացումը ուն, իսկ 31-ի (25%) մոտ՝ սղիի ուռուցք:



Գծապատկեր 7. Հիվանդների քանակն ըստ կարգավիճակի (նոր ախտորոշված/ռեցիդիվ) տարբեր հիվանդու թյ ու նների դեպքում (p=0,681)

Արյ ու ն աս տեղ ծ հյ ու ն ս վ ա ծ ք ի չ ար ո ղ ր ա կ նոր ա գ ոյ ա ց ու թյ ու ն ն եր ո վ հի վ ա ն դ ն եր ի ց 26-ը (29%) ու ն ե գ ել ե ն ս ու ր լ ի մ ֆ ո բ լ աս տ ա յ ի ն լ եյ կ ե մ ի ա, 4 (4%)՝ ս ու ր մ ի ել ո ի դ լ եյ կ ե մ ի ա, 1 (1%)՝ ք ռ ո ն ի կ մ ի ել ո մ ո ն ս ո ճ ի տ ար լ եյ կ ե մ ի ա, 36 (40%)՝ Հ ո ջ կ ի ն ի լ ի մ ֆ ո մ ա, և 24 (26%)՝ ո չ հ ո ջ կ ի ն յ ա ն լ ի մ ֆ ո մ ա: Ս ու ի դ ու ռ ու ճ ք ն եր ո վ հի վ ա ն դ ն եր ի ց 3 (10%) հի վ ա ն դ ու ն ե գ ել է օ ս տ ե ո ս ար կ ո մ ա ա խ տ ո ղ շ ու մ ք, 1 (3%)՝ Յ ու ն ի գ ի ս ար կ ո մ ա, 1 (3%)՝ ռ ա ք դ ո մ ի ո ս ար կ ո մ ա, 1 (3%)՝ Վ ի լ մ ս ի ու ռ ու ճ ք, 2 (6%)՝ ն եյ ղ ո բ լ աս տ ո մ ա, 2 (6%)՝ մ ե դ ու լ ղ ո բ լ աս տ ո մ ա, 17 (55%)՝ հ եր մ ի ն ո գ ե ն ու ռ ու ճ ք ն եր, 2 (6%)՝ կ ռ ծ ք ա գ ե ո ճ ի ք ա ղ ց կ ե ո, 1 (3%)՝ ձ վ ար ա ն ի ք ա ղ ց կ ե ո և 1 (3%)՝ ե ն թ ա ս տ ա մ ո ք ս ա յ ի ն գ ե ո ճ ի ք ա ղ ց կ ե ո (Գ ծ ա պ ա տ կ եր 8):



Գծապատկեր 8. Հիվանդների բաշխումն ըստ ախտորոշման

Արյ ու ն աս տեղ ծ հյ ու ն ս վ ա ծ ք ի չ ար ո ղ ր ա կ նոր ա գ ոյ ա ց ու թյ ու ն ն եր ո վ հի վ ա ն դ ն եր ի 51%-ը ե ո ղ ել ե ն ար ա կ ա ն ս ե ո ի, և 49%-ը՝ ի գ ա կ ա ն; ա յ ս խ մ բ ի մ ի ջ ի ն տ ար ի ք ը ե ո ղ ել է 16 տ ար ե կ ա ն, ի ս կ մ ե դ ի ա ն ը՝ 17 տ ար ե կ ա ն:

Ս ու ի դ ու ռ ու ճ ք ն եր ո վ հի վ ա ն դ ն եր ի 68%-ը ե ո ղ ել ե ն ար ա կ ա ն ս ե ո ի, 32%-ը՝ ի գ ա կ ա ն; խ մ բ ի մ ի ջ ի ն տ ար ի ք ը ե ո ղ ել է 21 տ ար ե կ ա ն, ի ս կ մ ե դ ի ա ն ը՝ 28 տ ար ե կ ա ն:

2.2. Վիճակագրական վերլուծություն

Հետազոտական տվյալները ենթարկվել են վիճակագրական վերլուծության, որպեսզի ստուգվեն սահմանված հիպոթեզերը: Յուրաքանչյուր խմբի համար հաշվարկվել է թվաքանակային միջինը և միջին շեղումը, որը դիսպերսիան բնութագրող հիմնական ցուցիչներին մեկն է և ցույց է տալիս և ցույց է տալիս շարքի ցրվածության աստիճանը: Կատարվել է նաև կոռելյացիոն անալիզ Փիրսոնի վիճակագրական մեթոդով, որը հերքել կամ հաստատել է որոշակի 2 փոփոխականների միջև կապը: Փիրսոնի կոռելյացիոն մեթոդի արդյունքում ստացվում է Փիրսոնի կոռելյացիոն գործակիցը, որն ընկած է $[-1;1]$ միջակայքում և թույլ է տալիս գաղափար կազմել ոչ միայն կապի գոյության, այլ նաև դրա ուժգնության մասին (եթե գործակիցը 0 է ապա այն փաստում է կապի բացակայության մասին, եթե ընկած է մինչև 0.3 միջակայքում ապա այն փաստում է առկա թույլ կապի մասին, (0.3-0.6) միջակայքում ընկած գործակիցը փաստում է միջին ուժեղության կապի առկայությունը իսկ դրանից մեծ դեպքերը խոսում են իդեալականին մոտ առկա գծային կապի մասին: Նույն տրամաբանությամբ է վերլուծվում նաև բացասական արժեքները, միայն մի տարբերությամբ, որ այդ դեպքում կապը լինում է հակադարձ):

Հետազոտության արդյունքում անհրաժեշտություն է դավ նաև համեմատել մի քանի փոփոխականների միջին արժեքները: Այս խնդիրը լուծելու նպատակով կիրառվել է \$ակտորային անալիզ կամ ANOVA կոչվող մեթոդը, որը շատ հարմար է օգտագործել, եթե խոսքը գնում է թվով երկուսից ավել փոփոխականների թվաքանակային միջինները համեմատելու մասին: Վերը նշված մեթոդը կիրառվել է որպես հիմնական հիպոթեզ ընդունելով այն, որ փոփոխականների թվաքանակային միջինները միմյանցից էականորեն չեն տարբերվում: Որոշ դեպքերում ANOVA-ից ստացած արդյունքների հիման վրա հաստատվեց հիմնական հիպոթեզը և ստացվեց, որ փոփոխականների միջին արժեքները միմյանցից էականորեն չեն տարբերվում:

Ոչ թվային փոփոխականների միջև կապը ստուգելու համար կիրառվել է χ^2 մեթոդը, որը $p < 0.05$ արժեքի դեպքում հաստատում է հիպոթեզն այն բանի, որ ընտրված նոմինալ տիպի փոփոխականների միջև առկա է կապ: Սակայն χ^2 քառակուսու անալիզը ցույց է տալիս կապի ուժգնությունն ու ուղղվածությունը (աճող կամ նվազող), այդ իսկ պատճառով որոշվել է նաև Φ (Φ) գործակիցի արժեքը, որը

ցույց է տալիս ուղղվածությունն ու ուժգնությունը՝ Փիրսոնի կոռելյացիոն գործակցի սանդղակին համապատասխան: Բոլոր վերլուծությունները կատարվել են հաշվի առնելով միջազգային փորձն ու ընդունված չափորոշիչները: Բոլոր փոփոխականները համարվել են վիճակագրորեն հավաստի I տիպի սխալի (α) 0.05-ից փոքր արժեքի դեպքում: Վերլուծությունը կատարվել է IBM SPSS Statistics 20 ծրագրային փաթեթով:

ԳԼՈՒԽ 3.

ՅԵՏԱՉՈՏՈՒ ԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ

ԵՎ ՄԵԿՆԱԲԱՆՈՒ ԹՅՈՒՆՆԵՐ

Ամբողջ հետազոտական խմբում 44 (36%) հիվանդ ախտորոշման պահին ունեցել են ոսկրածուծի ախտահարում, 78 (64%) հիվանդի մոտ ոսկրածուծային ախտահարում չի հայտնաբերվել: Արյունաստեղծ հյուսվածքի չարորակ նորագոյացություններով 43 (47%) հիվանդ կլինիկա ընդունվելու պահին ունեցել են ոսկրածուծի ախտահարում, որոնցից սուր լիմֆոբլաստային, սուր միելոիդ և քրոնիկ միելոմոնոցիտար լեյկեմիայի դեպքում բոլոր հիվանդները, բնականաբար, ունեցել են ոսկրածուծի ախտահարում (համապատասխանաբար, ընդհանուրի՝ 21.3%, 3.3% և 0.8%), Յոջկինսի լիմֆոմայի դեպքում 5.5% (ընդհանուրի 1.6%) և ոչհոջկինսյան լիմֆոմայի դեպքում 41.7% (ընդհանուրի 8.2%): Սուլիդ ուռուցքով հիվանդներից միայն 1-ի (3%) մոտ է ոսկրածուծային ախտահարում հայտնաբերվել ոսկրածուծի պրոկոնցիայի և/կամ բիոպսիայի միջոցով. այդ հիվանդն ունեցել է կրծքագեղձի քաղցկեղ:

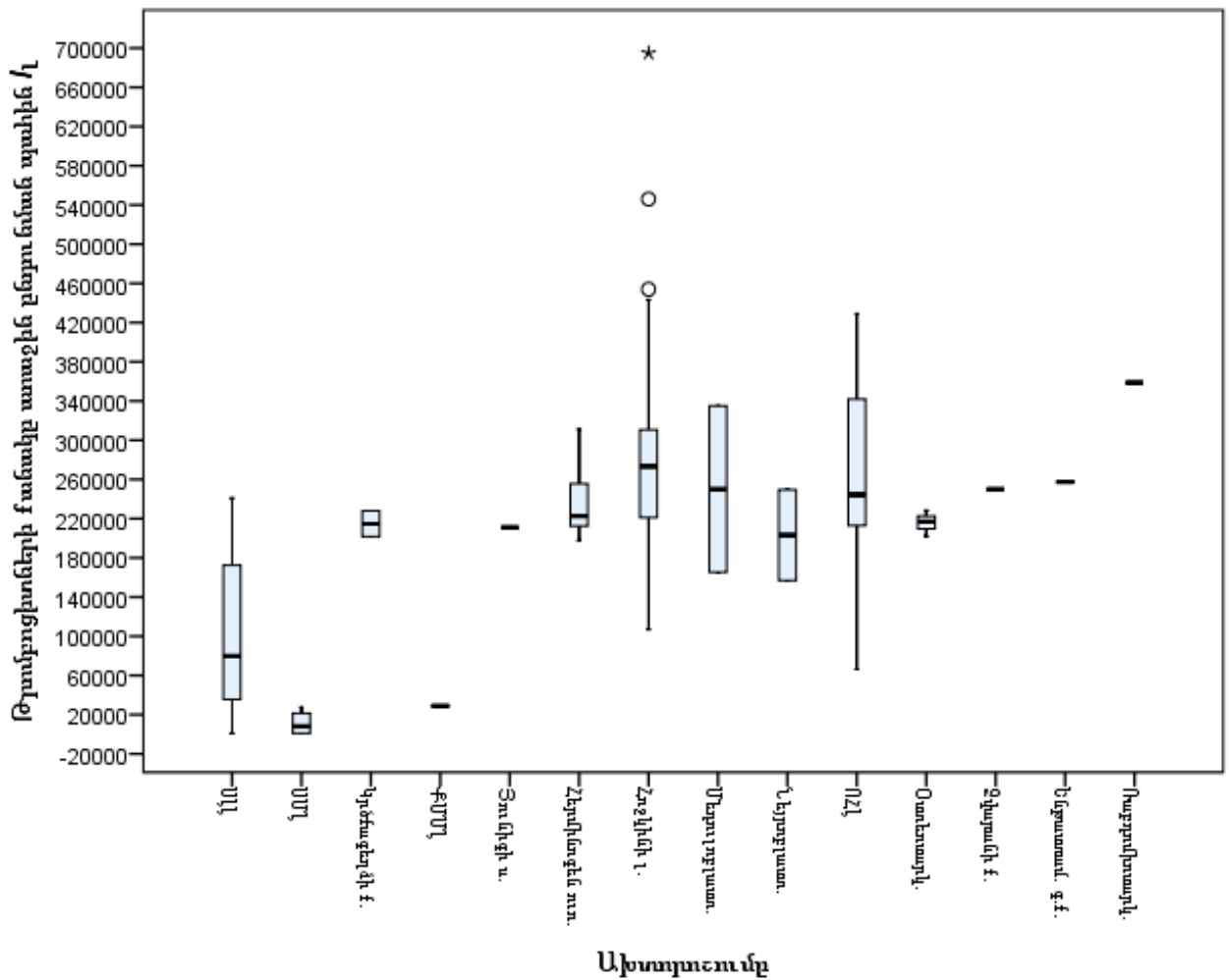
Ողջ հետազոտական խմբում, թրոմբոցիտների միջին քանակը քիմիաթերապիայի կլինիկա առաջին անգամ ընդունման պահին եղել է 220,348/լ [999 – 695,000/լ], մեդիանը՝ 221,000/լ: Գծապատկեր 9-ում «box-plot»-ի միջոցով պատկերված է թրոմբոցիտների քանակը քիմիաթերապիայի կլինիկա առաջին անգամ ընդունման պահին տարբեր ախտորոշումների դեպքում (սուլիդ ուռուցքներ և արյունաստեղծ հյուսվածքի չարորակ նորագոյացություններ):

Արյունաստեղծ հյուսվածքի չարորակ ուռուցքներով հիվանդների խմբում ախտորոշման պահին թրոմբոցիտների միջին քանակը եղել է 213,918/լ, իսկ մեդիանը՝ 218,800/լ: Սուր

Լիմիտը աստային և էյկեմիայով հիվանդների մոտ ախտորոշման պահին թրոմբոցիտների միջին քանակը եղել է 100,371/լ (մեդիանը՝ 79,880/լ), սուր միելոիդ և էյկեմիայով հիվանդների մոտ՝ 11,275/լ (մեդիանը՝ 8,250/լ), Յոզկինի և լիմֆոմայի՝ 290,052/լ (մեդիանը՝ 273,420/լ), ոչ հոջկինյան և լիմֆոմայի՝ 264,257/լ (մեդիանը՝ 244,500/լ), կրծքագեղձի քաղցկեղի՝ 214,800 (մեդիանը՝ 214,800/լ), հերմինոգեն ուռուցքների՝ 237,604/լ (մեդիանը՝ 222,700/լ), մեդուլար և ստամայի՝ 250,100/լ (մեդիանը՝ 250,100/լ), նեյրոբլաստոմայի՝ 203,200/լ (մեդիանը՝ 203,200/լ) և օստեոսարկոմայի՝ 215,780/լ (մեդիանը՝ 217,000/լ):

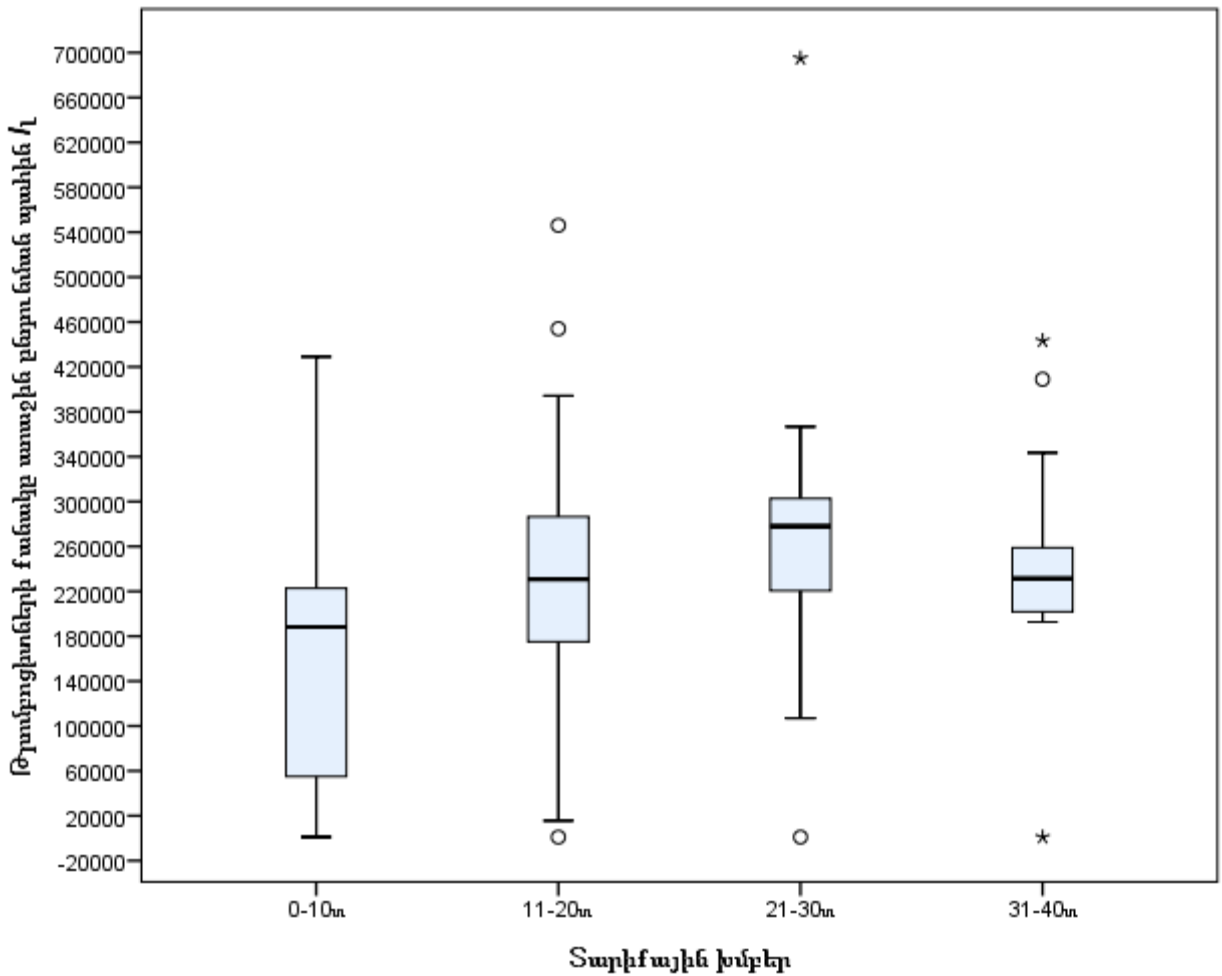
Արյունաստեղծ	հյուսվածքի	չարորակ
--------------	------------	---------

Նորագույն արյունազեղումներով հիվանդների միայն 9%-ն է ախտորոշման պահին ունեցել 4-րդ աստիճանի թրոմբոցիտոպենիա (ըստ ՔԱԻ սանդղակի), 4%-ը՝ 3-րդ աստիճանի, 7%-ը՝ 2-րդ աստիճանի և 2%-ը՝ 1-ին աստիճանի: Սուրի ուռուցքներով հիվանդների խմբում ախտորոշման պահին թրոմբոցիտների միջին քանակը եղել է 236,649/լ, իսկ մեդիանը՝ 224,400/լ: Այս խմբի հիվանդների մոտ ախտորոշման պահին և ոչ մի հիվանդի մոտ չի արձանագրվել թրոմբոցիտոպենիայի առկայություն:



Գծապատկեր 9. Թրոմբոցիտների քանակը քիմիաթերապիայի կլինիկա առաջին ընդունման պահին տարբեր պատրոշումների դեպքում

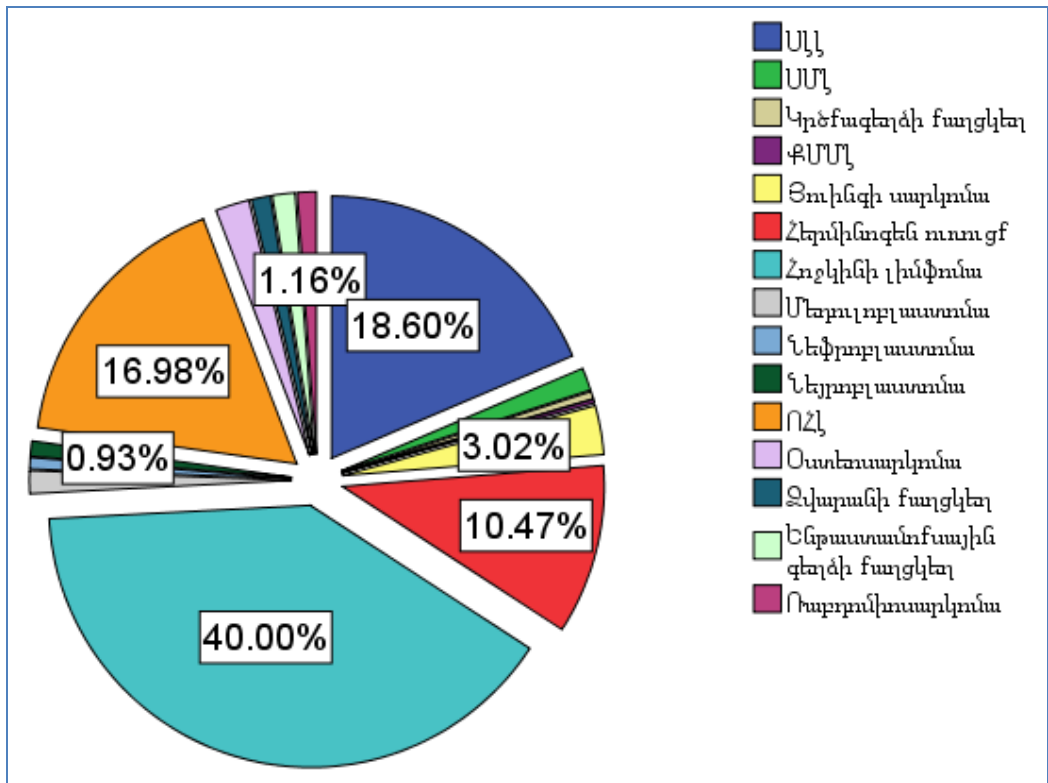
Գծապատկեր 10-ում «box-plot»-ի միջոցով արտացոլված է վիճակագրորեն հավաստի ($p=0,003$) կապը ծայրամասային արյան մեջ թրոմբոցիտների քանակի և տարիքի միջև (ըստ տարիքային խմբերի): Վիճակագրական թեստը ցույց է տալիս, որ քիմիաթերապիայի կլինիկա առաջին ընդունման պահին, չորս տարիքային խմբերում, թրոմբոցիտների ամենացածր քանակը բնորոշ է եղել 0-10 տարիքային խմբին: 0-10 տարիքային խմբում քիմիաթերապիայի կլինիկա ընդունման պահին թրոմբոցիտների միջին քանակը ծայրամասային արյան մեջ եղել է 165,409/լ ($\pm 118,219$), 11-20 տ խմբում՝ 234,892/լ ($\pm 112,465$), 21-30 տ խմբում՝ 271,079/լ ($\pm 132,927$) և 31-40 տարիքային խմբում՝ 244,868/լ ($\pm 80,717$):



Գծապատկեր 10. Թրոմբոցիտների քանակը քիմիաթերապիայի կլինիկա առաջին ընդունման պահին տարբեր տարիքային խմբերում ($p=0,003$)

Ըստ Փիրսոնի կորելյացիոն մեթոդի, հիվանդի տարիքի (որպես թվային փոփոխական) և քիմիաթերապիայի կլինիկա ընդունման պահին թրոմբոցիտների քանակի միջև ևս առկա է դրական, վիճակագրորեն հավաստի կապ ($p=0.001$, $r=0.3$):

Ամբողջ հետազոտական խումբը կազմող 122 հիվանդները, ընդհանուր առմամբ, ստացել են 430 քիմիաթերապիայի կուրս: 217 (50.5%) քիմիաթերապիայի կուրս ստացել է արական սեռի հիվանդ, 213 (49.5%) կուրս՝ իգական:



Գծապատկեր 11. Հիվանդների բաշխումն ըստ ախտորոշման համաձայն և քիմիաթերապիայի կուրսերի (ընդամենը 430 կուրս)

430 քիմիաթերապևտիկ կուրսերից 80-ը (18.6%) եղել է սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայի դեպքում, 6 (1.4%) կուրսը՝ սուր միելոիդ լեյկեմիայի, 2-ը (0.5%) կրծքագեղձի ֆաղցկեղի, 1 (0.23%)՝ քրոնիկ միելոմոնոցիտար լեյկեմիայի, 13 (3.02%) կուրս՝ Յուրիստական, 45-ը (10.47%)՝ հերմիտոգեն ուռուցքների, 172-ը (40%)՝ Հոգևորական լիմֆոմայի, 6-ը (1.4%)՝ մեդուլոբլաստոմայի, 3-ը (0.7%)՝ նեֆրոբլաստոմայի, 4-ը (0.93%)՝ նեյրոբլաստոմայի, 73-ը (16.98%)՝ ՈՂ-ի, 9-ը (2.09%)՝ օստեոսարկոմայի, 5-ը (1.16%)՝ ձվարանի ֆաղցկեղի, 6-ը (1.4%)՝ ենթաստամոքսային գեղձի ֆաղցկեղի և 5-ը (1.16%)՝ ռաբդոմիոսարկոմայի:

Աղյուսակ 7-ում պատկերված է քիմիաթերապևտի կուրսերի բաշխումն ըստ ախտորոշման՝ տարբեր տարիքային խմբերում, որից երևում է, որ 0-10 տարեկան երեխաների խմբին բաժին է հասել ընդամենը 133 (30.9%) քիմիաթերապիայի կուրս, 11-20 տարեկանների խմբին՝ 123 կուրս (28.6%), 21-30 տարեկանների խմբին՝ 98 (22.8%) և 31-40 տարեկանների խմբին՝ 76 (17.7%) քիմիաթերապիայի կուրս: 0-10 տարեկան խմբում քիմիաթերապիայի կուրսերը մեծամասամբ եղել են սուր

լիմֆոբլաստային և էյկեմիայի՝ 66 կուրս (49.6%) և ՌՅԼ-ի՝ 24 կուրս (18%) դեպքում: Մյուս երեք տարիքային խմբերում էլ գերակշռել են ՅԼ-ի քիմիաթերապիայի կուրսերը, համապատասխանաբար, 49.6%, 69.4% և 40.8%:

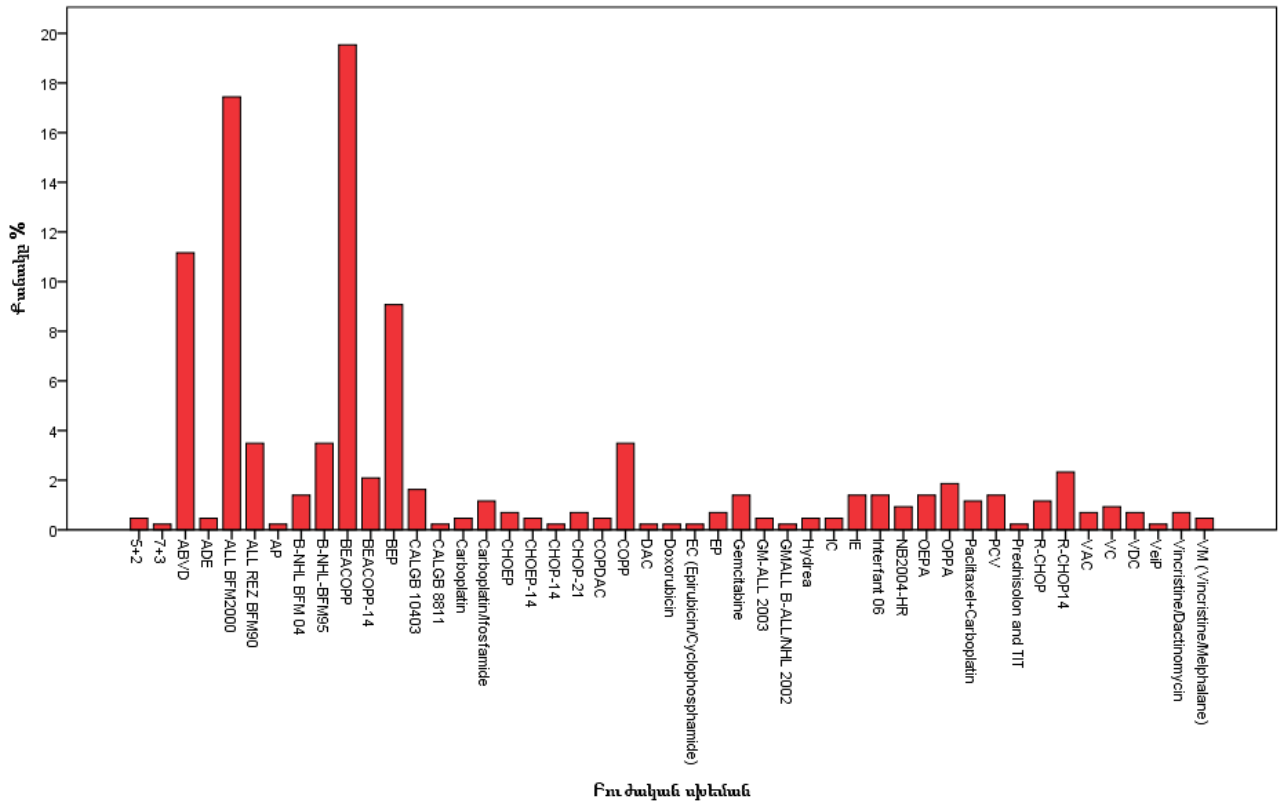
Աղյուսակ 7.

