

Приложение
к приказу № 180
от «23» июня 2025 года
Министерства здравоохранения
Республики Узбекистан

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ,
ГЕМАТОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
ПРОТОКОЛЫ ПО НОЗОЛОГИИ:
«ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ У ДЕТЕЙ»**

ТАШКЕНТ – 2025



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ИИМЦДОГи МЗ РУз

Д.Ш. Полатова

2025 год

НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
ПРОТОКОЛЫ ПО НОЗОЛОГИИ:
«ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ У ДЕТЕЙ»

ТАШКЕНТ – 2025

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ПО НОЗОЛОГИИ:
«ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ У ДЕТЕЙ»

ТАШКЕНТ – 2025

1. Вводная часть

Острые лимфобластные лейкозы – это гетерогенная группа клональных заболеваний системы крови, возникающих вследствие мутации в Т- или В-клетках предшественниках.

Настоящие национальные клинические протоколы МКБ-11 2A70, 2A71, 2A7Z Новообразования из лимфоидных предшественников (острый лимфобластный лейкоз) разработаны для больных с диагнозом острый лимфобластный лейкоз, предназначена для использования в ЛПУ (гематологических стационарах различного уровня).

- Международная классификация болезней – МКБ-10/11 код (ы):

МКБ-10		МКБ-11	
Код	Название	Код	Название
C91.0	Острый лимфобластный лейкоз	2A70	Новообразования из В-лимфоидных предшественников
C91.5	Т-клеточный лейкоз взрослых	2A71	Новообразование из предшественников Т-лимфоидных клеток
C91.7	Другой уточненный лимфоидный лейкоз	2A7Z	Новообразования из лимфоидных предшественников неуточненные
C91.8	Зрелый В-клеточный лейкоз типа Беркитта		
C91.9	Лимфоидный лейкоз неуточненный		
C83.5	Лимфобластная (диффузная) лимфома		
https://mkb-10.com/index.php?pid=1504		https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#971902553	

- **Дата разработки/пересмотра протокола:** 2025 год, дата пересмотра по мере появления новых ключевых доказательств. Все поправки к представленным рекомендациям будут опубликованы в соответствующих документах.

Ответственное учреждение по разработке данного клинического протокола и стандарта: НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ, ГЕМАТОЛОГИИ, ИММУНОЛОГИИ

- Дата проработки протокола: 2025 год

- Список основных авторов, дополнительного коллектива авторов (Ф.И.О., Место работы, звание/должность);

Полатова Ж.Ш. - д.м.н., профессор, директор Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)

Исхаков Э.Д. – д.м.н., заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии «Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников при» МЗ РУз

Иноятов Х.П. – к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии «Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников при» МЗ РУз

Махамадалиева Г.З. - к.м.н., главный гематолог Республики Узбекистан заведующий отделением трансплантации, Республиканский научно-практический медицинский центр гематологии (РНПМЦГ) МЗ РУз; Узбекистан, г. Ташкент

Бергер И.В. - к.м.н., заместитель главного врача, Республиканский научно-практический медицинский центр гематологии (РНПМЦГ) МЗ РУз; Узбекистан, г. Ташкент

Ибрагимова С. З. - д.м.н., заведующая 1-й онкогематологией Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)

Еримбетова И. О. - заведующая 3-й онкогематологией Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)

Арипова Н.В. - заведующая 2-й онкогематологией Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)

Бабаханова Н.Н. – к.м.н., врач-гематолог 1-й онкогематологии Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)

Ризаева Ф.А. – к.м.н., врач-гематолог 1-й онкогематологии Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)

Нигматов Х.К. – врач-гематолог 3-й онкогематологии Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)

Абдуллаев М.М. - врач-гематолог 2-й онкогематологии Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)

Якубова А.К. – заведующая дневным отделением Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)

Абдурахманова Н.Н. – врач-трансфузиолог Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)

Маматкулова Д.Ф. – к.м.н., врач-гематолог консультативной поликлиники Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)

Киличева Г.Х. – к.м.н., врач физиотерапевт при РСНПМЦ Гематологии

Садиев З.Р. – детский гематолог, главный специалист Самаркандской области, заведующий отделением онкогематологии Детского Многопрофильного Медицинского Центра МЗ РУз

Рахматова Н.Н. - детский гематолог, главный специалист Бухарской области, заведующий отделением онкогематологии Детского Многопрофильного Медицинского Центра МЗ РУз

Игамбердиева М. З. - детский гематолог, главный специалист Андижанской области, заведующий отделением онкогематологии Детского Многопрофильного Медицинского Центра МЗ РУз; Узбекистан;

- Рецензенты:

1. **Махмудова А.Д.** - д.м.н., заместитель директора по научной работе Республиканский научно-практический медицинский центр гематологии (РНПМЦГ) МЗ РУз; Узбекистан, г. Ташкент
2. **Киселёв А.И.** - д.м.н., заведующий лабораторией клинических исследований научного отдела РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь

- Дата 30.05.2025г протокол обсуждения Ученого Совета № 5.

- Пользователи протокола: гематологи, терапевты, педиатры, врачи общей практики, врачи скорой помощи, хирурги, стоматологи, урологи, нейрохирурги, травматологи-ортопеды, сосудистые хирурги, трансфузиологи, медицинские сестры и специалисты по профилю жалоб и симптомов.

При наличии клинических признаков у пациента врач любой смежной специальности обязан направить больного к гематологу. При любом длительном кровотечении, независимо от его локализации (из пуповины и при кефалогематомах у новорожденных, при удалении зубов и оперативных вмешательствах у взрослых и пр.), болях в ногах, повышение температуры тела более 10 дней, выраженной слабости, увеличении печени. Селезенки, периферических лимфоузлов должно возникать подозрение на острый лейкоз и необходимо проводить ее диагностику путем проверки гемограммы, миелограммы и др. показателей при необходимости установления диагноза.

- Категория пациентов: пациенты с острым лимфобластным лейкозом, дети до 18 лет.

- Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины.

ШКАЛА ОЦЕНКИ КЛАССОВ РЕКОМЕНДАЦИЙ

КЛАСС	ОПРЕДЕЛЕНИЕ	ПРОВЕДЕНИЕ
I	Конкретные методы лечения / тестирования / лечения / лечения доказаны или общеприняты, а потенциальные выгоды ясны и значительно выше потенциального риска.	Рекомендуется
II	Интенсивность данных и / или мышления различия или операция эффективности / рискованному балансу / балансу риска, которые противоречат преимуществам конкретного лечения / тестирования / лечения / вмешательства.	Согласно цели

Па	Большинство данных / мнения показывают преимущества / эффективность.	
Пб	Данные / Не очень убеждены в преимуществах / эффективности данных / мнений.	С крайней осторожностью

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

Уровни достоверности доказательств	
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Шкала оценки уровней достоверности доказательств для профилактических,
лечебных, реабилитационных вмешательств**

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

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций

Уровни убедительности рекомендаций	
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующи исходам не являются согласованными)
---	--

Оглавление

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ У ДЕТЕЙ».....	5
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ «ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ У ДЕТЕЙ».....	44
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ «ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ У ДЕТЕЙ».....	58
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО НОЗОЛОГИИ «ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ У ДЕТЕЙ».....	66

- Сокращения, используемые в протоколе:

BiTE AT	биспецифичное антитело
BFM – Berlin-Frankfurt-Munster;	Немецкая исследовательская группа по изучению острого лимфобластного лейкоза
CD	кластер дифференцировки
EGIL	European Group of Immunological Markers for Leukemias; Европейская группа по иммунологической характеристике лейкозов
FISH	Флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i>
MB	Москва–Берлин; Российская исследовательская группа по лечению острого лимфобластного лейкоза у детей
TCR – T cell receptor	T-клеточный рецептор
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
В-ОЛЛ	острый лимфобластный лейкоз из В-клеток-предшественников
Г-КСФ	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
НХЛ	Неходжкинские лимфомы
д.м.н.	доктор медицинских наук
ИТК	ингибиторы тирозинкиназ
КИ	клинические исследования
КМ	костный мозг
КТ	компьютерная томография
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
МКБ 10	международная классификация болезней 10-го пересмотра
МОБ	минимальная остаточная болезнь

МРТ	магнитно-резонансная томография
ОАК	общий (клинический) анализ крови
ОЛЛ	острый лимфобластный лейкоз
ОТ-ПЦР	обратно-транскриптазная полимеразная цепная реакция (ПЦР)
ПР	полная ремиссия
ПХТ	полихимиотерапия
ПЦР-РВ	ПЦР в режиме реального времени
СОЛ	синдром острого лизиса опухоли
ТГСК	трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФАБ	Франко-Америко-Британская кооперативная группа
ХТ	химиотерапия
ЦНС	центральная нервная система
ЧМН	черепно-мозговые нервы
ЭКГ	электрокардиография
Эхо-КГ	эхокардиография

I. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1. Введение: Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – это злокачественное заболевание системы кроветворения, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией опухолевого клона из клеток – кроветворных предшественников линий лимфоидной дифференцировки, составляющего не менее 25% от других ядерных клеточных элементов костного мозга, с возможным вовлечением в процесс различных органов и систем (лимфоидная ткань любой локализации), и в своем естественном течении неизбежно приводящее к фатальному исходу. По современным представлениям в основе патогенеза ОЛЛ лежит мутация стволовой кроветворной клетки, которая приводит к потере способности к нормальной клеточной дифференцировке и нарушениям в процессах пролиферации и апоптоза.

Ключевыми аспектами улучшения состояния здоровья и повышения качества жизни являются:

- Проведение программной полихимиотерапии;
- Долгосрочная поддерживающая химиотерапия;
- Проведение сопроводительной терапии;
- Лечение осложнений после терапии, включая:
 - последствия нейропатии, снижение памяти;
 - Вирусную(ые) инфекцию(и), передаваемую(ые) через производные крови и требующую(ие) длительного лечения.

Эти цели терапии лучше всего достигаются бригадой специалистов здравоохранения, которые обеспечивают комплексное медицинское обслуживание.

2. Определение: Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – это злокачественное заболевание системы кроветворения, состоящее в появлении опухолевого клона из клеток – кроветворных предшественников линий лимфоидной дифференцировки [1].

Ph-позитивный ОЛЛ (Ph⁺-ОЛЛ) – ОЛЛ с наличием транслокации (9;22)(q34;q11) – и образованием химерного гена *BCR-ABL1*.

***BCR-ABL1*-подобный ОЛЛ** – подгруппа ОЛЛ, не имеющая транслокации (9;22)(q34;q11), но с профилем экспрессии генов, схожим с *BCR-ABL1*-позитивным ОЛЛ свидетельствующем об активации *ABL1* и *JAK2* тирозинкиназных сигнальных путей). Отмечаются реарранжировки *CRLF2*, *ABL1*, *JAK2*, *IKZF1*, *EPOR*, *PDGFRB* и др.

ETP-ОЛЛ – ОЛЛ из ранних Т-клеток-предшественников (early T-cell precursor ALL), имеющий характерный иммунофенотип (CD3 внутриклеточно, низкая (менее 75%) экспрессия CD5, отсутствие экспрессии CD1a и CD8, экспрессия хотя бы одного из миелоидных антигенов или антигенов клеток -предшественников (CD13, CD33, CD11b, CD117, CD65, CD34, HLA-DR).

Полная ремиссия – отсутствие клинических проявлений заболевания при наличии 5% бластных клеток в костном мозге при нормальном соотношении других ростков кроветворения и отсутствии экстрамедуллярных проявлений.

Молекулярная ремиссия – это полная клиничко -гематологическая ремиссия при отсутствии в костном мозге исходно определявшихся молекулярных маркеров острого лейкоза.

Рецидив – это появление морфологически выявляемых бластных клеток с лейкоз ассоциированным иммунофенотипом после периода, в течение которого идентифицировать опухолевые клетки цитологическими методами не представлялось возможным. *Костномозговой рецидив* – обнаружение в костном мозге 25% и более опухолевых лимфобластов, без одновременного поражения ЦНС и/или другого экстрамедуллярного поражения после констатации ремиссии. *ЦНС-рецидив (нейрорецидив)* – появление лимфобластов в ликворе при цитологическом исследовании, а также неврологическая симптоматика, не связанная с другими заболеваниями и повреждениями. При внутричерепном образовании на КТ/МРТ и при отсутствии бластных клеток в ликворе, крови и костном мозге, для диагностирования изолированного рецидива ЦНС необходимо получить гистологическое подтверждение или провести одно фотонную эмиссионную КТ головного мозга. В костном мозге число опухолевых бластных клеток должно составлять менее 5%. *Тестикулярный рецидив* – изолированный рецидив яичка диагностируется при появлении одно - или двустороннего безболезненного яичка и значительного увеличения его плотности при пальпации при наличии в костном мозге ≤5% опухолевых лимфобластов и отсутствии поражения ЦНС и требует гистологического подтверждения.

Комбинированные рецидивы: сочетание двух и более поражений различной локализации. При комбинированных рецидивах костный мозг считается пораженным при наличии 5% и более опухолевых лимфобластов.

Поздний рецидив – рецидив, возникший через полгода и более после окончания поддерживающей терапии.

Ранний рецидив – рецидив, зарегистрированный ранее, чем через полгода от момента окончания поддерживающей терапии, но позднее 18 мес яцев от начала терапии.

Очень ранний (сверхранний) рецидив – рецидив, развившийся в срок до 18 мес яцев от начала терапии.

Молекулярный рецидив – это появление исходно определявшихся молекулярных маркеров острых лейкозов в двух повторных анализах (проведенных с коротким интервалом времени) на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии.

Минимальная остаточная болезнь (МОБ; minimal residual disease – MRD) наличие остаточных лейкоэмических клеток у пациента в ремиссии, не выявляемых рутинными морфологическими методами, но определяемых при помощи высокочувствительных лабораторных технологий (ПЦР в реальном времени и/или многоцветной проточной цитометрией).

Бессобытийная выживаемость (event-free survival – EFS) – рассчитывается от даты начала лечения до любого «отрицательного» события или даты последней явки больного. Под «отрицательным» событием понимают рецидив, смерть по любой причине, развитие второй опухоли или рефрактерность (отсутствие полной ремиссии в сроки, определенные протоколом терапии).

Общая выживаемость (overall survival – OS) – рассчитывается от даты начала лечения до смерти пациента по любой причине. Пациентов, судьба которых неизвестна, цензурируют в тот момент, когда было известно, что они живы.

Индукция – это период начального лечения, целью которого является максимально быстрое и существенное сокращение опухолевой массы и достижение полной ремиссии, называется периодом индукции.

Консолидация – второй этап терапии, направленный на закрепление достигнутого противоопухолевого эффекта. Задачей этого периода является по возможности еще большее уменьшение числа остающихся после индукции лейкоэмических клеток.

Поддерживающая терапия – это длительная цитостатическая терапия в небольших дозах, направленная на уничтожение возможного остаточного опухолевого клона.

3. Клиническая классификация:

Классификация острого лимфобластного лейкоза у детей. Особенности кодирования ОЛЛ по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

C91.0 – острый лимфобластный лейкоз.

Морфологическая классификация ОЛЛ (FAB-классификация) [1,2,3]:

L1 – микролимфобластный вариант, характеризующийся маленьким размером лимфобластов; чаще правильной формой ядра (иногда оно может быть расщеплено) с мелкими, плохо визуализируемыми нуклеолами или без них 3 вообще; высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением (не более 20-25% ОЛЛ).

L2 – наиболее вариабелен. Чаще лимфобласты имеют большой диаметр; их ядро неправильной формы (может быть расщеплено); нуклеолы (как правило, более одной) хорошо видны в световом микроскопе; цитоплазма бледной окраски, в умеренном количестве (около 70% случаев среди всех форм ОЛЛ).

L3 – менее 5% случаев ОЛЛ. Лимфобласты крупные, напоминают таковые при лимфоме Беркита; их ядра правильной формы (в виде круга или овала); большая отчетливая нуклеола (одна или более); выражены базофилия и вакуолизация цитоплазмы, достаточной по количеству

Классификация острого лимфобластного лейкоза у детей согласно ВОЗ является общепринятой [2,7–10]:

ОЛЛ из В-клеток предшественников (В-ОЛЛ)

- Без специфических характеристик (NOS – not otherwise specified)

Цитогенетические подгруппы:

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

– *BCR-ABL1*-подобный

– iAMP21

ОЛЛ из Т-клеток предшественников (Т-ОЛЛ)

- «условная/предварительная» подгруппа (provisional entity)
- ОЛЛ из ранних Т-клеток-предшественников (ETP-ALL)

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

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

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

Недифференцируемый ОЛЛ представляет собой гетерогенную группу ОЛЛ. При данном варианте бластные клетки не дают положительных цитохимических

реакций, характерных для лимфоидных или миелоидных антигенов ОЛ. Они не реагируют со специфическими моноклональными антителами, определяющими принадлежность к той или иной линии дифференцировки, могут быть TdT-позитивными и TdT-негативными, не экспрессируют цитоплазматический иммуноглобулин (Ig).

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

Критерии установления диагноза/состояния: диагноз ОЛЛ устанавливают при обнаружении 25% и более бластных клеток в костном мозге (КМ), по морфологическим и цитохимическим признакам соответствующих лимфобластам. На основании определения иммунофенотипа бластных клеток с помощью проточной цитометрии устанавливают линейную принадлежность лимфобластов (Т-ОЛЛ, ВП-ОЛЛ). Определение цитогенетических подгрупп проводят на основании результатов молекулярно-генетического исследования [2,5–7].

- жалобы и анамнез:

Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ при каждом приеме у гематолога /онколога **рекомендуется** сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови для оценки состояния пациента, а также для выявления факторов, которые могут оказать влияние на выбор лечебной тактики [1–4].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Кровотечение со слизистых оболочек (носовые, десневые, желудочно-кишечные и др. кровотечения), геморрагический синдром на коже, бледность. Распространение бластных клеток в лимфатические узлы и паренхиматозные органы приводит к лимфаденопатии, увеличению печени и селезенки, проявляющихся болями в животе, расширению средостения с возможным развитием синдрома сдавления, увеличению яичек у мальчиков. Проявлениями нейролейкемии могут быть симптомы поражения черепно-мозговых нервов, общемозговые, менингеальные симптомы [1–4].

Клиническая симптоматика развёрнутой стадии ОЛЛ складывается из пяти основных синдромов [3]:

- гиперпластического (умеренное и безболезненное увеличение лимфоузлов, печени и селезенки (30-50%). У ¼ больных наблюдается увеличение миндалин, аденоидов, внутрибрюшных лимфоузлов и лимфоузлов средостения с симптомами сдавления. В 5-30% случаев первичного ОЛЛ имеется инициальное увеличение яичек у мальчиков, в частности. Появляются кожные лейкозные инфильтраты (лейкемиды) в виде красновато-синеватых бляшек. Возможно значительное увеличение почек в результате лейкомической инфильтрации, реже инфильтрация миокарда и выпотной перикардит при обструкции путей лимфооттока между эндокардом и эпикардом. Увеличение тимуса или лимфоузлов средостения характерно для Т-клеточного ОЛЛ, возможна лейкомическая инфильтрация лёгочной ткани или кровоизлияния в неё;

- геморрагического (от мелкоточечных и мелкопятнистых одиночных высыпаний на коже и слизистых оболочках до обширных кровоизлияний и профузных кровотечений – носовых, маточных, желудочно-кишечных, почечных и других, вплоть до острых расстройств мозгового кровообращения);

- анемического (слабость, вялость, головные боли, бледность кожных покровов, снижение аппетита);

- интоксикационного;

- инфекционных осложнений (наблюдаются у 80-85% больных ОЛ. Инфекционные осложнения бактериального происхождения составляют (70- 80%) (включая пневмонии, сепсис, гнойные процессы), тяжёлые инфекционные осложнения вирусного (4-12%) и грибкового генеза (18-20%). Лихорадка связана с наличием инфекции, у детей с глубокой нейтропенией).

- Болевой синдром (оссалгии и артралгии, боли в животе). Лейкемическая инфильтрация надкостницы и суставной капсулы, инфаркты костей и опухолевое увеличение объёма костного мозга приводят к появлению болей.

Анамнез:

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

- Клиническое течение болезни, объективные и физикальные обследования пациентов по данной нозологии:

- Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ при первичном или повторном приеме, **рекомендуется** выполнение визуального осмотра терапевтического, пальпации терапевтической и аускультации терапевтической для уточнения распространенности заболевания и оценки состояния пациента, в том числе отдельных органов и систем [1–4].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

- Основные и дополнительные лабораторные исследования:

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

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

Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

общий анализ мочи;

- коагулограмма;
- группа крови и резус фактор;
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевины, АЛат, АСаТ, глюкоза, ЛДГ, Среактивный белок, щелочная фосфатаза);
- ИФА на маркеры вирусных гепатитов;
- ИФА на маркеры ВИЧ;
- ИФА на маркеры вирусов герпес-группы;
- ЭКГ;
- УЗИ органов брюшной полости (печень, селезенка, поджелудочной железа, желчный пузырь, лимфатические узлы, почки), у женщин - малого таза;
- рентгенография органов грудной клетки.

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

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

Верификация диагноза проводится с помощью цитологического и цитохимического исследования мазков костного мозга и периферической крови, многоцветной проточной цитометрии клеток костного мозга, цитогенетического и молекулярно-генетического анализа опухолевых лимфобластов [1–5,7]. Диагностический период не должен занимать более 2 суток (за исключением цитогенетического и молекулярно - биологического исследования).

- Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ при первичном приеме и во время проведения ХТ рекомендуется выполнение общего (клинического) анализа крови развернутого с обязательным дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула) для верификации диагноза, контроля терапии и выработки тактики ведения пациента [1–4].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

- Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ **рекомендуется** получение цитологического препарата КМ путем пункции с последующим цитологическим исследованием мазка КМ (миелограмма) для верификации диагноза [1–4,7].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

Морфологическая классификация ОЛЛ согласно группе ФАБ (Франко-Американо-Британская кооперативная группа) на основании размеров, строения ядра, наличия включений и других признаков подразделяет лимфобласты на группы L1, L2 и L3. В настоящее время острый лейкоз со зрелым В – фенотипом и L3-морфологией бластных клеток относится к группе неходжкинских лимфом и его диагностика и лечение должны проводиться согласно соответствующим клиническим рекомендациями [1–6].

- Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ **рекомендуется** цитохимическое исследование препарата КМ для верификации диагноза [1–4,7].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

Обязательным [2–4].

- Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ **рекомендуется** проведение иммунофенотипирования гемопоэтических клеток-предшественниц

в КМ для верификации диагноза, определения линейной принадлежности бластных клеток, группы прогностического риска и тактики терапии [1–6,10–14].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Мультипараметрическая проточная цитометрия, проводимая с целью точного определения иммунофенотипа лейкомиического клона, занимает центральное место в диагностике ОЛЛ, позволяет провести дифференциальную диагностику с ОМЛ и МРАЛ [9], являясь очень важным и обязательным методом для диагностики различных вариантов ОЛЛ, для стратификации на группы риска и для последующего определения МОБ [1–6].

В настоящее время для иммунологической классификации ОЛЛ используются система Европейской группы по иммунологической характеристике лейкозов (European Group of Immunological Markers for Leukemias, EGIL) [12] с учетом позднее внесенных изменений, а также классификация ВОЗ [10]. Различные иммунофенотипические варианты болезни представлены в таблице 1. Среди как В-, так и Т-линейных ОЛЛ выделяют несколько вариантов, отличающихся степенью «зрелости» опухолевых клеток (ВI-ВIV и ТI-ТIV), а также отдельную группу ОЛЛ из ранних Т-линейных предшественников (ЕТР-ОЛЛ) [10,13,14].

Редкие случаи ВП-ОЛЛ с поверхностной экспрессией тяжелых и/или лёгких цепей иммуноглобулина на поверхности опухолевых клеток не имеют других признаков лимфомы/лейкоза Бёркитта (морфология L3 по классификации ФАБ, перестройки гена МУС, высокая скорость пролиферации). Такие случаи формально относят к ВIV-иммуноварианту, но включают в общепринятое лечение ОЛЛ [11,14]. Панель антигенов для диагностики Т -ОЛЛ должна обязательно включать CD1a и Т-клеточные рецепторы (TCR).

Таблица 1.

Иммунофенотипическая классификация ОЛЛ по EGIL, 1995 [12] с учетом позднее внесенных изменений [11,14]:

В-линейные ОЛЛ	
CD19 ⁺ и/или CD79a ⁺ и/или CD22 ^{cyt} ⁺ и несоответствие критериям Т-ОЛЛ, ОМЛ, МРАЛ [10]	
ВI (Про-В-ОЛЛ)	CD10 ⁻ iIg ⁻ Ig ⁻
ВII («Common»-ОЛЛ)	CD10 ⁺ iIg ⁻ Ig ⁻
ВIII (Пре-В-ОЛЛ)	iIg ⁺ Ig ⁻
ВIV (В-ОЛЛ)	Ig ⁺

Т-линейные ОЛЛ
iCD3 ⁺ и несоответствие критериям МРАЛ [10]

TI (Про-Т-ОЛЛ)	CD2 ⁻ CD5 ⁻ CD1a ⁻ CD3 ⁻ TCR ⁻
ТII (Пре-Т-ОЛЛ)	CD1a ⁻ , CD2 ⁺ и/или CD5 ⁺ и/или CD8 ⁺
ТIII (Кортикальный Т-ОЛЛ)	CD1a ⁺
ТIV (Зрелый Т-ОЛЛ)	CD3 ⁺⁺ , CD1a-TCR ^{+/-}

Примечание: i – внутриклеточная экспрессия маркера

- Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ **рекомендуется** проведение цитогенетического исследования (кариотип) и молекулярно-генетического исследования (FISH-метод) на одну пару хромосом аспирата КМ с целью верификации диагноза, определения группы прогностического риска и тактики терапии [2–5,7,10,15–18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

В настоящее время следующие транслокации однозначно имеют клиническое значение – t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1; t(4;11) (q21;q23) /KMT2A-AFF1 и t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1, высокая гипердиплоидия, гипоплоидный кариотип, внутривитомосомная амплификация хромосомы 21 (iAMP21). Однако в последнем пересмотре классификации ВОЗ выделяется 9 цитогенетических подгрупп при ВП - ОЛЛ (см. «1.5. Классификация»), имеющих определенное прогностическое значение [10].

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

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

- Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ в диагностический период и в процессе терапии рекомендуется проведение спинномозговой пункции с обязательным последующим исследованием уровня белка в спинномозговой жидкости, исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости, микроскопическим исследованием спинномозговой жидкости, подсчетом клеток в счетной камере (определение цитоза) и цитологическим исследованием клеток спинномозговой жидкости для подтверждения/исключения поражения ЦНС, определения группы прогностического риска и выбора тактики терапии [1–6,16,17,19].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

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

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

Проведение лечебных люмбальных пункций с интратекальным введением химиопрепаратов является обязательным компонентом в лечении ОЛЛ. Ликвор обязательно исследуется каждый раз при проведении люмбальной пункции [1-6,16,20].

- Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ при первичном приеме и во время проведения ХТ, **рекомендуется** выполнение анализа крови биохимического общетерапевтического (мочевина, креатинин, общий белок, би лирубин, глюкоза, ЛДГ, амилаза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), натрий, калий, кальций) для уточнения распространенности заболевания и оценки состояния пациента, в том числе отдельных органов и систем [2–4,20].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

- Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ при первичном приеме и во время проведения ХТ **рекомендуется** выполнение коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) для диагностики/определения вероятности развития тяжелых геморрагических/тромботических осложнений [2–4,20].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Различные расстройства гемостаза (как тромбозы, так и кровотечения) являются достаточно частым осложнением в процессе лечения ОЛЛ. Это связано как с

особенностями самого заболевания, так и с применяемыми химиопрепаратами. Поэтому исследование коагулограммы до начала и в процессе терапии является необходимым.

- Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ **рекомендуется** определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор), определение фенотипа по антигенам С, с, Е, е, С^w, К, k и определение антиэритроцитарных антител с целью проведения заместительной терапии компонентами крови [20,21].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

Лабораторные исследования для контроля эффективности терапии

Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ **рекомендуется** на этапе индукции (на 15-й день терапии и по окончании индукции) получение цитологического препарата КМ путем пункции с последующим цитологическим исследованием мазка КМ (миелограмма) для верификации статуса пациента по заболеванию (ремиссия, резистентность) и выбора тактики дальнейшей терапии [1–6,16,17,22,23].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ **рекомендуется** на 8-й день индукционной терапии выполнение общего (клинического) анализа крови развернутого с обязательным дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула) для оценки раннего ответа на терапию (редукция/персистирование бластных клеток в периферической крови) и выбора тактики дальнейшей терапии [1–6,17,22–24].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

- Всем пациентам младше 18 лет с Rh-положительным ОЛЛ **рекомендуется** определение экспрессии мРНК BCR-ABLp210 (количественное) и определение экспрессии мРНК BCR-ABLp190 (количественное) в динамике (перед началом каждого этапа терапии и 1 раз в 3 месяца на этапе поддерживающей терапии и после ее окончания) для контроля эффективности и выбора тактики дальнейшей терапии [25,26].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

Мониторинг МОБ

В настоящее время стандартом мониторинга эффективности лечения ОЛЛ стал мониторинг остаточной опухолевой популяции клеток (МОБ) с помощью проточной цитометрии и/или молекулярно-биологических методов. Указанные методы обладают высокой чувствительностью (обнаруживается 1 лейкоэмическая клетка на 10⁴-6 нормальных гемопоэтических клеток) и с их помощью можно отслеживать в динамике судьбу лейкоэмического клона. Сохранение МОБ после цитостатического воздействия является самым мощным прогностическим фактором у пациентов с ОЛЛ, свидетельствующим о необходимости изменения терапевтической тактики [23,27-29].

Точки исследования МОБ, определяющие прогноз, отличаются как в различных терапевтических протоколах, так и для разных методов. Более того, в настоящее время в России во многих случаях используются протоколы, не предусматривающие применение результатов определения МОБ для стратификации и на группы риска у всех пациентов [4,15,30,31].

Поэтому в настоящий момент рекомендовать мониторинг МОБ всем пациентам с ОЛЛ представляется преждевременным. Однако при введении в терапевтические протоколы мониторинг МОБ может использоваться как один из основных стратифицирующих параметров. Кроме того, и в настоящее время пациентам группы высокого риска мониторинг МОБ абсолютно необходим для решения вопроса о целесообразности и сроках проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), так как необходимым условием успешной ТГСК является наличие МОБ-негативной ремиссии перед трансплантацией [32-34]. Обязательным условием использования результатов определения МОБ для выбора тактики лечения является выполнение исследования в одной из лабораторий, являющейся референсной для конкретного терапевтического протокола.

- Всем пациентам младше 18 лет с первично-рефрактерным ОЛЛ группы высокого риска **рекомендуется** мониторинг МОБ (иммунофенотипирование биологического материала для выявления маркеров МОБ при гемобластозах) после каждого этапа терапии для решения вопроса о целесообразности и сроках проведения ТГСК [32-34].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

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

- Мониторинг МОБ (иммунофенотипирование биологического материала для выявления маркеров МОБ при гемобластозах) **рекомендуется** пациентам младше 18 лет с ОЛЛ, получающим лечение по протоколам,

предусматривающим стратификацию пациентов в зависимости от величины МОБ, для контроля эффективности и выбора тактики терапии [28,29].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Обнаружение МОБ после цитостатического воздействия является мощным прогностическим фактором у пациентов с ОЛЛ, поэтому он используется в некоторых существующих на сегодняшний день протоколах терапии ОЛЛ в качестве стратифицирующего фактора [23,27–29]. В зависимости от величины МОБ в определенные конкретным протоколом контрольные точки меняется терапевтическая тактика. Точки исследования МОБ, определяющие прогноз, отличаются в различных терапевтических протоколах. Не рекомендуется измерение МОБ пациентам вне контрольных точек используемого протокола.

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

Всем пациентам моложе 18 лет с ОЛЛ группы высокого риска, а также их сиблингам родителям **рекомендуется** определение HLA-антигенов с целью поиска потенциального донора для проведения ТГСК [4–6,16,30,31].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Проведение ТГСК показано всем больным высокого риска в 1-й ремиссии при условии обнаружения родственного полностью совместимого донора. Пациентам, не достигшим ремиссии после проведения индукционной терапии, облигатно показана аллогенная ТГСК любого типа (в зависимости от доступности доноров и от технических возможностей) [16,30,35–38]. Поэтому всем пациентам HLA-типирование и инициация поиска донора должны проводиться сразу после стратификации пациентов в группу высокого риска.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

УЗИ органов брюшной полости и селезенки: увеличение размеров печени, селезенки.

УЗИ периферических и внутрибрюшных лимфоузлов – увеличение размеров и изменение структуры лимфоузлов.

КТ грудного сегмента: инфильтративные изменения легочной ткани, увеличение размеров внутригрудных лимфоузлов, органов средостения.

ЭКГ: нарушение проводимости импульсов в сердечной мышце.

ЭхоКГ: признаки сердечной недостаточности (ФВ)

- Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ в диагностический период **рекомендуется** проведение прицельной рентгенографии органов грудной клетки в прямой и правой боковой проекции для подтверждения/исключения поражения средостения и выбора тактики терапии [1–4].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

- Пациентам моложе 18 лет с ОЛЛ в случае выявления опухолевой массы в переднем средостении по данным рентгенографии **рекомендуется** проведение компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости для оценки точных размеров опухолевого поражения и последующее контрольное исследование по окончании индукционной терапии для оценки остаточного объема опухоли и выработки тактики терапии [1–4].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

- Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ в диагностический период **рекомендуется** проведение ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (комплексное), УЗИ забрюшинного пространства и УЗИ органов малого таза (комплексное) для уточнения распространенности заболевания и оценки состояния пациента, в том числе отдельных органов и систем [2–4,20].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

- Биопсия яичка **не рекомендуется** пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также пациентам с верифицированным ОЛЛ [1–4].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

- Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ в диагностический период **рекомендуется** проведение КТ головного мозга или МРТ головного мозга для исключения/подтверждения инициального поражения ЦНС [1–4].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ в диагностический период и в процессе терапии **рекомендуется** регистрация электрокардиограммы и расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных и эхокардиографии (Эхо-КГ) для выявления сопутствующей патологии и возможных кардиологических осложнений [1–6,20].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

- **Показания для консультации специалистов** (профильного специалиста с указанием цели консультации)

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Показания для консультации узких специалистов:

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

- трансфузиолог – для подбора трансфузионных сред при положительном непрямомантиглобулиновом тесте, неэффективности трансфузий, острой массивной кровопотере;
 - уролог – инфекционно-воспалительные заболевания мочевыделительной системы;
 - фтизиатр – подозрение на туберкулез;
 - хирург – хирургические осложнения (инфекционные, геморрагические);
 - челюстно-лицевой хирург – инфекционно-воспалительные заболевания зубочелюстной системы
- Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ в диагностический период **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный и прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный для выявления распространенности процесса и выбора тактики терапии [1–6,20].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Осмотр невролога необходим для выявления/исключения признаков нейрорлейкемии (поражение ЧМН, очаговая симптоматика). Осмотр офтальмолога проводится с обязательным осмотром глазного дна для выявления/исключения лейкоэмической инфильтрации, кровоизлияний.

Дифференциальный диагноз в ряде случаев может проводиться:

- С инфекциями прежде всего вирусной (инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирус, Parvo В19, аденовирус, а также бактериальной (токсоплазмоз) этиологии
- С неоплазиями в костном мозге (острый миелобластный лейкоз, лимфомы, миелодисплазии)
- Метастатическими поражениями костного мозга (нейробластома, рабдомиосаркома, саркома Юинга)
- Аутоимунными и ревматологическими заболеваниями (апластические анемии, ревматоидный артрит, системная красная волчанка)
- Острые миелобластные лейкозы. Инфильтрация костного мозга бластами (более 20%) свидетельствует о лейкемии. Проведение иммуногистохимического исследования и иммунофенотипирования клеток костного мозга, позволяет установить вариант заболевания.
- Миелодиспластические синдромы. Для МДС характерны признаки диспоэза, избыток бластов в костном мозге, хромосомные aberrации, в т.ч. повторяющиеся (моносомия 7 хромосомы, 5q-). При количестве бластов более 20%, проведение иммуногистохимического исследования и иммунофенотипирования клеток костного мозга, позволяет установить вариант заболевания.
- Апластическая анемия исключается на основании отсутствия бластоэза, а также, характерных клинических признаков (низкорослость, на коже пятна цвета «кофе с молоком», аномалии скелета, почек) и отрицательных тестов ломкости хромосом. В некоторых случаях клинические проявления могут отсутствовать. Заболевание диагностируется чаще всего в возрасте 3-14 лет, но в некоторых случаях выявляется после 40 лет.

- Лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов, лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы с миелофиброзом исключаются на основании данных проточной цитометрии (особенно важно для лейкоза из больших гранулированных лейкоцитов и волосатоклеточного лейкоза) и данных гистологического и иммуногистохимического исследования костного мозга (выявляется очаговая или диффузная пролиферация лимфоцитов и/или признаки миелофиброза).

- Мегалобластные анемии. Основным методом диагностики является оценка уровня витамина В12 и фолиевой кислоты. Косвенными признаками, характерными для мегалобластных анемий являются повышение среднего содержания гемоглобина в эритроцитах, повышение среднего объема эритроцитов, мегалобластный тип кроветворения, отсутствие бластога по данным миелограммы.

III. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

Основная цель лечения:

Проведение поддерживающей полихимиотерапии для сохранения ремиссии. [6]

Цель лечения:

Контроль уровня лейкоцитов и гранулоцитов для проведения адекватной противорецидивной полихимиотерапии;

Профилактика пневмоцистной пневмонии;

внимание к здоровью ротовой полости;

контроль вирусных инфекций, передаваемых через производные крови;

контроль бактериальных и грибковых инфекций;

внимание к психологическому здоровью.

1) Немедикаментозное лечение [10] [1]:

Режим: общеохранительный, избегать травм, инфекций, переутомления.

Немедикаментозное лечение – режим и диета зависят от тяжести состояния пациента.

- режим – палатный.
- диета – Стол №11, стол №1Б, стол №5П (с исключением острых, жирных, жареных блюд, обогащенная белком).

- пациенты в изолированные (боксовые) палаты: Требования:
 - ламинарный поток воздуха; 14
 - изоляция инфекционных больных в палаты с отрицательным давлением;
 - личная гигиена и правильная обработка рук (согласно «Руководство ВОЗ по гигиене рук в медико-санитарной помощи», Женева, 2006 г.) [8];

- при агранулоцитозе туалет полости рта пороносовыми щетками, полоскания антисептиками; Диета: низко бактериальная пища, усиленное питание – высококалорийная диета с полуторным по сравнению с возрастными нормами количеством белков, витаминизированная, богатая минеральными веществами. 1 Для детей с различными нарушениями питания включение в питание различных лечебных смесей.

- обеспечение венозного доступа с установкой центрального венозного катетера (из тefлона). Смена катетера по леске запрещается. Применение катетеров из полиэтилена в силу их высокой тромбогенности и риска развития катетерной инфекции запрещается. Уход за центральным катетером осуществляется обученным медицинским персоналом. [5]

2) Медикаментозное лечение

Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ обязательно **рекомендуется** проведение поддерживающей терапии антиметаболитами [1–6,15,16,31,62].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

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

Протоколы серии Москва–Берлин предусматривают также проведение реиндукций (дексаметазон** + винкристин**), каждые 6 недель поддерживающей терапии. На первых трех реиндукциях проводятся интратекальные введения химиопрепаратов. Пациентам, которым проводилось краниальное облучение, интратекально вводятся только 2 препарата – метотрексат** не вводится [20,31,42,43].

Специфических профилактических мероприятий в отношении пациентов с ОЛЛ не разработано.

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ рекомендуется проведение диспансерного наблюдения у гематолога/педиатра [85].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

Дальнейшее ведение пациента. Периодичность лабораторных и инструментальных исследований, осмотров специалистов:

1. Общий клинический анализ крови (обязателен подсчет лейкоцитарной формулы) проводится 1 раз в неделю до окончания поддерживающей терапии. После окончания поддерживающей терапии – 1 раз в месяц.

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

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

Таблица-2

Перечень основных лекарственных средств во время поддерживающей терапии(имеющих 100 % вероятность применения)

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Цитостатические препараты	Меркаптопурин	внутри	<i>Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – I</i>
	Метотрексат	внутримышечно	
	Винкристин	внутривенно	
Глюкокортикостероиды	Дексамеазон преднизолон (только в случаях разрешенных по инструкции препарата), дексаметазон	Внутри интратекально	
	Таргетные препараты	Иматиниб	внутри

	Нилотиниб	внутрь	
Антибиотики	Бисептол	внутрь	

Таблица-2

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения)

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Гемостатики	Транексамовая кислота Этамзилат	в/в, таб	
Антифибринолитики	Е-аминокапроновая Кислота 5%,100мл	в/в	
Антибактериальные средства	Пеницилины Макролиды Сульфаниламиды Фторхинолоны	в/в, таб	
Глюкокортикостероиды	Гидрокортизон Преднизолон Дексаметазон	наружное внутрисуставн ое	
Нестероидные противовоспалительные препараты	парацетамол целекоксиб мелоксикам нимесулид	Растворы для в/в Таб Капс Порошок	
Противотуберкулезные лекарственные средства	рифампицин лиофилизат для приготовления раствора для инъекций.	внутрисуставн ое	
Спазмолитические лекарственные средства	Дротаверин Спазмолгон	в/в, таб	
Растворы, применяемые для коррекции нарушений водного,	натрия хлорид 0,9%; калия хлорид; декстроза 5% – калия хлорид 7,5%	раствор для инфузии	

электролитного и кислотно-основного баланса	декстроза 10%	–раствор для инъекции в ампулах;	
Антисептики	хлоргексидин 0,05; этанол раствор 70, 90 %; повидон – йод; перекись водорода раствор 3 %; йод раствор спиртовой 5 %.	– раствор для наружного применения	

Возможно применение только одного представителя группы или их комбинация

В данном протоколе представлены не все исчерпывающие лекарственные средства, так как при наличии патологии сопутствующей, например, инфекционных осложнений назначаются те препараты, которые указаны в соответствующих рекомендациях. По усмотрению лечащего врача и по консультации узких специалистов могут быть назначены синдромальная или симптоматическая терапия.

Таблица 3.

Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне с целью обезболивания.

Стратегии обезболивания у больных
(уровень доказательности B)

1	Парацетамол / ацетаминофен Если не эффективны
2	Ингибитор ЦОГ-2 (например: Целекоксиб, мелоксикам и нимесулид и другие; ИЛИ парацетамол / ацетаминофен плюс кодеин (3-4 раза в день) ИЛИ Парацетамол / ацетаминофен плюс трамадол (3-4 раза в день)
3	Морфин: использовать препарат пролонгированного действия с дополнительным препаратом быстрого действия. Увеличить препарат пролонгированного действия, если препарат быстрого действия используется более 4 раза в день

4. Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях:

Малоинвазивные хирургические вмешательства, включая стоматологические (удаление 1-2 зубов) могут осуществляться амбулаторно после консультации врача-гематолога, указывающего регламент заместительной терапии. (уровень доказательности С) в соответствии с настоящим протоколом (раздел «лечение по требованию»).

До проведения любого хирургического вмешательства необходимо проведение лабораторного исследования: гемограмма и гемостаз.

Дальнейшее ведение/сопровождение пациента на амбулаторном уровне проводится врачом гематологом или врачом, проводившим терапию с консультацией гематолога.

5) индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:

Критерии ответа на терапию:

- достижение индикаторов эффективности терапии.

V. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УЧЕТОМ ВИДОВ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ:

1) Показания для плановой госпитализации:

Плановая госпитализация осуществляется преимущественно в отделения гематологии.

1. Допускается госпитализация пациента для получения плановой помощи в профильное отделение по преобладающей симптоматике, согласовывается с гематологом. Первично при подозрении на злокачественное заболевание крови для проведения диагностического этапа
2. Необходимость проведения очередного этапа терапии (кроме поддерживающей терапии).

