

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

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

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ
ПО НОЗОЛОГИИ «РЕЦИДИВ ОСТРОГО
ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ»**

ТАШКЕНТ – 2025

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ
«РЕЦИДИВ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У
ДЕТЕЙ»**

ТАШКЕНТ – 2025

1. Вводная часть

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)

В настоящем протоколе, предназначенном для специалистов, оказывающих помощь больным с ОЛЛ, приведены доступные к настоящему дню клинические доказательства, моменты надлежащей практики, а также мнения экспертов. Была проведена адаптация к местным условиям, были учтены особенности доступности лекарственных препаратов к применению у больных с ОЛЛ.

1) 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	

2.Дата разработки и 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

3.Список основных авторов, дополнительного коллектива авторов:

1. Полатова Д.Ш. - д.м.н., профессор, директор Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)
2. Исхаков Э.Д. – д.м.н., заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии «Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников при” МЗ РУз
3. Иноятов Х.П. – к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии «Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников при” МЗ РУз
4. Махамдалиева Г.З. - к.м.н., главный гематолог Республики Узбекистан заведующий отделением трансплантации, Республиканский научно-практический медицинский центр гематологии (РНПМЦГ) МЗ РУз; Узбекистан, г. Ташкент
5. Бергер И.В. - к.м.н., заместитель главного врача, Республиканский научно-практический медицинский центр гематологии (РНПМЦГ) МЗ РУз; Узбекистан, г. Ташкент
6. Ибрагимова С. З. - д.м.н., заведующая 1-й онкогематологией Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)
7. Еримбетова И. О. - заведующая 3-й онкогематологией Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)
8. Арипова Н.В. - заведующая 2-й онкогематологией Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)
9. Бабаханова Н.Н. – к.м.н., врач-гематолог 1-й онкогематологии Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)
10. Ризаева Ф.А. – к.м.н., врач-гематолог 1-й онкогематологии Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)
11. Нигматов Х.К. – врач-гематолог 3-й онкогематологии Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)
12. Абдуллаев М.М. - врач-гематолог 2-й онкогематологии Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)

13. Якубова А.К. – заведующая дневным отделением Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)
14. Абдурахманова Н.Н. – врач-трансфузиолог Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)
15. Маматкулова Д.Ф. – к.м.н., врач-гематолог консультативной поликлиники Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (ЦДГОКИ)
16. Киличева Г.Х. – к.м.н., врач физиотерапевт при РСНПМЦ Гематологии
17. Садиев З.Р. – детский гематолог, главный специалист Самаркандской области, заведующий отделением онкогематологии Детского Многопрофильного Медицинского Центра МЗ РУз
18. Рахматова Н.Н. - детский гематолог, главный специалист Бухарской области, заведующий отделением онкогематологии Детского Многопрофильного Медицинского Центра МЗ РУз
19. Игамбердиева М. З. - детский гематолог, главный специалист Андижанской области, заведующий отделением онкогематологии Детского Многопрофильного Медицинского Центра МЗ РУз; Узбекистан;

4. Рецензенты:

1. Исхаков Э.Д.-д.м.н., профессор Зав.кафедры гематологии и трансфузиологии ТАШИУВ
2. Давлятова Г.Н.-к.м.н., Руководитель научного грантового проекта

Внешняя экспертная оценка:

Клинический протокол обсужден и рекомендован к утверждению путем достижения неформального консенсуса на заключительном Совещании рабочей группы с участием профессорско-преподавательского состава высших учебных заведений, организаторов здравоохранения (директор ДЦГО и КИ и их заместителей), врачей региональных учреждений системы гематологии в онлайн-формате _____ 30 мая 2025 г., _____, протокол №_5__

- 5.** Клинический протокол рассмотрен и утвержден Ученым Советом ДЦГО и КИ 30 мая 2025 г., протокол №5

Категория пациентов

пациенты с острым лимфобластным лейкозом, дети.

Целевая группа протокола

1. гематологи,
2. терапевты,

3. педиатры,
4. врачи общей практики,
5. врачи скорой помощи,
6. хирурги,
7. стоматологи,
8. урологи,
9. нейрохирурги,
10. травматологи-ортопеды,
11. сосудистые хирурги,
12. трансфузиологи,
13. медицинские сестры
14. специалисты по профилю жалоб и симптомов.

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

УДД	Расшифровка
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 (УДД) для профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств

УДД	Расшифровка
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 (УУР) для профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)

В	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 интересующим исходам не являются согласованными)

\

Оглавление

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПО НОЗОЛОГИИ «РЕЦИДИВА ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ»	3
--	---

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ «РЕЦИДИВА ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ»	32
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ «РЕЦИДИВА ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ»	43
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ ПО НОЗОЛОГИИ «РЕЦИДИВА ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ»	50

- **Список сокращений**

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

УЗИ	ультразвуковое исследование
ФАБ	Франко-Америкo-Британская коoперативная группа
ХТ	химиотерапия
ЦНС	центральная нервная система
ЧМН	черепно-мозговые нервы
ЭКГ	электрокардиография
Эхо-КГ	эхокардиография

2. ВВЕДЕНИЕ

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)

В настоящем протоколе, предназначенном для специалистов, оказывающих помощь больным с ОЛЛ, приведены доступные к настоящему дню клинические доказательства, моменты надлежащей практики, а также мнения экспертов. Была проведена адаптация к местным условиям, были учтены особенности доступности лекарственных препаратов к применению у больных с ОЛЛ.