Քիմիաթերապիայի կուրսերի բաշխումն ըստ սխառոշման տարբեր տարիքային խմբերում

	Տարիքային խմբեր				Ընդամուր
	0-10 տ	11-20 տ	21-30 տ	31-40 տ	
ՍԼԼ	66	13	1	0	80
ՍՍԼ	2	2	1	1	6
Կրծքագեղձի քաղցկեղ	0	0	0	2	2
ԲՄՍԼ	1	0	0	0	1
Յուլիսգի սարկոմա	0	13	0	0	13
Հերմինոգեն ուռուցք	10	7	9	19	45
Հոջկինսի լիմֆոմա	12	61	68	31	172
Մեդուլոբլաստոմա	6	0	0	0	6
Նեֆրոբլաստոմա	3	0	0	0	3
Նեյրոբլաստոմա	4	0	0	0	4
ՌՅԼ	24	19	19	11	73
Օստեոսարկոմա	0	8	0	1	9
Զվարանի քաղցկեղ	0	0	0	5	5
Ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղ	0	0	0	6	6
Ռաբդոմիոսարկոմա	5	0	0	0	5
Ընդամուր	133	123	98	76	430

Առավել հաճախ օգտագործված քիմիաթերապևտիկ ռեժիմներից են եղել Հոջկինսի լիմֆոմայի բուժման համար օգտագործվող BEACOPP-21 (Հավելված 15) - 19.5%, ABVD (Հավելված 3) - 11% և COPP (Հավելված 13) - 3.5% բուժական սխեմաները; սուր լիմֆոբլաստային էյկեմիայի ALL BFM 2000 (Հավելված 17) - 17% և ALL REZ BFM90 (Հավելված 18) - 3.5%; հերմինոգեն ուռուցքների BEP (Հավելված 7) - 9% սխեման և ոչ հոջկինսյան լիմֆոմաների բուժման համար օգտագործվող B-NHL-BFM 95 (Հավելված 9) - 3.5% և R-CHOP-14 (Հավելված 14) - 2.3% բուժական սխեմաները:

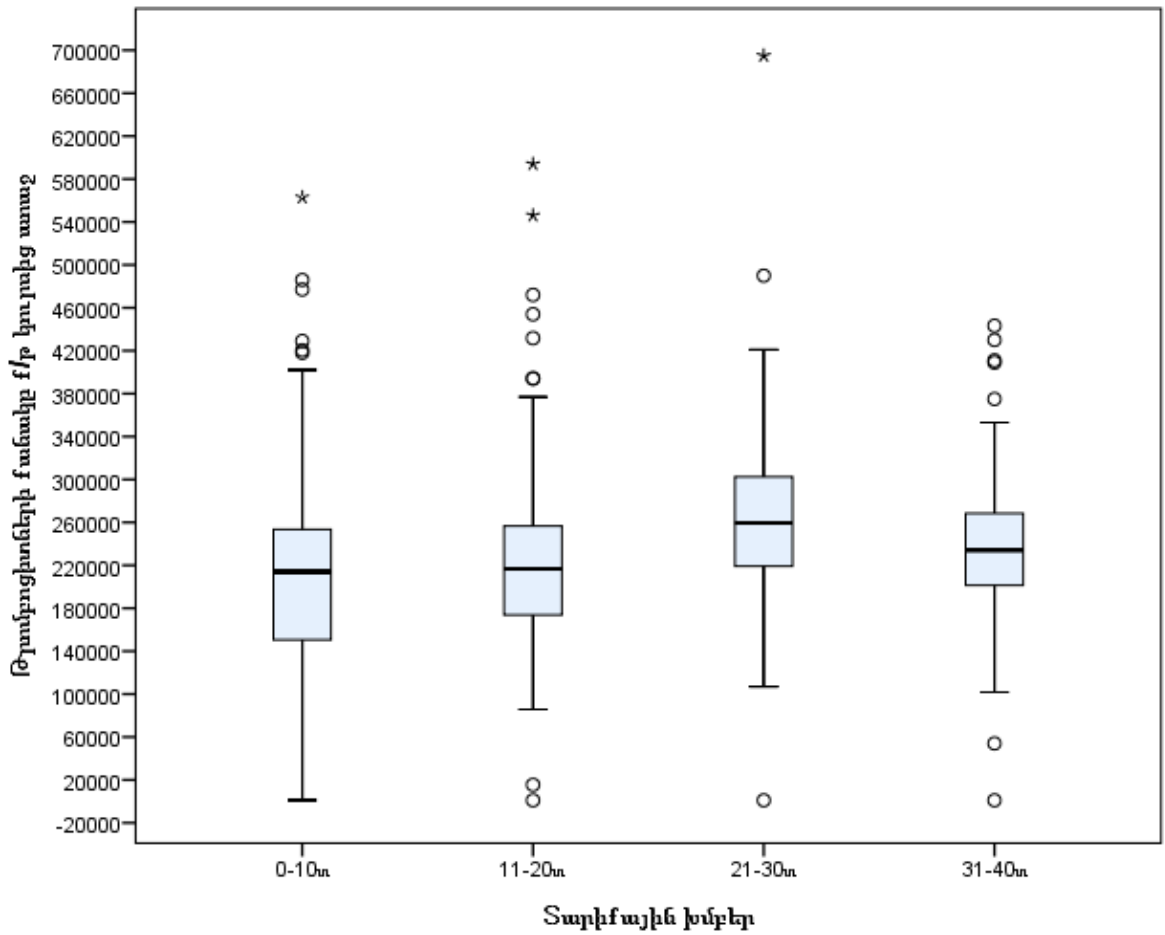
Գծապատկեր 12-ում ամփոփված են հետազոտական խմբում ներառված հիվանդների ստացած բոլոր քիմիաթերապևտիկ ռեժիմները/դեղամիջոցները և նրանց հաճախականությունը:



Գծապատկեր 12. Օգտագործված քիմիաթերապևտիկ ռեժիմները և դեղամիջոցները

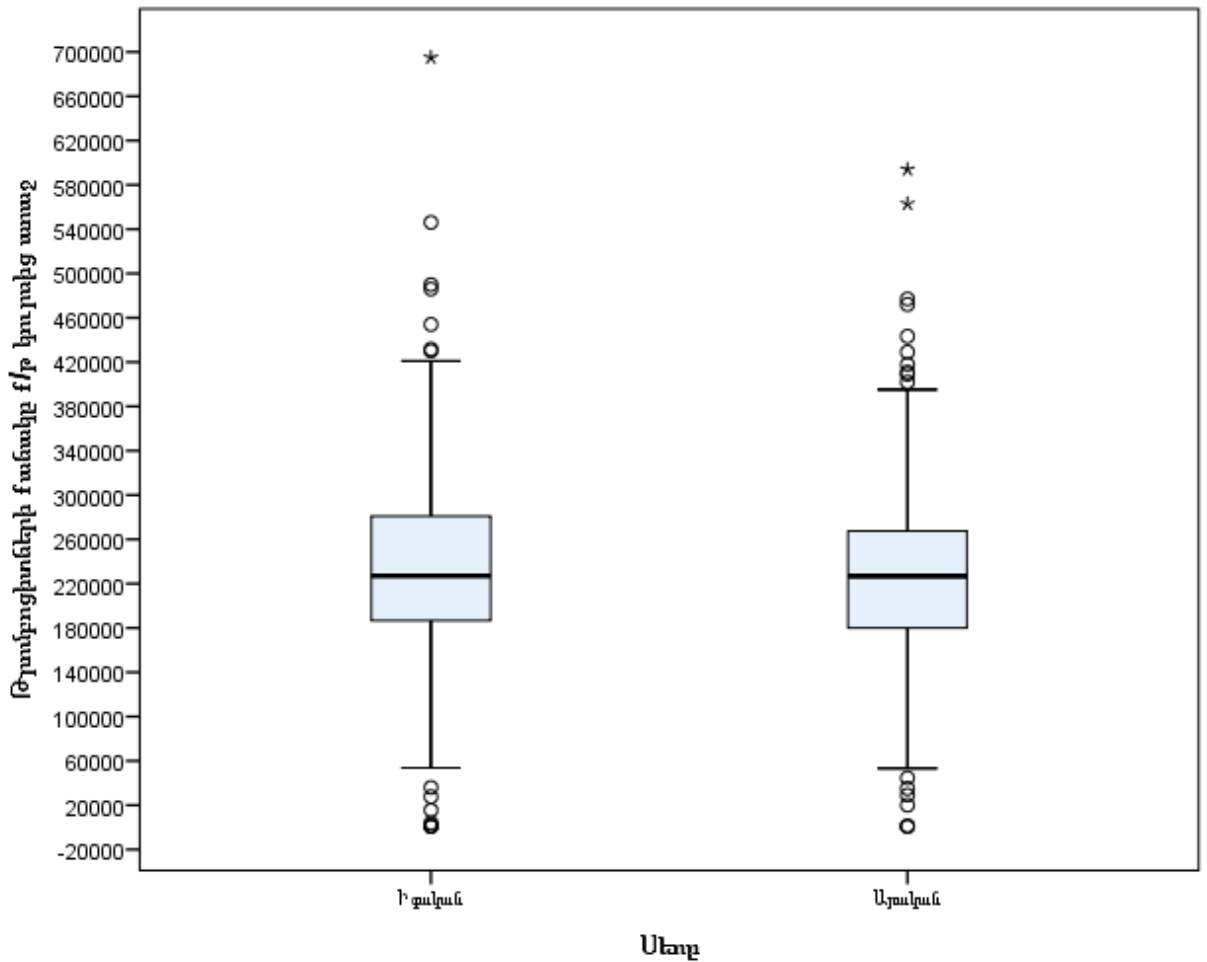
Գծապատկեր 13-ում «box-plot»-ի միջոցով արտացոլված է վիճակագրորեն հավաստի կապը քիմիաթերապևտիկ սկսելուց առաջ ծայրամասային արյան մեջ թրոմբոցիտների քանակի (հաշվարկված է ըստ քիմիաթերապևտիկ կուրսերի՝ ընդհանուր 430 կուրս) և տարիքի միջև (ըստ տարիքային խմբերի), համաձայն որի թրոմբոցիտների ամենացածր քանակը բնորոշ է եղել 0-10 տարեկան խմբին ($p < 0.001$): 0-10 տարիքային խմբում քիմիաթերապևտիկ կուրսը ընդունելուց առաջ թրոմբոցիտների միջին քանակը ծայրամասային արյան մեջ եղել է 204,850/լ ($\pm 105,363$), 11-20 տ խմբում՝ 225,190/լ ($\pm 89,303$), 21-30 տ խմբում՝ 264,089/լ ($\pm 82,292$) և 31-40 տարիքային խմբում՝ 237,006/լ ($\pm 79,276/լ$):

Ըստ Փիրսոնի կորելյացիոն մեթոդի, հիվանդի տարիքի (որպես թվային փոփոխական) և քիմիաթերապևտիկ կուրսն ընդունելուց առաջ ծայրամասային արյան մեջ թրոմբոցիտների քանակի միջև ևս առկա է դրական, վիճակագրորեն հավաստի կապ ($p = 0.001$, $r = 0.165$):



Գծապատկեր 13. Թրոմբոցիտների քանակը քիմիաթերապիան սկսել ու ց առաջ տարբեր տարիքային խմբերում

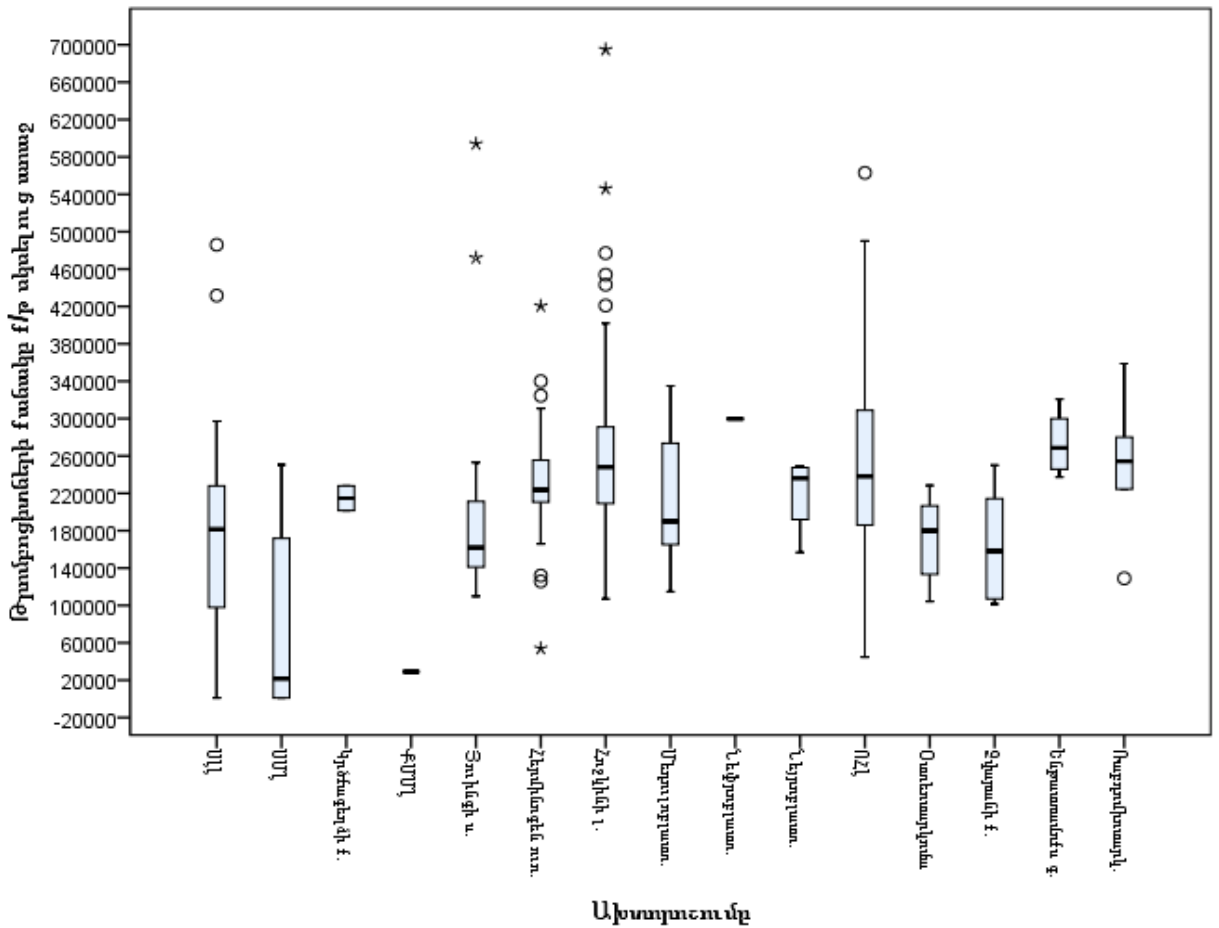
Քիմիաթերապիայի կուրսերը սկսել ու ց առաջ ծայրամասային արյան մեջ թրոմբոցիտների միջին քանակի տարբերությունն չի գրանցվել արական և իգական սեռերի միջև (Գծապատկեր 14):



Գծապատկեր 14. Թրոմբոցիտների քանակը քիմիաթերապիան սկսել ու ը առաջ բաշխված ըստսեռի

Ինչ վերաբերվում է թրոմբոցիտների քանակին քիմիաթերապիայի կուրսերը սկսել ու ը առաջ՝ տարբեր ախտորոշումների դեպքում (սուլիդ ու ռոնցքներ և արյունաստեղծ հյուսվածքի չարորակ նորագոյացություններ), ապա ինչպես և նախորդիվ նկարագրվել էր քիմիաթերապիայի կլինիկա ընդունման պահին թրոմբոցիտների քանակը տարբեր ախտորոշումների դեպքում (Գծապատկեր 9), այստեղ ևս ծայրամասային արյան պատկերում թրոմբոցիտների ամենացածր քանակ գրանցվել է արյունաստեղծ հյուսվածքի չարորակ նորագոյացությունների դեպքում, մասնավորապես, սուր միելոիդ և սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիաների ժամանակ: ՍԼԼ-ի դեպքում քիմիաթերապիայի կուրսը սկսել ու ը առաջ թրոմբոցիտների միջին արժեքը եղել է 168,110/լ ($\pm 92,692$), ՍՍԼ-ի դեպքում՝ 77,903/լ ($\pm 10,657$), ՋԼ-ի՝ 258,785/լ ($\pm 76,935$), ՈՂԼ-

ի՝ 253,921/լ ($\pm 100,715$), կրծքագեղձի քաղցկեղի՝ 214,800 ($\pm 18,667$), Յուլիսգի սարկոմայի՝ 219,326/լ ($\pm 146,427$), հերմիսոգեն ուռուցքների՝ 231,811/լ ($\pm 59,565$), մեդուլար աստմայի՝ 211,430/լ ($\pm 79,962$), նեյրոբլաստմայի՝ 219,725/լ ($\pm 43,106$), օստեոսարկոմայի՝ 172,964/լ ($\pm 44,327$), ձվարանի քաղցկեղի՝ 166,270/լ ($\pm 65,349$), ենթաստամոքսային գեղձի՝ 273,575/լ ($\pm 32,635$) և ռաբդոմիոսարկոմայի դեպքում՝ 249,292/լ ($\pm 83,734$):



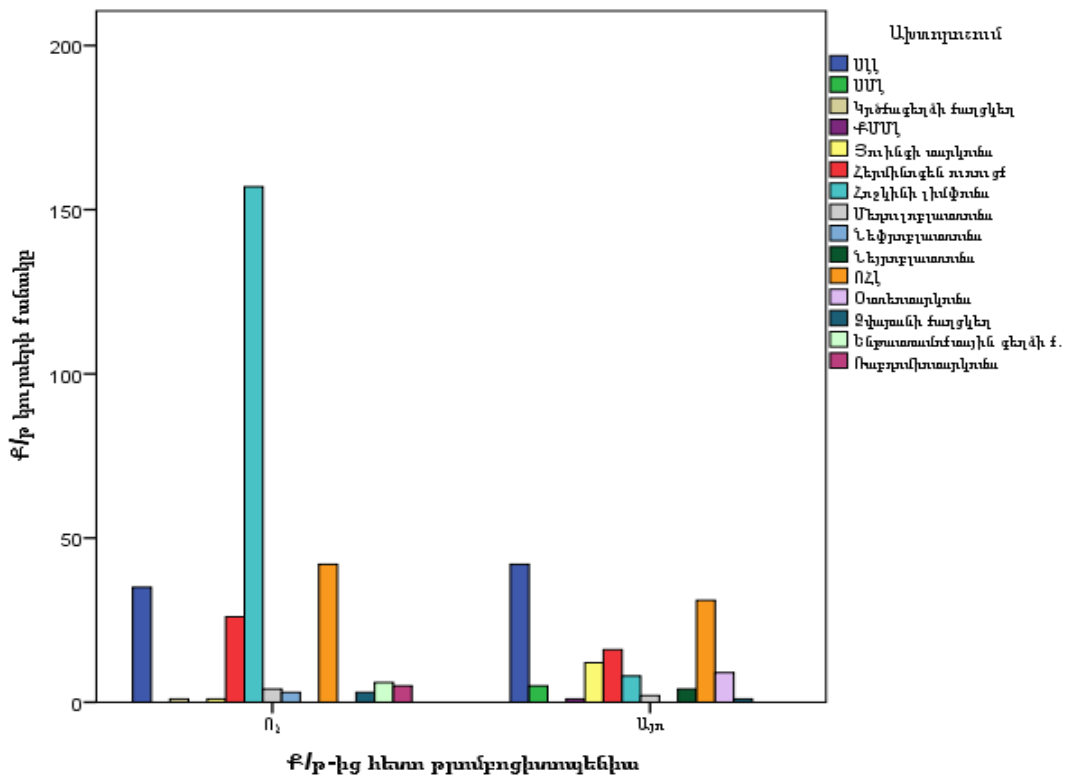
Գծապատկեր 15. Թրոմբոցիտների քանակը քիմիաթերապիան սկսել ու լց անաջ բաշխված ըստ ախտորոշման

3.1. Քիմիաթերապիայի հետևանքով անաջ ացած թրոմբոցիտաբնիա

430 կուրս քիմիաթերապիայի կուրսերից ՔՅԱԹ-ի վերաբերյալ տեղեկատվությունը հասանելի է եղել 414 դեպքում (96.3%): 131 (31.6%) կուրսի ընթացքում անաջ ացել է թրոմբոցիտաբնիա; որոնցից սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայի 77 կուրսերի ժամանակ 42 (42/77-54%), սուր միելոիդ լեյկեմիա (5/5-100%), կրծքագեղձի քաղցկեղի (0/1-0%),

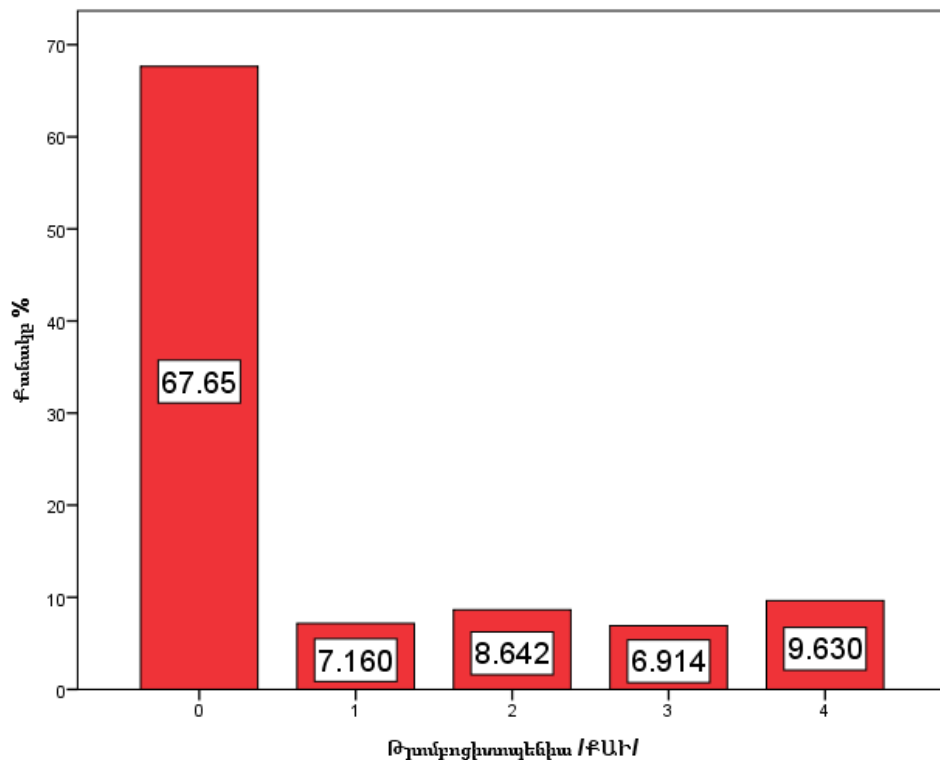
քրոնիկ միելոմոնոցիտար լեյկեմիայի (1/1-100%), Յուլիսգի սարկոմայի (12/13-92.3%), հերմիևոգեն ուռուցքների (16/42-38.1%), Յոջկիևի լիմֆոմայի (8/165-4.8%), մեդուլոբլաստոմայի (2/6-33.3%), նեֆրոբլաստոմայի (0/3-0%), նեյրոբլաստոմայի (4/4-100%), ոչ հոջկիևյան լիմֆոմայի (31/73-42.5%), օստեոսարկոմայի (9/9-100%), ձվարանի քաղցկեղի (1/4 - 25%), ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղի (0/6-0%) և ռաբդոմիոսարկոմայի (0/5 - 0%):