2) Показания для экстренной госпитализации: [2]

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

Показания к выписке пациента из медицинской организации

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

VI. Тактика лечения на стационарном уровне:

Медикаментозное лечение. Цели и методы лечения ОЛЛ у детей

[1–6]:

- Эрадикация лейкемического клона;
- Восстановление нормального кроветворения;
- Достижение длительной бессобытийной выживаемости.

Лечение ОЛЛ осуществляется при помощи комбинаций цитостатических препаратов, вводимых р/о, в/в, в/м и интратекально при строгом соблюдении дозы, длительности и времени введения согласно выбранному терапевтическому протоколу [1–6,15,16]. Кроме того, для ряда пациентов в предусмотренных протоколом случаях проводится облучение центральной нервной системы [11,39,40]. Терапия должна быть начата как можно раньше, однако для начала терапии необходимо быть полностью уверенным в диагнозе и установить объем поражения [1–4]. Для проведения эффективного лечения необходима адекватная сопроводительная и заместительная терапия [41].

- Лечение пациентов моложе 18 лет с ОЛЛ строго рекомендуется проводить с помощью комбинированной цитостатической терапии по одному из следующих терапевтических протоколов, имеющих сравнимую эффективность (схемы терапии см. Приложение А2) [15,30,31,42–44]:
- Протоколы группы Москва–Берлин (ALL-MB-2015)

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Лечение должно осуществляться только в соответствии с одним из специально разработанных терапевтических протоколов, подробно регламентирующему дозы и комбинации химиопрепаратов, сроки введения, детали обследования и тактику проведения цитостатической и сопроводительной терапии. Дозы, сроки и длительность введения химиопрепаратов должны быть в строгом соответствии с выбранным терапевтическим протоколом. Замена препаратов, пропуски введения, изменение дозы, длительности или очередности введения препаратов не допускаются. До начала терапии пациенты разделяются на группы риска–подгруппы пациентов с более низким и более высоким риском развития рецидивов заболевания, которое проводится на основании прогностических факторов в определенных при диагностике [1–6,16–18,30].

Различные терапевтические протоколы имеют несколько отличающиеся друг от друга критерии, определяющие группы риска, согласно которым пациенты получают различные варианты лечения, однако в основном больных разделяют на три группы риска: стандартный, промежуточный и высокий (см. Приложение 3).

Современное лечение ОЛЛ состоит из нескольких основных фаз: индукция ремиссии с помощью 4 и более агентов, вводимых в течение 4–6 недель, консолидация («закрепление») ремиссии и поддерживающая терапия, как правило, антиметаболитами в течение 2–3 лет [1,4,6,42,43,45]. Основные элементы и возможные используемые химиопрепараты представлены в таблице 2.

Таблица 4.

Фазы терапии ОЛЛ и используемые химиопрепараты.

Фаза терапии	Набор химиопрепаратов
Индукционная терапия	Преднизолон**, или дексаметазон**, винкристин **, даунорубицин**, L-аспарагиназа** / PEG-аспарагиназа **, интратекально - преднизолон (только в случаях разрешенных по инструкции препарата), дексаметазон
Консолидирующая терапия	циклофосфамид**, цитарабин**, меркаптопурин**. Меркаптопурин**, #метотрексат**, L-аспарагиназа**/PEG-аспарагиназа ** интратекально - преднизолон (только в случаях разрешенных по инструкции препарата), дексаметазон
Реиндукционная терапия	Дексаметазон**, L-аспарагиназа**, доксорубицин **, винкристин**, цитарабин**, циклофосфамид** интратекально - преднизолон (только в случаях разрешенных по инструкции препарата), дексаметазон
Поддерживающая терапия	Меркаптопурин**, метотрексат** интратекально - преднизолон (только в случаях разрешенных по инструкции препарата), дексаметазон

Имеются убедительные доказательства увеличения эффективности терапии при использовании как минимум 4-компонентной индукционной терапии (глюкокортикостероид, винкристин**, антрациклины и L-аспарагиназа**/PEG-аспарагиназа**) [1,15,16,18,30,46,47].

Индукция ремиссии у пациентов с ОЛЛ должна проводиться в стационарных условиях. При лечении пациента с ОЛЛ необходимо быть готовыми к развитию тяжелых осложнений, требующих безотлагательной интенсивной терапии. Оценка эффективности терапии проводится на 8 -й, 15-й дни и по окончании индукции на 36-й день. На 8 -й день оценивается количество бластных клеток в периферической крови после циторедуктивной профазы. На 15-й день – количество бластных клеток в КМ. По окончании индукционной терапии оценивается достижение ремиссии – количество бластных клеток в КМ, наличие/сохранение экстрамедуллярных очагов. Ликвор оценивается каждый раз при проведении люмбальной пункции. Пациенты, не достигшие ремиссии после индукционной терапии, переводятся в группу высокого риска [1–6,17,23,48].

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

прописываются в каждом терапевтическом протоколе и могут несколько отличаться. Обязательным является сохранение клинико-гематологической ремиссии, отсутствие признаков инфекции и отсутствие цитопении в периферической крови [1–4,6,20,42,43,45].

- Всем пациентам моложе 18 лет с ОЛЛ **рекомендуется** обязательное использование компонентов, направленных на профилактику или лечение нейрорлейкемии [39,40,49–51]

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Обязательным компонентом в лечении ОЛЛ является профилактика и лечение нейрорлейкемии. Основными методами профилактики и лечения нейрорлейкемии являются интратекальное введение химиопрепаратов (метотрексат**, цитарабин**, преднизолон**) в возрастных дозировках и краниальное облучение в ранние сроки от начала лечения. Краниальное облучение имеет непосредственные и отдаленные побочные эффекты, поэтому в современных протоколах оно используется только для небольшой четко выделенной подгруппы пациентов промежуточного/высокого риска [1,17,39,40,49–52]. (см. «3.3. Иное лечение»).

- У пациентов младше 18 лет Ph+-ОЛЛ (ОЛЛ с наличием филадельфийской хромосомы – t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1) **рекомендуется** использование ИТК в дополнение к стандартной терапии [15,25,26,53–55].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств –2).

Комментарии: Особую терапевтическую группу составляют пациенты с Ph-позитивным ОЛЛ (с наличием t(9;22) или BCR/ABL), традиционно отличающиеся плохим прогнозом, связанным с плохим ответом на индукционную терапию и высокой частотой рецидивов. До недавнего времени стандартом терапии для таких пациентов была интенсивная высокодозная химиотерапия с последующим проведением ТГСК при условии достижения ремиссии. Учитывая имеющиеся на сегодняшний день данные проведенных международных исследований, говорящие о высокой эффективности использования у таких пациентов ИТК на фоне химиотерапии сниженной интенсивности, в этой группе пациентов с 15-го дня индукционной терапии рекомендуется ежедневный прием иматиниба** в дозе 300 мг/м². ТГСК больше не рекомендуется всем пациентам в первой ремиссии, а остается терапевтической опцией у рефрактерных пациентов и при развитии рецидива заболевания. В случае рефрактерности возможно увеличение дозы иматиниба** в два раза (600 мг/м²/сут). В случае отсутствия ответа на увеличение дозы, рекомендуется переход на терапию ИТК 2-го поколения (#дазатиниб**, #нилотиниб**). Кроме того, плохая переносимость иматиниба**, даже несмотря на достижение ремиссии, и наличие мутаций в гене ABL1, также является основанием для замены его на ИТК 2-го поколения (#дазатиниб**) [25,26,55].26,55].

Использование #дазатиниба** в первой линии терапии рекомендуется в случае наличия инициального поражения ЦНС, т.к. он является единственным ИТК, хорошо проникающим ЦНС [55,56].

На сегодняшний день не существует стандартных рекомендаций относительно длительности терапии ИТК. Однако имеющиеся данные позволяют рекомендовать продолжение монотерапии ИТК у пациентов с Ph-позитивным ОЛЛ еще в течение как минимум 3 лет после окончания химиотерапии [26].

- У пациентов младше 18 лет с BCR-ABL1-подобным ОЛЛ в случае плохого раннего ответа на терапию и наличия мутаций в генах ABL1, ABL2, PDGFRB,

CSF1R, **рекомендуется** использование ИТК в дополнение к стандартной терапии [57–61].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

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

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

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

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ обязательно **рекомендуется** проведение поддерживающей терапии антиметаболитами [1–6,15,16,31,62].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

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

Протоколы серии Москва–Берлин предусматривают также проведение реиндукций (дексаметазон** + винкристин**), каждые 6 недель поддерживающей терапии. На первых трех реиндукциях проводятся интратекальные введения химиопрепаратов. Пациентам, которым проводилось краниальное облучение, интратекально вводятся только 2 препарата – метотрексат** не вводится [20,31,42,43].

- Пациентам младше 18 лет с ОЛЛ, не достигшим ремиссии после индукционной терапии (группа высокого риска), **рекомендуется** проведение интенсивной высокодозной ПХТ [1–4,6,16,31,43,45].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 3).

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

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

регистрируемой органной токсичностью.

Минимальный промежуток между началом двух последовательных терапевтических элементов составляет 21 день. Редукция доз не предусмотрена. В случае необходимости сроки введения конкретного препарата сдвигаются или он отменяется. Терапевтический элемент не должен прерываться.

- Пациентам младше 18 лет с ОЛЛ группы высокого риска, рефрактерным к стандартным курсам высокодозной ХТ, рекомендуется использование в составе блоков высокодозной ХТ в качестве терапии 2-й линии новых препаратов группы антинуклеозидов – клофарабина/неларабина** [63–71].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

ОЛЛ) в комбинации с другими химиопрепаратами в составе блоков высокодозной ХТ в качестве терапии 2-й линии.

- Пациентам младше 18 лет с ВП-ОЛЛ группы высокого риска с высоким уровнем МОБ после проведения высокодозной ХТ **рекомендуется** использование блинатумомаба** с целью достижения МОБ-негативной ремиссии с последующим проведением ТГСК [72–75].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Необходимым условием успешной ТГСК является наличие МОБ-негативной ремиссии перед ее проведением [32–34]. Для рефрактерных пациентов из группы высокого риска, достижение такой ремиссии зачастую является сложной задачей из-за значительной предлеченности и ограниченного количества новых активных химиопрепаратов.

Последнее время пристальное внимание оказывается иммунотерапевтическим подходам в терапии ОЛЛ. Одним из вариантов является использование биспецифичных антител (ViTE АТ), которые напрямую мобилизуют эффекторные Т-клетки для противоопухолевого действия. Одним из таких ViTE АТ является блинатумомаб** – ViTE АТ анти-CD19/CD3. Один конец этого одноцепочечного АТ связывается с CD19-антигеном, который экспрессируется на лейкоэмических клетках, а другой – с CD3-антигеном собственных Т-лимфоцитов пациента. Таким образом, блинатумомаб** потенцирует нестимулированные Т-клетки и индуцирует прямую цитотоксичность против CD19+ В-лимфобластов. Самым частым вариантом ОЛЛ у детей является опухоль из В-клеток-предшественников. Арест дифференцировки может произойти на любом этапе развития В-клетки, однако и на ранних, и на более продвинутых стадиях созревания они, как правило, экспрессируют CD19, таким образом, становясь мишенью для блинатумомаба**. Пациентам с ВП-ОЛЛ группы высокого риска, с высоким уровнем МОБ после проведения высокодозной ХТ, рекомендуется использование блинатумомаба** с целью достижения МОБ-негативной ремиссии с последующим проведением ТГСК. Блинатумомаб** назначается круглосуточной непрерывной инфузией детям, весом до 45 кг в дозе 5 мкг/м²/сут до 8-го дня, затем 15 мкг/м²/сут до 28-го дня. Детям с весом больше 45кг – 9 мкг/сут и 28 мкг/сут соответственно.

5.2. Сопроводительная терапия

Для адекватного выполнения терапевтического протокола необходимо строгое соблюдение принципов сопроводительной терапии, которые подробно описаны в каждом терапевтическом протоколе и зависят от применяемой ХТ. Однако существуют «общие» рекомендации, которые включают в себя следующее [20].

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ на период интенсивной терапии **рекомендуется** установка центрального венозного катетера [20].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Наличие центрального венозного катетера, обеспечивающего возможность мониторинга центрального венозного давления, частых заборов крови и высокую скорость введения жидкостей является абсолютно необходимым на начальных

этапах терапии и у пациентов группы высокого риска, получающих интенсивную высокодозную ХТ.

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ в первые дни (недели) терапии обязательно **рекомендуется** проведение терапевтических мероприятий, направленных на профилактику синдрома лизиса опухоли (СОЛ) [20,76,77].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

Учитывая более низкую растворимость мочевой кислоты в кислой среде, необходимо обеспечить поддержание нейтрального или слабощелочного pH мочи: NaHCO₃ 60 ммоль на литр инфузии (60 мл 7,5% раствора соды либо 100–120 мл 4% раствора соды) добавить к постоянной инфузии (или 100–200 ммоль/м²/сут параллельной инфузией). Регулирование необходимого объема NaHCO₃ соответственно pH мочи. Всем пациентам в первые дни терапии (5–8 дней) показано назначение аллопуринола** в дозе 10 мг/кг/сут в 2–3 приема (max – 500 мг/сут). При наличии большой массы лейкоэмических клеток и/или выраженной органомегалии первая доза глюкокортикостероидов для профилактики СОЛ должна составлять $\frac{1}{10}$ – $\frac{1}{6}$ от суточной дозы.

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ, получающим химиотерапию, **рекомендуется** универсальная профилактика пневмоцистной пневмонии ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]** на протяжении всего периода лечения [20,78,79].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ в случае появления лихорадки или других признаков инфекции **рекомендуется** немедленное начало эмпирической антибактериальной терапии [20,80].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

Эффективность стартовой антибактериальной терапии положено оценивать через 24–36 часов для того, чтобы судить о её достаточности, однако всегда необходим повторный с интервалами 8–12 часов детальный осмотр такого пациента с оценкой стабильности гемодинамики и степени интоксикации, появления новых инфекционных очагов. Антибактериальная терапия продолжается до разрешения нейтропении. У пациентов младше 18 лет с ОЛЛ одновременное применение итраконазола или вориконазола и винкристина вследствие резкого усиления токсичности последнего **не рекомендуется** [20].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам младше 18 лет с ОЛЛ назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) **рекомендуется** только в случаях развития тяжелых жизнеугрожающих инфекций [20].

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

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ при снижении гемоглобина ниже 70 г/л **рекомендуется** пациентам трансфузия эритромаcсы [20,21].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Во всех случаях, исключая пневмонию и дыхательную недостаточность, переливание эритромаcсы должно производиться при содержании гемоглобина ниже 70 г/л и гематокрите менее 0,3 или при наличии клинических симптомов анемического синдрома (сонливость, тахикардия, одышка). Доза переливаемой эритромаcсы – 10 мл/кг. При развитии инфекции эритромаcса переливается при снижении гемоглобина ниже 100 г/л.

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ при снижении уровня тромбоцитов ниже $15 - 20 \times 10^9$ /л **рекомендуется** трансфузия тромбоконцентрата [20,21].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Трансфузия тромбоцитов при отсутствии осложнений программного лечения проводится при снижении уровня тромбоцитов ниже 15 000 – 20 000/мм³. Количество переливаемых тромбоцитов составляет 1 доза на 10 кг веса (4-6 доз на 1,5 м² площади поверхности тела), при этом в 1 дозе тромбомассы должно содержаться 0,5–0,7×10¹¹ тромбоцитов. При необходимости выполнения инвазивных манипуляций тромбомасса переливается в случае, если тромбоцитов менее 40 000 – 50 000 тыс./мкл. В настоящее время правилом является использование тромбоцитов, полученных от одного донора путём афереза на специальных приборах сепараторах.

5.3. Другое лечение

Проведение лучевой терапии **рекомендуется** пациентам младше 18 лет с ОЛЛ в случае наличия инициальной нейтролейкемии или других прогностически неблагоприятных факторов (в зависимости от выбранного протокола терапии) [1,2,81–83,3,4,15,39–41,51,52].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Краниальное облучение имеет непосредственные и отдаленные побочные эффекты, поэтому в современных протоколах оно используется только для небольшой четко выделенной подгруппы пациентов в риска (в зависимости от рекомендаций выбранного терапевтического протокола). Краниальное облучение проводится по окончании консолидации, как правило, в дозе 12 Гр. Большое значение имеет охватывание площадью облучения всего мозгового черепа и обязательно трех верхних сегментов шейного отдела позвоночника. Особое внимание следует обратить на то, чтобы были охвачены ретроорбитальные области, основание черепа, а также глубоко лежащие участки в области средней черепной ямки. Ежедневная доза должна составлять в первый день 1Гр, в последующие – 1,7 Гр. Облучать следует

5 дней в неделю до достижения соответствующей общей дозы. Общая продолжительность облучения зависит от индивидуально получаемых лучевых доз. Краниальное облучение должно выполняться на линейном γ -ускорителе.

- Пациентам младше 18 лет с ОЛЛ из группы высокого риска и рецидивах **рекомендуется** проведение ТГСК в 1-й ремиссии [1,2,41,3–6,15,16,30,31].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

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

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

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

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности

доказательств – 5).

5.4. Немедикаментозное лечение – режим и диета зависят от тяжести состояния пациента.

- режим – палатный.
- диета – Стол №11, стол №1Б, стол №5П (с исключением острых, жирных, жареных блюд, обогащенная белком).
- пациенты в изолированные (боксовые) палаты: Требования:
 - ламинарный поток воздуха; 14
 - изоляция инфекционных больных в палаты с отрицательным давлением;
 - личная гигиена и правильная обработка рук (согласно «Руководство ВОЗ по гигиене рук в медико-санитарной помощи», Женева, 2006 г.) [8];
 - при агранулоцитозе туалет полости рта пороносовыми щетками, полоскания антисептиками; Диета: низко бактериальная пища, усиленное питание – высококалорийная диета с полуторным по сравнению с возрастными нормами количеством белков, витаминизированная, богатая минеральными веществами. 1 Для детей с различными нарушениями питания включение в питание различных лечебных смесей.
- обеспечение венозного доступа с установкой центрального венозного катетера (из тефлона). Смена катетера по леске запрещается. Применение катетеров из полиэтилена в силу их высокой тромбогенности и риска развития катетерной инфекции запрещается. Уход за центральным катетером осуществляется обученным медицинским персоналом. [5]

Противовирусная терапия гепатита В и С

Противовирусная терапия гепатита В и С (пегилированный интерферон, рибавирин). Все пациенты с гемофилией должны быть вакцинированы против гепатитов в детском возрасте и при отрицательных результатах лабораторных тестов во взрослом (ИФА, ПЦР) на гепатиты. Вакцины предпочтительно вводить подкожно. Больные с гемофилией и ВИЧ должны получать пневмококковую вакцину и ежегодно противогриппозную вакцинацию.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Вакцинация пациентов с ОЛЛ [85]:

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

Таблица-5

Перечень основных лекарственных средств во время поддерживающей терапии(имеющих 100 % вероятность применения)

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
-------------------------------	-----------------------------	-------------------	-------------------------

Цитостатические препараты	Меркаптопурин	внутрь	<i>Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – I</i>
	Метотрексат	Внутримышечно, интратекально	
	Винкристин	внутривенно	
	Аспарагиназа	внутримышечно	
	Пег-аспарагиназа	внутривенно	
	Циклофосфамид	внутривенно	
	Цитарабин	Внутривенно, интратекально	
	Даунорубицин	Внутривенно	
Глюкокортикостероиды	Дексамеазон	внутрь	
	Преднизолон (только в случаях разрешенных по инструкции препарата, дексаметазон)	интратекально	
Таргетные препараты	Иматиниб	внутрь	
	Нилотиниб	внутрь	
	Бортезомиб	Внутривенно	
Антибиотики	Бисептол	внутрь	

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения)

**Перечень дополнительных лекарственных средств:
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие
противоопухолевых препаратов:**

- ондансетрон, раствор для инъекций 8 мг/4мл, таблетки 8мг (УД С) [21];
- трописетрон, раствор для в/в инъекций 5мг/5мл, капсулы по 5мг, (УД В) [28], [29];
- трамадол для в/в ведения 5% 1мл, трамадол таблетка для приема внутрь 50мг

– после регистрации(УД А) [22];

филграстим раствор для инъекций 0,3мг/мл, зарегистрирован, (УД А) [30];

грамицидин С+дексаметазон+фрамицетин капли глазные.

Антибактериальные средства:

азитромицин, таблетка/капсула, 500 мг; порошок лиофилизированный для приготовления раствора для в/в инфузий, 500 мг;

амикацин, порошок для инъекций, 500 мг/2 мл или порошок для приготовления раствора для инъекций, 0,5 г, (УД А) [15];

амоксициллин/клавулановая кислота, таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 1000мг; порошок для приготовления раствора для в/в и в/м введения 600мг;

ванкомицин, порошок/лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения 500мг, (УД А) [15];

гентамицин, раствор для инъекций 80мг/2мл 2мл;

имипинем, циластатин порошок для приготовления раствора для инфузий, 500 мг/500 мг;

левофлоксацин, раствор для инфузий 500 мг/100 мл; таблетка 500 мг;

ципрофлоксацин, раствор для в/в введения 100мг/10мл, (УД С) [15].