Գծապատկեր 16-ում ցույց է տրված ամբողջ հետազոտական խմբում տարբեր հիվանդությունների բուժման քիմիաթերապիայի կուրսերի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիաների քանակությունը:



Գծապատկեր 16. Քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի հաճախականությունը տարբեր հիվանդությունների դեպքում

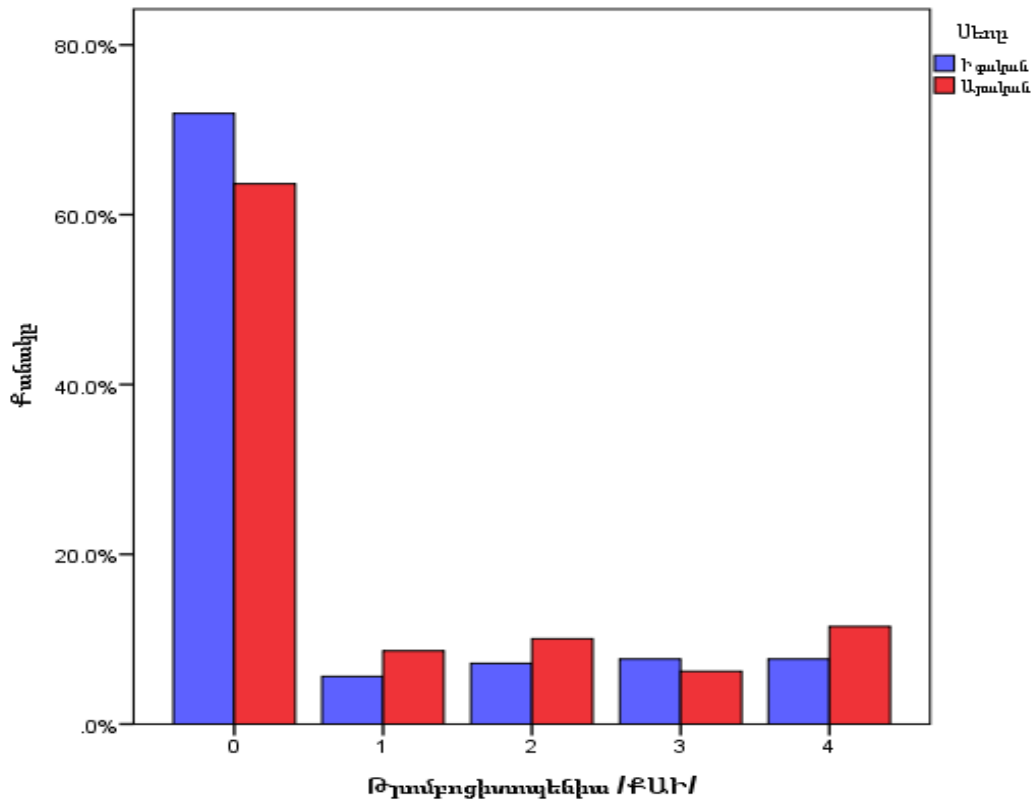
Թրոմբոցիտների հստակ քանակը հասանելի է եղել 430 քիմիաթերապիայի կուրսերից 405 (94.2%) դեպքում: Ընդհանուր առմամբ, ամբողջ հետազոտական խմբում, քիմիաթերապիայի հետևանքով 4-րդ աստիճանի թրոմբոցիտոպենիա առաջացել է 39 կուրսից հետո (9.6%), 3-րդ աստիճանի թրոմբոցիտոպենիա՝ 28 կուրսից հետո (6.9%), 2-րդ աստիճանի ՔՅԱԹ՝ 35 (8.6%) և 1-ին աստիճանի՝ 29 (7.1%) կուրսերից հետո (Գծապատկեր 17):



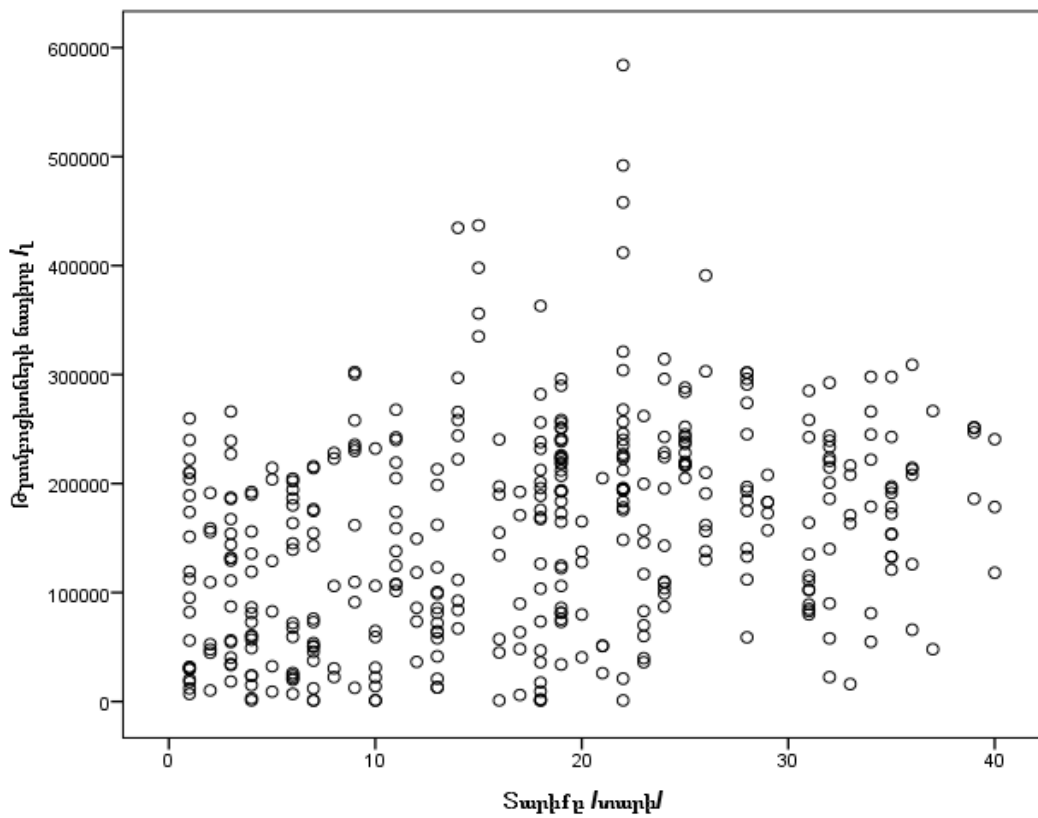
Գծապատկեր 17. Քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի հաճախականությանը ու նաև ըստՔԱԻ սանդղակի

Մեր հետազոտական խմբում, քիմիաթերապիայի կուրսերի ընթացքում, արական սեռի (11.48%) հիվանդների մոտ ՔԱԻ 4-րդ աստիճանի թրոմբոցիտոպենիա դիտվել էր համեմատաբար ավելի հաճախ, քան իգական սեռի (7.653%) հիվանդների մոտ, 3-րդ աստիճանի թրոմբոցիտոպենիա արական և իգական սեռի հիվանդների մոտ առաջացել էր, համապատասխանաբար 6.22% և 7.65%, 2-րդ աստիճանի թրոմբոցիտոպենիա՝ 10.05% և 7.14%, իսկ 1-ին աստիճանի՝ 8.6% և 5.6%: Սակայն վիճակագրական վերլուծությանը չկարողացավ ցույց տալ վիճակագրորեն հավաստի կոռելյացիա հիվանդի սեռի և թրոմբոցիտոպենիայի ծանրության աստիճանի միջև ($p=0.274$): Հարկ է նշել, որ թրոմբոցիտոպենիայի ծանրության աստիճանը հաշվարկվել է ըստ քիմիաթերապիայի կուրսից հետո առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի ամենացածր արժեքի, այսինքն՝ նադիրի:

Գծապատկեր 18-ում պատկերված է ՔՀԱԹ-ի տարբեր ծանրության աստիճանների հաճախականությանը ըստ հիվանդի սեռի:



Գծապատկեր 18. Քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտաբնիայի հաճախականությանը ու նրա ըստստեռի ($p=0.274$)

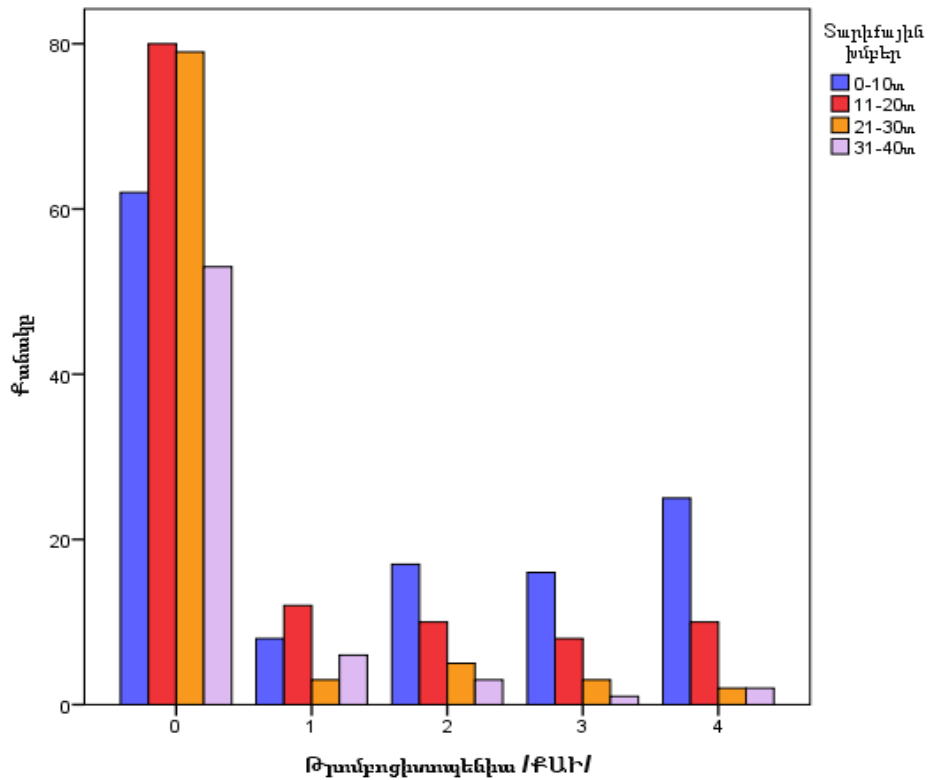


Գծապատկեր 19. ՔՅԱԹ-ի կաար հիվանդների տարիքի հետ ($p<0.001$)

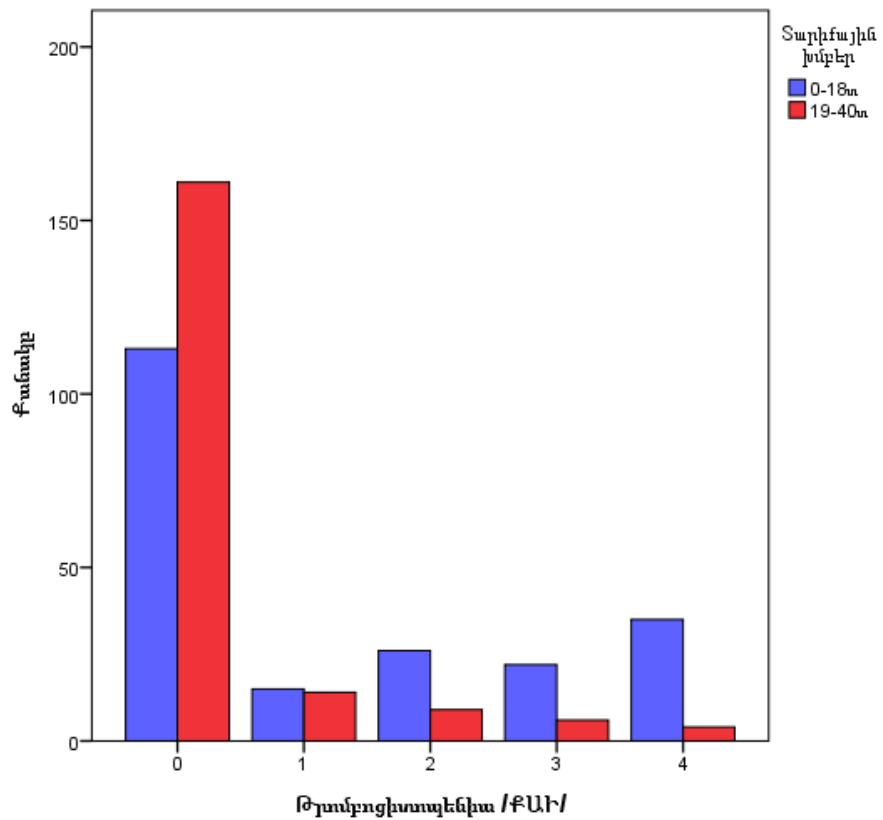
Ըստ Փիրսոնի կոռելյացիոն մեթոդի, հիվանդի տարիքի և քիմիաթերապիայից հետո ծայրամասային արյան մեջ թրոմբոցիտների նադիրի միջև գոյություն ունի վիճակագրորեն հավաստի ($p < 0.001$) դրական կոռելյացիա ($r = 0.322$): Սա նշանակում է, որ տարիքի աճին զուգահեռ քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի ծանրությունը նվազում է: Գծապատկեր 19-ում ներկայացված է ՔՅԱԹ-ի կապը հիվանդի տարիքի հետ, իսկ Գծապատկեր 20-ում, ՔՅԱԹ-ի և տարիքի կապը ներկայացված է ըստ տարիքային խմբերի, համապատասխանաբար, 0-10տ, 11-20տ, 21-30տ, 31-40տ (Գծապատկեր 20ա) և 0-18տ և 19-40 տարեկան (Գծապատկեր 20բ):

Ըստ տարիքային խմբերի, քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի 4-րդ աստիճան առավել հաճախ գրանցվել է 0-10 և 11-20 տարեկանների խմբերում, համապատասխանաբար, 64.1% և 25.6%: 3-րդ աստիճանի ՔՅԱԹ ևս առավել հաճախ դիտվել է 0-10 և 11-20 տարեկան խմբում՝ 57.1% և 28.6% (Գծապատկեր 20; $p < 0.001$): Ըստ վիճակագրական վերլուծության, հիվանդի տարիքային խմբերի և ըստ ՔԱԻ թրոմբոցիտոպենիայի ծանրության աստիճանի միջև առկա է վիճակագրորեն հավաստի, բացասական կոռելյացիա, այսինք՝ բարձր տարիքային խմբերին բնորոշ էր թրոմբոցիտոպենիայի ծանրության ցածր աստիճան ($p < 0.001$, $r = -0.326$): Նմանատիպ արդյունք է ստացվել նաև հետազոտական խումբը, 0-18 և 18-40 տարիքային խմբերի բաժանելիս, երբ 3-րդ և 4-րդ աստիճանի, ասել է թե կլինիկորեն նշանակալի թրոմբոցիտոպենիա, առավել հաճախ դիտվել է 0-18 տարեկանների խմբում, համապատասխանաբար, 78.6% և 89.7% (Գծապատկեր 21; $p < 0.001$, $r = -0.347$):

Ըստ առաջնային չարորակ նորագոյացությունների, մեր հետազոտական խմբում, արյունաստեղծ հյուսվածքի չարորակ ուռուցքների քիմիաթերապևտիկ կուրսերի ժամանակ թրոմբոցիտոպենիայի առաջացման հաճախականությունը ավելի բարձր էր, քան սուլիդ ուռուցքների դեպքում ($p = 0.001$):

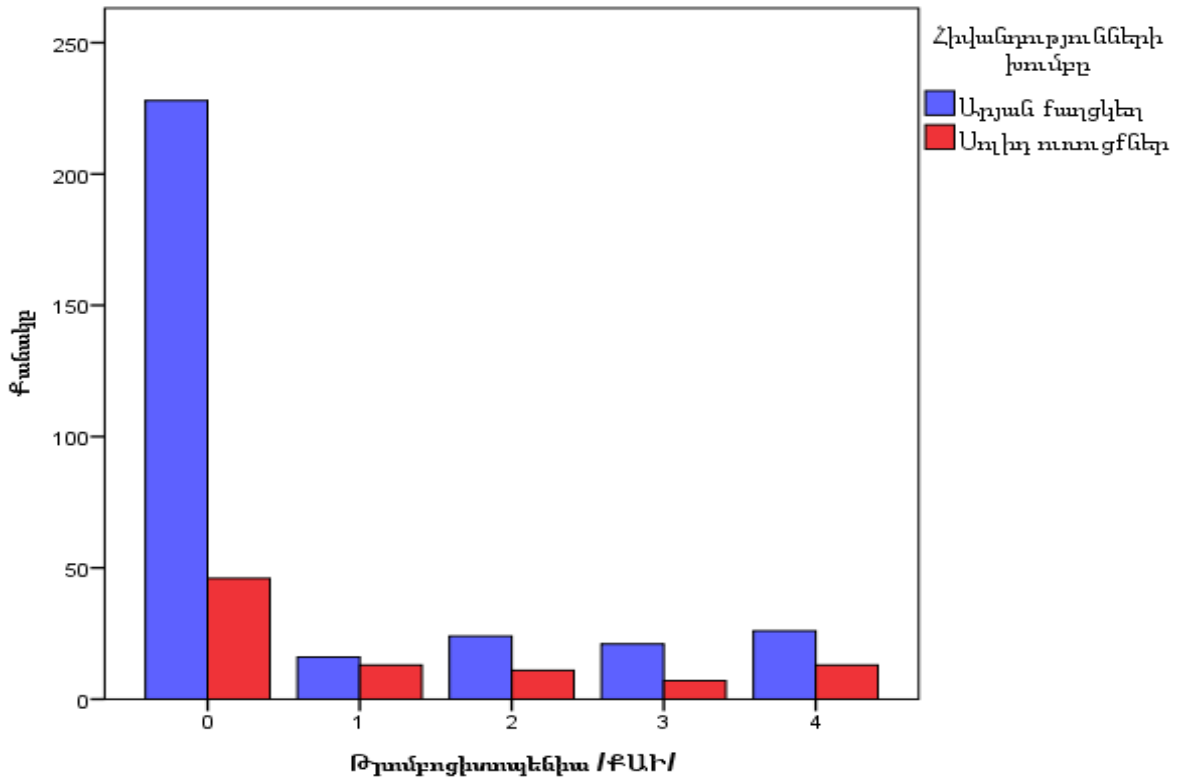


Գծապատկեր 20. ՔՅԱԹ-ի հաճախակիությունը ուղևորների ըստ տարիքային խմբերի (0-10 տ, 11-20 տ, 21-30 տ, 31-40 տ)



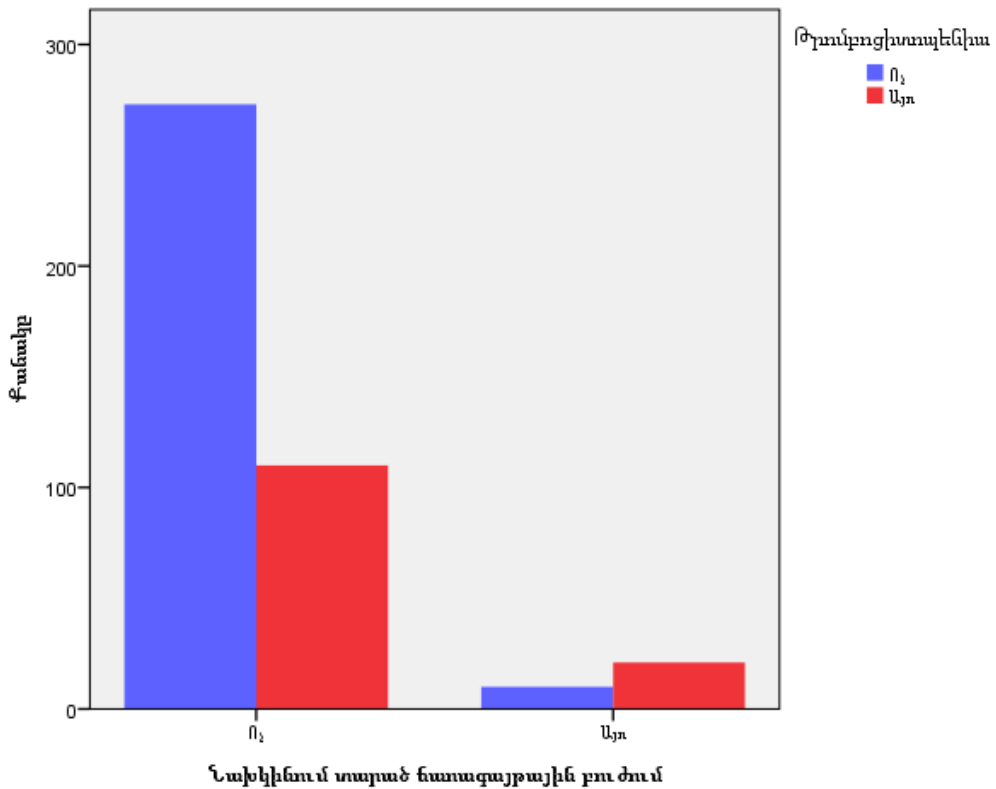
Գծապատկեր 21. ՔՅԱԹ-ի հաճախակիությունը ուղևորների ըստ տարիքային խմբերի (0-18 տ և 18-40 տ)

1-ին աստիճանի թրոմբոցիտոպենիա արյունաստեղծ հյուսվածքի չարորակ նորագոյացու թյունների դեպքում առաջացել է 55.2%, իսկ սուլիդ ուռուցքների դեպքում՝ 44.8% ժամանակ, 2-րդ աստիճանի թրոմբոցիտոպենիա, համապատասխանաբար, 68.6% և 31.4%, 3-րդ աստիճանի՝ 75% և 25%, 4-րդ աստիճանի թրոմբոցիտոպենիա՝ 66.7% և 33.3% (Գծապատկեր 22):



Գծապատկեր 22. ՔՅԱԹ-ի հաճախականությունը արյունաստեղծ հյուսվածքի չարորակ նորագոյացու թյունների և սուլիդ ուռուցքների դեպքում (p=0.001)

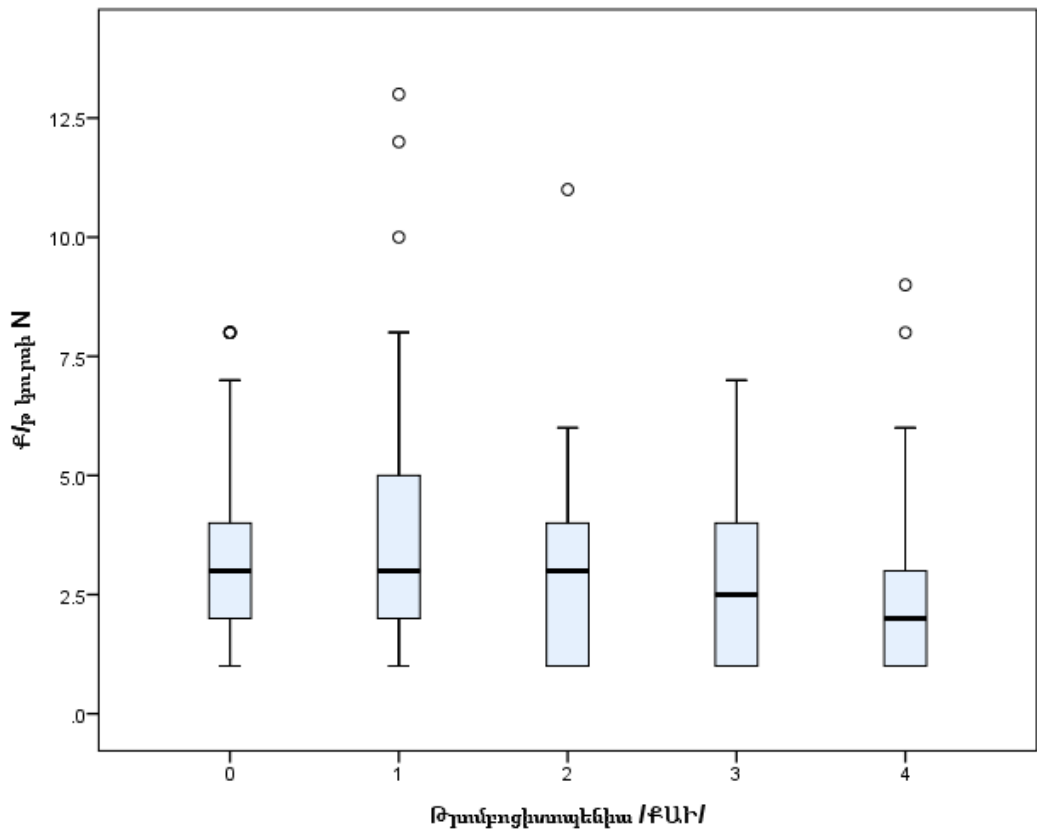
Նախկինում, այսինքն մինչև քիմիաթերապիայի կուրսը, ճառագայթային բուժում ստացած հիվանդների 31 քիմիաթերապևտիկ կուրսերից 21-ն ուղեկցվել է թրոմբոցիտոպենիայի առաջացումով (68%), իսկ նախկինում ճառագայթային բուժման չենթարկված հիվանդների 383 քիմիաթերապիայի կուրսերից՝ միայն 110-ի ժամանակ է թրոմբոցիտոպենիա առաջացել (28.7%), ինչն էլ իր հերթին նշանակում է, որ մինչև քիմիաթերապիան հիվանդի ստացած ճառագայթային բուժման և քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի միջև առկա է վիճակագրորեն հավաստի կոռելյացիա (p=0.001) (Գծապատկեր 23):



Գծապատկեր 23. ՔՅԱԹ-ի առաջացումը կախված նախկինում տարված ճառագայթային բուժումից (p=0.001)

Նախկինում ճառագայթային բուժում ստացած խմբում 3-րդ և 4-րդ աստիճանների թրոմբոցիտոպենիան ավելի հաճախ է գրանցվել, համապատասխանաբար, 13.3% և 20%, իսկ ճառագայթային բուժում չստացած խմբերում 3-րդ և 4-րդ աստիճանի ՔՅԱԹ՝ 6.4% և 8.8% դեպքերում ($p < 0.001$), ինչից կարելի է եզրակացնել, որ նախկինում տարած ճառագայթային բուժումը ռիսկի գործոն է հանդիսանում կլինիկորեն նշանակալի թրոմբոցիտոպենիայի առաջացման համար:

Ինչ վերաբերվում է, նախկինում (ևույն փառորշման ժամանակահատվածում) քիմիաթերապիայի կուրսերի քանակի և քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի ծանրության աստիճանի միջև առկա կոռելյացիային, որևէ վիճակագրորեն հավաստի կապ չի հայտնաբերվել ($p = 0.193$) (Գծապատկեր 24):

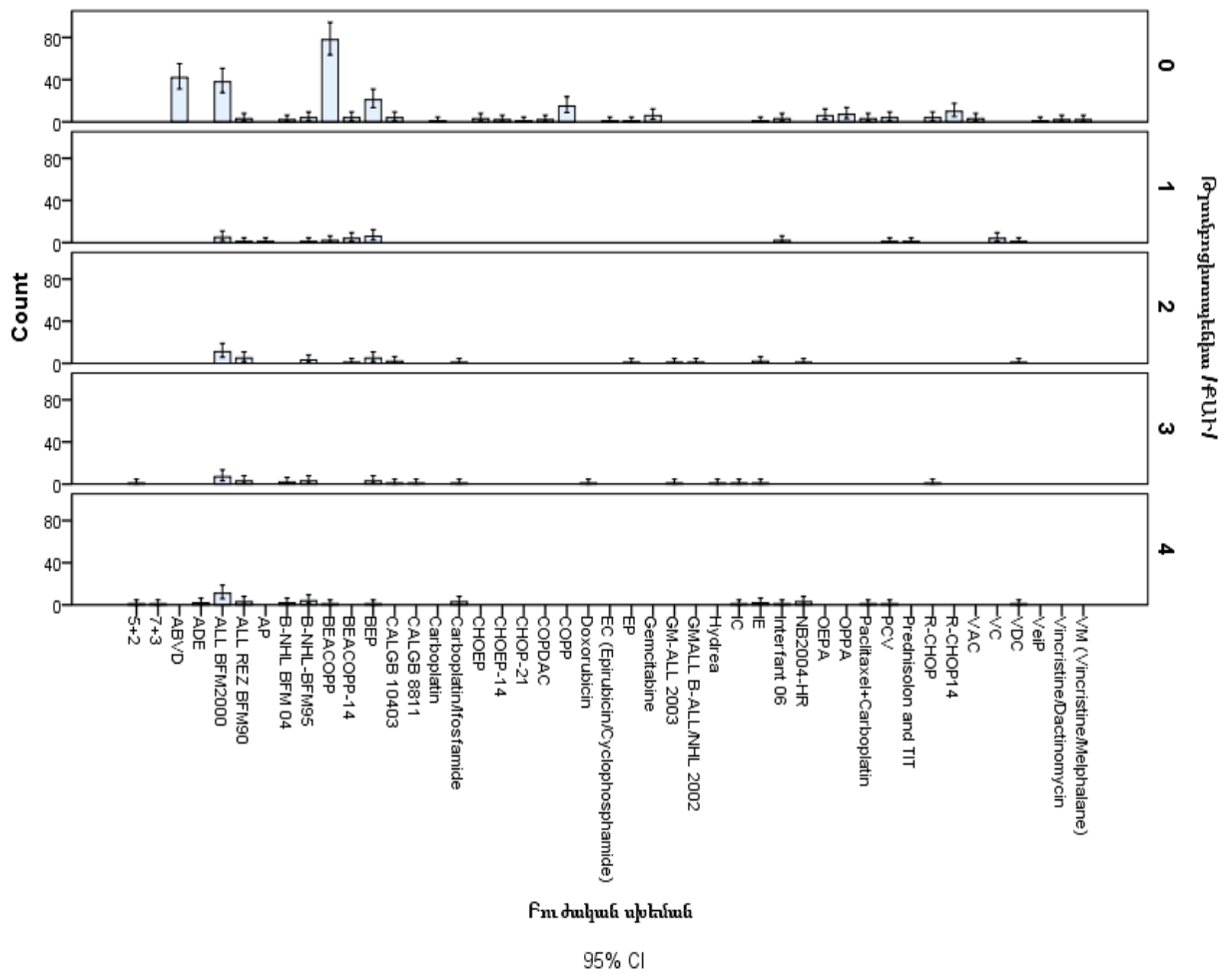


Գծապատկեր 24. ՔՅԱԹ-ի ծանրու թյ ան աստիճանի կապը նախկինում ստացած քիմիաթերապիայի կողմնորոշման քանակի հետ($p=0.193$)

Սուր միելոիդ լեյկեմիայի երեք սխեմաների օգտագործման դեպքում էլ (5+2; 7+3; ADE) թրոմբոցիտոպենիայի առաջացումը ուղեկցել է բոլոր քիմիաթերապևտիկ կողմնորոշման, ինչպես նաև բոլոր դեպքերում էլ գրանցվել է 4-րդ աստիճանի թրոմբոցիտոպենիա: Սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայի տարբեր քիմիաթերապևտիկ սխեմաների օգտագործման դեպքում ՔՅԱԹ-ի առաջացման հաճախականությունը տատանվել է 44%-ից (ALL BFM 2000) մինչև 80% (ALL REZ BFM95) և 100% (GM-ALL 2003): Ոչ հոջկինյան լիմֆոմաների դեպքում ՔՅԱԹ-ի հաճախականությունը տատանվել է 0%-ից (CHOEP-14, CHOEP-21, CHOP-14, CHOP-21) մինչև 73% (B-NHL-BFM95): Յոգկինի լիմֆոմայի ABVD (0%), COPDAD (0%), COPP (0%), OEPA (0%), OPPA (0%), BEACOPP-14 (55.5%), և BEACOPP-21 (4%):

Յերմիևոգեն ուռուցքների բուժման BEP սխեմայի դեպքում ՔՅԱԹ-ի հայտեր եկել 38.5% դեպքերում: Օստեոարկոմայի բուժման IC և AP սխեմաների օգտագործման դեպքում, բոլոր քիմիաթերապևտիկ կողմնորոշման առաջացել է թրոմբոցիտոպենիա: Գծապատկեր 25-ում պատկերված է տարբեր քիմիաթերապևտիկ ռեժիմների/դեղա-

միջոցների դեպքում թրոմբոցիտոպենիայի առաջացման հաճախությունն ու ծանրության աստիճանը:



Գծապատկեր 25. Օգտագործված քիմիաթերապևտիկ ռեժիմները⁵/դեղամիջոցները և ՔՀԱՅ հաճախականությունն ու աստիճանը

3.2.Արյունահոսություն

Յետագոտությունը ընթացքում 430 քիմիաթերապևտիկ ցիկլից միայն 31-ի (7.2%) ժամանակ է գրանցվել արյունահոսություն: Գերակշռող մասը եղել են արյունատեղծ հյուսվածքի չարորակ նորագոյացություններով հիվանդների քիմիաթերապևտիկ կուրսերի ընթացքում՝ սուր միելոիդ լեյկեմիայի (83%) և սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայի՝ (17.5%), իսկ սուլիդոնոլոգներից ամենահաճախը՝ օստեոսարկոմայի՝ (44%): Այդուհանդերձ 8-ում ամփոփված է հեմոռագիաների (արյունահոսության) առաջացման հաճախականության կապն առաջնային հիվանդության հետ:

⁵ Տես հավելվածները

Հեմոռագիաների առաջացման հաճախականության կապը առաջնային հիվանդության հետ

	Հեմոռագիաների բացարձակ թիվը	Հիվանդության քիմաթերապևտիկ կուրսերի ընդհանուր թիվը	Հաճախականության ու նը %	Հարաբերական ռիսկը ⁶
ՍԼԼ	14	80	17.5	1
ՍՄԼ	5	6	83	4.7
ՈՅԼ	5	73	7	0.4
ՔՄՍԼ	1	1	100	5.7
Օստեոսարկոմա	4	9	44	2.5
Նեյրոբլաստոմա	1	4	25	1.4
Ձվարանի քաղցկեղ	1	5	20	1.1

Հեմոռագիաներից մեծամասնությունը եղել են ըստ ԱՅԿ սանդղակի 1-ին աստիճանի՝ 67%; այնուհետև 2-րդ աստիճանի՝ 23%, 3-րդ աստիճանի՝ 7%, և 4-րդ աստիճանի՝ 3%: Արյունահոսության միջին տևողությունը եղել է 5.6 օր: Ամբողջ հետազոտական խմբում գրանցվել է ներգանգային կամ մակերիկամային (տվյալ դեպքում՝ ներգանգային) արյունահոսության ընդամենը մեկ դեպք՝ ինչն ունեցել է լետալ ելք: Դեպքը գրանցվել է նոր ախտորոշված սուր միելոիդ լեյկեմիայով 18 տարեկան իգական սեռի հիվանդի մոտ, ում մոտ քիմաթերապևտիայի հետևանքով առաջացել է 4-րդ աստիճանի թրոմբոցիտոպենիա ըստ ՔԱԻ սանդղակի՝ թրոմբոցիտների նադիրը եղել է 17,490/լ, ով ստացել է քիմաթերապևտիկ բուժում ըստ ADE սխեմայի:

Աղյ ու սակ 9-ում ամփոփված են հեմոռագիա ունեցած բոլոր հիվանդների ժողովրդագրական (դեմոգրաֆիկ) և կլինիկական տվյալները:

Թրոմբոցիտների քանակից կախված արյունահոսության առաջացման հաճախականությունը պատկերված է Գծապատկեր 26-ում, համաձայն որի՝ թրոմբոցիտների <10,000/լ քանակի դեպքում գրանցվել է հեմոռագիայի 10 դեպք, 11 – 20,000/լ –ի ժամանակ՝ 7 դեպք, 21-30,000/լ -ի և 31-50,000/լ -ի ժամանակ՝ 3-ական դեպք, 51-75,000/լ -ի ժամանակ՝ 5 դեպք և >100,000/լ -ի թրոմբոցիտների քանակի ժամանակ՝ 1 դեպք:

⁶ Հեմոռագիաների հարաբերական ռիսկը համեմատվել է սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիայի դեպքում հեմոռագիայի հաճախականության հետ, ինչն այս հետազոտական կոհորտում ամենաշատ կատարված քիմաթերապևտիկ կուրսերն է պարունակել:

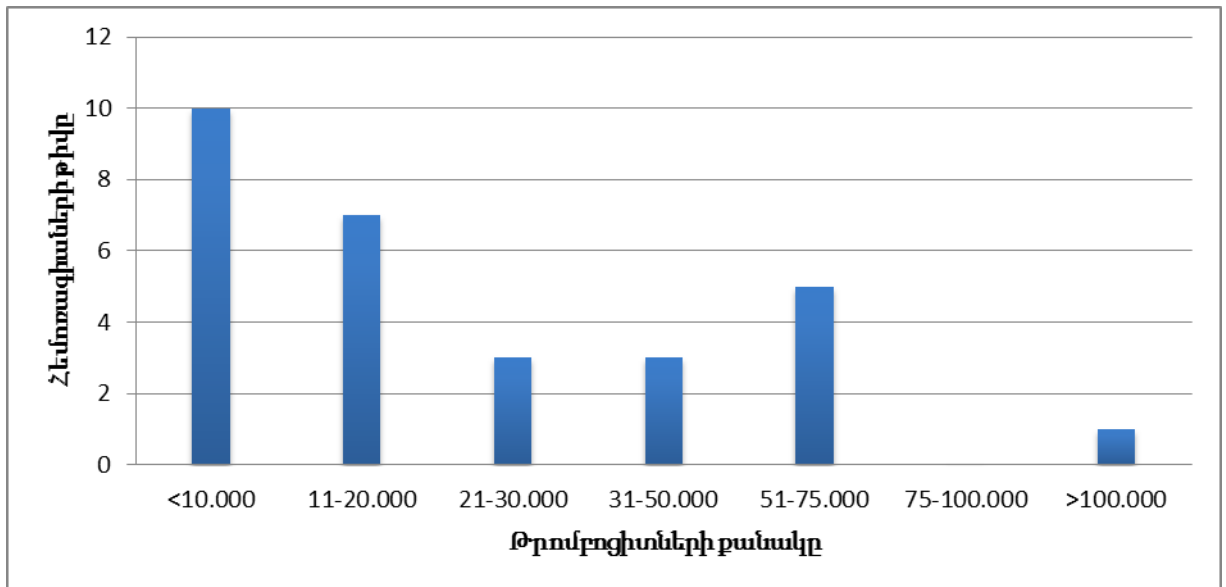
Արյ ու սակ 9.

Արյ ու նահոսու թյ ամբ հիվանդների տյ ալ ները և կապը ՔՀԱԹի հետ

Ախտորոշում	Տարիք	Ստատուս	Սեռ	Ոսկրածուծի փառահարում	Թրոմբոցիտների քանակը թ/թ-ից առաջ	Քիմիաթերապիայի կոուրս	Կոուրսի N	ՔՀԱԹ	ՔՀԱԹ ծանրություն անաստիճանը	Արյ ու նահոսու թյ անաստիճանը /ԱՅԿ/	Օրերը	Ներգանգային կամ սրտենալարյ ու նահոսու թյ ու ն
ՌՂԼ	36	Նոր դիագնոզ	իգ	Ոչ	234,880	CALGB 10403	1	65,860	2	1	-	Ոչ
Ձվարանի քաղցկեղ	33	Նոր դիագնոզ	իգ	Ոչ	107,100	Pacli.+ carbo	5	16,000	4	1	-	Ոչ
ՍԼԼ	16	Նոր դիագնոզ	իգ	Այն	999	ALL BFM 2000	1	999	4	1	4	Ոչ
ՍԼԼ	10	Ռեցիդիվ	ար	Այն	36,000	ALL REZ BFM 90	1	31,140	3	1	10	Ոչ
ՍԼԼ	10	Ռեցիդիվ	ար	Այն	73,340	ALL REZ BFM 90	4	22,000	4	1	10	Ոչ
ՍԼԼ	10	Ռեցիդիվ	ար	Այն	999	ALL REZ BFM 90	5	999	4	1	4	Ոչ
ՍԼԼ	3	Նոր դիագնոզ	իգ	Այն	999	ALL BFM 2000	1	54,600	2	1	11	Ոչ
ՍԼԼ	1	Նոր դիագնոզ	իգ	Այն	999	ALL BFM 2000	1	31,000	3	1	4	Ոչ
ՍԼԼ	2	Նոր դիագնոզ	իգ	Այն	53,600	ALL BFM 2000	1	52,490	2	1	15	Ոչ
ՍԼԼ	2	Նոր դիագնոզ	իգ	Այն	73,750	ALL BFM 2000	3	191,400	0	1	2	Ոչ
ՍՍԼ	1	Նոր դիագնոզ	իգ	Այն	27,600	5+2	1	30,100	3	1	15	Ոչ
ՍՍԼ	1	Նոր դիագնոզ	իգ	Այն	250,600	5+2	2	12,000	4	2	1	Ոչ

Ախտորոշում	Տարիք	Ստատուս	Սեռ	Ոսկրածուծի փառահարում	Թրոմբոցիտների քանակը ք/թ-ից առաջ	Քիմիաթերապիայի կուրս	Կուրսի N	ՔՅԱԹ	ՔՅԱԹ ծանրուկ - թյանա - սիճանը	Արյունահոսության աստիճանը /ՍՐԿ/	Օրերը	Ներգանգային կամ ադրենալ արյունահոսություն
ՍՍԼ	37	Նոր դիագնոզ	ար	Այն	999	Hydrea	1	-	-	1	2	Ոչ
ՍԼԼ	4	Նոր դիագնոզ	իգ	Այն	56,620	ALL BFM 2000	1	15,000	4	1	8	Ոչ
ՍԼԼ	1	Նոր դիագնոզ	ար	Այն	999	Interfant 06	1	18,000	4	1	4	Ոչ
ՍԼԼ	1	Նոր դիագնոզ	ար	Այն	20,000	ALL BFM 2000	1	20,320	4	2	15	Ոչ
ՍԼԼ	3	Նոր դիագնոզ	ար	Այն	53,240	ALL BFM 2000	1	56,100	2	1	5	Ոչ
ՍԼԼ	6	Նոր դիագնոզ	ար	Այն	35,200	ALL BFM 2000	1	21,680	4	1	12	Ոչ
Օստեոսարկոմա	18	Նոր դիագնոզ	ար	Ոչ	206,700	Carbopl. + Ifosf.	2	2,000	4	3	2	Ոչ
Օստեոսարկոմա	18	Նոր դիագնոզ	ար	Ոչ	180,000	Carbopl. + Ifosf.	3	999	4	1	4	Ոչ
Օստեոսարկոմա	18	Նոր դիագնոզ	ար	Ոչ	159,000	Carbopl. + Ifosf.	6	9,280	4	1	4	Ոչ
Օստեոսարկոմա	18	Նոր դիագնոզ	ար	Ոչ	133,300	Carbopl. + Ifosf.	7	36,000	3	1	1	Ոչ
ՈՐԼ	21	Նոր դիագնոզ	իգ	Այն	377,000	GM-ALL 2003	2	51,000	2	2	-	Ոչ
ՈՐԼ	7	Նոր	ար	Այն	66,200	ALL BFM 2000	1	999	4	3	-	Ոչ

Ախտորոշում	Տարիք	Ստատուս	Սեռ	Ոսկրածոլծի փառահարում	Թրոմբոցիտների քանակը ք/թ-ից առաջ	Քիմիաթերապիայի կոուրս	Կոուրսի N	ՔՀԱԹ	ՔՀԱԹ ծանրու- թյանաս- սիճանը	Արյունահոսության աստիճանը /ԱՅԿ/	Օրերը	Ներգանգային կամ ադրենալ արյունահոսություն
		դիագն										
ՌՅԼ	7	Նոր դիագն	ար	Այն	44,640	ALL BFM 2000	2	999	4	1	-	Ոչ
ՌՅԼ	3	Նոր դիագն	իգ	Այն	219,600	ALL BFM 2000	1	18,360	4	2	1	Ոչ
ՍԼԼ	4	Նոր դիագն	իգ	Այն	4,000	ALL BFM 2000	1	999	4	1	3	Ոչ
ՍՍԼ	18	Նոր դիագն	իգ	Այն	15,500	ADE	1	999	4	2	-	Ոչ
ՍՍԼ	18	Նոր դիագն	իգ	Այն	171,720	ADE	2	17,490	4	4	-	Այն
ՔՍՍԼ	3	Նոր դիագն	ար	Այն	29,000	Hydrea	1	40,300	3	2	-	Ոչ
Նեյրո-բլաստոմա	1	Նոր դիագն	ար	Ոչ	156,800	NB2004	1	7,000	4	2	4	Ոչ



Գծապատկեր 26. Հեմոռագիաների թիվը՝ առաջացած թրոմբոցիտների որոշակի քանակից ցածր մակարդակի դեպքում

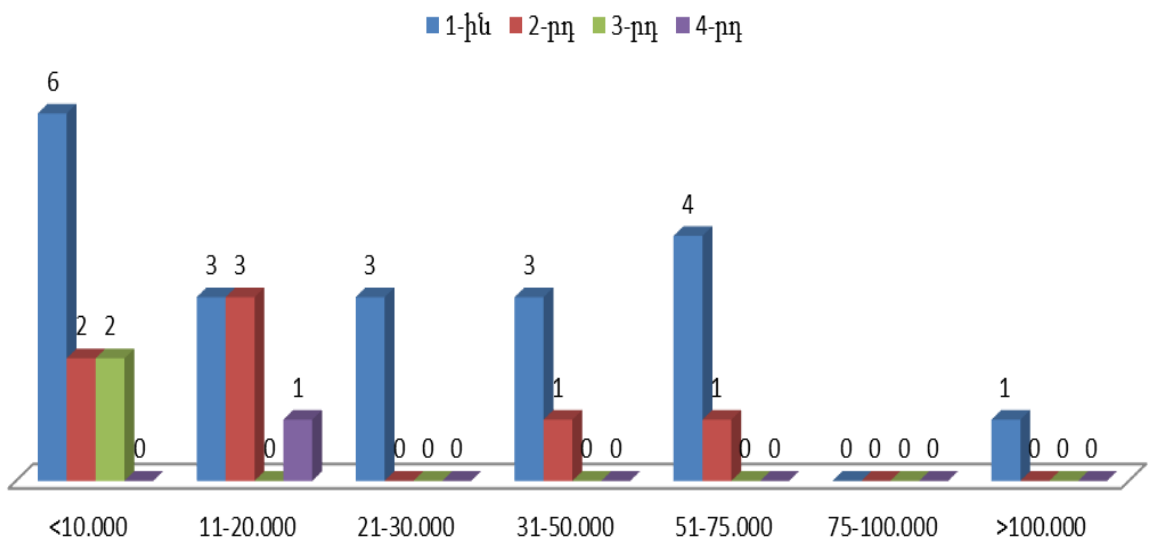
Գծապատկեր 27-ում և 28-ում պատկերված է հեմոռագիաների թվի և ծանրության (ԱՅԿ և Վեբերի սանդղակներ) կապը թրոմբոցիտապենիայի աստիճանի հետ: Համաձայն Վեբերի և գործընկերների կողմից մշակված արյունահոսության գնահատման սանդղակի, կլինիկորեն նշանակալի, այսինքն՝ 2-րդ աստիճանի արյունահոսության 2 դեպք գրանցվել է ծայրամասային արյան մեջ թրոմբոցիտների <10,000/լ բացարձակ թվի դեպքում և 1 դեպք՝ 11 – 20,000/լ -ի դեպքում: Թրոմբոցիտների այլ՝ ավելի բարձր արժեքների դեպքում կլինիկորեն նշանակալի արյունահոսությունն չի գրանցվել:

3.3.Թրոմբոցիտների փոխներարկում

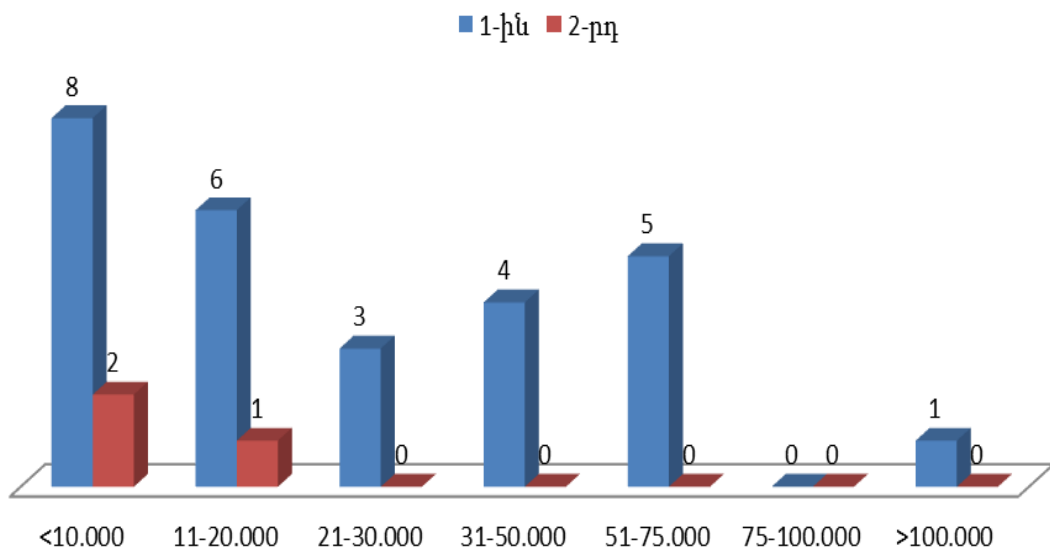
Ամբողջ հետազոտական խմբում, միայն 30 քիմիաթերապևտիկ (7%) կուրսերի ընթացքում է կատարվել է թրոմբոցիտար փոխներարկում: Բոլոր 30 դեպքերում էլ օգտագործվել է թրոմբոցիտար զանգված՝ միջինը 4 [1-10] թրոմբոցիտար զանգված յուրաքանչյուր հիվանդին: Լրացուցիչ, նաև 3 կուրսի ընթացքում հիվանդին փոխներարկվել է 1-ական մեկ դոնորի աֆերեզից ստացված թրոմբոցիտներ, և 2 կուրսի ընթացքում՝ 2-ական՝ մեկ դոնորից ստացված թրոմբոցիտներ: Այդուսակ 10-ում ներկայացված են բոլոր 30 քիմիաթերապևտիկ կուրսերի ընթացքում կատարված թրոմբոցիտար զանգվածների փոխներարկումների մանրամասները: Այդուսակից երևում է, որ չնայած, մեծամասամբ, կատարված թրոմբոցիտար զանգված/ների փոխներարկումների արդյունքում թրոմբոցիտների բացարձակ թիվը

բարձրացել է, որոշ դեպքերում այն աննշան է փոխվել կամ մնացել է անփոփոխ: Դա կարող է պայմանավորված լինել թրոմբոցիտար զանգվածի փոխներարկումային անհրաժեշտ քանակի անհասանելիության, այսինքն, անհրաժեշտ քանակի թրոմբոցիտար զանգված որոշ հիվանդներ չեն կարողացել ստանալ:

Մեր հետազոտական խմբում, թրոմբոցիտների փոխներարկումների ընթացքում հետփոխներարկումային բարդությունների հիվանդների մոտ չեն գրանցվել: Հարկ է նաև նշել, որ փոխներարկված թրոմբոցիտներից և ոչ մեկը չի եղել ճառագայթված, քանի որ արյան բաղադրամասերի ճառագայթումը հասանելի է Հայաստանում:



Գծապատկեր 27. Հեմոռագիաների թիվը և ծանրությունը ըստ ԱՀԿ սանդղակի



Գծապատկեր 28. Յեմոռագիաների թիվը և ծանրությունը նրա ըստ վեբերի սանդղակի

Աղյուսակ 10.