линезолид, раствор для инфузий 2 мг/мл(УД А) [23];

меропенем, лиофилизат/порошок для приготовления раствора для инъекций

500мг, 1000мг;

офлоксацин, таблетка, 400 мг; раствор для инфузий 200 мг/100 мл;

пиперациллин, тазобактам порошок для приготовления раствора для

инъекций 4,5г;

тикарциллин/клавулановая кислота, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий 3000 мг/200мг;

цефепим, порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг,1000 мг (УД С) [15];

• цефоперазон+сульбактам, порошок для приготовления раствора для инъекций 2:

- ципрофлоксацин, раствор для инфузий 200 мг/100 мл, 100 мл; 500 мг, УДС [15];
 - аблетка, эритромицин, таблетка 250 мг.
 - Эртапенем лиофилизат, для приготовления раствора для в/в и в/м инъекции 1 г
 - цефтриаксон, порошок лиофилизированный для приготовления инъекционного раствора для в/в введения 250мг;
- нетилмицин, раствор для инъекций 50мг, 2мл для в/во введения, не зарегистрирован в РК;
 - цефтазидим, порошок для приготовления инъекционного раствора для в/в введения 1000мг(УД А) [15];
 - метронидазол, раствор для в/в инфузий 100мл – 500мг, таблетки 250мг, (УД А) [14];

Противогрибковые лекарственные средства:

- амфотерицин В, лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекции, 50 мг/флакон;
- вориконазол, порошок для приготовления раствора для инфузий 200 мг/флакон; таблетка, 50 мг;
- итраконазол, капсулы 100мг, зарегистрирован, противопоказан до 18лет;
- каспофунгин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг, зарегистрирован, противопоказан до 3мес;
- микафунгин, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 50 мг;
- флуконазол, капсула/таблетка 150 мг; раствор для инфузий 200 мг/100 мл, 100 мл, УД А [14];
- позаконазол, раствор для приема внутрь;

Противовирусные лекарственные средства:

- ацикловир, крем для наружного применения 5%-5,0; таблетка 200 мг; порошок для приготовления раствора для инфузий, 250 мг, (УД А) [14];

- ганцикловир*, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500мг;
- осельтамивир, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

12мг/мл; Лекарственные средства, применяемые при пневмоцистозе:

- сульфаметоксазол/триметоприм, концентрат для приготовления раствора для инфузий (80мг+16мг)/мл, 5 мл; таблетка 480 мг, (УД А) [23];

Дополнительные иммуносупрессивные лекарственные средства:

- дексаметазон, раствор для инъекций 4мг/мл 1 мл, (УД В) [16];
- преднизолон, раствор для инъекций 30 мг/мл 1мл; таблетка, 5 мг, (УД В) [16];

- иммуноглобулин человеческий IgG, раствор для внутривенного введения 10% 2г/20мл и 5г/50мл;

Растворы, применяемые для коррекции нарушений водного, электролитного и кислотно-основного баланса, парентерального питания

- альбумин, раствор для инфузий 10 % - 100 мл, 20 % - 100 мл, (УД Д) [31];
- вода для инъекций, раствор для инъекций 5мл;
- декстроза, раствор для инфузий 5% - 250мл, 500 мл, (УД А) [32];
- декстроза, раствор для инъекций 40% - 10 мл, 20 мл;
- калия хлорид, раствор для внутривенного введения 40мг/мл, 10мл, (УД А) [24];

- кальция глюконат, раствор для инъекций 10%, 5 мл, (УД А) [35];
- кальция хлорид, раствор для инъекций 10% 5мл;

- магния сульфат, раствор для инъекций 25% 5 мл;
- маннитол, раствор для инъекций 15%-200,0, нет доказательств, [25];
- натрия хлорид, раствор для инфузий 0,9% - 250мл, 500 мл, (УД А) [34];

- натрия хлорид, калия хлорид, натрий уксуснокислый раствор для инфузий во флаконе 200 мл, 400 мл;

- натрия хлорид, калия хлорид, натрия ацетат раствор для инфузий 200мл, 400мл;

- натрия хлорид, калия хлорид, натрия гидрокарбонат раствор для инфузий 400мл, (УД А) [33];

1. L-аланин, L-аргинин, глицин, L-гистидин, L-изолейцин, L-лейцин, L-лизина гидрохлорид, L-метионин, L-фенилаланин, L-пролин, L-серин, L-треонин, L-триптофан, L-тирозин, L-валин, натрия ацетат тригидрат, натрия глицерофосфата пентигидрат, калия хлорид, магния хлорид гексагидрат, глюкоза, кальция хлорид дигидрат, оливкового и бобов соевых масел смесь эмульсия д/инф.: контейнеры трехкамерные 2 л, (УДС) [24];
2. гидроксипентакрахмал (пентакрахмал), раствор для инфузий 6 % 500 мл;
3. комплекс аминокислот, эмульсия для инфузий, содержащая смесь оливкового и соевого масел в соотношении 80:20, раствор аминокислот с электролитами, раствор декстрозы, с общей калорийностью 1800 ккал 1 500 мл трехсекционный контейнер;
4. нутрикомп* 500 мл в контейнерах.

Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови:

- антиингибиторный коагулянтный комплекс, лиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора, 500 МЕ и 1000 МЕ;
- гепарин, раствор для инъекций 5000 МЕ/мл - 5 мл, гель в тубе 100000ЕД 50г;
- губка гемостатическая, размер 7*5*1;
- губка гемостатическая рассасывающаяся, размер 8*3;
- рекомбинантный фактор VII а, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 1,2 мг и 2,4мг;
- концентрат Виллебранда и фактора VIII, флакон лиофилизат для в/венного введения 450МЕ;

Другие лекарственные средства:

- простой инсулин, раствор для в/в введения;
- алюминия гидроксида+магния гидроксид, для приема внутрь;
- аскорбиновая кислота, раствор для в/в введения 5% 2мл;
- ипратропия бромид+фенотерол,раствор для ингаляций;
- пиридоксин,раствор для в/в введения 50мг;
- дексаметазон, капли глазные 0,1% 8 мл;
- ацетазоламид,таблетки для приема внутрь;
- диклофенак, таблетки 25мг для приема внутрь;
- этамзилат, таблетки для приема внутрь;
- этамзилат, для в/в введения 2мл;

- цетиризин, сироп для приема внутрь;
- каптоприл, таблетка 12,5 мг;
- фамотидин, 10 мг для в/в введения, (УД А) [27];

- кетопрофен, раствор для инъекций 100 мг/2 мл, таблетки 100 мг для приема внутрь;

- лактулоза, сироп 667 г/л по 500 мл, (УД С) [36];
- лидокаин, раствор для инъекций, 2% по 2 мл, (УД Д) [14];
- метронидазол, гель стоматологический 20 г;

- омепразол, капсула 20 мг, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 40 мг (УД А) [27];

- пантопрозол, для приема внутрь 20 мг;
- ацетоминофен, таблетка для приема внутрь 200 мг (УД А) [14];
- повидон– йод, раствор для наружного применения 1 л;
- сальбутамол, раствор для небулайзера 5 мг/мл-20 мл;

- спиронолактон, капсула 100 мг;
- хлоропирамин, таблетки;
- трамадол, раствор для инъекций 100 мг/2 мл – после регистрации, (УД А) [22];
- трамадол, таблетки 50 мг – после регистрации в РК (УД А) [22];
- фуросемид, раствор для инъекций 1% 2 мл, таблетки, (УД А) [37];
- хлоргексидин, раствор 0,05% 100 мл, зарегистрирован;
- хлоропирамин, раствор для инъекций 20 мг/мл 1 мл;
- метоклопрамид, таблетки для приема внутрь;
- аллопуринол, таблетки для приема внутрь 100 мг, (УД В) [16];
- 4% натрия гидрокарбонат, раствор для в/в введения 200 мл, (УД А) [33];

- метамизол натрия, для внутривенного введения 50% 1 мл, зарегистрирован;
- дифенгидрамин, для внутривенного введения 10 мг/1 мл.

Таблица-6

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
-------------------------------	-----------------------------	-------------------	-------------------------

Свежезамороженная плазма		в/в	<p style="text-align: center;"><i>Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5</i></p>
Криопреципитат		в/в	
Гемостатики	Транексамовая кислота Этамзилат	в/в, таб	
Антифибринолитики	Е-аминокапроновая Кислота 5%,100мл	в/в	
Антибактериальные средства	Пеницилины Макролиды Сульфаниламиды Фторхинолоны	в/в, таб	
Гормоны Глюкокортикостероиды	Десмопрессин, раствор 4мкг/мл Гидрокортизон Преднизолон Дексаметазон	Спрей Наружное, внутрисуставн ое	
Нестероидные противовоспалительные препараты	парацетамол целекоксиб мелоксикам нимесулид	Растворы для в/в Таб Капс Порошок	
Противотуберкулезные лекарственные средства	рифампицин лиофилизат для приготовления раствора для инъекций.	внутрисуставн ое	
Опиоидные анальгетики	Трамадол Морфин Промедол	в/в	
Спазмолитические лекарственные средства	Дротаверин Спазмолгон	в/в, таб	
Растворы, применяемые для коррекции нарушений водного, электролитного и кислотно- основного баланса	натрия хлорид 0,9%; калия хлорид; декстроза 5% – калия хлорид 7,5% декстроза 10%	раствор для инфузии –раствор для инъекции в ампулах;	

Антисептики	хлоргексидин 0,05; этанол раствор 70, 90 %; повидон – йод; перекись водорода раствор 3 %; йод раствор спиртовой 5 %.	– раствор для наружного применения	
Антиретровирусные лекарственные средства Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	рибавирин	капсула	
Иммуномодуляторы	пегинтерферон альфа 2в.	в/в	

Возможно применение только одного представителя группы или их комбинация.

Примечание: В данном протоколе представлены не все исчерпывающие лекарственные средства, так как при наличии патологии сопутствующей, например, инфекционных осложнений назначаются те препараты, которые указаны в соответствующих рекомендациях. По усмотрению лечащего врача и по консультации узких специалистов могут быть назначены синдромальная или симптоматическая терапия.

2) Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:

проводится по жизненным показаниям при развитии острой хирургической патологии в остром периоде заболевания и в стадии ремиссии.

Плановое хирургическое вмешательство в стадии ремиссии ОЛЛ возможно в многопрофильных лечебных учреждениях, имеющих лабораторную службу, которая обладает техническим и кадровым потенциалом исследования системы гемостаза; анестезиолога [2] (*уровень доказательности C*).

3) Дальнейшее ведение:

Периодичность лабораторных и инструментальных исследований, осмотров специалистов:

7. Общий клинический анализ крови (обязателен подсчет лейкоцитарной формулы) проводится 1 раз в неделю до окончания поддерживающей терапии. После окончания поддерживающей терапии – 1 раз в месяц.
8. Биохимический анализ крови, включающий все позиции, определяемые при диагностике, до окончания поддерживающей терапии проводится 1 раз в 3 месяца. После окончания поддерживающей терапии – 1 раз в 6 месяцев.
9. Пункции костного мозга и люмбальная пункция проводятся только в случае появления подозрения на развитие рецидива заболевания.

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

4) Индикаторы эффективности лечения [3]:

Терапия должна контролироваться клинически и лабораторно. При клиническом контроле. Лабораторный контроль заключается в исследовании гемограммы, биохимического анализа крови, миелограммы и МОБ методом ИФТ.

Критерии ремиссии:

Периферическая кровь

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

Костный мозг

- менее 5% бластов при клеточном костном мозге;

Отсутствие экстрамедуллярных очагов.

Нейролейкоз

- Отсутствие бластов в спинномозговой жидкости при цитологическом исследовании. Может наблюдаться цитоз более 5 кл/мкл, но данный признак не является обязательным [2].

Рефрактерность:

- Отсутствие ремиссии после завершения I фазы индукции

Прогрессия:

- Увеличение не менее чем на 25% количества циркулирующих бластов или бластов в костном мозге или появление новых экстрамедуллярных очагов
- Рецидив:
 - Костно-мозговой рецидив – выявление при очередном исследовании в костном мозге более 5% бластов у пациента с ранее подтвержденной костномозговой ремиссией;
 - Нейрорецидив – выявление бластов в спинномозговой жидкости вне зависимости от цитоза или объемного внутричерепного образования с гистологическим подтверждением. При отсутствии возможности проведения биопсии образования может быть выполнена ПЭТ/КТ.
 - Тестикулярный рецидив – диагностируется на

основании одно- или двустороннего безболезненного опухания яичка, уплотненного при пальпации.

- Другие экстрамедуллярные рецидивы – поражение кожи, орбиты, средостения, лимфоузлов, миндалин и др. верифицируется гистологически и иммуногистохимически.

Критерии ответа на терапию:

- достижение индикаторов эффективности терапии.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

- 1) У авторов протоколов отсутствует конфликт интересов;
- 2) данные экспертов (специалистов республики и зарубежных стран)

Обзоры мета-анализов, рандомизированных проспективных контролируемых перекрестных клинических исследований.

- Обзоры опубликованных исследований случай-контроль или когортных исследований.

- Систематические обзоры с таблицами доказательств.;

- 3) Пересмотр протокола рекомендован через 5 лет после его разработки или при наличии новых методов с уровнем доказательности);

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПО
НОЗОЛОГИИ «ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ
ЛЕЙКОЗ У ДЕТЕЙ»**

Методы, подходы, процедуры диагностики и лечения

Подвздошная пункция.

1) цель проведения процедуры или вмешательства:

- с целью уточнения или опровержения диагноза;
- с целью мониторинга эффективности терапии;
- с целью уточнения ремиссии или рецидива заболевания;

2) противопоказания к процедуре или вмешательству:

- низкое количество тромбоцитов менее $10-20 \times 10^9$ /л;
- тяжелые нарушения свертываемости крови;
- пожилой возраст в случаях, когда стерильная пункция не является единственно возможным способом диагностики;
- острые воспалительные и инфекционные поражения в месте предполагаемого прокола кожи;
- тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (вопрос о целесообразности пункции решается индивидуально).

3) показания к процедуре или вмешательству:

- подозрение на злокачественное заболевание крови;
- пределение стадии заболевания крови;
- длительная, плохо поддающаяся лечению анемия;
- наличие выраженной тромбоцитопении, нарушения в свертывающей системе или заболеваний гемостаза;

- контроль качества проводимой химиотерапии при раке крови и иных заболеваний крови;
- необходимость подтверждения ремиссии после лечения заболевания крови;
- диагностика побочных эффектов при длительном лечении гормонами;
- после лучевой терапии, в любых случаях, когда в анализе крови отмечаются непонятные изменения, не укладывающиеся в клиническую картину имеющегося у пациента заболевания.

4) требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство:
 стерильную пункцию проводит врач гематолог.

- Объяснить пациенту о процедуре: всевозможные риски и осложнения;
- Подготовить все необходимые инструменты для процедуры: анестетики - лидокаин, новокаин; игла Кассирского; предметные стекла и/или пробирки;

5) перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

- Клинический анализ крови;
- Коагулограмма (АЧТВ, Протромбин (по Квику, в %), МНО, протромбиновое время, фибриноген, XII-а зависимый фибринолиз, Антитромбин III, протеин С или исследование антикоагулянтного потенциала системы протеина С).

6) требования к проведению процедуры или вмешательства:

- Пункция проводится в процедурном кабинете, в стерильных условиях;
- Одноразовые стерильные иглы;
- Обезболивание - 2 мл 2% лидокаином;
- Шприцы;
- Стерильные повязки;
- Предметные стекла и пробирки.

7) требования к подготовке пациента:

Эта процедура не требует специальной подготовки. Пациент накануне и в день пункции придерживается обычной диеты. Пункция проводится через два-три часа после еды. Все лекарства отменяются, за исключением тех, которые необходимы по жизненным показаниям. Также необходимо отменить препараты, содержащие гепарин. В день процедуры запрещается проводить другие диагностические, хирургические процедуры. Перед процедурой желательно опорожнить мочевой пузырь и кишечник.

Пункция проводится в процедурном кабинете, в стерильных условиях, одноразовыми стерильными иглами. Обычно для пункции используют грудины (срединная линия, второе межреберье). Если были полостные операции или вы не хотите,

чтобы в месте пункции оставалась ранка (эстетически), тогда пункцию можно провести из крыла задней верхней подвздошной кости.

Поверхность операции обрабатывается спиртом, проводится обезболивание 2 мл 2% лидокаином, затем вкручивающим быстрым движением врач проходит в грудину до костного мозга («провал»). Далее происходит процедура «аспирации»: «вытягивание» шприцом через иглу жидкой части костного мозга. После получения достаточного количества материала игла быстро вынимается, накладывается стерильная повязка и место пункции сильно прижимается, выдается лед на 10 мин.

Жидкая часть костного мозга может быть использована для очень многих исследований: не только морфологии, но также молекулярных и генетических исследований, для чего костный мозг дополнительно набирают в пробирки.

Для морфологического исследования врач «размазывает» жидкую часть по предметным стеклам, дает им «подсохнуть», подписывает и складывает для передачи в лабораторию. Если нужны пробирки – подготавливается костный мозг в пробирках с ЭДТА или литий гепарином.

8) индикаторы эффективности процедуры или вмешательства.

Получение достаточного количества аспирата костного мозга

Трепанобиопсия костного мозга

1) цель проведения процедуры или вмешательства:

- с целью уточнения или опровержения диагноза;
- с целью мониторинга эффективности терапии;
- с целью уточнения ремиссии или рецидива заболевания;
- с помощью метода иммуногистохимии возможно окрашивание материала на различные маркеры, которые могут указывать на заболевания (лейкоз, лимфома, миелофиброз, ХМПЗ, миелодиспластический синдром, апластическая анемия и многое другое).

2) противопоказания к процедуре или вмешательству:

- низкое количество тромбоцитов менее $10-20 \times 10^9$ /л;
- тяжелые нарушения свертываемости крови;
- пожилой возраст в случаях, когда стерильная пункция не является единственно возможным способом диагностики;
- острые воспалительные и инфекционные поражения в месте предполагаемого прокола кожи;
- тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (вопрос о целесообразности пункции решается индивидуально).

3) показания к процедуре или вмешательству:

- подозрение на злокачественные заболевание крови;
- определение стадии заболевания крови;
- длительная, плохо поддающаяся лечению анемия;
- наличие выраженной тромбоцитопении, нарушения в свертывающей системе или заболеваний гемостаза;
- контроль качества проводимой химиотерапии при раке крови и иных заболеваний крови;
- необходимость подтверждения ремиссии после лечения заболевания крови;
- диагностика побочных эффектов при длительном лечении гормонами;
- после лучевой терапии, в любых случаях, когда в анализе крови отмечаются непонятные изменения, не укладывающиеся в клиническую картину имеющегося у пациента заболевания.

4) требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство:

данную процедуру проводит врач гематолог.

Объяснить пациенту о процедуре: всевозможные риски и осложнения;

Подготовить все необходимые инструменты для процедуры: анестетики - лидокаин, новокаин; игла кассирского; предметные стекла и/или пробирки.

5) перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

- Клинический анализ крови;
- Коагулограмма (АЧТВ, Протромбин (по Квику, в%), МНО, протромбиновое время, фибриноген, XII-а зависимый фибринолиз, Антитромбин III, протеин С или исследование антикоагулянтного потенциала системы протеина С).

6) требования к проведению процедуры или вмешательства: описываются условия для проведения процедуры или вмешательства:

- Пункция проводится в процедурном кабинете, в стерильных условиях;
- Одноразовые стерильные иглы;
- Обезболивание - 2 мл 2% лидокаином;
- Шприцы;
- Стерильные повязки;
- Предметные стекла и пробирки.

7) требования к подготовке пациента:

Эта процедура не требует специальной подготовки. Пациент накануне и в день пункции придерживается обычной диеты. Пункция проводится через два-три часа

после еды. Все лекарства отменяются, за исключением тех, которые необходимы для жизненным показаниям. Также необходимо отменить препараты, содержащие антиагреганты и антикоагулянты. В день процедуры запрещается проводить другие диагностические, хирургические процедуры. Перед процедурой желательно опорожнить мочевой пузырь и кишечник.

Манипуляция проводится в процедурном кабинете в стерильных условиях, положение пациента – лежа на животе. Врач выполняет обработку операционного поля, обезболивает крыло задней верхней ости подвздошной кости 4 мл лидокаина, и начинает «вкручивающими» движениями специальным инструментом «проходить» кость, собирая «столбик» костного мозга.

Обычно для исследования нужно 2-3 см материала, а если пациент переносит процедуру хорошо, то забор может продолжиться до 5-6 см. После окончания взятия материала, врач «вытягивает» иглу, накладывает стерильную повязку и крепко прижимает место пункции, надавливая на нее массой своего тела. В случае незначительного кровотечения накладываем гемостатическую губку и даем лед на 10-15 мин.

Результат взятия – пробирка с физиологическим раствором со «столбиком» костного мозга. Эту пробирку необходимо отвезти в этот же день в лабораторию для исследования.

8) индикаторы эффективности процедуры или вмешательства.

Получение достаточного количества аспирата костного мозга.

Обеспечение сосудистого доступа

1) Цель проведения процедуры или вмешательства:

Обеспечение сосудистого доступа является неотъемлемой составляющей частью современной химиотерапии онкогематологических больных. Через центральный венозный катетер (ЦВК) вводятся химиотерапевтические препараты, корректируются электролитные нарушения, проводится парентеральное питание, осуществляется взятие образцов крови для исследования и т.д. Выделяют следующие особенности сосудистого доступа в гематологии: необходимость только внутривенного введения многих лекарственных препаратов, массивность инфузионных программ, сдавление крупных венозных сосудов увеличенными лимфатическими узлами и/или опухолевой массой, как с внутригрудным, так и с внутрибрюшным поражением, что значительно затрудняет задачу обеспечения сосудистого доступа, высокий риск геморрагического синдрома (врожденные и приобретенные коагулопатии, тромбоцитопения), тромбоза, большая продолжительность лечения. В общей сложности, в надежном сосудистом доступе

онкогематологические пациенты нуждаются от нескольких месяцев до года, как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Использование с этой целью периферического венозного доступа неприемлемо, поскольку большинство вводимых растворов обладает раздражающим действием (везиканты, ирританты, эксфолианты) и экстравазация таких препаратов в подкожную клетчатку может привести к ее некрозу. Помимо этого, у многих больных вследствие проводимой ранее химиотерапии нередко отсутствуют доступные периферические вены.

2) Противопоказания к катетеризации центральных вен:

Абсолютные: - воспаление в планируемом месте доступа; недавно проведенное оперативное вмешательство в месте доступа;

Относительные: - выраженный геморрагический синдром (вследствие тромбоцитопении, гипофибриногенемии, наследственных или приобретенных коагулопатий).

Тромбоцитопения – одна из самых частых причин геморрагического синдрома. Хотя безопасным уровнем для катетеризации мы считаем количество тромбоцитов крови более $20 \times 10^9/\text{л}$, у ряда пациентов достичь этого порогового уровня не удастся вследствие различных причин, например, рефрактерность к трансфузиям. В этих случаях катетеризация центральной вены под контролем ультразвука без использования дилататора, может быть безопасной даже при количестве тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$.