Թրոմբոցիտների փոխներարկումների կապը ՔՀԱԹ-ի և սրյուլ նահոսուլ յան հետ

N	Թրոմբոցիտների բացարձակ թիվը	Արյուլ նահոսուլ յան ծանրուլ յուլ նը /ԱՅԿ/	Արյուլ նահոսուլ յան օրերի N	Քիմիաթերապիաի կուլ սի ընթացքուլ մ ներակված թրոմբոկոնցենտրաուլ ների քանակը	1 դոնորի ա-Ֆերեզից ստացված թրոմբոցիտ	Թրոմբոցիտների բացարձակ թիվը փոխներարկուլ մից հետ ⁷	Արյուլ նահոսուլ յան ծանրուլ յուլ նը փոխներարկ. հետ
1	999	0	0	2	-	999	0
2	999	1	4	2	-	999	0
3	22,200	1	10	6	-	22,200	1
4	999	1	4	2	1	-	-
5	10,150	0	0	1	-	62,720	0
6	30,100	1	15	1	-	40,200	0
7	12,000	2	1	1	-	-	-
8	18,000	1	4	6	-	29,000	1
9	20,320	2	15	8	-	77,480	1
10	6,000	0	0	1	-	6,000	
11	21,680	1	12	4	-	44,800	1
12	12,600	0	0	5	-	28,480	0
13	13,000	0	0	2	-	20,300	0
14	20,900	0	0	4	-	27,500	0
15	57,980	0	0	3	-	57,980	0
16	2,000	3	2	2	1	-	0
17	999	1	4	3	1	55,000	0
18	46,800	0	0	6	-	24,000	-
19	36,000	1	1	1	-	55,670	0
20	999	3	-	4	-	26,390	2
21	999	1	-	2	-	77,000	-

⁷ Փոխներարկուլ մից հետո առաջին անգամ արձանագրված թրոմբոցիտների քանակը

N	Թրոմբոցիտների բացարձակ թիվը	Արյունահոսության ծանրությունը /ԱՅԿ/	Արյունահոսության օրերի N	Քիմիաթերապիայի կուրսի ընթացքում ներկված թրոմբոկոնցենտրատների քանակը	1 դոնորի աֆերեզից ստացված թրոմբոցիտ	Թրոմբոցիտների բացարձակ թիվը վոխներարկումից հետո ⁷	Արյունահոսության ծանրությունը վոխներարկ. հետո
22	3,000	0	-	10	-	29,000	2
23	24,000	0	-	9	-	55,000	0
24	18,360	2	1	5	-	120,840	2
25	999	1	3	2	-	-	-
26	22,400	0	-	7	-	49,350	0
27	999	2	-	9	2	11,000	3
28	17,490	1	4	3	-	23,600	2
29	40,300	2	-	10	2	43,400	2
30	7,000	2	4	3	-	39,300	1

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Թրոմբոցիտոպենիան հանդիսանում է քաղցկեղի բուժման կարևորագույն և հաճախ հանդիպող բարդություն (մեր հետազոտական խմբում դեպքերի մոտավորապես 1/3-ում քիմիաթերապիայի արդյունքում առաջացել է թրոմբոցիտոպենիա), և հայտնի է բավականին վաղուց, սակայն մինչ օրս բազմաթիվ հարցեր այս խնդրի վերաբերյալ դեռևս մնում են բաց:

Այս հետախայաց հետազոտության նպատակն էր ուսումնասիրել և պարզել արյունաստեղծ հյուսվածքի չարորակ հիվանդություններով և սուլիդ ուռուցքներով հիվանդների՝ երեխաների և երիտասարդների շրջանում քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի հաճախականությունը, ծանրությունը, կապն այլ ներագոյող գործոնների հետ, թրոմբոցիտոպենիային հետևանքով առաջացող բարդությունները, թրոմբոցիտոպենիայով պայմանավորված արյունահոսության կանխարգելման և բուժման մոտեցումները:

Չնայած հետախայաց հետազոտություններին բնորոշ սահմանափակումներին, այս հետազոտությունը մեզ հայտնի այն սակավներից է, որ առանձնակի նվիրված է ՔՅԱԹ-ի առաջացմանը՝ երեխաների և երիտասարդների շրջանում:

Քիմիաթերապիայի կլինիկա ընդունվելու պահին, արյունաստեղծ հյուսվածքի չարորակ հիվանդություններով դեպքերի 13%-ում (հիմնականում սուր միելոիդ լեյկեմիա և սուր լիմֆոբլաստային լեյկեմիա) առկա է եղել կլինիկորեն նշանակալի, այսինքն ՔԱԻ 3-րդ կամ 4-րդ աստիճանի, թրոմբոցիտոպենիա: Ի տարբերություն հեմատոլոգիական ուռուցքների, սուլիդ ուռուցքների դեպքում կլինիկա ընդունվելու պահին չի գրանցվել թրոմբոցիտոպենիայի և ոչ մի դեպք: Ըստ տարիքային խմբերի բաշխման, ընդունման պահին թրոմբոցիտների ամենացածր մակարդակը հիմնականում բնորոշ է եղել 0-10 տարեկան տարիքային խմբին:

Թրոմբոցիտոպենիայի հիմնական կարևորությունը կայանում է նրա հետևանքով արյունահոսության առաջացման ռիսկի մեջ: Չամաձայն տարբեր հեղինակների, արյունաստեղծ հյուսվածքի չարորակ նորագոյացությունների ժամանակ, հատկապես սուր

միտոլիդ և էյկեմիայի, թրոմբոցիտոպենիայի և արյունահոսության առաջացման հավանականությունը ավելի բարձր է քան սուլիդոլոգիայի դեպքում (Goldberg et al. 1994; Kantarjian et al. 2007; Liou et al. 2007; Wu et al. 2009), ինչը սակայն կարող է պայմանավորված լինել ոչ միայն անմիջապես քիմիաթերապիայի ուղղակի ազդեցությամբ, այլ նաև ուռուցքի կողմից արյունաստեղծ համակարգի վնասմամբ: Մեր հետազոտական խմբում ևս, արյունաստեղծ հյուսվածքի չարորակ նորագոյացությունների ժամանակ թրոմբոցիտոպենիա առավել հաճախ էր առաջացել քան սուլիդոլոգիայի դեպքում: Առանձին նոզոլոգիաները վերցրած, թրոմբոցիտոպենիայի առաջացման հաճախականությունը ամենաբարձրն է եղել սուր միելոիդ և էյկեմիայի (5/5-100%), օստեոսարկոմայի (9/9-100%), Յուրտի սարկոմայի (12/13-92.3%), սուր լիմֆոբլաստային էյկեմիայի (42/77-54%), ոչ հոջկինյան լիմֆոմաների (31/73-42.5%) և հերմինոգեն ուռուցքների (16/42-38.1%) դեպքում: Ինչ վերաբերվում է Յուրտի լիմֆոմային, մեծամասամբ, այդ հիվանդության դեպքում ՔՅԱԹ հաճախականությունը գրոյական է եղել, բացառությամբ BEACOPP բուժական սխեմայի օգտագործման դեպքում, որի 14-օր ինտերվալով կուրսի ժամանակ ՔՅԱԹ-ի հաճախականությունը 55.5% է եղել, իսկ 21-օրի դեպքում՝ 4%: Վերջինս էլ իր հերթին ցուցադրում է միելոսուպրեսիվ քիմիաթերապիայի ինտենսիվության ուղղակի կապը ՔՅԱԹ-ի առաջացման հետ:

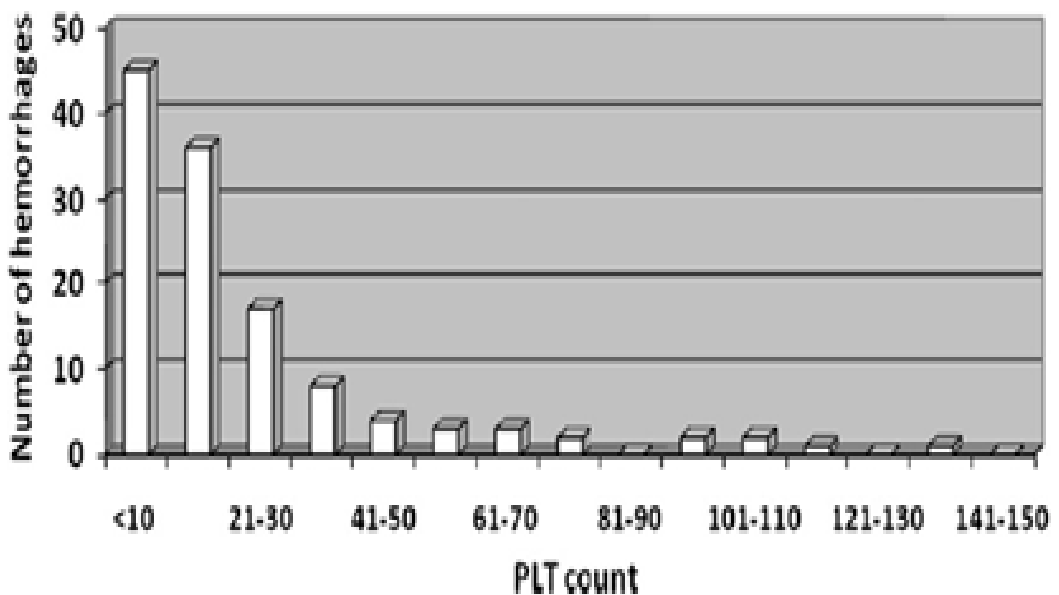
Մեր հետազոտական խմբում արյունահոսական էպիզոդները, ամենահաճախը դիտվել էին սուր միելոիդ և էյկեմիայի, օստեոսարկոմայի և սուր լիմֆոբլաստային էյկեմիայի դեպքում (Աղյուսակ 9), իսկ արյունահոսության առաջացման հարաբերական ռիսկն ամենաբարձրն է եղել սուր միելոիդ և էյկեմիայի, քրոնիկ միելոմոնոցիտար էյկեմիայի, օստեոսարկոմայի և նեյրոբլաստոմայի ժամանակ (Աղյուսակ 8):

Ինչ վերաբերվում է տարիքին, ապա 1973թ (Roy et al. n.d.)-ին Ռոյի և PLADO (Bercovitz and Josephson 2012; Josephson et al., 2012) հետազոտության ժամանակ նկարագրված միտումը՝ ՔՅԱԹ-ի հաճախականությունը և արյունահոսության աճը 0-5 և 6-12 տարեկան երեխաների շրջանում, նմանատիպ արդյունք նկարագրվել է նաև այս հետազոտության

ընթացքում: Մեր հետազոտական խմբում 3-րդ և 4-րդ աստիճանի թրոմբոցիտոպենիան առավել հաճախ է հանդիպել 0-10 տարեկան երեխաների շրջանում ($p < 0.001$), քան առավել տարեց պատանիների և երիտասարդների, ինչպես նաև ապացուցվել է հիվանդի տարիքի և ՔՅԱԹ-ի ծանրության աստիճանի միջև առկա հակադարձ համեմատական կապը ($p < 0.001$):

Բացի հիվանդի տարիքի և ՔՅԱԹ-ի միջև եղած կապից, հետազոտությունը ցույց է տվել նաև, որ նախկինում ստացած ճառագայթային բուժումը կարող է հանդիսանալ ռիսկի գործոն կլինիկորեն նշանակալի թրոմբոցիտոպենիայի առաջացման համար; նախկինում ճառագայթային բուժում ստացած խմբում 3-րդ և 4-րդ աստիճանների թրոմբոցիտոպենիան եղել է 13.3% և 20%, իսկ ճառագայթային բուժում չստացած խմբերում, համապատասխանաբար, 6.4% և 8.8% դեպքերում ($p < 0.001$):

Չնայած, ինչպես արդեն նշվել էր, որպես այդպիսին, արյունահոսության տեսակետից չկա թրոմբոցիտների բացարձակ անվտանգ մակարդակ (ինչն է հայտ է եկել նաև մեր հետազոտական կոհորտում՝ արյունահոսության առաջացում 191,400/լ թրոմբոցիտների քանակով սուր միելոիդ լեյկեմիայով պացիենտի մոտ), կլինիցիստների համար առավել կարևոր են 3-րդ և 4-րդ աստիճանի թրոմբոցիտոպենիաները, որոնց դեպքում համաձայն որոշ հետազոտությունների տվյալների՝ արյունահոսության հավանականությունը զգալի աճում է (Գծապատկեր 29):



Գծապատկեր 29. Հեմոռագիաների թիվը՝ առաջացած թրոմբոցիտների որոշակի քանակից ցածր շեմի դեպքում ըստ Դրոզդ-Սկոլ ովսկայի և գործընկերների

(Drozd-Sokolowska and Wiktor-Jedrzejczak 2011)

Դրոզդ-Սկոլ ովսկայի և գործընկերների հետազոտությունը կատարվել է մեծահասակների շրջանում (15-98 տարեկան), սակայն նմանատիպ արդյունքներ են գրանցվել նաև մեր այս հետազոտության արդյունքում՝ երեխաների և երիտասարդների շրջանում, երբ թրոմբոցիտների թվի նվազմանը զուգահեռ, մասնավորապես, 10,000/լ-ից ցածր արժեքների դեպքում, արյունահոսության հաճախականությունը զգալիորեն աճել է (Գծապատկեր 24):

Ամբողջ հետազոտական 430 քիմիաթերապևտիկ կուրսերից միայն 7.2%-ի ժամանակ է գրանցվել արյունահոսություն, վերջինիցս էլ միայն 10%-ն (3 դեպք) է եղել կլինիկորեն նշանակալի (ըստ Վեբերի 2-րդ աստիճան և ԱՅԿ 3-րդ և 4-րդ աստիճան): Ներգանգային կամ մակերիկամային արյունահոսության ընդամենը 1 դեպք է գրանցվել՝ սուր միելոիդ լեյկեմիայով 18 տարեկան աղջկա մոտ, ինչն ունեցել է մահացու ելք:

Կարևոր հայտնաբերում է նաև Վեբերի և ԱՅԿ սանդղակների կողմից արյունահոսության գրանցման համանման արդյունքները (Գծապատկերներ 25 և 26); երկու դեպքում էլ գրանցվել էր կլինիկորեն նշանակալի արյունահոսության 3 դեպք, ինչը ցույց է տալիս, որ Վեբերի կողմից մշակված արյունահոսության գրանցման սանդղակը կարող է լինել արդյունավետ միջոց արյունահոսության գրանցման համար՝ հաշվի առնելով նաև սանդղակի պարզությունը և կլինիկայում օգտագործման հարմարավետությունը:

Հետազոտության արդյունքները ապացուցում են, որ չնայած քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիան ոչ հազվադեպ բարդություն է արյունաստեղծ հյուսվածքի չարորակ նորագոյացությունների և սուլիդ ու ռուցքների բուժման ընթացքում, ՔՀԱԹ-ի հետևանքով առաջացած կլինիկորեն նշանակալի, այսինքն, միջամտությունն պահանջող արյունահոսությունը

չափազանց հազվադեպ է՝ 1%-ից էլ պակաս կլինի կորուցումը նշանակալի արյունահոսությունն ողջ հետազոտական կոհորտում:

Չնայած այս հետազոտության ընթացքում կատարված թրոմբոցիտար փոխներարկումներից հետո հետփոխներարկումային բարդություններ չեն դիտվել, սակայն հաշվի առնելով հատկապես ցածր և միջին եկամտով երկրներում թրոմբոցիտների հասանելիությունը, երբ հիվանդները հիմնականում իրենք են գնում թրոմբոցիտները, ինչը բավականին թանկարժեք է, կանխարգելիչ և ըստ պահանջի թրոմբոցիտար փոխներարկումների խնդիրը մեծ արդիականություն է ստանում:

Այս հետազոտության արդյունքները գալիս են պատշապանելու երեխաների և մեծահասակների շրջանում հիմնականում ըստ պահանջի թրոմբոցիտար փոխներարկումների մոտեցումները, հավանաբար, բացառությամբ, սուր միելոիդ լեյկեմիայով հիվանդների, ինչը կարիք ունի ապացուցվելու առավել մեծածավալ հետազոտությունների միջոցով:

Ապագա առաջահայաց հետազոտություններն անհրաժեշտ են վերստուգելու երեխաների և երիտասարդների շրջանում արյունատեղծ հյուսվածքի չարորակ նորագոյացությունների և սուլիդ ուռուցքների քիմիաթերապևտիկ բուժման ժամանակ առաջացած թրոմբոցիտոպենիաներին վերաբերման մոտեցումները, մշակել ապացուցողական բժշկության տվյալների վրա հիմնված վարման ուղեցույցեր, ինչպես նաև հետազոտել թրոմբոցիտար փոխներարկումների այլ ընտրանքային տարբերակները:

ԵԶՐԱԿԱՏՈՒ ԹՅՈՒՆՆԵՐ

- Երեխաների և երիտասարդների շրջանում քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի ծանրության աստիճանի և հիվանդի տարիքի միջև առկա է հակադարձ համեմատական հավաստիկապ ($p < 0.001$, $r = 0.326$):
- Ծայրամասային արյան մեջ 20.000/լ-ից ցածր թրոմբոցիտների արժեքների դեպքում արյունահոսության ռիսկը աճում է:
- Մինչև քիմիաթերապիան հիվանդի ստացած ճառագայթային բուժման և քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած թրոմբոցիտոպենիայի միջև առկա է վիճակագրորեն հավաստի կապ ($p = 0.001$): Նախկինում ճառագայթային բուժում ստացած հիվանդների մոտ, ՔՅԱԹ-ն ավելի հաճախ է առաջանում (68% ճառագայթային բուժում ստացածի դեպքում, և 28.7% չստացածի, այսինք՝ 2.4 անգամ ավելի հաճախ):
- Երեխաների և երիտասարդների շրջանում ՔՅԱԹ-ի հետևանքով առաջացող կլինիկորեն նշանակալի արյունահոսությունը հազվադեպ բարդություն է ($< 1\%$ մեր հետազոտական խմբում); հիմնականում առաջանում է ԱՅԿ 1-ին և 2-րդ աստիճանի արյունահոսություն:

ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԱՌԱՋԱՐԿՈՒ ԹՅՈՒՆՆԵՐ

- Արյունաստեղծ հյուսվածքի չարորակ հիվանդություններով և սուլիդ ուռուցքներով հիվանդների մոտ արյունահոսության ծանրության չափման համար Վեբերի և գործընկերների կողմից մշակված սանդղակը (Webert, Kathryn E. et al. 2012. “A New Tool to Assess Bleeding Severity in Patients with Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia.” *Transfusion* 52(11):2466–74; quiz 2465) բավականին հարմարավետ և դյուրին մեթոդ է:
- Ծայրամասային արյան մեջ թրոմբոցիտների բացարձակ թվի 10,000/լ - ից իջեցման դեպքում նպատակահարմար է առավել ուշադիր գնահատել արյունահոսության ռիսկը, մասնավորապես, սուր միելոիդ լեյկեմիայի դեպքում
- Քիմիաթերապիա ստացող երեխաների և երիտասարդների շրջանում թրոմբոցիտոպենիայի վարման «ըստ պահանջի» կամ բուժական թրոմբոցիտների փոխներարկման մոտեցումը կարող է համարվել անվտանգ և արդարացված մոտեցում: Թրոմբոցիտար զանգվածի կանխարգելիչ փոխներարկումը կարող է նշանակություն ունենալ սուր միելոիդ լեյկեմիայի բուժման դեպքում:

ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. Հ. Գալստյան, Ա. Ալեքսանյան, Վ. Հովհաննիսյան. 2009. “ՀՀ-Ում Առավել Հաճախ Հանդիպող Չարորակ Նորագոյացումներով Հիվանդացության Եւ Բարձրորդի Դեպքերի Դիսամիկա.” Առողջապահության 4.
2. Հ.Մ. Գալստյան, Ա.Չ. Ալեքսանյան, Գ.Կ. Բազիկյան, Պ.Բ. Պողոսյան. 2005. “Չարորակ Նորագոյացումների Համաճարակաբանությունը Հայաստանի Հանրապետությունում.” Արյուն 2(2):14–22.
3. Հ.Մ. Գալստյան, Գ.Կ. Բազիկյան, Պ.Բ. Պողոսյան. 2012. “Չարորակ Նորագոյացումներով Հիվանդացության Եւ Մահացության Պատկերը Հայաստանի Հանրապետությունում.” Հայաստանի Վիրաբուժության Լրաբեր 1.
4. ՀՀ ԱՆ Ակադեմիկոս Ս.Ավդալբեկյանի անվան Առողջապահության Ազգային Ինստիտուտ. 2015. “Առողջություն Եւ Առողջապահություն. Վիճակագրական Տարեգիր.” Retrieved May 7, 2016 (http://www.moh.am/uploadfiles-/Health_Stat_Book_2015_PDF.pdf).
5. Алексеев СМ, Полторацкий АН, Смагина МВ, Горелик СГ. 2013. “Гематологические Осложнения Различных Вариантов Химиотерапии У Пациентов Старших Возрастных Групп.” *Фундаментальные исследования* 12(3):408–12.
6. В.Б. Кондратьев, Н. А. Карасева. 2000. “Лечение И Профилактика Осложнений Химиотерапии Препаратами Платины И Таксанами.” *Практическая онкология* 3:38–42.
7. Лившиц, М.А. 1966. “О Количественных изменениях лейкоцитов и тромбоцитов после химиотерапии у больных злокачественными опухолями яичников.” *Вопросы онкологии* 12(2).
8. Мадзаев С.Р., Губанова М.Н, Буркитбаев Ж.К., Кузьмин Н. С. and Жибурт Е.Б. 2013. “Новое В Доказательном Переливании Тромбоцитов.” *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова* 8(4):57–58.

9. Подольцева, Э.И. 2000. "Профилактика И Лечение Гематологических Осложнений Химиотерапии У Онкологических Больных." *Практическая онкология* 2:31–37.
10. Полозкова СА, Федоровна ОН, Марковию АА, Кузминов АЕ, Горбунова ВА. 2013. "Химиотерапия Метастатических Нейроэндокринных Опухолей Аранозой В Монорежиме И В Комбинации С Капецитабином И Темозоломидом." *Злокачественные опухоли* 1(5):47–55.
11. Птушкин, В. В. 2004. "Лечение И Профилактика Осложнений Химиолучевой Терапии У Больных С Лимфомами." *Практическая онкология* 5(3):223–30.
12. Румянцев, Александр Григорьевич. 2010. "Научные Достижения И Перспективы Развития Детской Гематологии/онкологии." *Вопросы современной педиатрии* 9(4):7–15.
13. Румянцев, А.Г., А.А. Масчан, Е. В. Самочатова. 2006. *Сопроводительная Терапия И Контроль Инфекций При Гематологических И Онкологических Заболеваниях*. Медпрактика-М 80.
14. Advani, W. Stock; SM Luger; AS. 2014. "Favorable Outcomes for Older Adolescents and Young Adults (AYA) with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Early Results of U.S. Intergroup Trial C10403 [abstract]. *Blood* 124:Abstract 796."
15. Agency, Lakemedelsverket Medical Products. 2013. "Daunorubicin Core Safety Profile." 1–8. Retrieved October 21, 2014 ([https://www.lakemedelsverket.se/PageFiles/27910/2013/PSUR WS/CSP Daunorubicin.pdf](https://www.lakemedelsverket.se/PageFiles/27910/2013/PSUR%20WS/CSP%20Daunorubicin.pdf)).
16. Anampa, Jesus, Della Makower, and Joseph A. Sparano. 2015. "Progress in Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: An Overview." *BMC medicine* 13(1):195. Retrieved April 11, 2016 (<http://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-015-0439-8>).
17. Angiolillo, Anne L. et al. 2005. "A Phase I Clinical, Pharmacologic, and Biologic Study of Thrombopoietin and Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Children Receiving Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide Chemotherapy for Recurrent or Refractory Solid Tumors: A Children's Oncology Gro." *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 11(7):2644–50.

18. Anon. n.d. "World Health Organization. Cancer - Country Profiles - Armenia 2014." Retrieved May 7, 2016 (http://www.who.int/cancer/country-profiles/arm_en.pdf).
19. Aribi, Ahmed et al. 2008. "The Effect of Interleukin 11 on Thrombocytopenia Associated with Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Patients with Chronic Myeloid Leukemia." *Cancer* 113(6):1338–43.
20. Avanzi, Mauro P. and William Beau Mitchell. 2014. "Ex Vivo Production of Platelets from Stem Cells." *British journal of haematology* 165(2):237–47.
21. BC Cancer Agency. 2007a. "BC Cancer Agency Cancer Drug Manual: Mercaptopurine." 1–6. Retrieved October 21, 2014 (http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/55429F79-3CC4-46F3-B76D-291491A181A2/52911/mercaptopurinemonograph_1Mar07.pdf).
22. BC Cancer Agency. 2007b. "BC Cancer Agency Cancer Drug Manual: Thioguanine." 2–5. Retrieved October 21, 2014 (http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/A4FE5E42-FF68-4151-A8AF-88B30736D368/52916/thioguaninemonograph_1Mar07.pdf).
23. BC Cancer Agency. 2008a. "BC Cancer Agency Cancer Drug Manual: Vinblastine." 1–8. Retrieved October 21, 2014 (http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/D49C56F9-909E-449B-979A-93B285503B50/52932/Vinblastinemonograph_1Mar08newpolicy.pdf).
24. BC Cancer Agency. 2008b. "BC Cancer Agency Cancer Drug Manual: Vincristine." 1–9. Retrieved October 21, 2014 (http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/A06F1DF4-79C5-4215-BBED-57F73F357E61/28173/Vincristinemonograph_1Mar08.pdf).
25. BC Cancer Agency. 2010. "BC Cancer Agency Cancer Drug Manual: Ifosfamide." 2–8. Retrieved October 21, 2014 (http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/99F10213-E336-4472-826A-164EEAA5B725/45488/Ifosfamidemonograph_1June2010_formatted.pdf).
26. BC Cancer Agency. 2013a. "BC Cancer Agency Cancer Drug Manual: Asparaginase." 1–9. Retrieved October 21, 2014 (http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/29039101-BBF2-45CB-A21A-EC4293A76585/64262/Asparaginasemonograph_1June2013_formatted.pdf).

27. BC Cancer Agency. 2013b. "BC Cancer Agency Cancer Drug Manual: Bleomycin." 1–11. Retrieved October 21, 2014 (http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/7D172F85-5705-4D07-9941-44A88120E52D/64264/Bleomycin_monograph_1June2013_formatted.pdf).
28. BC Cancer Agency. 2013c. "BC Cancer Agency Cancer Drug Manual: Cisplatin." 1–11. Retrieved October 21, 2014 (http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres-/DCC88F7E-EDF8-4340-A63A-932144D9E282/64270/Cisplatin_monograph_1June2013_formatted.pdf).
29. BC Cancer Agency. 2013d. "BC Cancer Agency Cancer Drug Manual: Cyclophosphamide." 1–12. Retrieved October 21, 2014 (http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/37BE9D9E-8E5A-48C2-ABA1-953637C4A5C0/64273/Cyclophosphamide_monograph_1June2013_formatted.pdf).
30. BC Cancer Agency. 2013e. "BC Cancer Agency Cancer Drug Manual: Methotrexate." 1–16. Retrieved October 21, 2014 (http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/E2FD12F0-1A17-4E30-9975-E436EE980F45/66017/Methotrexate_monograph_1Sept2013_formatted.pdf).
31. BC Cancer Agency. 2014a. "BC Cancer Agency Cancer Drug Manual: Carboplatin." 1–9. Retrieved October 21, 2014 (http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/31E5B9AC-782D-4942-BC31-CA2B0012F3CA/67832/Carboplatinmonograph_1Jan2014.pdf).
32. BC Cancer Agency. 2014b. "BC Cancer Agency Cancer Drug Manual: Cytarabine." 1–10. Retrieved October 21, 2014 (http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/8EBC42A3-069A-46B1-AAAD-B2450AD63C38/69939/cytarabinemonograph_1May2014.pdf).
33. BC Cancer Agency. 2014c. "BC Cancer Agency Cancer Drug Manual: Dactinomycin." 1–7. Retrieved October 21, 2014 (http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/852A1FC3-5BD2-481B-BFAA-45ACBFA77FAC/71932/Dactinomycin_monograph_1Sep2014.pdf).
34. BC Cancer Agency. 2014d. "BC Cancer Agency Cancer Drug Manual: Revision 1. Daunorubicin." 1–7. Retrieved October 21, 2014 (http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/74387BC6-E514-4BBC-9D0F-7AD044B0D287/72661/Daunorubicin_monograph_1Oct2014.pdf).

35. Benjamin, R. J. and J. H. Antin. "ABO-Incompatible Bone Marrow Transplantation: The Transfusion of Incompatible Plasma May Exacerbate Regimen-Related Toxicity." *Transfusion* 39(11-12):1273–74.
36. Benjamin, Richard J. and Kenneth C. Anderson. 2002. "What Is the Proper Threshold for Platelet Transfusion in Patients with Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia?" *Critical reviews in oncology/hematology* 42(2):163–71.
37. Bercovitz, Rachel S. and Cassandra D. Josephson. 2012. "Thrombocytopenia and Bleeding in Pediatric Oncology Patients." *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2012:499–505.
38. Bercovitz, Rachel S. and Sarah H. O'Brien. 2012. "Measuring Bleeding as an Outcome in Clinical Trials of Prophylactic Platelet Transfusions." *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2012:157–60.
39. Berthelot-Richer, Maxime et al. 2012. "Romiplostim Efficacy in an Acute Myeloid Leukemia Patient with Transfusion Refractory Thrombocytopenia." *Transfusion* 52(4):739–41.
40. Bhatia, Monica, Virginia Davenport, and Mitchell S. Cairo. 2007. "The Role of Interleukin-11 to Prevent Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia in Patients with Solid Tumors, Lymphoma, Acute Myeloid Leukemia and Bone Marrow Failure Syndromes." *Leukemia & lymphoma* 48(1):9–15.
41. Blajchman, Morris a, Sherrill J. Slichter, Nancy M. Heddle, and Michael F. Murphy. 2008. "New Strategies for the Optimal Use of Platelet Transfusions." *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program* (c):198–204.
42. Blumberg, N., J. M. Heal, J. L. Liesveld, G. L. Phillips, and J. M. Rowe. 2008. "Platelet Transfusion and Survival in Adults with Acute Leukemia." *Leukemia* 22(3):631–35. Retrieved October 24, 2014 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17805333>).
43. Blumberg, Neil, Joanna M. Heal, Gordon L. Phillips, and Richard P. Phipps. 2012. "Platelets--to Transfuse or Not to Transfuse." *Lancet* 380(9850):1287–89.
44. Boehringer-Ingelheim. n.d. "Boehringer-Ingelheim: Etoposide. October 2012." Retrieved October 21, 2014 (<http://bidocs.boehringer->

ingelheim.com/BIWebAccess/-

ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing+Information/PIs/Ben+Venue_Bedford+Labs/55390-293-01+ETP+1G/5539029301).

45. BOGGS, D. R., M. M. WINTROBE, and G. E. CARTWRIGHT. 1962. "The Acute Leukemias. Analysis of 322 Cases and Review of the Literature." *Medicine* 41:163–225. Retrieved October 25, 2014 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13870584>).
46. Bolis, Giorgio et al. 2004. "Paclitaxel 175 or 225 Mg per Meters Squared with Carboplatin in Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Trial." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 22(4):686–90. Retrieved May 24, 2016 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14966092>).
47. Bürger, Britta et al. 2003. "Diagnostic Cerebrospinal Fluid Examination in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: Significance of Low Leukocyte Counts with Blasts or Traumatic Lumbar Puncture." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 21(2):184–88.
48. Cameron, Bruce, Gail Rock, Bernard Olberg, and Doris Neurath. 2007. "Evaluation of Platelet Transfusion Triggers in a Tertiary-Care Hospital." *Transfusion* 47(2):206–11. Retrieved October 8, 2014 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17302765>).
49. Canellos, G. P. et al. 1992. "Chemotherapy of Advanced Hodgkin's Disease with MOPP, ABVD, or MOPP Alternating with ABVD." *The New England journal of medicine* 327(21):1478–84. Retrieved April 18, 2016 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1383821>).
50. Ceppi, Francesco et al. 2015. "Supportive Medical Care for Children with Acute Lymphoblastic Leukemia in Low- and Middle-Income Countries." *Expert review of hematology* 8(5):613–26. Retrieved September 30, 2015 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26013005>).
51. Coiffier, Bertrand et al. 2010. "Long-Term Outcome of Patients in the LNH-98.5 Trial, the First Randomized Study Comparing Rituximab-CHOP to Standard CHOP Chemotherapy in DLBCL Patients: A Study by the Groupe d'Etudes Des Lymphomes de l'Adulte." *Blood* 116(12):2040–45. Retrieved May 24, 2016 (<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2951853&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>).

52. Cosmi, Benilde et al. 2009. "Assessment of the Risk of Bleeding in Patients Undergoing Surgery or Invasive Procedures: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST)." *Thrombosis research* 124(5):e6–12. Retrieved October 18, 2014 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19740528>).
53. David Simon Kliman, Michael J Barnett, Raewyn Broady, Donna L. Forrest, MD, FRCPC, Alina S. Gerrie, Donna E. Hogge, Stephen H. Nantel, Sujaatha Narayanan, Thomas J. Nevill, Maryse M Power, Kevin Song, MD, FRCPC, Heather J. Sutherland, Cynthia L. Toze, Yasser Abou Mourad. 2015. "Pediatric-Based Versus Adult Treatment Protocols in Young Adults (18-40 Years) with Standard Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: The BC Cancer Agency Experience." *Blood Abstract* 3770.
54. Dhodapkar, M., A. Tefferi, J. Su, and R. L. Phyllyk. 1993. "Prognostic Features and Survival in Young Adults with Early/intermediate Chronic Lymphocytic Leukemia (B-CLL): A Single Institution Study." *Leukemia* 7(8):1232–35. Retrieved June 14, 2016 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8350623>).
55. Diedrich, Beatrice, Mats Remberger, Agneta Shanwell, Britt-Marie Svahn, and Olle Ringdén. 2005. "A Prospective Randomized Trial of a Prophylactic Platelet Transfusion Trigger of 10×10^9 per L versus 30×10^9 per L in Allogeneic Hematopoietic Progenitor Cell Transplant Recipients." *Transfusion* 45(7):1064–72. Retrieved October 15, 2014 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15987349>).
56. Drozd-Sokolowska, Joanna Ewa and Wieslaw Wiktor-Jedrzejczak. 2011. "Factors Determining the Risk of Severe (WHO Grades 3 and 4) Hemorrhage in Hematologic Patients." *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis* 44(2):129–34.
57. Egberts, Toine G. 2011. "Thrombocytopenia in Adult Cancer Patients Receiving Cytotoxic Chemotherapy."
58. Eichenauer, Dennis A. and Andreas Engert. 2011. "One Size for All in Hodgkin Lymphoma?" *Blood* 117(9):2557–58. Retrieved May 24, 2016 (<http://www.bloodjournal.org/content/117/9/2557.abstract>).
59. Eikenboom, J. C. J., R. van Wordragen, and A. Brand. 2005. "Compliance with Prophylactic Platelet Transfusion Trigger in Haematological Patients." *Transfusion*

- Medicine* 15(1):45–48. Retrieved October 8, 2014 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15713128>).
60. Elting, By Linda S. et al. 2001. “Patients With Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia.” 19(4):1137–46.
 61. Elting, L. S. et al. 2001. “Incidence, Cost, and Outcomes of Bleeding and Chemotherapy Dose Modification among Solid Tumor Patients with Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia.” *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 19(4):1137–46. Retrieved October 15, 2014 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181679>).
 62. Engert, Andreas et al. 2003. “Involved-Field Radiotherapy Is Equally Effective and Less Toxic Compared with Extended-Field Radiotherapy after Four Cycles of Chemotherapy in Patients with Early-Stage Unfavorable Hodgkin’s Lymphoma: Results of the HD8 Trial of the German Hodgkin’s Lymph.” *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 21(19):3601–8. Retrieved April 28, 2016 (<http://jco.ascopubs.org/content/21/19/3601.abstract>).
 63. Estcourt, L. J. et al. 2012. “Platelet Transfusions in Haematology Patients: Are We Using Them Appropriately?” *Vox sanguinis* 103(4):284–93. Retrieved October 8, 2014 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22775395>).
 64. Estcourt, Lise J., Simon J. Stanworth, and Michael F. Murphy. 2010. “Prophylactic Platelet Transfusions.” *Current opinion in hematology* 17(5):411–17.
 65. Fanucchi, M. et al. 1997. “Effects of Polyethylene Glycol-Conjugated Recombinant Human Megakaryocyte Growth and Development Factor on Platelet Counts after Chemotherapy for Lung Cancer.” *The New England journal of medicine* 336(6):404–9.
 66. Flohr, T. et al. 2008. “Minimal Residual Disease-Directed Risk Stratification Using Real-Time Quantitative PCR Analysis of Immunoglobulin and T-Cell Receptor Gene Rearrangements in the International Multicenter Trial AIEOP-BFM ALL 2000 for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia.” *Leukemia* 22(4):771–82.
 67. Freireich, Emil J., Peter H. Wiernik, and David P. Steensma. 2014. “The Leukemias: A Half-Century of Discovery.” *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 32(31):3463–69.

68. Fuentes, Rudy et al. 2010. "Infusion of Mature Megakaryocytes into Mice Yields Functional Platelets." *The Journal of clinical investigation* 120(11):3917–22. Retrieved October 25, 2014 (<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2964983&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>).
69. Gajjar, A. et al. 2000. "Traumatic Lumbar Puncture at Diagnosis Adversely Affects Outcome in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia." *Blood* 96(10):3381–84.
70. Gantt, C. L. 1981. "Red Blood Cells for Cancer Patients." *Lancet* 2(8242):363. Retrieved October 24, 2014 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6115133>).
71. GAYDOS, L. A., E. J. FREIREICH, and N. MANTEL. 1962. "The Quantitative Relation between Platelet Count and Hemorrhage in Patients with Acute Leukemia." *The New England journal of medicine* 266:905–9.
72. Giannini, Edoardo G. et al. 2010. "Incidence of Bleeding Following Invasive Procedures in Patients with Thrombocytopenia and Advanced Liver Disease." *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 8(10):899–902; quiz e109. Retrieved October 18, 2014 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20601131>).
73. Goldberg, G. L. et al. 1994. "Clinical Impact of Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia in Patients with Gynecologic Cancer." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 12(11):2317–20.
74. Greeno, Edward, Jeffrey McCullough, and Daniel Weisdorf. 2007. "Platelet Utilization and the Transfusion Trigger: A Prospective Analysis." *Transfusion* 47(2):201–5. Retrieved October 8, 2014 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17302764>).
75. H.M.Galstyan, T.G.Ovanesbekova, Armen K. Nersesyan. 2003. "Female Breast Cancer in Armenia (1980 - 2000)." *Archive of oncology* 11(1):31–33.
76. Hainsworth, J. D. and F. A. Greco. 1995. "Etoposide: Twenty Years Later." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 6(4):325–41. Retrieved October 21, 2014 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7619747>).
77. Heckman, K. D. et al. 1997. "Randomized Study of Prophylactic Platelet Transfusion Threshold during Induction Therapy for Adult Acute Leukemia: 10,000/microL versus 20,000/microL." *Journal of clinical oncology : official journal*

- of the American Society of Clinical Oncology* 15(3):1143–49. Retrieved October 15, 2014 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060557>).
78. Hinton, Stuart et al. 2003. “Cisplatin, Etoposide and Either Bleomycin or Ifosfamide in the Treatment of Disseminated Germ Cell Tumors: Final Analysis of an Intergroup Trial.” *Cancer* 97(8):1869–75. Retrieved May 24, 2016 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673712>).
 79. Hirschfeld, Steven, Peter T. C. Ho, Malcolm Smith, and Richard Pazdur. 2003. “Regulatory Approvals of Pediatric Oncology Drugs: Previous Experience and New Initiatives.” *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 21(6):1066–73.
 80. Hitron, Anna et al. 2011. “Incidence and Risk Factors of Clinically Significant Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia in Patients with Solid Tumors.” *Journal of oncology pharmacy practice: official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* 17(4):312–19.
 81. Hoelzer, Dieter et al. 2014. “Improved Outcome of Adult Burkitt Lymphoma/leukemia with Rituximab and Chemotherapy: Report of a Large Prospective Multicenter Trial.” *Blood* 124(26):3870–79. Retrieved May 24, 2016 (<http://www.bloodjournal.org/content/124/26/3870.abstract>).
 82. Hollý, Pavol, Lenka Lisá, Ivana Plameňová, Miroslava Dobrotová, and Peter Kubisz. 2013. “Recombinant Activated Factor VII as an Additional Agent in the Management of Bleeding in Patients with Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia.” *Blood transfusion = Trasfusione del sangue* 11(3):466–68.
 83. Hospira HealthCare Corporation. 2007. “Dacarbazine for Injection, BP. 1-27.” Retrieved October 21, 2014 (http://www.hospira.ca/english/_docs/Dacarbazine_-Inj_eng.pdf).
 84. Howard, Scott C. et al. n.d. “Risk Factors for Traumatic and Bloody Lumbar Puncture in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia.” *JAMA: the journal of the American Medical Association* 288(16):2001–7.
 85. Hunger, Stephen P., Lillian Sung, and Scott C. Howard. 2009. “Treatment Strategies and Regimens of Graduated Intensity for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Low-Income Countries: A Proposal.” *Pediatric Blood & Cancer* 52(5):559–65.

86. International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. 2002. "Paclitaxel plus Carboplatin versus Standard Chemotherapy with Either Single-Agent Carboplatin or Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Cisplatin in Women with Ovarian Cancer: The ICON3 Randomised Trial." *Lancet (London, England)* 360(9332):505–15.
87. Jardim, D. L., C. a Rodrigues, Y. a S. Novis, V. G. Rocha, and P. M. Hoff. 2012. "Oxaliplatin-Related Thrombocytopenia." *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 23(8):1937–42.
88. Jemal, Ahmedin et al. "Global Cancer Statistics." *CA: a cancer journal for clinicians* 61(2):69–90. Retrieved July 12, 2014 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21296855>).
89. Jih, D. M. and V. P. Werth. 1998. "Thrombocytopenia after a Single Test Dose of Methotrexate." *Journal of the American Academy of Dermatology* 39(2 Pt 2): 349–51.
90. Josephson, Cassandra D. et al. 2012. "Bleeding Risks Are Higher in Children versus Adults given Prophylactic Platelet Transfusions for Treatment-Induced Hypoproliferative Thrombocytopenia." *Blood* 120(4):748–60.
91. Kadia, Tapan M., Farhad Ravandi, Susan O'Brien, Jorge Cortes, and Hagop M. Kantarjian. 2015. "Progress in Acute Myeloid Leukemia." *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 15(3):139–51.
92. Kantarjian, Hagop et al. 2007. "The Incidence and Impact of Thrombocytopenia in Myelodysplastic Syndromes." *Cancer* 109(9):1705–14.
93. Kantarjian, Hagop et al. 2010. "Safety and Efficacy of Romiplostim in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndrome and Thrombocytopenia." *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28(3): 437–44.
94. Kaushansky, K. 1996. "The Thrombocytopenia of Cancer. Prospects for Effective Cytokine Therapy." *Hematology/oncology clinics of North America* 10(2):431–55.
95. Khorana, Alok A. et al. 2008. "Blood Transfusions, Thrombosis, and Mortality in Hospitalized Patients with Cancer." *Archives of internal medicine* 168(21):2377–81.

96. Kiefel, Volker. 2008. "Reactions Induced by Platelet Transfusions." *Transfusion medicine and hemotherapy: offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie* 35(5):354–58.
97. Kim, E. J. et al. 2009. "Doxorubicin-Induced Platelet Cytotoxicity: A New Contributory Factor for Doxorubicin-Mediated Thrombocytopenia." *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 7(7):1172–83.
98. Kleinman, Steven, Penny Chan, and Pierre Robillard. 2003. "Risks Associated with Transfusion of Cellular Blood Components in Canada." *Transfusion medicine reviews* 17(2):120–62.
99. Kuter, DJ. n.d. "Clinical Applications of Thrombopoietic Growth Factors. Uptodate 2014. [Http://www.uptodate.com/contents/clinical-applications-of-thrombopoietic-growth-factors.](http://www.uptodate.com/contents/clinical-applications-of-thrombopoietic-growth-factors)"
100. Lambert, Michele P. et al. 2007. "Platelet Factor 4 Is a Negative Autocrine in Vivo Regulator of Megakaryopoiesis: Clinical and Therapeutic Implications." *Blood* 110(4):1153–60. Lambert, Michele P., Spencer K. Sullivan, Rudy Fuentes, Deborah L. French, and Mortimer Poncz. 2013. "Challenges and Promises for the Development of Donor-Independent Platelet Transfusions." *Blood* 121(17):3319–24.
101. Levin, Robert D. et al. 2010. "Dose Escalation Study of an Anti-Thrombocytopenic Agent in Patients with Chemotherapy Induced Thrombocytopenia." *BMC cancer* 10:565.
102. Lieberman, Lani, Yang Liu, Carol Portwine, Rebecca L. Barty, and Nancy M. Heddle. 2014. "An Epidemiologic Cohort Study Reviewing the Practice of Blood Product Transfusions among a Population of Pediatric Oncology Patients." *Transfusion* 54(10 Pt 2):2736–44.
103. Lin, Yulia and Lynda M. Foltz. 2005. "Proposed Guidelines for Platelet Transfusion." *BC Medical Journal* 47(5):245–48.
104. Liou, S. Y. et al. 2007. "Economic Burden of Haematological Adverse Effects in Cancer Patients: A Systematic Review." *Clinical drug investigation* 27(6):381–96.
105. Liumbruno, Giancarlo, Francesco Bennardello, Angela Lattanzio, Pierluigi Piccoli, and Gina Rossetti. 2009. "Recommendations for the Transfusion of Plasma and Platelets." *Blood transfusion = Trasfusione del sangue* 7(2):132–50.

106. Loehrer, P. J., R. Gonin, C. R. Nichols, T. Weathers, and L. H. Einhorn. 1998. "Vinblastine plus Ifosfamide plus Cisplatin as Initial Salvage Therapy in Recurrent Germ Cell Tumor." *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 16(7):2500–2504.
107. Lonial, Sagar et al. 2005. "Risk Factors and Kinetics of Thrombocytopenia Associated with Bortezomib for Relapsed, Refractory Multiple Myeloma." *Blood* 106(12):3777–84. Retrieved October 15, 2014 (<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=-1895114&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>).
108. Te Loo, D. Maroeska W. M., Willem a Kamps, Anna van der Does-van den Berg, Elisabeth R. van Wering, and Siebold S. N. de Graaf. 2006. "Prognostic Significance of Blasts in the Cerebrospinal Fluid without Pleiocytosis or a Traumatic Lumbar Puncture in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: Experience of the Dutch Childhood Oncology Group." *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 24(15):2332–36.
109. Lu, Shi-Jiang et al. 2011. "Platelets Generated from Human Embryonic Stem Cells Are Functional in Vitro and in the Microcirculation of Living Mice." *Cell research* 21(3):530–45.
110. Matsunaga, Takuya et al. 2006. "Ex Vivo Large-Scale Generation of Human Platelets from Cord Blood CD34+ Cells." *Stem cells (Dayton, Ohio)* 24(12):2877–87. Mauz-Körholz, Christine et al. 2010. "Procarbazine-Free OEPA-COPDAC Chemotherapy in Boys and Standard OPPA-COPP in Girls Have Comparable Effectiveness in Pediatric Hodgkin's Lymphoma: The GPOH-HD-2002 Study." *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28(23):3680–86.
111. Mehta, Parth S., ed. 2010. *Pediatric Hematology/Oncology Ward Officer's Handbook*. Baylor College of Medicine. Houston, TX: Baylor College of Medicine.
112. Mehta, Parth S., John T. Wiernikowski, J. A. Sergio Petrilli, and Ronald D. Barr. 2013. "Essential Medicines for Pediatric Oncology in Developing Countries." *Pediatric blood & cancer* 60(5):889–91.

113. Meyer, William H. et al. 2001. "Carboplatin/Ifosfamide Window Therapy for Osteosarcoma: Results of the St Jude Children's Research Hospital OS-91 Trial." *J. Clin. Oncol.* 19(1):171–82.
114. Moskowitz, C. H. et al. 2007. "Maintaining the Dose Intensity of ICE Chemotherapy with a Thrombopoietic Agent, PEG-rHuMGDF, May Confer a Survival Advantage in Relapsed and Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma." *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 18(11):1842–50.
115. Mulcahy, N. 2013. "Do Blood Cancers Need Prophylactic Platelet Transfusions?" *Medscape Medical News: Oncology.*
116. Murphy, S. et al. 1982. "Indications for Platelet Transfusion in Children with Acute Leukemia." *American journal of hematology* 12(4):347–56.
117. National Cancer Institute. n.d. "NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0." Retrieved June 24, 2014 (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf).
118. Newland, A. C. 1995. "The Problem of Thrombocytopenia and Its Management." *Anti-cancer drugs* 6 Suppl 5:65–73.
119. Nichols, C. R. et al. 1998. "Randomized Comparison of Cisplatin and Etoposide and Either Bleomycin or Ifosfamide in Treatment of Advanced Disseminated Germ Cell Tumors: An Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study." *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 16(4):1287–93.
120. O'Brien, Sheila F. et al. 2007. "Current Incidence and Estimated Residual Risk of Transfusion-Transmitted Infections in Donations Made to Canadian Blood Services." *Transfusion* 47(2):316–25.
121. Oshima, Yasuo, Koichiro Yuji, Tetsuya Tanimoto, Yasushi Hinomura, and Arinobu Tojo. 2013. "Association between Acute Myelogenous Leukemia and Thrombopoietin Receptor Agonists in Patients with Immune Thrombocytopenia." *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 52(19):2193–2201.
122. Pappo, Alberto S. et al. 2001. "Up-Front Window Trial of Topotecan in Previously Untreated Children and Adolescents With Metastatic Rhabdomyosarcoma: An Intergroup Rhabdomyosarcoma Study." *J. Clin. Oncol.* 19(1):213–19.