3) Показания к катетеризации центральных вен:

- ограниченный доступ к периферическим венам,
- необходимость проведения химиотерапии или парентерального питания, массивная инфузионная терапия,
- необходимость мониторинга гемодинамики (центральное венозное давление),
- необходимость мониторинга давления в легочной артерии,
- установка кардиостимулятора,
- необходимость проведения заместительной почечной терапии.

4) Требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство: данную процедуру проводит *анестезиолог-реаниматолог, ангио- и кардиохирург.*

5) Требования к проведению установки ЦВК

Перед установкой ЦВК необходимо выполнить:

- общий (клинический) анализ крови развернутый (при необходимости – с исследованием количества тромбоцитов в крови по мазку);
- коагулограмма с определением АЧТВ, протромбинового индекса, фибриногена, при необходимости – с исследованием агрегации тромбоцитов;

- определение активности факторов VIII, IX и иных в сыворотке крови – по показаниям;
- определение основных групп крови, определение подгруппы и других групп крови меньшего значения, определение резус-фактора. Перед выполнением катетеризации необходимо выполнить:
- рентгенография органов грудной клетки или – предпочтительно – компьютерная томография органов грудной клетки (КТ), с болюсным контрастным усилением (по показаниям);
- ультразвуковое ангиосканирование;
- ЭКГ.

Ультразвуковое сопровождение в реальном времени обеспечивает возможность выбора направления иглы при пункции внутренней яремной, аксиллярной, подмышечной или бедренной вены, позволяя тем самым избежать случайного ранения артерии. Использование ультразвукового сопровождения даже при установке ЦВК при тромбоцитопении менее $20 \times 10^9/\text{л}$ позволяет избежать серьезных геморрагических осложнений.

В настоящее время УЗИ считается «золотым стандартом» при установке центрального венозного катетера с использованием яремного доступа, так как ВЯВ близко прилежит к поверхности кожи, нет мышц, которые бы могли затруднить визуализацию. Помимо этого, правая ВЯВ образует практически прямую линию, что уменьшает травму сосуда и риск возникновения КАТ при использовании катетера. Ультразвуковое сопровождение катетеризации центральных вен не исключает знания анатомии и поверхностных анатомических ориентиров, которые остаются необходимыми для ориентации как иглы, так и самого ультразвукового датчика. Ультразвуковое сопровождение катетеризации позволяет визуализировать не только вену, но и располагающиеся вблизи анатомические структуры. В случае выявления поражения средостения по данным рентгенологического исследования, а также при клинической картине синдрома сдавления верхней полой вены, перед катетеризацией необходимо выполнение КТ органов грудной клетки с болюсным контрастным усилением для оценки проходимости крупных венозных сосудов, диагностики тромботических осложнений.

б) Требования к проведению процедуры или вмешательства:

Лекарственные препараты, применяемые при обеспечении сосудистого доступа:

1. Раствор Новокаина 0,5%
2. Раствор Лидокаина** 2%
3. Раствор Лидокаина** 10%

4. Раствор Амиодарона** 150 мг
5. Раствор Новокаинамида 10%
6. Раствор Аденозинтрифосфата
7. Раствор Верапамила** 2%
8. Гепарин** 25000 мл
9. Фентанил** 0,005%
10. Кетамин** 5%
11. Пропофол**
12. Стерофундин ИЗО
13. Калия магния аспарагинат**
14. Раствор Натрия хлорида** 0,9%
15. Раствор Хлоргексидина** 0,5%
16. Раствор Бетадин 10%

7) Требования к подготовке пациента

Для обеспечения сосудистого доступа необходима консультация врачом анестезиологом-реаниматологом. Физикальный осмотр проводится перед катетеризацией на наличие воспалительных и послеоперационных изменений кожи в местах возможной пункции вен, наличие увеличенных и изменённых лимфоузлов, препятствующих катетеризации, наличие усиленного подкожного рисунка вен, наличие клинических проявлений синдрома сдавления верхней полой вены (осиплость голоса, одышка, кашель, невозможность принятия горизонтального положения и т. д.) Уточняются анамнестические данные – количество предшествующих катетеризаций, имели ли место осложнения катетеризации; интенсивность и сроки планируемого лечения, возможные осложнения (неблагоприятные реакции) терапии, возможность применения других методов лечения, например, лучевой терапии.

Алгоритм действий врача

1. Манипуляция проводится только при наличии информированного согласия на проведение катетеризации.
2. Физикальный осмотр.
3. Выбор типа ЦВК после физикального осмотра, сбора анамнеза, ознакомления с результатами лабораторных и инструментальных методов исследования.
4. Дуплексное сканирование вен в месте планируемой установки ЦВК (определяется диаметр вены, наличие сдавления вен в месте пункции и по ходу установленного ЦВК, тромба в просвете вен, наличие клапанного аппарата и его состоятельность.

Устанавливать ЦВК в вену, диаметр которой не превышает 50% диаметра катетера и/или выявлен тромбоз недопустимо).

5. Имплантиция ЦВК с обязательным позиционированием дистального конца у каваатриального соединения в случае катетеризации ВПВ и кава-атриального соединения или ниже устья почечных вен при катетеризации НПВ.

6. Закрепление катетера на коже больного у места выхода с использованием шовных материалов или устройств бесшовной фиксации.

7. Наложение асептической повязки.

8. Заполнение протокола катетеризации с обязательным указанием ранних осложнений, количества попыток катетеризации, типа установленного ЦВК.

Дополнительные сведения об особенностях выполнения обработки катетера (смена повязки):

1. При проведении процедуры обработки (перевязки) с ЦВК пациент может сидеть или лежать на спине, рука, на стороне которой в вене находится катетер, расположена вдоль туловища. При применении дополнительных зажимов не катетере снятие заглушки не связано с фазой дыхания. При проведении процедуры с катетером, находящимся в бедренной вене, ножной конец кровати опущен на 25°. Снятие заглушки не связано с фазой дыхания.

2. При смене повязки у пациентов с чувствительной кожей рекомендуется нанести стерильное барьерное средство для защиты кожи вокруг места установки сосудистого катетера и дождаться полного его высыхания.

3. Выбор повязки необходимо осуществлять с учетом индивидуальных особенностей пациента. Если существуют предрасполагающие к развитию инфекции факторы (длительность стояния ЦВК свыше трех суток; сниженный иммунный статус (онкологические пациенты и т.д.); повышенный риск колонизации катетера), то рекомендуется выбирать прозрачную полиуретановую повязку, содержащую гелевую подушечку с хлоргексидином**. Для прочих случаев оптимальным выбором является стерильная прозрачная повязка.

4. Если наблюдается кровоточивость вокруг места входа катетера в первые сутки после его введения, допустимо использование нетканой повязки с впитывающей подушечкой, которая подлежит замене на прозрачную через 24ч.

5. Замена прозрачных полиуретановых повязок на ЦВК производится каждые 5-7 сут (при условии, что фиксация не нарушена, нет выделений, сохранен обзор).

6. Визуальный осмотр места установки сосудистого катетера проводить не реже 1 раза в сутки.

8) Индикаторы эффективности установки ЦВК Электрокардиографический метод

Для контроля положения ЦВК, снабженных штатным электродом, используют эндовенозную электрокардиографию (ЭКГ). Она позволяет позиционировать дистальный конец ЦВК, не увеличивая время установки, по изменениям Р-зубца ЭКГ.

Рентгенологический метод

При установке туннелируемых ЦВК, ПИЦВК, порт-систем, а также в случаях мерцательной аритмии или ритма, навязанного кардиостимулятором, положение дистального конца ЦВК подтверждают рентгенологически:

- на рентгенограмме грудной клетки дистальный конец ЦВК должен был находиться между V и VI грудными позвонками.
- также ориентиром для позиционирования дистального конца ЦВК является правый трахеобронхиальный угол, который соответствует верхней границе верхней полой вены. Каваатриальное соединение находится на 3 см ниже этого угла.
- рентгенологическим ориентиром впадения ВПВ в правое предсердие также является пересечение дуги правой границы сердца и линии, идущей вдоль правой границы средостения.

4. Организационные аспекты протокола:

1) указание на отсутствие конфликта интересов: конфликт интересов отсутствует.

2) Механизм обновления КИ предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем 1 раз в 3 года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает МЗ РУз на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПО
НОЗОЛОГИИ ««ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ
ЛЕЙКОЗ У ДЕТЕЙ»»**

ТАШКЕНТ 2025

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

2) Специфических профилактических мероприятий в отношении пациентов с ОЛЛ не разработано. Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ рекомендуется проведение диспансерного наблюдения у гематолога/педиатра

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

3) реабилитация:

Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ рекомендуется проведение комплексной реабилитации

- Реабилитация должна проводиться с первого дня заболевания ребенка с учетом специфики текущего периода. Задачами госпитального этапа являются выявление сопутствующих заболеваний и осложнений, лечение основного заболевания, комплексная медицинская и психологическая реабилитация, профилактика осложнений специфической терапии. В связи с особенностями психологического статуса больного ребенка, нарушением коммуникативных функций на фоне дефицита общения со здоровыми сверстниками, педагогической запущенностью, деформацией детско-родительских отношений в сторону гиперопеки, психолого-педагогическая реабилитация является важнейшим компонентом комплексной реабилитации на данном этапе. На этом этапе реабилитации также решаются и такие, весьма важные для достижения конечной цели реабилитации задачи, как предупреждение возможных нарушений роста и развития ребенка в связи с заболеванием и ограничением двигательной активности, предупреждение двигательных расстройств.

- Пациент передается педиатру (гематологу) по месту жительства при наличии полной ремиссии перед началом поддерживающей терапии. Поддерживающую терапию пациент получает по месту жительства. Педиатр (гематолог) по месту жительства руководствуется рекомендациями, данными специалистами учреждения, проводившего лечение. На этом этапе проводится также медикаментозная, физическая и психическая реабилитация, восстановление функционального состояния систем пациентов, а также адаптация к условиям и нагрузкам амбулаторного режима, восстановление психологического статуса пациента, восстановление способности к обучению/трудоспособности.
- Диспансерное наблюдение осуществляется участковыми врачами -педиатрами и гематологами в тесной взаимосвязи с другими специалистами (по показаниям). Комплексная реабилитации является неотъемлемым компонентом диспансерного наблюдения – психопрофилактика, выявление отдаленных последствий терапии и сопутствующих заболеваний, медикаментозная, психологическая, физическая реабилитация, социально-правовая реабилитация: обучение, профориентация, семейное консультирование.

4) Принципы проведения общественных профилактических мероприятий и индивидуальной профилактики:

- Уход за ротовой полостью: 4 раза в день полоскание полости рта дезинфицирующими растворами (например, водным раствором хлоргексидина 0,05%, раствором Braunol или Betaisodon), 1-2 раза в день обработка полости рта вяжущими средствами (Kamillosan).
- тщательный, но щадящий уход за зубами и деснами; использование только мягких зубных щёток или ротового душа; при тромбоцитопении или ранимых слизистых, дефектах слизистых полости рта использование зубных щёток должно быть исключено, вместо этого обработка рта раствором хлоргексамеда и вяжущими средствами.
- Профилактика запоров и пареза кишечника: При запорах лактулёза per os (или другие слабительные препараты).
- Дезинфекция кожи: ежедневное мытье под душем или обтирание водным раствором хлоргексидина, обработка мацераций и повреждений. Тщательно мыть и вытирать перианальную область при каждой дефекации.
- Необходима ежедневная дезинфекция места пребывания больного с помощью дезрастворов, бактерицидных ламп, при наличии агранулоцитоза – ежедневная смена постельного и нательного белья.
- Обязательна личная гигиена родителей и посетителей, мытье рук персонала при входе в палату (бокс).
- Желательно наличие в палатах воздухоочистителей
- Ежедневная термометрия (частота определяется клиническим состоянием и фазой терапии)

3.2. Методы и процедуры реабилитации:

Режим определяется индивидуально с учетом текущего состояния пациента и наличия осложнений. В общем случае должны соблюдаться стандартные рекомендации по профилактике инфекционных осложнений: избегать потенциальных источников инфекции; тщательное соблюдение правил личной гигиены; ежедневная дезинфекция места пребывания больного с помощью дезрастворов, бактерицидных ламп, при наличии агранулоцитоза – ежедневная смена постельного и нательного белья, желательное наличие в палатах воздухоочистителей; диета. В период тромбоцитопении избегать травмоопасных ситуаций. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)*

Цель реабилитации:

- полное или частичное восстановление нарушенных и (или) компенсация утраченных функций пораженного органа или системы;
- поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса;
- предупреждение, ранняя диагностика и коррекция возможных нарушений функций поврежденных органов или систем организма;
- предупреждение и снижение степени возможной инвалидности;
- улучшение качества жизни;
- сохранение работоспособности пациента;
- социальная интеграция пациента в общество.

VI. ЭТАПЫ И ОБЪЕМЫ РЕАБИЛИТАЦИИ

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

СОЛ – это комплекс метаболических расстройств в результате массивного распада опухолевых клеток и высвобождения в плазму и периферические ткани внутриклеточного содержимого и метаболитов. В основе патофизиологии и клинической картины СОЛ лежат нарушения метаболизма и экскреции калия, кальция, фосфатов и мочевой кислоты. Наиболее часто СОЛ развивается в течение первых 4 дней после начала ПХТ, однако описаны случаи и более позднего, до 7-го дня, дебюта синдрома. Степень риска развития СОЛ зависит от инициальной массы опухоли, состояния пациента на момент начала ХТ и индивидуальных особенностей метаболизма. К важнейшим мерам профилактики СОЛ относятся адекватная гидратация, защелачивание мочи, предупреждение и коррекция гиперурикемии, а также борьба с электролитными нарушениями. Стандартной нагрузкой является 3000 мл/м², а у детей весом менее 10 кг – 200 мл/кг жидкости в сутки. Базисный раствор для инфузии состоит из

5% глюкозы и 0,9% NaCl в соотношении 1:1. Инициальная инфузия – без калия. Однако в дальнейшем должна проводиться коррекция электролитов в соответствии с данными биохимических анализов. Главным мероприятием является иницирование и поддержание высокого диуреза – 100–250 мл/м²/ч.

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

(max – 500 мг/сут). При наличии большой массы лейкоэмических клеток и/или выраженной органомегалии первая доза глюкокортикостероидов для профилактики СОЛ должна составлять 1/10 – 1/6 от суточной дозы.

VII. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ С УКАЗАНИЕМ УРОВНЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИЛИ РЕАБИЛИТАЦИИ:

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

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

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

Пациентам младше 18 лет с ОЛЛ назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) рекомендуется только в случаях развития тяжелых жизнеугрожающих инфекций *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)*

1) основные диагностические мероприятия:

Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ рекомендуется получение цитологического препарата КМ путем пункции с последующим цитологическим исследованием мазка КМ (миелограмма), иммунофенотипирования гемопоэтических клеток-предшественниц в КМ, определения линейной принадлежности бластных клеток, цитогенетического исследования (кариотип) и молекулярно-генетического исследования (FISH-метод) на одну пару хромосом аспириата КМ с целью верификации диагноза группы прогностического риска и тактики терапии, проведение спинномозговой пункции с обязательным последующим исследованием уровня белка в спинномозговой жидкости, исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости, микроскопическим исследованием спинномозговой жидкости, подсчетом клеток в счетной камере (определение цитоза) и цитологическим исследованием клеток спинномозговой жидкости для подтверждения/исключения поражения ЦНС. *Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)*

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

AB0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор), определение фенотипа по антигенам С, с, Е, е, Сw, К, k и определение антиэритроцитарных антител с целью проведения заместительной терапии компонентами крови, проведение прицельной рентгенографии органов грудной клетки в прямой и правой боковой проекции для подтверждения/исключения поражения средостения и выбора тактики терапии, в случае выявления опухолевой массы в переднем средостении по данным рентгенографии рекомендуется проведение компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости для оценки точных размеров опухолевого поражения и последующее контрольное исследование по окончании индукционной терапии для оценки остаточного объема опухоли, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (комплексное), УЗИ забрюшинного пространства и УЗИ органов малого таза (комплексное) для уточнения распространенности заболевания и оценки состояния пациента, в том числе отдельных органов и систем, проведение КТ головного мозга или МРТ головного мозга для исключения/подтверждения инициального поражения ЦНС, регистрация электрокардиограммы и расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных и эхокардиографии (Эхо-КГ) для выявления сопутствующей патологии и возможных кардиологических осложнений, рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный и прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный для выявления распространенности процесса и выбора тактики терапии, для группы высокого риска, а также их сиблингам родителям рекомендуется определение HLA-антигенов с целью поиска потенциального донора для проведения ТГСК. *Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)*

VIII. ТАКТИКА МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИЛИ РЕАБИЛИТАЦИИ С УКАЗАНИЕМ УРОВНЯ:

1) основные профилактические или реабилитационные мероприятия с указанием уровня доказательности;

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

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

клофарабина в максимальных дозах или неларабина (в зависимости от иммунологического варианта ОЛЛ) в комбинации с другими химиопрепаратами в составе блоков высокодозной ХТ в качестве терапии 2-й линии.

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

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

Последнее время пристальное внимание оказывается иммунотерапевтическим подходам в терапии ОЛЛ. Одним из вариантов является использование биспецифичных антител (ViTE AT), которые напрямую мобилизуют эффекторные Т-клетки для противоопухолевого действия. Одним из таких ViTE AT является блинатумомаб – ViTE AT анти-CD19/CD3. Один конец этого одноцепочечного AT связывается с CD19-антигеном, который экспрессируется на лейкоэмических клетках, а другой – с CD3-антигеном собственных Т-лимфоцитов пациента. Таким образом, блинатумомаб потенцирует нестимулированные Т-клетки и индуцирует прямую цитотоксичность против CD19+ В-лимфоцитов. Самым частым вариантом ОЛЛ у детей является опухоль из В-клеток-предшественников. Арест дифференцировки может произойти на любом этапе развития В-клетки, однако и на ранних, и на более продвинутых стадиях созревания они, как правило, экспрессируют CD19, таким образом, становясь мишенью для блинатумомаба. Пациентам с В-ОЛЛ группы высокого риска, с высоким уровнем МОБ после проведения высокодозной ХТ, а также пациентам В ОЛЛ с высоким уровнем МОБ на 36-й день индукции рекомендуется использование блинатумомаба с целью достижения МОБ-негативной ремиссии с последующим проведением ТГСК. Блинатумомаб назначается круглосуточной непрерывной инфузией детям, весом до 45 кг в дозе 5 мкг/м²/сут до 8-го дня, затем 15 мкг/м²/сут до 28-го дня. Детям с весом больше 45 кг – 9 мкг/сут и 28 мкг/сут соответственно, или индивидуальный подбор дозы.

2) дополнительные профилактические и реабилитационные мероприятия с указанием уровня доказательности.

Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ на период интенсивной терапии рекомендуется установка центрального венозного катетера, в первые дни (недели) терапии обязательно рекомендуется проведение терапевтических мероприятий, направленных на профилактику синдрома лизиса опухоли (СОЛ), получающим химиотерапию, рекомендуется универсальная профилактика пневмоцистной пневмонии ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] на протяжении всего периода лечения, *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)*

IX. ИНДИКАТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ И РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

Профилактическая терапия должна контролироваться клинически и лабораторно. При клиническом контроле, решение о недостаточной эффективности профилактической заместительной терапии принимается в случаях:

Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ при снижении гемоглобина ниже 70 г/л рекомендуется пациентам трансфузия эритромаcсы. Во всех случаях, исключая пневмонию и дыхательную недостаточность, переливание эритромаcсы должно производиться при содержании гемоглобина ниже 70 г/л и гематокрите менее 0,3 или при наличии клинических симптомов анемического синдрома (сонливость, тахикардия,

одышка). Доза переливаемой эритроцитной массы – 10 мл/кг. При развитии инфекции эритроцитная масса переливается при снижении гемоглобина ниже 100 г/л.

При снижении уровня тромбоцитов ниже $15-20 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется трансфузия тромбоцитной массы. Трансфузия тромбоцитов при отсутствии осложнений программного лечения проводится при снижении уровня тромбоцитов ниже $15\,000 - 20\,000/\text{мм}^3$. Количество переливаемых тромбоцитов составляет 1 доза на 10 кг веса (4-6 доз на $1,5 \text{ м}^2$ площади поверхности тела), при этом в 1 дозе тромбоцитной массы должно содержаться $0,5-0,7 \times 10^{11}$ тромбоцитов. При необходимости выполнения инвазивных манипуляций тромбоцитная масса переливается в случае, если тромбоцитов менее $40\,000 - 50\,000$ тыс/мкл. В настоящее время правилом является использование тромбоцитов, полученных от одного донора путём афереза на специальных приборах сепараторах.

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

Критерии ответа на терапию:

- достижение индикаторов эффективности терапии.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО НОЗОЛОГИИ «ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ У ДЕТЕЙ»

МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ:

Немедикаментозное лечение:

Режимы по тяжести состояния пациента:

- I – строгий постельный;
- II – постельный;
- III – палатный (полупостельный);
- IV – свободный (общий).

Диета: стол №11, стол №1Б, стол №5П (с исключением острых, жирных, жареных блюд, в то же время, высококалорийная диета с полуторным по сравнению с возрастными нормами количеством белков, витаминизированная, богатая минеральными веществами; при назначении глюкокортикоидов рацион обогащают продуктами, содержащими много солей калия и кальция.

3) Медикаментозное лечение:

4) Паллиативная помощь при анорексии/кахексии

- 5) При гастростазе и раннем насыщении – прокинетики: метоклопрамид перорально, в/м или в/в (дозировка детям в возрасте от рождения до 12 лет по 0,1 мг/кг 2-3 раза в день; детям в возрасте старше 12 лет при массе тела до 60 кг по 5 мг*3 раза в день; детям в возрасте старше 12 лет при массе тела свыше 60 кг по 10 мг*3 раза в день).
- 6) При анорексии с прекахексией или кахексией – метилпреднизолон 5-15 мг в сутки или дексаметазон 2-4 мг в сутки курсами по 5-7 дней перорально.
- 7) Энтеральное питание у «паллиативных больных».
- 8) Основная энергетическая потребность у детей зависит от возраста: 0-6 мес. 115 ккал/кг/сут, от 7-12 мес. 105 ккал/кг/сутки, от 1-3 года 100 ккал/кг/сутки, от 4-10 лет 85 ккал/кг/сутки, от 11-14 лет 60 ккал/кг/сутки для мальчиков и 48-50 ккал/кг/сутки для девочек, 15-18 лет 42 ккал/кг/сутки (для мальчиков), 38ккал/кг/сутки (для девочек), «нормальная» потребность в белках 0,6-1,5

г/кг/сутки, потребность в жирах 2-4 г/кг/сутки (35-50% от общего калоража), потребность в углеводах 2-7 г/кг/сутки (40-60% от общего калоража). Расчет диеты проводит врач.