123. Parameswaran, R. et al. 2014. "Romiplostim for Management of Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia." *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 22(5):1217–22.
124. Parker, Robert I. 2014. "Transfusion in Critically Ill Children: Indications, Risks, and Challenges." *Critical care medicine* 42(3):675–90.
125. Parmar, M. K. B. et al. 2003. "Paclitaxel plus Platinum-Based Chemotherapy versus Conventional Platinum-Based Chemotherapy in Women with Relapsed Ovarian Cancer: The ICON4/AGO-OVAR-2.2 Trial." *Lancet (London, England)* 361(9375):2099–2106.
126. Pazdur, Richard. 2005. "Cancer Management: A Multidisciplinary Approach 9th Edition."
127. Pfizer New Zealand. 2014. "Adriamycin: 1 - 14." Retrieved October 21, 2014 (<http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/a/adriamycininj.pdf>).
128. Pfreundschuh, M. et al. 2008. "Dose-Escalated CHOEP for the Treatment of Young Patients with Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: II. Results of the Randomized High-CHOEP Trial of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL)." *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 19(3):545–52.
129. Piccart, Martine J. et al. 2001. "Phase III Trial Comparing Two Dose Levels of Epirubicin Combined With Cyclophosphamide With Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Node-Positive Breast Cancer." *J. Clin. Oncol.* 19(12):3103–10.
130. Pisciotto, P. T. et al. 1995. "Prophylactic versus Therapeutic Platelet Transfusion Practices in Hematology And/or Oncology Patients." *Transfusion* 35(6):498–502.
131. Pohlen, Michele et al. 2011. "Efficacy and Toxicity of a Rituximab and Methotrexate Based Regimen (GMALL B-ALL/NHL 2002 Protocol) in Burkitt's and Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma." *American journal of hematology -* 86(12): E61–64.
132. Prica, Anca, Michelle Sholzberg, and Rena Buckstein. 2014. "Safety and Efficacy of Thrombopoietin-Receptor Agonists in Myelodysplastic Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *British journal of haematology.*

133. Qureshi, H. et al. 2007. "National Comparative Audit of the Use of Platelet Transfusions in the UK." *Transfusion clinique et biologique : journal de la Société française de transfusion sanguine* 14(6):509–13.
134. Rebullà, P. et al. 1997. "The Threshold for Prophylactic Platelet Transfusions in Adults with Acute Myeloid Leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto." *The New England journal of medicine* 337(26):1870–75.
135. Reems, Jo-Anna, Nicolas Pineault, and Sijie Sun. 2010. "In Vitro Megakaryocyte Production and Platelet Biogenesis: State of the Art." *Transfusion medicine reviews* 24(1):33–43.
136. Roy, A. J., N. Jaffe, and I. Djerassi. n.d. "Prophylactic Platelet Transfusions in Children with Acute Leukemia: A Dose Response Study." *Transfusion* 13(5): 283–90.
137. Roy, SS Sekhon; V. 2006. "Thrombocytopenia in Adults: A Practical Approach to Evaluation and Management. Southern Medical Journal 99(5):491-498."
138. Santoro, A., V. Bonfante, and G. Bonadonna. 1982. "Salvage Chemotherapy with ABVD in MOPP-Resistant Hodgkin's Disease." *Annals of internal medicine* 96(2):139–43.
139. Savarese, D. M., C. Hsieh, and F. M. Stewart. 1997. "Clinical Impact of Chemotherapy Dose Escalation in Patients with Hematologic Malignancies and Solid Tumors." *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 15(8):2981–95.
140. Savoie, M. L. et al. 2006. "Shifting to Outpatient Management of Acute Myeloid Leukemia: A Prospective Experience." *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 17(5):763–68.
141. Schiffer, C. a et al. 2001. "Platelet Transfusion for Patients with Cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology." *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 19(5):1519–38.
142. Schmidt¹, M. et al. 2006. "Is There a Benefit of ¹³¹I-MIBG Therapy in the Treatment of Children with Stage 4 Neuroblastoma? - A Retrospective Evaluation of The German Neuroblastoma Trial NB97 and Implications for the The German Neuroblastoma Trial NB2004." *Nuklearmedizin* 45(4):145–51.

143. Shaikh, Furqan et al. 2014. "The Risk of Traumatic Lumbar Punctures in Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia." *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 50(8):1482–89.
144. Shaw, Edward G. et al. 2012. "Randomized Trial of Radiation Therapy plus Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Chemotherapy for Supratentorial Adult Low-Grade Glioma: Initial Results of RTOG 9802." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 30(25):3065–70.
145. Shu, Ling-Ling, Qian-Li Jiang, Fan-Yi Meng, and Mo Yang. 2011. "[Molecular Mechanism of Imatinib-Induced Thrombocytopenia in Treatment of Patients with CML]." *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi / Zhongguo bing li sheng li xue hui = Journal of experimental hematology / Chinese Association of Pathophysiology* 19(5):1314–18.
146. Sieber, M. et al. 2004. "Treatment of Advanced Hodgkin's Disease with COPP/ABV/IMEP versus COPP/ABVD and Consolidating Radiotherapy: Final Results of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group HD6 Trial." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 15(2):276–82.
147. Slichter, S. J. and L. A. Harker. 1978. "Thrombocytopenia: Mechanisms and Management of Defects in Platelet Production." *Clinics in haematology* 7(3):523–39.
148. Slichter, Sherrill J. 2004. "Relationship between Platelet Count and Bleeding Risk in Thrombocytopenic Patients." *Transfusion medicine reviews* 18(3):153–67.
149. Slichter, Sherrill J. 2007. "Evidence-Based Platelet Transfusion Guidelines." *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 172–78.
150. Souhami, R. L. et al. 1997. "Randomised Trial of Two Regimens of Chemotherapy in Operable Osteosarcoma: A Study of the European Osteosarcoma Intergroup." *Lancet (London, England)* 350(9082):911–17.
151. Stanworth, Simon J. et al. 2010. "Do All Patients with Hematologic Malignancies and Severe Thrombocytopenia Need Prophylactic Platelet Transfusions? Background, Rationale, and Design of a Clinical Trial (trial of Platelet Prophylaxis) to Assess the Effectiveness of Prophylactic Platelet T." *Transfusion medicine reviews* 24(3):163–71.

152. Stanworth, Simon J. et al. 2013. "A No-Prophylaxis Platelet-Transfusion Strategy for Hematologic Cancers." *The New England journal of medicine* 368(19):1771–80.
153. Stock, W. 2010. "Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia." *Hematology* 2010(1):21–29.
154. Stroncek, David F. and Paolo Rebutta. 2007. "Platelet Transfusions." *Lancet* 370(9585):427–38.
155. Takayama, Naoya and Koji Eto. 2012. "Pluripotent Stem Cells Reveal the Developmental Biology of Human Megakaryocytes and Provide a Source of Platelets for Clinical Application." *Cellular and molecular life sciences: CMLS* 69(20):3419–28.
156. Tallen, Gesche et al. 2010. "Long-Term Outcome in Children with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia after Time-Point and Site-of-Relapse Stratification and Intensified Short-Course Multidrug Chemotherapy: Results of Trial ALL-REZ BFM 90." *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28(14):2339–47.
157. Tamamyran, Gevorg, Samvel Danielyan, and Michele P. Lambert. 2016. "Chemotherapy Induced Thrombocytopenia in Pediatric Oncology." *Critical reviews in oncology/hematology* 99:299–307.
158. The C17 Guidelines. 2010. *Guideline for Platelet Transfusion Thresholds for Pediatric Hematology/Oncology Patients*.
159. Torre, Lindsey A. et al. 2015. "Global Cancer Statistics, 2012." *CA: a cancer journal for clinicians* 65(2):87–108.
160. Tositto, A. et al. 2009. "Management of Bleeding and of Invasive Procedures in Patients with Platelet Disorders And/or Thrombocytopenia: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST)." *Thrombosis research* 124(5): e13–18.
161. Von Tresckow, Bastian et al. 2012. "Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 Trial." *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 30(9):907–13.

162. U.S. Department of Health and Human Services. 2011. "National Blood Collection and Utilization Survey Report."
163. Vadhan-Raj, S. et al. 2000. "Recombinant Human Thrombopoietin Attenuates Carboplatin-Induced Severe Thrombocytopenia and the Need for Platelet Transfusions in Patients with Gynecologic Cancer." *Annals of internal medicine* 132(5):364–68.
164. Vadhan-Raj, Saroj. 2009. "Management of Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia: Current Status of Thrombopoietic Agents." *Seminars in hematology* 46(1 Suppl 2):S26–32.
165. Vamvakas, Eleftherios C. 2014. "Allogeneic Blood Transfusion and Cancer Recurrence: 20 Years Later." *Transfusion* 54(9):2149–53.
166. Vogler, W. R. et al. 1992. "A Phase III Trial Comparing Idarubicin and Daunorubicin in Combination with Cytarabine in Acute Myelogenous Leukemia: A Southeastern Cancer Study Group Study." *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 10(7):1103–11.
167. Wandt, H. 2001. "New Strategies for Prophylactic Platelet Transfusion in Patients with Hematologic Diseases." *The Oncologist* 6(5):446–50.
168. Wandt, Hannes et al. 2012. "Therapeutic Platelet Transfusion versus Routine Prophylactic Transfusion in Patients with Haematological Malignancies: An Open-Label, Multicentre, Randomised Study." *Lancet* 380(9850):1309–16.
169. Ward, Elizabeth, Carol DeSantis, Anthony Robbins, Betsy Kohler, and Ahmedin Jemal. 2014. "Childhood and Adolescent Cancer Statistics 2014." *CA: a cancer journal for clinicians* 64(2):83–103.
170. Webb, I. J. and K. C. Anderson. 1999. "Risks, Costs, and Alternatives to Platelet Transfusions." *Leukemia & lymphoma* 34(1-2):71–84.
171. Webert, Kathryn E. et al. 2012. "A New Tool to Assess Bleeding Severity in Patients with Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia." *Transfusion* 52(11):2466–74; quiz 2465.
172. Wiernik, P. H. et al. 1992. "Cytarabine plus Idarubicin or Daunorubicin as Induction and Consolidation Therapy for Previously Untreated Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia." *Blood* 79(2):313–19.

173. Williams, S. D. et al. 1987. "Treatment of Disseminated Germ-Cell Tumors with Cisplatin, Bleomycin, and Either Vinblastine or Etoposide." *The New England journal of medicine* 316(23):1435–40.
174. Woessmann, Wilhelm et al. 2005. "The Impact of the Methotrexate Administration Schedule and Dose in the Treatment of Children and Adolescents with B-Cell Neoplasms: A Report of the BFM Group Study NHL-BFM95." *Blood* 105(3):948–58.
175. Womer, Richard B. et al. 2012. "Randomized Controlled Trial of Interval-Compressed Chemotherapy for the Treatment of Localized Ewing Sarcoma: A Report from the Children's Oncology Group." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 30(33):4148–54.
176. World Health Organization. 1979. "WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment."
177. World Health Organization. 2013. "WHO Model List of Essential Medications. 18th List."
178. Wu, Shikai et al. 2012. "Multicenter, Randomized Study of Genetically Modified Recombinant Human Interleukin-11 to Prevent Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia in Cancer Patients Receiving Chemotherapy." *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 20(8):1875–84.
179. Wu, Ying, Suresh Aravind, Gayatri Ranganathan, Amber Martin, and Luba Nalysnyk. 2009. "Anemia and Thrombocytopenia in Patients Undergoing Chemotherapy for Solid Tumors: A Descriptive Study of a Large Outpatient Oncology Practice Database, 2000-2007." *Clinical therapeutics* 31 Pt 2:2416–32.
180. Zeidler, Kristin, Kornelius Arn, Oliver Senn, Urs Schanz, and Georg Stussi. 2011. "Optimal Preprocedural Platelet Transfusion Threshold for Central Venous Catheter Insertions in Patients with Thrombocytopenia." *Transfusion* 51(11): 2269–76.
181. Zumberg, Marc S. et al. 2002. "A Prospective Randomized Trial of Prophylactic Platelet Transfusion and Bleeding Incidence in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: 10,000/L versus 20,000/microL Trigger." *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 8(10):569–76.

Հավելվածներ

Հավելված 1 – Առավել հաճախ օգտագործվող քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոցներն՝ ըստ խմբերի և նրանց հաճախակի հանդիարդ կողմնակի ազդեցությունները (Cancer Management :A multidisciplinary approach. 9th edition; ed. Richard Pazdur, et al, 2005-2006) (Pazdur 2005)

Քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոց	Օգտագործումը	Կողմնակի ազդեցությունները
Ալկիլ ացնոդ միջոցներ		
Նիտրոզեն մոլաստրոլներ		
Քլորամբուցիլ	ՔԼԼ, ՅԼ, ՈՅԼ, ձվարանի քաղցկեղ, խորիոկարցինոմա	Ոսկրածուծի ընկճում, գոնադալ դիսֆունկցիա, Լեյկեմիա, հիպերուրիկեմիա, թոքի ֆիբրոզ
Ցիկլոֆոսֆամիդ	ՍՍԼ, ՍԼԼ, ՔԼԼ, ՅԼ, ՈՅԼ, բազմակի միելոմա, Նեյրոբլաստոմա, ձվարանի և կրծքագեղձի քաղցկեղ, ռետինոբլաստոմա, թոքի, տեստիկուլյար, միզապարկի քաղցկեղ, սարկոմաներ	Ոսկրածուծի ընկճում, արյունային ցիտոտոքսիկոզ, իմունոսուպրեսիա, մազաթափուկություն /ալոպեցիա/, ստոմատիտ
Իֆոսֆամիդ	Ամորձու քաղցկեղ, սարկոմաներ, ՈՅԼ, թոքի քաղցկեղ	Ոսկրածուծի ընկճում, արյունային ցիտոտոքսիկոզ, քնկոտություն, շփոթվածություն
Մելֆալան	Բազմակի միելոմա, կրծքագեղձի և ձվարանի քաղցկեղ, սարկոմաներ, ամորձու և թոքի քաղցկեղ	Ոսկրածուծի ընկճում, անորթքսիա, սրտխառնոց և փսխում, գոնադալ տեստիկուլյար դիսֆունկցիա, Լեյկեմիա
Ալկիլ սուլֆոնամիդներ		
Բուսուլիֆան	ՔՍԼ, ցողունային բջիջների փոխախուսում	Ոսկրածուծի ընկճում, թոքի ֆիբրոզ, ալլախոլիկ անեմիա, ամենորեա, գինեկոմաստիա, մաշկի հիպերպիգմենտացիա
Նիտրոզոմիզանոլոնի ածանցյալներ		
Կարմուստիլ	ԿՆՅ ու ռեոլոգիկ, բազմակի միելոմա, ՅԼ, ՈՅԼ, մելանոմա, ցողունային բջիջների փոխախուսում	Հետաձգված ոսկրածուծի ընկճում, սրտխառնոց և փսխում, հեպատոտոքսիկոզություն, տեղային ֆլեբիտ, թոքի և երիկամների վնասում /բարձր դոզաների դեպքում/
Պլատինային ածանցյալներ		
Կարբոպլատին	Ձվարանի, Էնդոմետրիալ, գլխի և պարանոցի, թոքի, ամորձու և կրծքագեղձի քաղցկեղ, սուր Լեյկեմիայի ռեցիդիվ, ՈՅԼ	Ոսկրածուծի ընկճում, սրտխառնոց և փսխում, պերիֆերիալ նեյրոպաթիա, օտոտոքսիկոզություն և երիկամի վնասում, սրտխառնոց և փսխում, Էլեկտրոլիտային շեղումներ, պերիֆերիալ նեյրոպաթիա, ոսկրածուծի ընկճում, օտոտոքսիկոզություն
Ցիսպլատին	Ամորձու, ձվարանի, միզապարկի, արգանդի վզիկի, թոքի, գլխի և պարանոցի քաղցկեղ, սարկոմաներ, ՈՅԼ	Ոսկրածուծի ընկճում, սրտխառնոց և փսխում, Էլեկտրոլիտային շեղումներ, պերիֆերիալ նեյրոպաթիա, ոսկրածուծի ընկճում, օտոտոքսիկոզություն

Քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոց	Օգտագործումը	Կողմնակի ազդեցությունները
Օքսալիալ առին	Կոլոմեկտալ	Ոսկրածուծի ընկճում, լուծ, սրտխառնոց և փսխում, նեյրոպաթիաներ, ֆարինգոլարիալ գեալ դիսեսթեզիաներ
Ոչ կլասիկ ակտիվացնողներ		
Դակարբազին	Մելանոմա, ՅԼ, փափուկ հյուսվածքների սարկոմաներ, նեյրոբլաստոմա	Ոսկրածուծի ընկճում, սրտխառնոց և փսխում, տրանզիտոր հեպատոտոքսիկություն, տեղային գրգռում, ալոպեցիա
Պրոկարբազին	ՅԼ, ՈՅԼ, ԿՆՅ ուռուցքներ, թոքի քաղցկեղ	Ոսկրածուծի ընկճում, սրտխառնոց և փսխում, լեթարգիա, դեպրեսիա, պարեսիտոզներ, գլխացավ
Թեմոզոլոմիդ	Անապլաստիկ ստրոնգիտոմա, երիկամաբջջային քաղցկեղ, մելանոմա	Ոսկրածուծի ընկճում, սրտխառնոց և փսխում
Հակամետաբոլիտներ		
Տոլաթեմի անալոգներ		
Մետոքրեքսատ	Կրծքագեղձի, գլխի և պարանոցի, ստամոքս-աղիքային և թոքի քաղցկեղ, ՍԼԼ, տրոֆոբլաստիկ ուռուցքներ, ՈՅԼ, Բերկիտի լիմֆոմա, օստեոսարկոմա	Մուկոզիտ, ստամոքս-աղիքային խոցեր, ոսկրածուծի ընկճում, թոքի ֆիբրոզ, լյարդի ցիռոզ, օստեոպորոզ, երիկամի վնասում, լուծ, մաշկի էրիթեմա
Պուրինային անալոգներ		
Տլուդարաբին	ԲԼԼ, ՍՍԼ, ՈՅԼ	Ոսկրածուծի դեպրեսիա, սրտխառնոց և փսխում, տենդ, հոգնածություն, ԿՆՅ ազդեցություն
Մերկապտաբոլին	ՍԼԼ, ԲՍԼ, ՍՍԼ	Ոսկրածուծի դեպրեսիա, սրտխառնոց և փսխում, անորթոքսիա, լուծ, խոլեստատ
Թիոգուանին	ՍՍԼ, ՍԼԼ, ԲՍԼ, կոլոմեկտալ քաղցկեղ, բազմակի միելոմա	Ոսկրածուծի դեպրեսիա, լյարդի ախտահարում, ստոմատիտ
Ադենոզինի անալոգներ		
Կլադրիբին	Թարթաբջջային լեյկեմիա, ՈՅԼ, ՍՍԼ, ԲՍԼ, ԲԼԼ	Ոսկրածուծի ընկճում, ֆեբրիլ էպիզոդներ, ցան, ինֆեկցիաներ, սեպտիցեմիա
Պիրիմիդինային անալոգներ		
Ցիտարաբին	ՍՍԼ, ՍԼԼ, ԲՍԼ, ՈՅԼ	Ոսկրածուծի ընկճում, սրտխառնոց և փսխում, լուծ, ստոմատիտ, լյարդի դիսֆունկցիա, տենդ, կոնյուկտիվիտ, ընկճվածություն, քնկոտություն
Տարոնոբացիլ	Հաստաղու, մեկտալ, ստամոքսի, ենթաստամոքսային գեղձի, կրծքագեղձի, գլխի և պարանոցի, երիկամաբջջային, ձվարանի, կերակրափողի, մաշկի տախակ բջջային քաղցկեղ, լյարդի քաղցկեղ	Ստոմատիտ, ստամոքս-աղիքային խոցեր, ոսկրածուծի ընկճում, որովայնի ցավ, սրտխառնոց և փսխում, էզոֆագիտ, անգինա, ցերեբելար առաքսիա
Գեմցիտաբին	Ենթաստամոքսային գեղձի	Ոսկրածուծի ընկճում,

Քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոց	Օգտագործումը	Կողմնակի ազդեցությունները
	քաղցկեղ, թոքի, ձվարանի, կրծքագեղձի և միզապարկի քաղցկեղ	տրանզիտոր տենդ, մաշկի ցան, թեթև սրտխառնոց և փսխում
Միզանյութի փոխարինողներ		
Յիդրօքսիմիզանյութ	ՔՍԼ, սուր և երկարատև, գլխի և պարանոցի քաղցկեղ, ձվարանի քաղցկեղ, մեղմամա, էստենցիալ թրոմբոցիտեմիա, պրոկտիտեմիա և վերա	Ոսկրածուծի ընկճում, թեթև սրտխառնոց և փսխում, մաշկի ցան
Բնական միջոցներ		
Հակաուռուցքային անտիբիոտիկներ		
Բլեոմիցին	Ամորձու քաղցկեղ, ՅԼ, գլխի և պարանոցի քաղցկեղ, մաշկի, վուլվայի և առանդամի քաղցկեղ	Թոքի ֆիբրոզ, տենդ և ալերգիկ ռեակցիաներ, անաֆիլաքսիա, հիպերպիգմենտացիա, ալոպեցիա
Դակտինոմիցին	Ամորձու քաղցկեղ, տրոֆոբլաստիկ ուռուցքներ, Վիլմսի ուռուցք, ռաբդոմիոսարկոմա, Յուրկինգի սարկոմա	Ստոմատիտ, ոսկրածուծի ընկճում, անոթաքսիա, սրտխառնոց և փսխում, և ուծ, ալոպեցիա, մաշկային փոփոխություններ, անաֆիլակտիկ ռեակցիաներ
Դաունոռուբիցին	ՍՍԼ, ՍԼԼ	Ոսկրածուծի ընկճում, կարդիոտոքսիկություն, ալոպեցիա, սրտխառնոց և փսխում, և ուծ, ստոմատիտ, տենդ, անաֆիլակտիկ ռեակցիաներ
Դոքսոռուբիցին	ՍԼԼ, ՍՍԼ, կրծքագեղձի, ձվարանի, միզապարկի քաղցկեղ, ՅԼ, ՈՅԼ, թոքի, ստամոքսի քաղցկեղ, սարկոմաներ, Վիլմսի ուռուցք, նեյրոբլաստոմա, վահանագեղձի քաղցկեղ	Ոսկրածուծի ընկճում, կարդիոտոքսիկություն, ստոմատիտ, ալոպեցիա, սրտխառնոց և փսխում, և ուծ, տենդ, անաֆիլակտիկ ռեակցիաներ
Էսիռուբիցին	Կրծքագեղձի քաղցկեղ	Ոսկրածուծի ընկճում, կարդիոտոքսիկություն, ստոմատիտ, ալոպեցիա
Իդառուբիցին	ՍՍԼ, ՔՍԼ, ՍԼԼ	Ոսկրածուծի ընկճում, սրտխառնոց և փսխում, ստոմատիտ, ալոպեցիա, կարդիոտոքսիկություն
Միտոքսանտրոն	ՍՍԼ, ՍԼԼ, ՔՍԼ, շագանակագեղձի, կրծքագեղձի և ձվարանի քաղցկեղ	Ոսկրածուծի ընկճում, սրտխառնոց և փսխում, ստոմատիտ, ալոպեցիա, կարդիոտոքսիկություն
Էսիարդոֆիլոսոքսիններ		
Էտարգիդ	Ամորձու քաղցկեղ, թոքի քաղցկեղ, ՅԼ, ՈՅԼ, ՍՍԼ, տրոֆոբլաստիկ ուռուցքներ	Ոսկրածուծի ընկճում, սրտխառնոց և փսխում, և ուծ, տենդ, հիպոտենզիա, ալոպեցիա, ցան
Միկրոսուբուլար ազեոսներ		
Դոցետաքսել	Կրծքագեղձի քաղցկեղ, թոքի, ձվարանի, պանկրեասի, գլխի և պարանոցի, կերակրափողի, ստամոքսի, արգանդի վզիկի քաղցկեղ, Կապոշիի սարկոմա,	Ոսկրածուծի ընկճում, հեղուկի ռետենցիա, գերզգայնություններ, ռեակցիաներ, պարեսիտոզ, ցան,

Քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոց	Օգտագործումը	Կողմնակի ազդեցությունները
	շագանակագեղձի և միզապարկի քաղցկեղ	ալեպեցիա, միալգիաներ
Պակլիտաքսել	Ձվարանի, թոքի քաղցկեղ, Կապոշիի սարկոմա, կրծքագեղձի քաղցկեղ, գլխի և պարանոցի, ստամոքսի, հաստ աղիքի, կերակրափողի, միզապարկի, շագանակագեղձի քաղցկեղ, մելանոմա	Ոսկրածուծի ընկճում, պերիֆերիալ նեյրոպաթիա, իլեոս, ալոպեցիա, մուկոզիտ, անաֆիլաքսիա, դիսպնեա, միալգիա
Վինբլաստին	ՅԼ, ՈՅԼ, տրոֆոբլաստիկ ուռուցքներ, ամորձու և կրծքագեղձի քաղցկեղ, Կապոշիի սարկոմա, հիստիոցիտոզ, միզապարկի և երիկամի քաղցկեղ, թոքի քաղցկեղ, ՔՄԼ	Ոսկրածուծի ընկճում, սրտխառնոց և փսխում, ալոպեցիա, ստամոքսիտ, միալգիա
Վինկրիստին	ՍԼԼ, ՅԼ, ՈՅԼ, ռաբդոմիոսարկոմա, Վիլմսի ուռուցք, բազմակի միելոմա, սարկոմաներ, կրծքագեղձի քաղցկեղ	Պերիֆերիալ նեյրոպաթիա, որովայնի ցավ, իլեոս, ոսկրածուծի ընկճում
Կամպոտեցիլի անալոգներ		
Իրինոտեկան	Կոլոռեկտալ քաղցկեղ, թոքի, ձվարանի և արգանդի վզիկի քաղցկեղ	Ոսկրածուծի ընկճում, լուծ, սրտխառնոց և փսխում, անոռեքսիա, քաշի կորուստ
Տոպոտեկան	Ձվարանի քաղցկեղ, թոքի քաղցկեղ, ՄԴՍ, ՔՄՄԼ	Ոսկրածուծի ընկճում, տենդ, սրտխառնոց և փսխում
Էնզիմներ		
Սապրագիլազա	ՍԼԼ, ՔՄԼ, ՍՄԼ	Ալերգիկ ռեակցիաներ, սրտխառնոց և փսխում, անոռեքսիա, լյարդի դիսֆունկցիա, ԿՆՅ դեպրեսիա, կոագուլոպաթիա, հիպերգլիկեմիա