Паллиативная помощь при пролежнях, распадающихся наружных опухолях.

Причины: малоподвижность, катаболическая направленность обмена веществ, уязвимость кожи к мацерации и ранениям.

Профилактика пролежней:

специальные матрасы;

оборудование и приспособления (подъемники или специальные ремни) для перемещения лежачего больного;

профилактика травмирования кожи (осторожно снимать одежду и пр.);

устранение предрасполагающих факторов (уменьшение или отмена стероидов, оптимизация питания);

профилактика болевого синдрома при перевязке;

косметические приемлемые для ребенка повязки, документирование времени накладывания и снятия повязки.

При распадающихся зловонных злокачественных опухолях – местно для устранения запаха повязка с активированным углем, кало- и мочеприемники, метронидазол местно, мед и сахар местно; для помещения – освежители воздуха, ароматические масла.

Особенности паллиативного лечения:

Боль при смене повязки/пластыря – быстродействующие анальгетики (ненаркотические или наркотические), местные анестетики; боль присутствует все время – регулярный прием анальгетиков.

Алгоритм:

Шаг №1: профилактика пролежней и притёртостей;

Шаг №2: при покраснении/мацерации – мази с цинком или пленочные пластыри;

Шаг №3: при изъязвлении кожи – гидроколлоидные пластыри;

Шаг №4: при инфицировании – гидрогели/пасты, убрать пораженные или отмирающие ткани; при целлюлите или гнойной инфекции – пероральные антибиотики с определением чувствительности; Шаг №5: при больших изъязвленных полостях – анальгетики ненаркотических групп или пенные повязки для заполнения;

Шаг №6: при зловонных распадающихся злокачественных опухолях – воздействовать на размер и внешний вид опухоли (иссечение краев, удаление путем хирургического вмешательства, радиотерапия, химиотерапия); альгинаты либо пенные повязки с активированным углем; полностью окклюзионные повязки, метронидазол местно и внутрь или в/в.

Шаг №7: кровоточащая рана – раствор эпинефрина 1:1000 местно; радиотерапия; использовать неадгезирующие и смоченные в изотоническом растворе натрия хлорида повязки.

Паллиативная помощь при болевом синдроме

Принципы обезболивания – лечить причину, лежащую в основе, определить тип боли (ноцицептивная, нейропатическая), использовать фармакологические и нефармакологические методы обезболивания, принимать во внимание психосоциальный стресс у ребенка; регулярно оценивать в динамике статус боли и ответ на лечение.

Нефармакологические методы обезболивания:

отвлекающие методы (тепло, холод, прикосновение/массаж), чрескожная электрическая стимуляция нервов, иглоукальвание, вибрация, ароматерапия;

психологические методы (отвлечение внимания, психотехника наложения образа, релаксация, когнитивно-поведенческая терапия, музыкальная терапия, гипноз).

Фармакологические методы:

Анальгетики ненаркотические и наркотические:

Принципы использования: «через рот» - по возможности перорально, «по часам» - регулярно по графику до того, как заболит (с учетом периода действия препарата); «индивидуальный подход к ребенку» - обезболивание с учетом особенностей конкретного ребенка; «по восходящей» - от ненаркотических до наркотических анальгетиков, далее – повышение дозы опиата до обезболивания.

Анальгетики адьювантные в возрастных дозировках (дополнительно к ненаркотическим и наркотическим анальгетикам): кортикостероиды (дексаметазон, преднизолон) при сдавлении нервных корешков и спинного мозга; антидепрессанты (амитриптилин) при боли, связанной с повреждением нервов; антиэпилептические препараты (габапентин, карбамазепин – детям до 6 лет в экстренных случаях) при различных видах нейропатической боли; спазмолитики (гиосцин) при висцеральной боли, связанной с растяжением или коликами; мышечные релаксанты при дистонии/мышечных спазмах.

Алгоритм обезболивания в паллиативной помощи у детей с онкологической патологией:

Шаг №1: ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибупрофен, +/- адьювантные анальгетики;

Шаг №2: слабые наркотические анальгетики (трамадол) + ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибупрофен,) +/- адьювантные анальгетики;

Шаг №3. сильные наркотические анальгетики (морфин или фентанил) +/- ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибупрофен, +/- адьювантные анальгетики.

Ненаркотические анальгетики

Парацетамол (ацетаминофен) внутрь, доза насыщения 20 мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по 10-15 мг/кг каждые 4-6 часов; ректально доза насыщения 30 мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по мг/кг каждые 4-6 часов; при печеночной и почечной недостаточности необходимо снижение дозы и увеличение интервала до 8 часов. У детей в возрасте от 1 до 29 дней по 5-10 мг/кг каждые 6-8 часов; максимум 4 дозы в сутки; детям в возрасте от 30 дней до 3 мес. по 10 мг/кг каждые 4-6 часов, максимум 4 дозы в сутки. Детям в возрасте от 3-12 мес. и от 1-12 лет по 10-15 мг/кг каждые 4-6 часов, максимум 4 дозы в сутки, не более 1 г за один прием.

Ибупрофен внутрь по 5-10 мг/кг каждые 6-8 часов; максимальная суточная доза 40 мг/кг.

Слабые наркотические анальгетики

Трамадол внутрь детям в возрасте от 5-12 лет по 1-2 мг/кг каждые 4-6 часов (максимально стартовая доза по 50 мг*4 раза в сутки), увеличивать при необходимости до максимальной дозы по 3 мг/кг (или 100 мг) каждые 4 часа; детям в возрасте от 12-18 лет стартовая доза по 50 мг каждые 4-6 часов, увеличивать при необходимости до 400 мг в сутки.

Сильные наркотические анальгетики

Морфин – после регистрации в РК: начальные средние терапевтические дозы внутрь в возрасте от 1-12 мес. по 0,08-0,2 мг/кг каждые 4 часа; в возрасте старше 12 мес. по 0,2-0,4 мг/кг через рот каждые 4 часа (может быть назначен каждые 6-8 часов у новорожденных или при почечной/печеночной недостаточности); при переводе с перорального пути на другие – пользоваться правилами эквивалентности доз (доза морфина для п/к введения в 2 раза меньше дозы, принимаемой через рот; доза морфина для в/в введения в 3 раза меньше дозы морфина, принимаемый через рот).

Морфин назначать «по часам», а не «по требованию»: морфин короткого действия – каждые 4-6 часов, морфин пролонгированного действия – каждые 8-12 часов.

Морфин короткого действия – после регистрации в РК: стартовые дозы: внутрь или ректально в возрасте от 1-3 мес. по 50 мкг/кг каждые 4 часа, в возрасте от 3-6 мес. по 100 мкг каждые 4 часа, в возрасте от 6 мес.-12 лет по 200 мкг/кг каждые 4 часа, в возрасте от 12-18 лет по 5-10 мг каждые 4 часа; подкожно болюсно или в/в струйно (в течении минимум 5 мин) в возрасте до 1 мес. по 25 мкг/кг каждые 6 часов, в возрасте от 1-6 мес. по 100 мкг/кг каждые 6 часов, в возрасте от 6 мес.-12 лет по 100 мкг/кг каждые 4 часа (максимально разовая стартовая доза 2,5 мг), детям в возрасте от 12-18 лет по 2,5-5 мг каждые 4 часа (максимально суточная доза 20 мг в сутки); продолжительная подкожная или в/в инфузия со скоростью: в возрасте до 1 мес. по 5 мкг/кг в час, в возрасте от 1-6 мес. по 10 мкг/кг в час, в возрасте от 6 мес.-18 лет по 20 мкг/кг в час (максимум 20 мг за 24 часа); Увеличение разовой и суточной дозы: вариант 1 – увеличить разовую дозу морфина для регулярного приема на 30-50% от предыдущей дозы; вариант 2 – суммировать все дозы морфина за последние 24 часа и разделить полученную сумму на 6, увеличить на это число каждую регулярную дозу, принимаемые каждые 4 часа, также необходимо увеличить дозу для купирования прорывной боли, так как увеличились регулярные дозы.

Морфин пролонгированного (длительного) действия (или медленно высвобождающийся морфин): суточная доза равна суточной дозе морфина быстрого действия через рот; разовая доза морфина пролонгированного действия равна половине его суточной дозы, для купирования прорывной боли использовать морфин быстрого действия. Расчет морфина для купирования прорывной боли: если при регулярном приеме боль появляется между дозами морфина, расписанными «по часам», назначить дозу морфина для купирования прорывной боли; доза для купирования прорывной боли составляет 50-100% от той разовой, которая применяется каждые 4 часа, или рассчитывается как 1/6 от общей суточной дозы морфина, принимаемой в данный момент; доза для купирования прорывной боли должна быть дана не ранее чем через 15-30 мин. от предыдущего приема препарата.

Отмена морфина: отмена приема препарата постепенно на 1/3 каждые 3 дня.

Фентанил: дозу фентанила увеличивать до достижения обезболивающего эффекта.

Фентанил короткого (быстрого) действия:

Стартовая разовая доза:

трансмукозально в возрасте от 2-18 лет и с массой тела больше 10 кг по 15 мкг/кг (увеличивать при необходимости до максимальной дозы 400 мкг);

интраназально в возрасте от 2-18 лет по 1-2 мкг/кг (максимально стартовая доза 50 мкг); в/в (медленно за 3-5 мин) в возрасте до 1 года по 1-2 мкг/кг каждые 2-4 часа; детям в возрасте после 1 года по 1-2 мкг/кг каждые 30-60 мин; в/в длительная инфузия в возрасте до 1 года – начать со стартовой дозы струйно в/в 1-2 мкг/кг (за 3-5 минут), затем поставить титровать со скоростью 0,5-1 мкг/кг в час; в возрасте после 1 года – начать стартовой дозы струйно 1-2 мкг/кг (за 3-5 минут), затем титровать со скоростью 1 мкг/кг в час.

Фентанил пролонгированного действия (в пластырях):

«размер» (или доза) пластыря рассчитывается на основании эквивалентной суточной дозы перорального морфина: чтобы рассчитать дозу пластыря, нужно дозу морфина, получаемого через рот, разделить на 3;

после наклеивания пластыря необходимо около 12-24 час, чтобы достичь обезболивания;

после первого наклеивания пластыря в течение 12-24 час. продолжается введение анальгетиков (например морфин каждые 4 часа);

доза фентанила увеличивается до достижения обезболивающего эффекта

Адьювантные анальгетики

Амитриптилин внутрь в возрасте от 2 до 12 лет 0,2-0,5 мг/кг (максимум 25 мг) на ночь (при необходимости можно увеличить дозу до 1 мг/кг*2 раза в день), в возрасте от 12-18 лет 10-25 мг на ночь через рот (при необходимости можно увеличить до 75 мг максимум).

Карбамазепин внутрь 5-20 мг/кг в сутки в 2-3 приема, увеличивать дозу постепенно, чтобы избежать побочных эффектов (детям до 6 лет в экстренных случаях).

Габапентин внутрь, в возрасте от 2-12 лет: день 1 по 10 мг/кг однократно, день 2 по 10 мг/кг*2 раза в день, день 3 по 10 мг/кг*3 раза в день, поддерживающая доза по 10-20 мг/кг*3 раза в день; в возрасте 12-18 лет: день 1 по 300 мг*1 раз в день, день 2 по 300 мг*2 раза в день, день 3 по 300 мг*3 раза в день, максимальная доза по 800 мг*3 раза в день. Отмена проводится медленно в течение 7-14 дней, не используются у детей с психическими заболеваниями в анамнезе.

Диазепам (перорально, трансбуккально, п/к, ректально) в возрасте от 1-6 лет по 1 мг в сутки за 2-3 приема; в возрасте 6-14 лет по 2-10 мг в сутки за 2-3 приема. Используется при ассоциированной с болью тревоге и страхах.

Гиосцина бутилбромид в возрасте от 1 мес. до 2 лет – 0,5 мг/кг перорально каждые 8 часов; в возрасте 2-5 лет по 5 мг перорально каждые 8 часов, детям в возрасте 6-12 лет по 10 мг перорально каждые 8 часов.

Преднизолон по 1-2мг/кг в день при умеренной нейропатической боли, боли в костях.

Дексаметазон при сильной нейропатической боли.

Кетамин: перорально или сублингвально детям в возрасте 1 мес.-12 лет стартовая доза 150 мкг/кг каждые 6-8 часов или «по требованию», при неэффективности постепенно увеличивать разовую дозу (максимум 50 мг); п/к или в/в длительная инфузия детям в возрасте старше 1 мес. – стартовая доза 40 мкг/кг в час, постепенно увеличивать до достижения обезболивания (максимально 100мкг/кг в час).

Боль в конце жизни (в терминальной стадии болезни):

При прогрессировании нарушения сознания, снижении способности принимать лекарства через рот, отказе от пероральных анальгетиков – альтернативные пути обезболивания (трансбуккальный, ректальный, в/в, через назогастральный зонд, трансдермальные пластыри и подкожно), портативные шприцевые насосы для введения анальгетиков вместе с седативными и противорвотными подкожно; фентаниловый пластырь.

Паллиативная помощь при компрессии спинного мозга:

Причины: интрамедуллярные метастазы, интрадуральные метастазы, экстрадуральная компрессия (метастазы в тело позвонка, коллапс позвоночника, нарушение кровоснабжения).

Алгоритм паллиативного лечения:

Шаг №1: дексаметазон (в возрасте до 12 лет 1-2 мг/кг в сутки с постепенным снижением дозы до поддерживающей; в возрасте от 12-18 лет – 16 мг 4 раза в сутки с постепенным снижением дозы до поддерживающей).

Шаг №2: обезболивание смотреть пункт «Паллиативная помощь при болевом синдроме».

Паллиативная помощь при судорогах:

Алгоритм ведения судорог:

Шаг №1: правильная укладка ребенка, наблюдение в течении 5 мин.

Шаг №2: если судорожный приступ не прошел в течении 5 мин – введение диазепама ректально (раствор в микроклизме) или трансбуккально в дозе 0,5 мг/кг карбамазепин (детям до 6 лет в экстренных случаях). Для детей в возрасте до 5 лет

начальная доза 20-60 мг/сут с повышением на 20-60 мг каждые два дня, с 5 лет начальная доза составляет 100 мг/сут, с последующим повышением на 100 мг в неделю. Поддерживающая доза составляет 10-20 мг/кг массы тела/сут за 2-3 приема. Для обеспечения точного дозирования, до 5 лет, необходимо использовать жидкие пероральные лекарственные формы карбамазепина (детям до 6 лет в экстренных случаях).

Шаг №3: если в течение 5 мин судорожный приступ не купировался – повторить шаг №2.

Шаг №4: если в течение 5 мин судорожный приступ не купировался – вызвать скорую помощь (если ребенок находится дома), диазепам п/к в дозе 0,5 мг/кг по показаниям.

Шаг №5: если судороги не купируются более 30 мин. – лечение эпилептического статуса в стационарных условиях.

Паллиативная помощь при судорогах в терминальной стадии болезни:

Алгоритм ведения судорог:

Шаг №1: карбамазепин – в возрасте до 5 лет начальная доза 20-60 мг/сут с повышением на

20-60 мг каждые два дня, с 5 лет начальная доза составляет 100 мг/сут, с последующим повышением на 100 мг в неделю. Поддерживающая доза для детей составляет 10-20 мг/кг массы тела/сут за 2-3 приема. Для обеспечения точного дозирования до 5 лет, необходимо использовать жидкие пероральные лекарственные формы карбамазепина (детям до 6 лет в экстренных случаях).

Шаг №2: фенobarбитал в/в возраст от 0-18 лет 20 мг/кг (максимум 1 г) однократно или в виде нагрузочной дозы, но не быстрее чем 1 мг/кг/мин; продолжительная в/в или подкожная инфузия возраст менее 1 мес. 2,5-5 мг/кг в сутки, в возрасте от 1 мес. до 18 лет 5-10 мг/кг в сутки (максимум 1 г).

Паллиативная помощь при тошноте/рвоте:

При необходимости назначение двух противорвотных препаратов – оценить их сочетаемость.

Для воздействия на симпатическую нервную систему:

Метоклопрамид внутрь, в/м или в/в медленно или титровать, максимально суточная доза 500 мкг/кг; доза детям в возрасте до 1 мес. по 100 мкг/кг 3-4 раза в сутки (только внутрь или в/в), в возрасте с 1 мес.-1 года (масса тела до 10 кг) по 100 мкг/кг (максимум 1 мг разовая доза) 2 раза в сутки, в возрасте от 1-3 года (вес 10-14 кг) по 1 мг 2-3 раза в сутки; в возрасте от 3-5 лет (масса тела 15-19 кг) по 2 мг 2-3 раза в сутки, в возрасте от 5-9 лет (масса тела 20-29 кг) по 2,5 мг*3 раза в день; детям в возрасте от 9-15 лет (масса тела 30-60 кг) по 5 мг*3 раза в день; детям 15-18 лет (вес больше 60 кг) по 10 мг*3 раза в день.

Для воздействия на хеморецепторную триггерную зону, продолговатый мозг, блуждающий нерв:

Ондансетрон внутрь, в возрасте от 1-12 лет по 4мг 2-3 раза в день, в возрасте от 12-18 лет по 8 мг 2-3 раза в день, в/в титрование (более 20 мин) или в/в струйно (более 5 мин) в возрасте 1-12 лет по 5 мг/м² (максимальная разовая доза 8 мг) 2-3 раза в день, в возрасте 12-18 лет по 8 мг 2-3 раза в день, рекомендуется назначать вместе со слабительными (способствует возникновению запоров). В среднем при тошноте/рвоте доза в возрасте 1-18 лет составляет 0,1-0,15 мг/кг 2-3 раза в сутки.

Дексаметазон внутрь или в/в короткими курсами, в возрасте менее 1 года по 250 мкг*3 раза в день, при неэффективности увеличивать до 1 мг*3 раза в день, в возрасте от 1-5 лет начальная доза по 1мг*3 раза в день, можно увеличивать до 2 мг*3 раза в день, в возрасте от 6-12 лет начальная доза по 2 мг*3 раза в день, можно увеличивать до 4 мг*3 раза в день, в возрасте старше 12 лет по 4 мг*3 раза в день

Для воздействия на хеморецепторную триггерную зону:

Галоперидол внутрь, в возрасте от 12-18 лет по 1,5 мг на ночь, увеличивая при необходимости до 1,5 мг*2 раза в сутки (максимально по 5 мг*2 раза в сутки), продолженная подкожная или в/в инфузия в возрасте от 1 мес.-12 лет стартовая доза 25 мкг/кг/сутки (максимальная стартовая доза 1,5 мг/сутки), дозу можно увеличивать до максимальной 85 мкг/кг/сутки, в возрасте от 12-18 лет стартовая доза 1,5 мг/сутки, возможно увеличение до 5 мг/сутки.

Паллиативная помощь при кровотечении:

Особенности паллиативного ухода: разъяснительная и психологическая работа с родителями; темные полотенца и салфетки; при дёсенных кровотечениях – мягкая щетка для чистки зубов, антибактериальные средства для полоскания рта.

Особенности паллиативного лечения: профилактика кровотечений – у менструирующей девушки – оральные контрацептивы, при дисфункции печени с нарушением свертывания – препараты витамина К перорально, при низком уровне тромбоцитов – тромбоцитарные трансфузии.

Местное гемостатическое лечение: аппликация эпинефрина 1:1000 (смочить марлю и наложить на рану или кровоточащую слизистую оболочку); гемостатические покрытия (губки, поликапрон) использовать непосредственно на место кровотечения; системное гемостатическое лечение: этамзилат от 10-15 мг/кг/сут, кратность применения – 3 раза/сут в равных дозах. При наружном применении стерильный тампон, пропитанный этамзилатом (в форме раствора для инъекций) накладывают на рану.

Витамин К – в возрасте от 1 мес. до 12 лет 300 мкг/кг/сутки, старше 12 лет 1 мг (внутри или парентерально).

Карбамазепин – в возрасте до 5 лет начальная доза 20-60 мг/сут с повышением на 20-60 мг каждые два дня, с 5 лет начальная доза составляет 100 мг/сут, с последующим повышением на 100 мг в неделю. Поддерживающая доза составляет 10-20 мг/кг массы тела/сут за 2-3 приема. Для обеспечения точного дозирования до 5 лет, необходимо использовать жидкие пероральные лекарственные формы карбамазепина (детям до 6 лет в экстренных случаях).

Перечень дополнительных лекарственных средств

- Перечень дополнительных лекарственных средств
- Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов:
- ондансетрон, раствор для инъекций 8 мг/4 мл, таблетки 8 мг;
- трописетрон, раствор для в/в инъекций 5 мг/5 мл, капсулы по 5 мг;
- трамадол для в/в введения 5% 1 мл, трамадол таблетка для приема внутрь 50 мг;
- филграстим раствор для инъекций 0,3 мг/мл, зарегистрирован;
- дексаметазон капли глазные.
- Антибактериальные средства:
- азитромицин, таблетка/капсула, 500 мг; порошок лиофилизированный для приготовления раствора для в/в инфузий, 500 мг;
- амикацин, порошок для инъекций, 500 мг/2 мл или порошок для приготовления раствора для инъекций, 0,5 г;
- амоксициллин/клавулановая кислота, таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 1000 мг; порошок для приготовления раствора для в/в и в/м введения 600 мг;
- ванкомицин, порошок/лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения 500 мг;
- гентамицин, раствор для инъекций 80мг/2мл 2мл;
- имипинем, циластатин порошок для приготовления раствора для инфузий, 500 мг/500 мг;
- левофлоксацин, раствор для инфузий 500 мг/100 мл; таблетка 500 мг;
- ципрофлоксацин, раствор для в/в введения 100мг/10 мл.

- линезолид, раствор для инфузий 2 мг/мл;
- меропенем, лиофилизат/порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг, 1000 мг;
- офлоксацин, таблетка, 400 мг; раствор для инфузий 200 мг/100 мл;
- пиперациллин, тазобактам порошок для приготовления раствора для инъекций 4,5 г;
- тикарциллин/клавулановая кислота, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий 3000 мг/200 мг;
- цефепим, порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг, 1000 мг;
- цефоперазон+сульбактам, порошок для приготовления раствора для инъекций 2:
- ципрофлоксацин, раствор для инфузий 200 мг/100 мл, 100 мл; 500 мг;
- эритромицин, таблетка 250 мг.
- эртапенем лиофилизат, для приготовления раствора для в/в и в/м инъекции 1 г
- цефтриаксон, порошок лиофилизированный для приготовления инъекционного раствора для в/в введения 250 мг;
- нетилмицин, раствор для инъекций 50 мг, 2 мл для в/в введения;
- цефтазидим, порошок для приготовления инъекционного раствора для в/в введения 1000 мг;
- метронидазол, раствор для в/в инфузий 100 мл – 500мг, таблетки 250 мг;
- Противогрибковые лекарственные средства:
- амфотерицин В, лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекции, 50 мг/флакон;
- вориконазол, порошок для приготовления раствора для инфузий 200 мг/флакон; таблетка, 50 мг; итраконазол, капсулы 100 мг;
- каспофунгин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг;
- икафунгин, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 50 мг;
- флуконазол, капсула/таблетка 150 мг; раствор для инфузий 200 мг/100 мл;
- позаконазол, раствор для приема внутрь.
- Противовирусные лекарственные средства:
- ацикловир, крем для наружного применения 5%-5,0; таблетка 200 мг; порошок для приготовления раствора для инфузий, 250 мг;
- ганцикловир, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 мг;
- осельтамивир, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 12 мг/мл
- Лекарственные средства, применяемые при пневмоцистозе:
- сульфаметоксазол/триметоприм, концентрат для приготовления раствора для инфузий (80мг+16мг)/мл, 5 мл; таблетка 480 мг;
- Дополнительные иммуносупрессивные лекарственные средства:
- дексаметазон, раствор для инъекций 4 мг/мл 1 мл;
- преднизолон, раствор для инъекций 30 мг/мл 1 мл; таблетка, 5 мг;
- иммуноглобулин человеческий IgG, раствор для внутривенного введения 10% 2 г/20мл и 5 г/50мл;
- Растворы, применяемые для коррекции нарушений водного, электролитного и кислотно-основного баланса, парентерального питания:
- альбумин, раствор для инфузий 10 % - 100 мл, 20 % - 100 мл;
- вода для инъекций, раствор для инъекций 5 мл;
- декстроза, раствор для инфузий 5% - 250 мл, 500 мл;
- декстроза, раствор для инъекций 40% - 10 мл, 20 мл;
- калия хлорид, раствор для внутривенного введения 40 мг/мл, 10 мл.
- кальция глюконат, раствор для инъекций 10%, 5 мл;
- кальция хлорид, раствор для инъекций 10% 5мл;

- магния сульфат, раствор для инъекций 25% 5 мл;
- маннитол, раствор для инъекций 15%-200,0;
- натрия хлорид, раствор для инфузий 0,9% - 250 мл, 500 мл;
- натрия хлорид, калия хлорид, натрий уксуснокислый раствор для инфузий во флаконе 200 мл, 400 мл;
- натрия хлорид, калия хлорид, натрия ацетат раствор для инфузий 200 мл, 400 мл;
- натрия хлорид, калия хлорид, натрия гидрокарбонат раствор для инфузий 400 мл;
- L-аланин, L-аргинин, глицин, L-гистидин, L-изолейцин, L-лейцин, L-лизина гидрохлорид, L-метионин, L-фенилаланин, L-пролин, L-серин, L-треонин, L-триптофан, L-тирозин, L-валин, натрия ацетат тригидрат, натрия глицерофосфата пентигидрат, калия хлорид, магния хлорид гексагидрат, глюкоза, кальция хлорид дигидрат, оливкового и бобов соевых масел смесь эмульсия д/инф.: контейнеры трехкамерные 2 л;
- гидроксипентакрахмал (пентакрахмал), раствор для инфузий 6% 500 мл;
- комплекс аминокислот, эмульсия для инфузий, содержащая смесь оливкового и соевого масел в соотношении 80:20, раствор аминокислот с электролитами, раствор декстрозы, с общей калорийностью 1800 ккал 1 500 мл трехсекционный контейнер;
- нутрикомп* 500 мл в контейнерах.
- Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови:
- гепарин, раствор для инъекций 5000 МЕ/мл - 5 мл, гель в тубе 100000 ЕД 50 г.
- губка гемостатическая, размер 7*5*1;
- губка гемостатическая рассасывающаяся, размер 8*3.
- Другие лекарственные средства:
- простой инсулин, раствор для в/в введения;
- алюминия гидроксида+магния гидроксид, для приема внутрь;
- аскорбиновая кислота, раствор для в/в введения 5% 2 мл;
- ипратропия бромид+фенотерол, раствор для ингаляций;
- пиридоксин, раствор для в/в введения 50 мг;
- дексаметазон, капли глазные 0,1% 8 мл;
- ацетазоламид, таблетки для приема внутрь;
- диклофенак, таблетки 25 мг для приема внутрь;
- этамзилат, таблетки для приема внутрь;
- этамзилат, для в/в введения 2 мл;
- цетиризин, сироп для приема внутрь;
- каптоприл, таблетка 12,5 мг;
- фамотидин, 10 мг для в/в введения;
- кетопрофен, раствор для инъекций 100 мг/2 мл, таблетки 100 мг для приема внутрь;
- лактулоза, сироп 667 г/л по 500 мл;
- лидокаин, раствор для инъекций, 2% по 2 мл;
- метронидазол, гель стоматологический 20 г;
- омепразол, капсула 20 мг, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 40 мг;
- пантопрозол, для приема внутрь 20 мг;
- ацетоминофен, таблетка для приема внутрь 200 мг;
- повидон-йод, раствор для наружного применения 1 л;
- салбутамол, раствор для небулайзера 5 мг/мл-20 мл;
- спиронолактон, капсула 100 мг;
- хлоропирамин, таблетки;
- трамадол, раствор для инъекций 100 мг/2 мл – после регистрации;

- трамадол, таблетки 50 мг;
- фуросемид, раствор для инъекций 1% 2 мл, таблетки;
- хлоргексидин, раствор 0,05% 100 мл;
- хлоропирамин, раствор для инъекций 20 мг/мл 1 мл;
- метоклопрамид, таблетки для приема внутрь;
- аллопуринол, таблетки для приема внутрь 100 мг;
- 4% натрия гидрокарбонат, раствор для в/в введения 200 мл;
- метамизол натрия, для внутривенного введения 50% 1 мл;
- дифенгидрамин, для внутривенного введения 10мг/1 мл.
- Хирургическое вмешательство: нет.
- Постановка порт-системы
- Показания: при проведении многократной инфузионной химиотерапии с целью постоянного доступа к центральной вене. Не требует постоянной катетеризации центральной вены (которая имеет ряд осложнений, в т.ч. пневмо-гемоторакс, пункция артерии, инфекционные осложнения и др.).
- Противопоказания: общие для проведения оперативного вмешательства в целом дачи наркоза, инфекционные процессы в области установки порт-системы.
- Метод проведения: под общим обезболиванием в асептических условиях, после обработки операционного поля, выполняют укол иглой в центральную вену, затем в иглу заводят тонкий металлический проводник, по которому вводят специальный катетер. Выполняют небольшой разрез кожи и устанавливают порт под кожу, затем соединяют порт и установленный в вену катетер. Разрез ушивают несколькими косметическими швами.
- Другие виды лечения: нет.
- Показания для консультации специалистов:
- консультация психолога – на этапе поддерживающей терапии и по показаниям;
- консультация радиолога – на этапе проведения лучевой терапии;
- консультация невропатолога – при подозрении на нейролейкоз, другую патологию нервной системы.
- Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:
- угнетение сознания;
- резкое нарушение жизненно важных функций: гемодинамики, дыхания, глотания, вне зависимости от состояния сознания;
- судорожный синдром;
- развитие ОПН при синдроме острого лизиса опухоли;
- некупируемый геморрагический синдром.
- Индикаторы эффективности лечения:
- ответ на терапию после протокола индукции – количество бластов в миелограмме менее 5%;
- летальность (на индукции, в ремиссии);
- количество инфекционных осложнений;
- количество геморрагических осложнений;
- количество гемотрансфузионных осложнений;
- количество осложнений от диагностических процедур.
- Возможно применение только одного представителя группы или их комбинация
- В данном протоколе представлены не все исчерпывающие лекарственные средства, так как при наличии патологии сопутствующей, например, инфекционных осложнений назначаются те препараты, которые указаны в соответствующих рекомендациях. По усмотрению лечащего врача и по консультации узких специалистов могут быть назначены синдромальная или симптоматическая терапия.

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

Дальнейшее ведение – по улучшению состояния пациенты выписываются домой, под наблюдение педиатра, врача общей практики. В местах, где доступна мобильная паллиативная бригада, осмотр больного на дому по обращаемости.

Индикаторы эффективности – купирование болевого синдрома, рвоты, судорог, кровотечения.

- **Список использованной литературы** (необходимы ссылки на перечисленные источники в тексте протокола).

1. Pui C.-H. Treatment of acute leukemias. New directions for clinical research. New Jersey, Humana Press Inc., 2003.
2. Rabin K.R., Gramatges M.M., Margolin J.F. Acute lymphoblastic leukemia // Principles and Practice of Pediatric Oncology, 7th ed. 2015. P. 463–497.
3. Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз. // Практическое руководство по детским болезням. Под ред. Коколиной В.Ф., Румянцева А.Г., Том IV– Гематология/онкология детского возраста. Под ред. А.Г.Румянцева, Е.В.Самочатовой. М, Медпрактика-М. 2004. P. 518–537.
4. Карачунский А.И., Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз // Педиатрия: национальное руководство в 2 т. М, ГЭОТАР-Медиа. 2009. P. 944–955.
5. Hunger S.P., Mullighan C.G. Acute lymphoblastic leukemia in children // New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society, 2015. Vol. 373, № 16. P. 1541 – 1552.
6. Cooper S.L., Brown P.A. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia // Pediatric Clinics of North America. W.B. Saunders, 2015. Vol. 62, № 1. P. 61–73.

7. Heerema-McKenney A., Cleary M., Arber D. Pathology and molecular diagnosis of leukemias and lymphomas // Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins. 2015. P. 113–130.
8. Wenzinger C., Williams E., Gru A.A. Updates in the pathology of precursor lymphoid neoplasms // The revised Fourth edition of the WHO Classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Curr Hematol Malig Rep. 2018. P. 275–288.
9. Wang S., He G. 2016 Revision to the WHO classification of acute lymphoblastic leukemia // J. Transl. Intern. Med. Walter de Gruyter GmbH, 2017. Vol. 4, № 4. P. 147–149.
10. Swerdlow S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC) / ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H T.J. 2017. 585 p. Leukemia. 1995. Vol. 9, № 10. P. 1783–1786.
13. Coustan-Smith E. et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia // Lancet Oncol. 2009. Vol. 10, № 2. P. 147–156.
14. Новикова И.А. et al. Стандарт российско -белорусской кооперативной группы по иммунофенотипированию острого лимфобластного лейкоза у детей // Онкогематология. 2018. Vol. 13(1). P. 73–82.
15. Литвинов Д.В. et al. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: современные возможности и нерешенные проблемы // Доктор.Ру. 2015. Vol. 10(111). P. 30–37.
16. Pui C.H. Toward a total cure for acute lymphoblastic leukemia // Journal of Clinical Oncology. 2009. Vol. 27, № 31. P. 5121–5123.
17. Vrooman L.M., Silverman L.B. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Update on prognostic factors // Current Opinion in Pediatrics. 2009. Vol. 21, № 1. P. 1–8.
18. Hunger S.P. et al. The thirteenth international childhood acute lymphoblastic leukemia workshop report: La Jolla, CA, USA, December 7-9, 2011 // Pediatr. Blood Cancer. 2013. Vol. 60, № 2. P. 344–348.
19. Bürger B. et al. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: Significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21, № 2. P. 184–188.
20. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. 2009. 448 p.

21. Nellis M.E., Goel R., Karam O. Transfusion Management in Pediatric Oncology Patients // Hematology/Oncology Clinics of North America. W.B. Saunders, 2019. Vol. 33, № 5. P. 903–913.
22. Schultz K.R. et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: A combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG) // Blood. 2007. Vol. 109, № 3. P. 926–935.
23. Gaynon P.S. et al. Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a review. // Cancer. 1997. Vol. 80, № 9. P. 1717–1726.
24. Gao J., Liu W.J. Prognostic value of the response to prednisone for children with acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2018. Vol. 22, № 22. P. 7858–7866.
25. Leoni V., Biondi A. Tyrosine kinase inhibitors in BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukemia // Haematologica. Ferrata Storti Foundation, 2015. Vol. 100, № 3. P. 295.
26. Bernt K.M., Hunger S.P. Current concepts in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // Frontiers in Oncology. Frontiers Research Foundation, 2014. Vol. 4 MAR.
27. Borowitz M.J. et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: A Children's Oncology Group study // Blood. 2008. Vol. 111, № 12. P. 5477–5485.
28. Conter V. et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: Results in 3184 patients of the AIEOP-BFMALL 2000 study // Blood. 2010. Vol. 115, № 16. P. 3206–3214.
29. Schrappe M. et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: Results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study // Blood. 2011. Vol. 118, № 8. P. 2077–2084.
30. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей // Педиатрия. 2016. Vol. 95(4). P. 11–22.
31. Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Румянцев А.Г. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России // Педиатрия. 2009. Vol. 87(4). P. 19–28.
32. Sramkova L. et al. Detectable minimal residual disease before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation predicts extremely poor prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia // Pediatr. Blood Cancer. 2007. Vol. 48, № 1. P. 93–100.

33. Shen Z. et al. Influence of pre-transplant minimal residual disease on prognosis after Allo-SCT for patients with acute lymphoblastic leukemia: systematic review and meta-analysis // *BMC Cancer*. 2018. Vol. 18, № 1. P. 755.
34. Sanchez-Garcia J. et al. Quantification of minimal residual disease levels by flow cytometry at time of transplant predicts outcome after myeloablative allogeneic transplantation in ALL // *Bone Marrow Transplant*. 2013. Vol. 48, № 3. P. 396–402.
35. Balduzzi A. et al. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: Comparison by genetic randomisation in an international prospective study // *Lancet*. 2005. Vol. 366, № 9486. P. 635–642.
36. Schrauder A. et al. Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: Results from ALL-BFM 90 and 95 // *J. Clin. Oncol*. 2006. Vol. 24, № 36. P.5742–5749.
37. Ribera J.M. et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic, or autologous stem-cell transplantation as postremission treatment for children with very high risk acute lymphoblastic leukemia: PETHEMA ALL-93 trial // *J. Clin. Oncol*. 2007. Vol. 25, № 1. P. 16–24.
38. Duval M. et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure // *J. Clin. Oncol*. 2010. Vol. 28, № 23. P. 3730–3738.
39. Румянцева Ю.В. et al. Профилактика нейрорлейкемии у детей с острым лимфобластным лейкозом: стратегия Москва -Берлин // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2009. Vol. 8 (2). P. 5–14.
40. Pui C.H. Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukemia: prophylaxis and treatment. // *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology*. American Society of Hematology. Education Program. 2006. P. 142–146.
41. Pui C.H., Evans W.E. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia // *Semin. Hematol*. 2013. Vol. 50, № 3. P. 185–196.
42. Karachunskiy A. et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia // *Leukemia*. Nature Publishing Group, 2008. Vol. 22, № 6. P. 1144–1153.
43. Румянцева Ю.В. et al. Эффективность протокола ALL -MB-2002 у детей с острым лимфобластным лейкозом // *Терапевтический архив*. 2010. Vol. 7. P. 11–20.

44. Karachunskiy A. et al. Efficacy and toxicity of dexamethasone vs methylprednisolone - Long-term results in more than 1000 patients from the Russian randomized multicentric trial ALL-MB 2002 // *Leukemia*. Nature Publishing Group, 2015. Vol. 29, № 9. P. 1955–1958.
45. Möricke A. et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000 // *Leukemia*. 2010. Vol. 24, № 2. P. 265–284.
46. Фукс О.Ю. et al. Ранний ответ на терапию при использовании П ЭГ-аспарагиназы в циторедуктивной фазе лечения острого лимфобластного лейкоза // *Гематология и трансфузиология*. 2007. Vol. 52(6). P. 22–26.
47. Kumar K. et al. L-asparaginase: An effective agent in the treatment of acute lymphoblastic leukemia // *Leukemia and Lymphoma*. Informa Healthcare, 2014. Vol. 55, № 2. P. 256–262.
48. Schrappe M. et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia // *N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society*, 2012. Vol. 366, № 15. P.1371–1381.
49. Richards S. et al. Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. [Review][Erratum appears in *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Oct;60(10):1729 Note: Attarbarschi, A [corrected to Atta // *Pediatr. Blood Cancer*. Vol. 60, № 2. P. 185–195.
50. Pui C.-H., Howard S.C. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia // *Lancet Oncol*. 2008. Vol. 9, № 3. P. 257–268.
51. Pui C.H. et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation // *N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society*, 2009. Vol. 360, № 26. P. 2730–2741.
52. Pui C.-H. Toward optimal central nervous system-directed treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. // *J. Clin. Oncol*. 2003. Vol. 21, № 2. P. 179–181.
53. Schultz K.R., Bowman W.P., Aledo A. Continuous dosing Imatinib with intensive chemotherapy gives equivalent outcomes to allogeneic BMT for Philadelphia chromosome-positive (Ph⁺) acute lymphoblastic leukemia (ALL) with longer term follow up: Updated Results of Children’s Oncology Group (COG) // *Pediatr. Blood Cancer*. 2010. Vol. 54. P. 788.
54. Schultz K.R. et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia:

- Children's oncology group study AALL0031 // *Leukemia*. Nature Publishing Group, 2014. Vol. 28, № 7. P. 1467–1471.
55. Short N.J. et al. Which tyrosine kinase inhibitor should we use to treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia? // *Best Practice and Research: Clinical Haematology*. Bailliere Tindall Ltd, 2017. Vol. 30, № 3. P. 193–200.
 56. Porkka K. et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system philadelphia chromosome positive leukemia // *Blood*. American Society of Hematology, 2008. Vol. 112, № 4. P. 1005–1012.
 57. Chiaretti S., Messina M., Foà R. BCR/ABL1-like acute lymphoblastic leukemia: How to diagnose and treat? // *Cancer*. John Wiley and Sons Inc., 2019. Vol. 125, № 2. P. 194 – 204.
 58. Khan M., Siddiqi R., Tran T.H. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia: A review of the genetic basis, clinical features, and therapeutic options // *Seminars in Hematology*. W.B. Saunders, 2018. Vol. 55, № 4. P. 235–241.
 59. Roberts K.G. Why and how to treat Ph-like ALL? // *Best Practice and Research: Clinical Haematology*. Bailliere Tindall Ltd, 2018. Vol. 31, № 4. P. 351–356.
 60. Kotb A. et al. Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia: diagnostic dilemma and management perspectives // *Experimental Hematology*. Elsevier Inc., 2018. Vol. 67. P. 1–Pui C.H. et al. Philadelphia Chromosome-like Acute Lymphoblastic Leukemia // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. Elsevier Inc., 2017. Vol. 17, № 8. P. 464–470.
 61. Richards S. et al. Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia: overview of 42 trials involving 12 000 randomised children // *Lancet*. 1996. Vol. 347. P. 1783–1788.
 62. Shukla N. et al. Phase II trial of clofarabine with topotecan, vinorelbine, and thiotepa in pediatric patients with relapsed or refractory acute leukemia // *Pediatr. Blood Cancer*. 2014. Vol. 61, № 3. P. 431–435.
 63. Miano M. et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients // *Leuk. Lymphoma*. 2012. Vol. 53, № 9. P. 1693–1698. P.440-442.
 64. Gossai N. et al. A clofarabine-based bridging regimen in patients with relapsed ALL and persistent minimal residual disease (MRD) // *Bone Marrow Transplant*. 2014. Vol. 49, №
 66. Liu A.P. et al. Refractory acute lymphoblastic leukemia in Chinese children: bridging to stem cell transplantation with clofarabine,

- cyclophosphamide and etoposide // *Ann Hematol.* 2016. Vol. 95(3). P. 501–507.
67. Patrick K., Vora A. Update on biology and treatment of T-cell acute lymphoblastic leukaemia // *Current Opinion in Pediatrics.* Lippincott Williams and Wilkins, 2015. Vol. 27, № 1. P. 44–49.
 68. Winter S.S. et al. Safe integration of nelarabine into intensive chemotherapy in newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia: Children’s Oncology group Study AALL0434 // *Pediatr. Blood Cancer.* John Wiley and Sons Inc., 2015. Vol. 62, № 7. P. 1176–1183.
 69. Hefazi M., Litzow M.R. Recent Advances in the Biology and Treatment of T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia // *Current Hematologic Malignancy Reports.* Current Science Inc., 2018. Vol. 13, № 4. P. 265–274.
 70. Zwaan C.M. et al. Safety and efficacy of nelarabine in children and young adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukaemia or T-lineage lymphoblastic lymphoma: results of a phase 4 study // *Br. J. Haematol.* 2017. Vol. 179, № P. 284–293.
 71. Dunsmore K.P. et al. Pilot study of nelarabine in combination with intensive chemotherapy in high-risk T-cell acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children’s Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30, № 22. P. 2753–2759.
 72. Ribera J.M. Efficacy and safety of bispecific T-cell engager blinatumomab and the potential to improve leukemia-free survival in B-cell acute lymphoblastic leukemia // *Expert Review of Hematology.* Taylor and Francis Ltd, 2017. Vol. 10, № 12. P. 1057 – 1067.
 73. Algeri M. et al. Current and future role of bispecific T-cell engagers in pediatric acute lymphoblastic leukemia // *Expert Review of Hematology.* Taylor and Francis Ltd, 2018. Vol. 11, № 12. P. 945–956.
 74. Von Stackelberg A. et al. Phase I/Phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia // *J. Clin. Oncol.* American Society of Clinical Oncology, 2016. Vol. 34, № 36. P. 4381–4389.
 75. Yu J., Wang W., Huang H. Efficacy and safety of bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab for the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin’s lymphoma: a systemic review and meta-analysis // *Hematology.* NLM (Medline), 2019. Vol. 24, № 1. P. 199–207.
 76. Coiffier B. et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: An evidence-based review // *Journal of Clinical Oncology.* 2008. Vol. 26, №16. P. 2767–2778.