**Հավելված 2 - CALGB 10403(Advani 2014) բուժական սխեմա
նշ հոջկինյան և իմֆոմաների համար**

Ինոուկցիա

Օր 1: Ցիտարաբին IT

Օր 8 և 29: Մետոտրեքսատ IT

Օր 1, 8, 15, և 22: Դաունոռոբիցին IV + Վինկրիստին IV

Օր 4: PEG-ասպարագինազա

Կոնսոլիդացիա

Օր 1, 8, 15, և 22: Մետոտրեքսատ IT

Օր 1 և 29: Ցիկլոֆոսֆամիդ IV

Օր 1-4, 8-11, 29-32, և 36-39: Ցիտարաբին

Օր 1-14 և 29-42: 6-Մերկապտոպրոլին օրալ

Օր 15, 22, 43, և 50: Վինկրիստին IV

Օր 15 և 43: PEG-ասպարագինազա

Միջանկյալ պահպանող բուժում

Օր 1 և 31: Մետոտրեքսատ IT

Օր 1, 11, 21, 31, և 41: Վինկրիստին IV + Մետոտրեքսատ

Օր 2 և 22: PEG-ասպարագինազա

Ուշ ինտենսիֆիկացիա

Օր 1, 29, և 36: Մետոտրեքսատ IT

Օր 1-7 և 15-21: Դեքսամետազոն օրալ

Օր 1, 8, և 15: Դոքսոռոբիցին IV

Օր 4 և 43: PEG-ասպարագինազա

Օր 29: Ցիկլոֆոսֆամիդ IV

Օր 29-32 և 36-39: Ցիտարաբին IV

Օր 29-42: 6-Թիոգոլանին օրալ

Պահպանող բուժում

Օր 15 և 29: Մետոտրեքսատ IT՝ պահպանող բուժման առաջին 4 կուրսերի ընթացքում

Օր 1, 29, և 57: Վինկրիստին IV

Իգալան սեռի հիվանդների համար: **Օր 1-5, 29-33, և 57-61:** Դեքսամետազոն օրալ՝ միջանկյալ պահպանող բուժումից 2 տարի

Արական սեռի հիվանդների համար: **Օր 1-84:** 6-Մերկապտոպրոլին օրալ՝ միջանկյալ պահպանող բուժումից 3 տարի

Օր 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, և 78: Մետոտրեքսատ; պետք է տալ պահպանող բուժման առաջին 4 կուրսերի 29-րդ օրը, երբ IT մետոտրեքսատ է տրվում

Չափելի ված 3 - ABVD(Canellos et al. 1992; Engert et al. 2003; Santoro, Bonfante, and Bonadonna 1982) **բուժական սխեմաՅոջկիևի**
լիմֆոմայի համար

Ադրիամիցին /Դոքսոռուբիցին/	IV	Օր 1 և 15
Բլեոմիցին	IV	Օր 1 և 15
Վինբլաստին	IV	Օր 1 և 15
Դակարբազին	IV	Օր 1 և 15

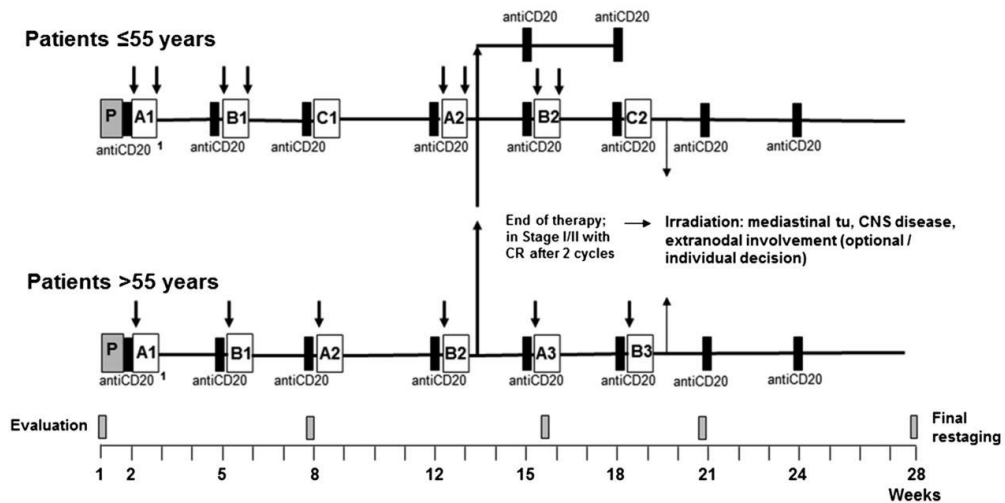
Չափելի ված 4 - DAC (TAC)(Anampa, Makower, and Sparano 2015) **բուժական սխեմակրծքագեղձի քաղցկեղի համար**

Դոցետաքսել	IV	Օր 1
Դոքսոռուբիցին	IV	Օր 1
Ցիկլոֆոսֆամիդ	IV	Օր 1

Յալէլ վաճ 5 - GMALL B-ALL/NHL 2002(Hoelzer et al. 2014; Pohlen et al. 2011) բուժական սխեմասուր Լ իմֆոբլ աստայ ին Լ Եյ կեմիայ ի և ոչ հոջ կիւնյ ան Լ իմֆոմաների համար

Therapy Plan for patients aged 15-55y (GMALL-B-ALL/NHL 2002)

Overview



Pre-phase: Therapy cycles A1 – B1 – C1– A2 – B2 – C2

Pre-phase			Cycle B1, Day 28; repeated B2, Day 98		
Cyclophosphamide	200 mg/m ² iv (1 h)	Day 1-5	Rituximab	375 mg/m ² iv	Day 28
Prednisone	60 mg/m ² p.o. (in 3 doses)	Day 1-5	Dexamethasone	10 mg/m ² p.o. (in 3 doses)	Day 29 -33
		Day 6, break	Vincristine	2 mg iv	Day 29
			Cyclophosphamide	200 mg/m ² iv (1 h)	Day 29 -33
Cycle A1, Day 7; repeated A2, Day 77			HD-Methotrexate	1500 mg/m ² c.i. (24 h)	Day 29
Rituximab	375 mg/m ² iv	Day 7	Patients > 55 years 500 mg/m ²		
Dexamethasone	10 mg/m ² p.o. (in 3 doses)	Day 8-12	Adriamycin	25 mg/m ² iv (15 min.)	Day 32 -33
Vincristine	2 mg iv	Day 8	i.th. triple prophylaxis**		
Ifosfamide	800 mg/m ² iv (1 h)	Day 8 -12	Cytarabine	40 mg i.th.	Day 29, (33)
HD-Methotrexate*	1500 mg/m ² c.i. (24 h)	Day 8	Methotrexate	15 mg i.th.	Day 29, (33)
VM26	100 mg/m ² iv (1 h)	Day 11 -12	Dexamethasone	4 mg i.th.	Day 29, (33)
Cytarabine	2x 150 mg/m ² iv (1 h), every 12 h	Day 11 -12	G-CSF	5 µg/kg s.c.	from Day 35
i.th. triple prophylaxis**			Cycle C1, Day 49; repeated C2 Day 119		
Cytarabine	40 mg i.th.	Day 8, (12)	Rituximab	375 mg/m ² iv	Day 49
Methotrexate	15 mg i.th.	Day 8, (12)	Dexamethasone	10 mg/m ² p.o. (in 3 doses)	Day 50 -54
Dexamethasone	4 mg i.th.	Day 8, (12)	Vindesine	3 mg/m ² iv (Bolus) (max. 5 mg)	Day 50
G-CSF	5 µg/kg s.c.	from Day 14	HD-Methotrexate*	1500 mg/m ² c.i. (24 h)	Day 50
* HD-MTX: 1500 mg/m ² 1/10 iv in 30 min., 9/10 c.i. in 23 ½ hours, Leukovorin-Rescue, start at 42 h and adapted to the MTX concentrations in plasma.			VP 16 (Etoposide)	250 mg/m ² c.i. (1 h)	Day 53, 54
			HD-Cytarabine	2 x 2 g/m ² c.i. (3 h) every 12 h	Day 54
			G-CSF	5 µg/kg s.c.	from Day 56

Չափերը ված 6 - 7+3(Freireich, Wiernik, and Steensma 2014; Kadia et al. 2015; Vogler et al. 1992; Wiernik et al. 1992) բուժական սխեմասուր միելոիդ Լ էյ կեմիայի համար

Ցիտարաբին	IV	Օր 1-7
+		
Դաունոնոնոլբիցին <i>Կամ</i>	IV	Օր 1-3
Իդարունոլբիցին <i>Կամ</i>	IV	Օր 1-3
Միտոքսանտրոն	IV	Օր 1-3

Չափերը ված 7 - BEP(Hinton et al. 2003; Nichols et al. 1998; Williams et al. 1987) բուժական սխեմահերմիոգեն ուռուցքների համար

Ցիտալաարին	IV	Օր 1-5
Բլեոմիցին	IV	Օր 2,9 և 16
Էտոպոզիդ	IV	Օր 1-5

Չափերը ված 8 - Paclitaxel+Carboplatin(Bolis et al. 2004; International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. 2002; Parmar et al. 2003) բուժական սխեմաձվարանի քաղցկեղի համար

Կարբոպլաարին	IV	Օր 1
Պակլիտաքսել	IV	Օր 1

Չափերը ված 9 - B-NHL-BFM 95(Woessmann et al. 2005) բուժական սխեմա ոչ հոջկինսյան Լ իմֆոմաների համար

Risk Group	Definition	Therapy Courses
R1	Stage I+II, completely resected	A B
R2	Stage I+II, not resected Stage III and LDH < 500 U/L	V A B A B
R3	Stage III and LDH \geq 500-<1000 U/L Stage IV+B-AL and LDH <1000 U/L and CNS-neg.	V AA BB CC AA BB
R4	Stage III+IV+B-AL and LDH \geq 1000 U/L or/and CNS-pos.	V AA BB CC AA BB CC

ՊրեֆազաՎ

Դեքսամեթազոն օրալ /IV – Օր 1-5
Ցիկլոֆոսֆամիդ IV – Օր 1,2
Մետոտրեքսատ, Ցիտարաբին, Պրեդնիզոն IT – Օր 1

Կոուրս A

Դեքսամեթազոն օրալ /IV – Օր 1-5
Վինկրիստին IV - Օր 1
Իֆոսֆամիդ IV - Օր 1-5
Ցիտարաբին IV - Օր 4,5
Էտոպոզիդ IV - Օր 4,5
Մետոտրեքսատ IV - Օր 1
Մետոտրեքսատ, Ցիտարաբին, Պրեդնիզոն IT – Օր 1

Կոուրս B

Դեքսամեթազոն օրալ /IV – Օր 1-5
Վինկրիստին IV - Օր 1
Ցիկլոֆոսֆամիդ IV - Օր 1-5
Դոքսոռոբին IV - Օր 4,5
Մետոտրեքսատ IV - Օր 1
Մետոտրեքսատ, Ցիտարաբին, Պրեդնիզոն IT – Օր 1

Կոուրսեր AA և BB

Մետոտրեքսատ IV - Օր 1
Մետոտրեքսատ, Ցիտարաբին, Պրեդնիզոն IT – Օր 1, 5

Կոուրս CC

Դեքսամեթազոն օրալ /IV – Օր 1-5
Վինդեզին IV - Օր 1
Ցիտարաբին IV - Օր 1,2
Էտոպոզիդ IV - Օր 3,4,5
Մետոտրեքսատ, Ցիտարաբին, Պրեդնիզոն IT – Օր 1, 5

Չալէլ ված 10 - OPPA(Eichenauer and Engert 2011; Mauz-Körholz et al. 2010)

բուժական սխեմաՅոջկիևի և իմֆոմայի բուժման համար

Վինկրիստին	IV	Օր 1,8 և 15
Պրոկարբազին	օրալ	Օր 1-15
Պրեդնիզոն	օրալ	Օր 1-15
Դոքսոռոբին	IV	Օր 1 և 15

Չափելի ված 11 - OEPA(Eichenauer and Engert 2011; Mauz-Körholz et al. 2010)

բուժական սխեմաՅոջկինի և իմֆոմայի բուժման համար

Վինկրիստին	IV	Օր 1,8 և 15
Էտոպոզիդ	IV	Օր 2 և 6
Պրեդնիզոլոն	օրալ	Օր 1-15
Դոքսոռոբիցին	IV	Օր 1 և 15

Չափելի ված 12 - VeiP(Loehrer et al. 1998) բուժական սխեմա

հերմինոգեն ուռուցքների բուժման համար

Վինբլաստին	IV	Օր 1 և 2
Իֆոսֆամիդ	IV	Օր 1-5
Ցիսպլատին	IV	Օր 1-5

Չափելի ված 13

COPP(Sieber et al. 2004) բուժական սխեմաՅոջկինի և իմֆոմայի

բուժման համար

Ցիկլոֆոսֆամիդ	IV	Օր 1 և 8
Վինկրիստին	IV	Օր 1 և 8
Պրոկարբազին	IV	Օր 1-10
Պրեդնիզոլոն	օրալ	Օր 1-14

Չափելի ված 14 - CHOP և R-CHOP(Coiffier et al. 2010) բուժական

սխեմաներ ոչ հոջկինյան և իմֆոմաների բուժման համար

Ցիկլոֆոսֆամիդ	IV	Օր 1
Դոքսոռոբիցին	IV	Օր 1
Վինկրիստին	IV	Օր 1
Պրեդնիզոլոն	օրալ	Օր 1-5
Ռիտուքսիմաբ	IV	Օր 1

Չափելի ված 15 - BEACOPP(von Tresckow et al. 2012) բուժական սխեմա

Յոջկինի և իմֆոմայի բուժման համար

Բլեոմիցին	IV	Օր 8
Էտոպոզիդ	IV	Օր 1-3
Դոքսոռոբիցին	IV	Օր 1
Ցիկլոֆոսֆամիդ	IV	Օր 1
Վինկրիստին	IV	Օր 1
Պրոկարբազին	IV	Օր 1-7
Պրեդնիզոլոն	IV	Օր 1-14

Չափելի ված 16 - VAC(Pappo et al. 2001) բուժական սխեմա

նաբդոմիոսարկոմայի բուժման համար

Վինկրիստին	IV	Օր 1,8,15
Դակտինոմիցին	IV	Օր 1
Ցիկլոֆոսֆամիդ	IV	Օր 1

Չափելի ված 17 - AIEOP BFM ALL 2000(Flohr et al. 2008) բուժական սխեմա

մանկական սուր լիմֆոբլաստային և էյկեմիայի բուժման

համար

Պրեդնիզոլոնի արեֆազայի թերապիա

Պրեդնիզոլոն օրալ – Օր 1-7

Մետոտրեքսատ IT – Օր 1

Ինդուկցիայի համար ինտենսիվ արոտոկոլ I

Ճյուղ A – պրեդնիզոլոն օր 8-28

Ճյուղ B – դեքսամեթազոն օր 8-28

Երկու դեպքում էլ հիվանդները ստանում են վինկրիստին և դաունոմոբիցին շաբաթը 1 անգամ՝ 2-5 շաբաթների ընթացքում, ասպարագինազա՝ 12-23 օրերը, ցիկլոֆոսֆամիդ՝ 36-64 օրերը, ցիտարաբին՝ 6-9 շաբաթերը, 6-մերկապտոպոլրին՝ 36-63 օրերը, և Մետոտրեքսատ IT՝ 1,12, 33, 45 և 59 օրերը:

Պրոտոկոլ M

6-Մերկապտոպոլրին 1-56 օրերը և մետոտրեքսատ 8,22, 36 և 50 օրերը:

Ռեինտենսիֆիկացիա

Ճյուղ I /ստանդարտ մեծ ինդուկցիոն թերապիա, պրոտոկոլ II, ստանդարտ միջանկյալ միսկի հիվանդները ստանում են դեքսամեթազոն 1-22 օրերը, վինկրիստին և դոքսոմոբիցին՝ 2-5 շաբաթերին, ասպարագինազա՝ 8,11, 15 և 18 օրերին, ցիկլոֆոսֆամիդ՝ 36-րդ օրը, ցիտարաբին և թիոգուանին՝ 36-49 օրերին, և մետոտրեքսատ IT՝ 38 և 45 օրերին: Այնուհետև շարունակվում է պահպանող բուժումը:

Ճյուղ II /պակասեցված-ինտենսիվ թյամբ մեծ ինդուկցիոն թերապիա, պրոտոկոլ III, ստանդարտ միսկի հիվանդները ստանում են դեքսամեթազոն 1-15 օրերը, վինկրիստին և դոքսոմոբիցին 1 և 8 օրերը, ասպարագինազա՝ 1,4,8 և 11 օրերը, ցիկլոֆոսֆամիդ՝ 15-րդ օրը, ցիտարաբին և թիոգուանին՝ 15-28 օրերը, և մետոտրեքսատ IT՝ 17 և 24 օրերը: Այնուհետև շարունակվում է պահպանող բուժումը:

Ճյուղ III /պակասեցված-ինտենսիվ թյամբ մեծ ինդուկցիոն թերապիա/երկրորդ ու շաբաթ մեծ ինդուկցիա [կրկնակի մեծ ինտենսիֆիկացիոն թերապիա]: Միջանկյալ միսկի հիվանդները ստանում են պակասեցված-ինտենսիվ թյամբ մեծ ինտենսիֆիկացիոն թերապիա ինչպես Ճյուղ II-ում: 10 շաբաթ միջանկյալ պահպանող փուլից հետո, բուժումը մեկ անգամ ևս կրկնվում է՝ կրկնակի

ռեխնտենսսիֆիկացիոն թերապիա: Այնուհետև շարունակվում է պահպանող բուժումը:

Ճյուղ IV /ստանդարտ ռեխնտենսսիֆիկացիոն թերապիա/: Բարձր ռիսկի խմբի հիվանդները ստանում են երկու հաջորդականությամբ ստորև նշված բարձր ռիսկի թերապիայի մասերը /օրինակ՝ 1,2,3,1,2,3/, հետևելով ռեխնտենսսիֆիկացիոն թերապիային ինչպես ճյուղ I-ում է: Այնուհետև շարունակվում է պահպանող բուժումը:

HR-1: Հիվանդները ստանում են դեքսամեթազոն 1-5 օրերին, վինկրիստին 1 և 6 օրերին, ցիտարաբին՝ 2 անգամ 5-րդ օրը, մետոտրեքսատև ցիկլոֆոսֆամիդ 12-ժամը մեկ՝ 2-4-րդ օրերը /5 դեղաչափ/, ասպարագինազա՝ 6 և 11 օրերին, և մետոտրեքսատ/ցիտարաբին/պրեդնիզոլոն IT՝ 1-ին օրը:

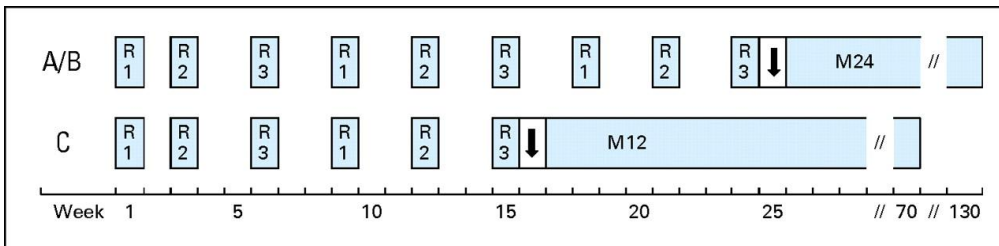
HR-2: Հիվանդները ստանում են դեքսամեթազոն 1-5 օրերին, վինդեզին 1 և 6 օրերին, դաունոռոբիցին՝ 5-րդ օրը, մետոտրեքսատև իֆոսֆամիդ՝ 12 ժամը մեկ՝ 2-4 օրերին /5 դեղաչափ/, ասպարագինազա՝ 6 և 11 օրերին, և մետոտրեքսատ/ցիտարաբին/պրեդնիզոլոն IT՝ 1-ին օրը:

HR-3: Հիվանդները ստանում են դեքսամեթազոն 1-5 օրերին, ցիտարաբին՝ 12 ժամը մեկ 1-2 օրերին /4 դեղաչափ/, Էտոպոզիդ օրը 5 անգամ՝ 3-5 օրերին, ասպարագինազա՝ 6 և 11 օրերին, և մետոտրեքսատ/ցիտարաբին/պրեդնիզոլոն IT՝ 1-ին օրը:

Ճյուղ V /երկարացված ռեխնտենսսիֆիկացիոն թերապիա/: Բարձր ռիսկի հիվանդները ստանում են բարձր խմբի HR-3, 2 և 1 մասերը, ինչպես ճյուղ IV-ում՝ հետևելով ռեխնտենսսիֆիկացիոն թերապիային և ինչպես ճյուղ II-ում՝ կրկնելով թերապևտիկ մասը երկու անգամ՝ 4-շաբաթյամիջանկյալ պահպանող թերապիայով նրանց մեջտեղում: Այնուհետև շարունակվում է պահպանող բուժումը:

Միջանկյալ պահպանող բուժում/պահպանող բուժում: Հիվանդները ստանում են շաբաթը մեկ անգամ մետոտրեքսատև օրը մեկ անգամ մերկապտոպրին՝ մինչև 104-րդ շաբաթը:

Չավել ված 18 – ALL REZ BFM 90(Tallen et al. 2010) բուժական սխեմա մանկական սուր լիմֆոբլաստային և էյկեմիայի բուժման համար



R1

- Դեքսամեթազոն օրալ – Օր 1-5
- 6-Մերկապտոպոլրիլ օրալ – Օր 1-5
- Վինկրիստին IV – Օր 1, 6
- Մետոտրեքսատ IV – Օր 1
- Ցիտարաբին IV – Օր 5
- L – Ասպարագինազա IM – Օր 6
- Մետոտրեքսատ, Ցիտարաբին, Պրեդնիզոն և IT – Օր 1

R2

- Դեքսամեթազոն օրալ – Օր 1-5
- Թիոգուանին օրալ – Օր 1-5
- Վինդեզին IV
- Մետոտրեքսատ IV – Օր 1
- Դաունոռոբիցին IV – Օր 5
- Իֆոսֆամիդ IV – Օր 1-5
- L – Ասպարագինազա IM – Օր 6
- Մետոտրեքսատ, Ցիտարաբին, Պրեդնիզոն և IT – Օր 1

R3

- Դեքսամեթազոն օրալ – Օր 1-5
- Ցիտարաբին IV – Օր 1,2
- Էտոպոզիդ IV – Օր 3-5
- L – Ասպարագինազա IM – Օր 6
- Մետոտրեքսատ, Ցիտարաբին, Պրեդնիզոն և IT – Օր 5

Չափելի ված 19 – 5+2(Savoie et al. 2006) բուժական սխեմասուղր միելոնիդը կեմիայի բուժման համար

Ցիտարաբին	IV	Օր 1-5
Դաունոռոնբիցին	IV	Օր 1-2

Չափելի ված 20 – VDC/IE(Womer et al. 2012) բուժական սխեմաՅուլիսի սարկոմայի բուժման համար

Վինկրիստին	IV	Օր 1
Դոքսոռոնբիցին	IV	Օր 1-2
Ցիկլոֆոսֆամիդ	IV	Օր 1
Իֆոսֆամիդ	IV	Օր 1-5
Էտոպոզին	IV	Օր 1-5

Չափելի ված 21 – AP(Souhami et al. 1997) բուժական սխեմա օստեոսարկոմայի բուժման համար

Դոքսոռոնբիցին	IV	Օր 1-3
Ցիսպլատին	IV	Օր 1

Չափելի ված 22 – IC(Meyer et al. 2001) բուժական սխեմա օստեոսարկոմայի բուժման համար

Իֆոսֆամիդ	IV	Օր 1-3
Կարբոպլատին	IV	Օր 1

Չափելի ված 23 – PCV(Shaw et al. 2012) բուժական սխեմա մեդուլոնոբլաստոմայի բուժման համար

Լոմոնտին	օրալ	Օր 1
Պրոկարբազին	օրալ	Օր 8-21
Վինկրիստին	IV	Օր 8, 29

Յալել վաճ 24 – CHOEP(Pfreundschuh et al. 2008) բուժական սխեմա ոչ հոջկինսյ ան լ իմֆոմարբու ժման համար

Ցիկլոֆոսֆամիդ	IV	Օր 1
Դոքսոռոբին	IV	Օր 1
Էտոպոզիդ	IV	Օր 1-3
Վինկրիստին	IV	Օր 1
Պրեդնիզոն	IV	Օր 1-5

Յալել վաճ 25 – EC(Piccart et al. 2001) բուժական սխեմա կրծքագեղձի քաղցկեղի բուժման համար

Էպիռոբին	IV	Օր 1
Ցիկլոֆոսֆամիդ	IV	Օր 1

Յալել վաճ 26 – NB2004-HR(Schmidt1 et al. 2006) բուժական սխեմա նեյրոբլաստոմայի բուժման համար

HIGH RISK GROUP (HRG)

stage 4, ≥1-21 years,

Any stage, age 0-21 years, presence of MYCN amplification

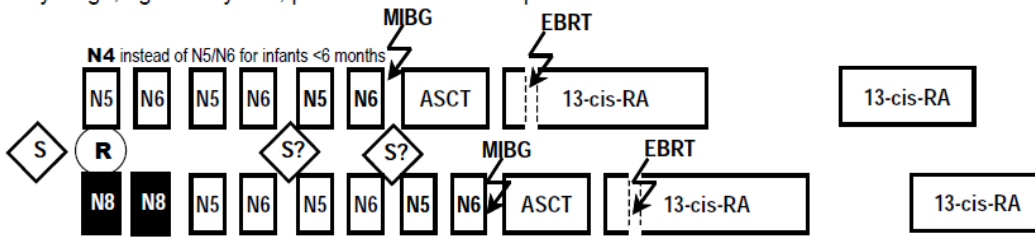


Figure 20: Overview over NB2004 high risk group treatment (S=surgery, R=randomization, N4/5/6/8=chemotherapy cycles, MIBG=MIBG treatment, EBRT=external beam radiation therapy, 13-cis-RA=13-cis-retinoic acid)

N5

Ցիտաբլաստին	IV	Օր 1-4
Էտոպոզիդ	IV	Օր 1-4
Վինկրիստին	IV	Օր 1

N6

Վինկրիստին	IV	Օր 1, 8
Դակարբազին	IV	Օր 1-5
Իֆոսֆամիդ	IV	Օր 1-5
Դոքսոռոբին	IV	Օր 6, 7

N8

Տոպոտեկան	IV	Օր 1-7
Ցիկլոֆոսֆամիդ	IV	Օր 1-7
Էտոպոզիդ	IV	Օր 8-10