77. Cairo M.S. et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: An expert TLS panel consensus // Br. J. Haematol. 2010. Vol. 149, № 4. P. 578–586.
78. Agrawal A.K., Chang P.P., Feusner J. Twice weekly pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia // J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2011. Vol. 33, № 1.
79. Schröder H. et al. Antibacterial prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole during induction treatment for acute lymphoblastic leukemia // Dan. Med. Bull. 2001. Vol. 48, №4. P. 275–277.
80. Lehrnbecher T. et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update // Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology, 2017. Vol. 35, № 18. P. 2082–2094.
81. Hill F.G.H. et al. Successful treatment without cranial radiotherapy of children receiving intensified chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia: Results of the risk-stratified randomized central nervous system treatment trial MRC UKALL XI (ISRC TN 16757172) // Br. J. Haematol. 2004. Vol. 124, № 1. P. 33–46.
82. Kelly M.J. et al. Cranial radiation for pediatric T-lineage acute lymphoblastic leukemia: A systematic review and meta-analysis // American Journal of Hematology. Wiley-Liss Inc., 2014. Vol. 89, № 10. P. 992–997.
83. Vora A. et al. Influence of Cranial Radiotherapy on Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Contemporary Therapy // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2016. Vol. 34, № 9. P. 919–926.
84. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств допускается в следующих случаях:

- включение – должно иметь своё обоснование, то есть – препарат имеет высокий уровень доказанности использования в лечении данной патологии (опишите какой);

- препарат эффективнее в сравнении существующего препарата из списка в лечении данной болезни.

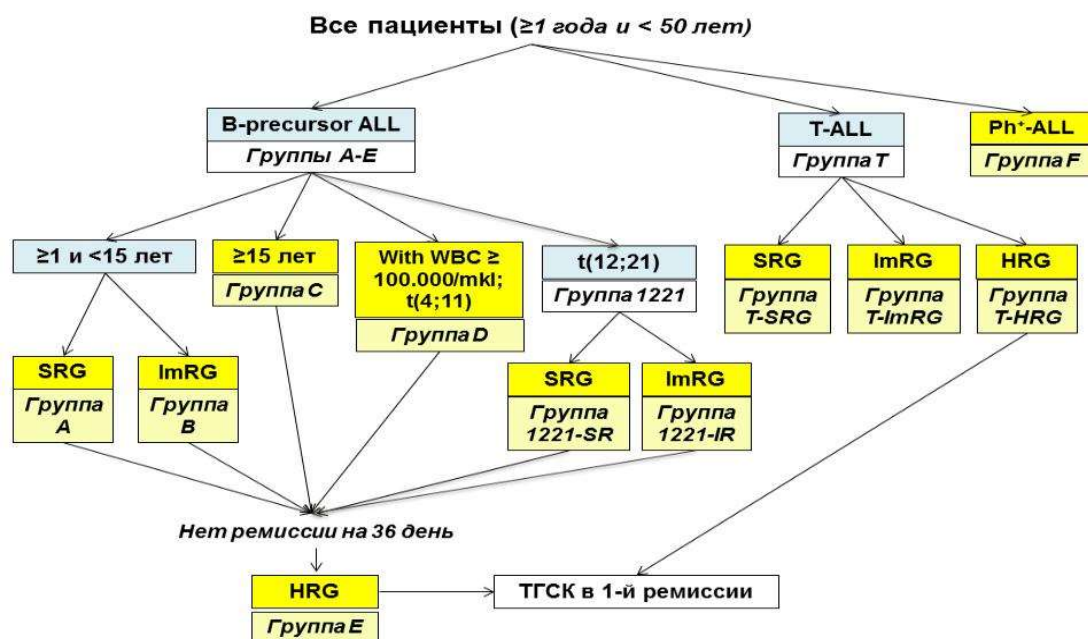
* - данные препараты помечаются (*) в тексте клинического протокола и указывается информация об отсутствии регистрации лекарственного препарата в Республики Узбекистан, а для орфанных препаратов обозначается статус орфанного.

Приложение 1

Приложение 2. Протоколы лечения ОЛЛ у пациентов до 18 лет

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

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



Стратификация на терапевтические группы в исследовании ALL-MB 2015

Критерии стратификации на терапевтические группы

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

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

- **Пациенты с $t(12;21)$** любого возраста и независимо от наличия/отсутствия любых других критериев, выделяются отдельно. В зависимости от наличия или отсутствия дополнительных клинических критериев они делятся на 2 группы: группу «1221 -SR» (пациенты «стандартного риска») и группу «1221-IR» (пациенты «промежуточного риска»). Группа «1221-SR»: начальное количество лейкоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$ и размеры селезенки < 4 см, статус ЦНС I/II. Группа «1221-IR»: начальное количество лейкоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ и/или размеры селезенки ≥ 4 см и/или статус ЦНС III (достаточно одного критерия).
- **В терапевтическую группу D** независимо от возраста выделяются пациенты с начальным лейкоцитозом $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ (группа «D1») и/или наличием $t(4;11)$ независимо от начального лейкоцитоза (группа «D2»). При этом больные с начальным лейкоцитозом $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ и $t(12;21)$ в группу «D1» не включаются.

- Среди остальных пациентов проводится стратификация в зависимости от возраста: *пациенты младше 15 лет* получают терапию в зависимости от наличия или отсутствия дополнительных критериев: группа «А» – пациенты «стандартного риска» и группа «В» – пациенты «промежуточного риска». Группа «А»: инициальное количество лейкоцитов $<30 \times 10^9/\text{л}$ и размеры селезенки <4 см, статус ЦНС I/II. Группа «В»: инициальное количество лейкоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ и/или размеры селезенки ≥ 4 см и/или статус ЦНС III (достаточно одного критерия).
- *Больные старше 15-ти лет* выделяются в отдельную терапевтическую группу «С».
- Пациенты с ОЛЛ из В -клеток-предшественников всех терапевтических групп («А», «В», «С», «D1», «D2», «1221-SR», «1221-IR») при отсутствии ремиссии на 36 день терапии переводятся в группу высокого риска (группа «Е»).

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

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

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

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

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

Терапевтические планы

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

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

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

Пациенты групп «T-LR» и «T-IR» получают индукцию, три консолидации и поддерживающую терапию. Пациенты этих групп при отсутствии инициального поражения ЦНС не облучаются. Пациенты группы «T-IR» получают дополнительную 2-ю фазу индукционной терапии (Protocol 1b).

Пациенты группы «F» получают индукцию, три консолидации, краниальное облучение в дозе 12 гр и поддерживающую терапию. Начиная с 15 дня индукции, в течение всей терапии (включая поддерживающую) и как минимум еще 3 года после ее окончания, пациенты постоянно получают #иматиниб** в дозе 300 мг/м²/сут, если в процессе мониторинга молекулярного ответа не возникнет необходимости в увеличении дозы иматиниба или в смене препарата на другой ингибитор тирозинкиназы.

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

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

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

Схемы терапии

Индукция

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

Инtrateкально (метотрексат**, цитарабин**, преднизолон**) – в возрастных дозировках в 0/1, 8, 15, 22, 29 и 36-ой дни лечения.

Дозирование препаратов для инtrateкальной терапии в зависимости от возраста:

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

Консолидация 1

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

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

- Аспарагиназа** – внутримышечно 1 раз в неделю ровно через сутки после введения метотрексата, (7-12 неделя; в группе «Т-IR» – 12-17 неделя); в дозе 5 000 Ед/м² в группах «А», «С», «1221-SR», в дозе 10 000 Ед/м² в группах «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «Т-LR», «Т-IR»
- Инtrateкально (метотрексат**, цитарабин**, преднизолон**) – в возрастных дозировках на 7, 9, 11 и 13 неделе; в группе «Т-IR» – 12, 14, 16 и 18 неделя
- Дексаметазон** – 6 мг/м²/сут per os в 2 приёма (введения) в день с интервалом соответственно в 12 часов на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней – недели 13-14; в группе «Т-IR» – 18-19 неделя.
- Винкристин** – 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 85, 92 день (13, 14 неделя); в группе «Т-IR» – на 124, 131 день (18, 19 неделя).
- Даунорубин** – 30 мг/м² в/в кап. Дважды в группах «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «Т-LR» – на 44 и 65 дни (недели 7, 10), «Т-IR» – на 79 и 93 дни (недели 12, 14); и один раз в группе «С» – на 85 день (13 неделя).
- Иматиниб** – пациенты группы «F» постоянно в течение всей консолидации получают в дозе 300 мг/м²/сут per os.
- Бортезомиб** – пациенты группы «D2» в дозе 1,3 мг/м² в/в болюсно за 3-5 сек с последующим промыванием катетера физиологическим раствором на 85, 89, 92, 96-й дни (13, 14 неделя).

Консолидация 2

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

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

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

Консолидация 3

- Меркаптопурин** – 50 мг/м² в день per os ежедневно (23 -28 неделя); в группе « T-IR» – 28-33 неделя.
- Метотрексат** – 30 мг/м² внутримышечно 1 раз в неделю (23-28 неделя); в группе «T-IR» – 28-33 неделя

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

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

Консолидация 4 (только пациенты группы «С»)

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

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

- Аспарагиназа** – внутримышечно 1 раз в неделю ровно через сутки после введения метотрексата, (31-36 неделя); в дозе 5 000 Ед/м²
- Интратекально (метотрексат**, цитарабин**, преднизолон**) – в возрастных дозировках – однократно на 253-й день (37 неделя).

- Дексаметазон** – 6 мг/м²/сут per os в 2 приёма (введения) в день с интервалом соответственно в 12 часов на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней – недели 37-38.
- Винкристин** – 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 253, 260 дни (37, 38 неделя).
- Даунорубицин** – 30 мг/м² в/в кап. Однократно на 253 день (37 неделя).
- Консолидация 5 (только пациенты группы «С»).
- Меркаптопурин** – 50 мг/м² в день per os ежедневно (39-44 неделя).
- Метотрексат** – 30 мг/м² внутримышечно 1 раз в неделю (39-44 неделя).

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

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

Консолидация 6 (только пациенты группы «С»)

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

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

- Аспарагиназа** – внутримышечно 1 раз в неделю ровно через сутки после введения метотрексата, (47-52 неделя); в дозе 5 000 Ед/м²

- Инtrateкально (метотрексат**, цитарабин**, преднизолон**) – в возрастных дозировках – однократно на 365-й день (53 неделя).
- Дексаметазон** – 6 мг/м²/сут per os в 2 приёма (введения) в день с интервалом соответственно в 12 часов на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней – недели 53-54
- Винкристин** – 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 365, 372 день (53, 54 неделя).

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

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

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

Блок F1-F2

- Метилпреднизолон** – 80 мг/м²/сут, per/os или в/в в три приёма; дни 1 – 5; 11 – 15.
- Винкристин** – 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр.; дни 1, 6 и 11.
- Метотрексат** – 5 000 мг/м² в/в за 24 часа в день 1. 1/10 общей дозы, как нагрузочную дозу в/в кап. за 30 минут. 9/10 общей дозы в виде длительной внутривенной инфузии за 23,5 часа.
- Фолинат кальция ** – 15 мг/м² в/в на 42 -ой, 48-ой и 54 -ый часы инфузии метотрексата** **Увеличение количества введений и дозы лейковорина в зависимости от концентрации метотрексата в крови.**
- Цитарабин** – 2 000 мг/м² в/в в виде 3 -х часовой инфузии на 11 -й и 12 -й дни. 4 введения с интервалом в 12 часов.
- Пэгаспаргаза – 1 000 Ед/м² в/в капельно за 2 часа; дни 4 и 14.

- Интратекально (метотрексат**, цитарабин**, преднизол он**) – в возрастных дозировках; дни 1 и 15.

Блок HR-1

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

Блок HR-2

- Метилпреднизолон** – 80 мг/м²/сут, per/os или в/в в три приёма; дни 1 – 5.
- Метотрексат** – 5 000 мг/м² в/в за 24 часа в день 1.
- 1/10 общей дозы, как нагрузочную дозу в/в кап. за 30 минут 9/10 общей дозы в виде длительной внутривенной инфузии за 23,5 часа.
- Фолинат кальция ** – 15 мг/м² в/в на 42 -ой, 48-ой и 54 -ый часы инфузии метотрексата** Увеличение количества введений и дозы лейковорина в зависимости от концентрации метотрексата в крови.
- Пэгаспаргаза – 1 000 Ед/м² в/в капельно за 2 часа; на 6-й день.
- Интратекально (метотрексат**, цитарабин**, преднизол он**) – в возрастных дозировках; в 1-й день.
- Виндезин – 3 мг/м² (максимальная разовая доза 5 мг) в/в в дни 1 и 6.

- Ифосфамид** – 800 мг/м², в/в в течение 1 часа, дни 2 – 4. 5 введений с интервалом в 12 часов.
- Месна** – 400 мг/м² внутривенно перед инфузией ифосфамида, а также на 4 и 8 час после введения препарата.
- Даунорубин – 30 мг/м², в/в кап. за 24 часа, день 5.

Блок HR-5

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

Блок HR-6

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

Блок HR-7

- Дексаметазон** – 6 мг/м²/сут, per/os или в/в в два приёма; дни 1 – 5.

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

Краниальное облучение

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

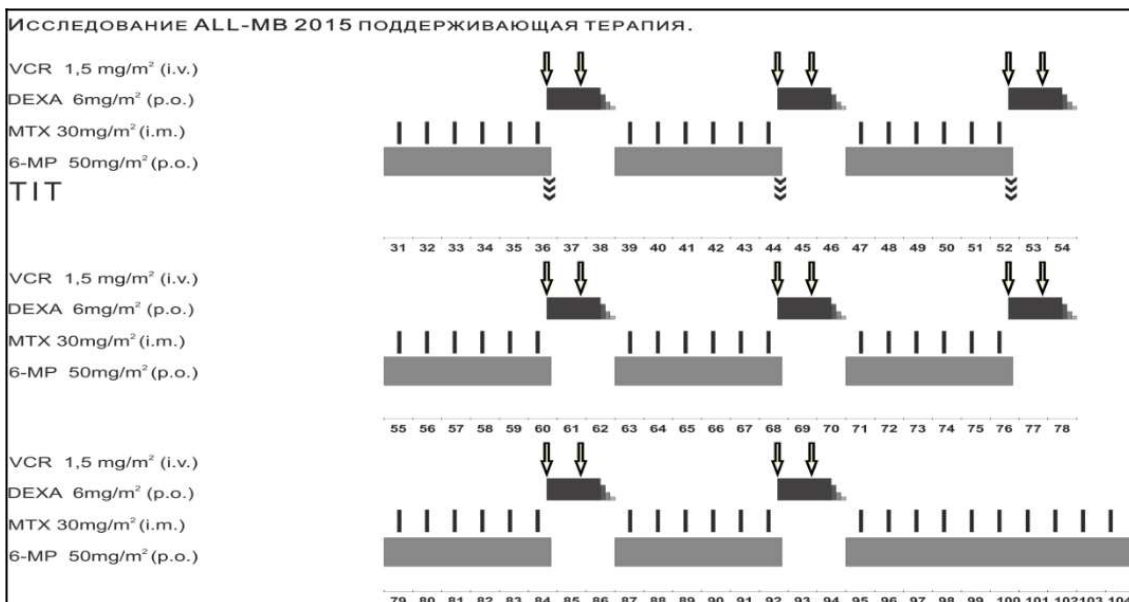
Лучевая терапия проводится у всех пациентов с инициальным поражением ЦНС (статус ЦНС III), принадлежащих по другим критериям к любой группе. Доза облучения у пациентов в возрасте от 1 года до 3 лет составляет 8 Гр, в возрасте ≥ 3 лет – 12 Гр.

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

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

Поддерживающая терапия

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



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

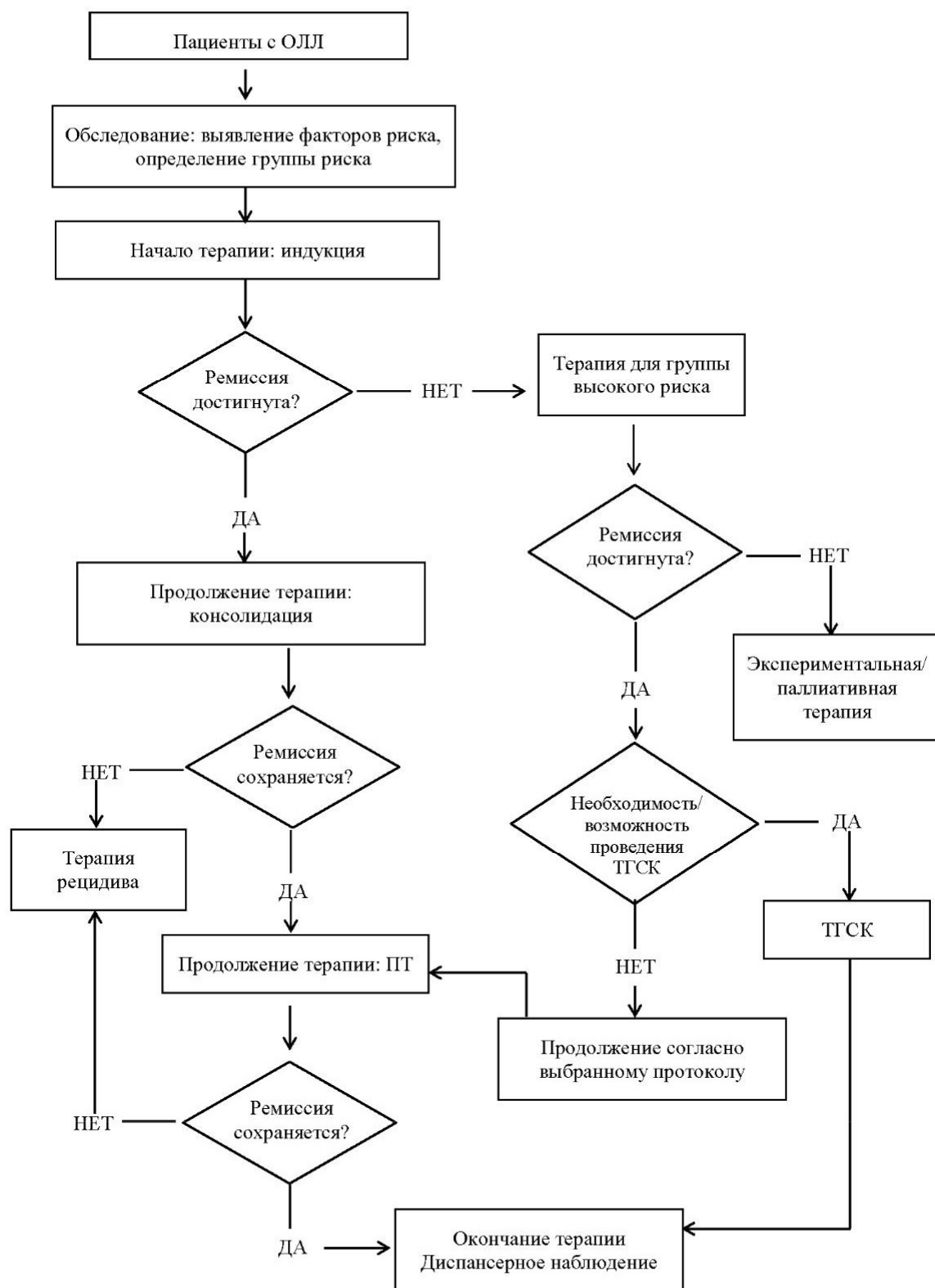
- Меркаптопурин** – 50 мг/м² в день per os ежедневно.
- Метотрексат** – 30 мг/м² внутримышечно 1 раз в неделю.

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

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

Приложение 3. Алгоритмы ведения пациента

ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ (ОЛЛ)



Приложение 4. Информация для пациентов/родителей

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

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

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

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

поражение половых органов наблюдается чаще. Нередко возникает поражение центральной нервной системы – нейролейкемия.

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

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

При морфологическом исследовании диагноз «острый лимфобластный лейкоз» ставится при обнаружении более 25% бластных клеток в костном мозге. Но обязательно производятся более тонкие исследования: цитохимическое (окрашивание клеток, позволяющее более точно установить их природу), цитогенетическое (изучение строения хромосом в лейкемических клетках), иммунофенотипирование (изучение белковых молекул на поверхности клеток). Дело в том, что важно не только диагностировать ОЛЛ, но и определить конкретный вариант ОЛЛ. Это важное условие для планирования терапии.

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

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

Центральное место в лечении ОЛЛ занимает химиотерапия. У некоторых пациентов дополнительно облучается центральная нервная система и/или проводится трансплантация стволовых клеток. Цель лечения – по возможности полностью уничтожить лейкемические клетки во всем организме. Интенсивность и продолжительность химиотерапии,

необходимость лучевой терапии и трансплантации, а также прогноз зависят от типа лейкоза, различных факторов и ответа на терапию.

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

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

Терапия ОЛЛ, как правило, состоит из трех этапов:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Интенсивное лечение ОЛЛ накладывает серьезные ограничения на образ жизни пациента. Необходимо соблюдать определенную диету и строгие гигиенические требования. Во избежание инфекций

ограничиваются контакты с внешним миром. При очень низком уровне тромбоцитов нельзя не только допускать травмы, но даже, например, чистить зубы зубной щеткой - чтобы не спровоцировать кровотечение из десен. После достижения ремиссии строгость этих ограничений постепенно снижается. Врачи и медсестры сообщают каждому пациенту, что ему можно и что нельзя на текущем этапе лечения.

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