Основным требованием при разработке протокола, включившего данные, основанные на лучшем мировом опыте, было использование материалов лучших руководств по данной теме, а также методологии строго отбора научных данных при формировании рекомендаций как Немецкая исследовательская группа (BFM – Berlin-Frankfurt) по изучению острого лимфобластного лейкоза; Москва–Берлин (МБ)- Российская исследовательская группа по лечению острого лимфобластного лейкоза у детей, Европейская группа по иммунологической (EGIL) характеристике лейкозов, Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ).

Определение

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.

[National Institutes of Health \(NIH\) \(.gov\)https://www.ncbi.nlm.nih.gov > ...](https://www.ncbi.nlm.nih.gov)

ОЛЛ составляет около 25 % от всех злокачественных опухолей у больных в возрасте до 18 лет и является самым частым онкологическим заболеванием детского возраста. Заболеваемость составляет около 4 на 100 000 детского населения. Пик заболеваемости ОЛЛ у детей приходится

на дошкольный возраст (2 – 5 лет при медиане 4,7 года). Несколько чаще болеют мальчики – соотношение 1,6:1 для В -линейного и 4:1 для Т - линейного ОЛЛ.

В настоящее время, выживаемость детей с острым лимфобластным лейкозом в Узбекистане составляет около 70% (т.е. 70 больных детей из 100 выздоравливают). Это произошло благодаря тесному сотрудничеству с коллегами из других стран, внедрению современных международных протоколов химиотерапии. На сегодняшний день обеспеченность цитостатическими препаратами и препаратами для сопроводительной терапии по Республике составляет 25-30 %. Рецидив – это появление морфологически выявляемых бластных клеток с лейкоз ассоциированным иммунофенотипом после периода, в течение которого идентифицировать опухолевые клетки цитологическими методами не представлялось возможным

ГЛАВА 1. Определение и классификация рецидива ОЛЛ у детей. Roberts KG. Genetics and prognosis of ALL in children vs adults. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018 Nov 30;2018(1):137-145. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

1.1. Термины и определения

Категория доказательств	Источник доказательств	Определение
А	Рандомизированные контролируемые исследования	1. Доказательства основаны на хорошо спланированных рандомизированных исследованиях, проведенных на достаточном количестве пациентов, необходимом для получения достоверных результатов. Могут быть обоснованно рекомендованы для широкого применения
В	Рандомизированные контролируемые исследования	Доказательства основаны на рандомизированных контролируемых исследованиях, однако количество включенных пациентов недостаточно для достоверного статистического анализа. Рекомендации могут быть распространены на ограниченную популяцию
С	Не рандомизированные клинические исследования	Доказательства основаны на не рандомизированных клинических исследованиях или исследованиях, проведенных на ограниченном количестве пациентов
Д	Мнение экспертов	Доказательства основаны на выработанном группой экспертов консенсусе по определенной проблеме

- изолированный костномозговой рецидив диагностируется, если костный мозг содержит > 25% лимфобластов при отсутствии одновременного поражения центральной нервной системы (ЦНС) и/или других экстрамедуллярных очагов;
- комбинированный костномозговой рецидив диагностируется, если костный мозг содержит > 5% лимфобластов и имеется не менее одного экстрамедуллярного очага ОЛЛ;

- ЦНС рецидив диагностируется, если клетки с морфологией лимфобластов определяются в ликворе при плеоцитозе $> 5/\mu\text{l}$ ядерных клеток. Если ликвор контаминирован кровью, после обсуждения с исследовательским центром, рекомендуются следующие подходы. Если бласты присутствуют в ликворе, но отсутствуют в периферической крови, диагностируется ЦНС рецидив. Если пропорции бластов в ликворе эквивалентны пропорциям бластов в периферической крови и нет дополнительных морфологических признаков, что бласты персистируют дальше в ликворе, диагностируется контаминация. В неясных случаях решение принимается по следующей схеме. Если бласты присутствуют в ликворе, пациент получает интенсивную интратекальную химиотерапию, аналогичную с пациентами с поражением ЦНС, но не увеличивается доза краниального облучения. Если имеются клинические признаки поражения ЦНС, такие как видимое беспокойство, полифагия, паралич черепных нервов при отсутствии плеоцитоза в ликворе, наличие ЦНС рецидива должно быть уточнено или исключено при помощи всех доступных диагностических возможностей (КТ головы, ЯМР). При обнаружении менингеальной инфильтрации, должна выполняться биопсия;
- тестикулярный рецидив диагностируется в случае одно или двухстороннего безболезненного увеличения яичек с инфильтрацией лейкоэмическими клетками, подтвержденной биопсией. В случае, когда контралатеральное яичко клинически не изменено, субклиническое поражение должно исключаться при проведении биопсии;
- рецидивы других локализаций обнаруживаются соответствующими методами и должны подтверждаться биопсией (Таблица 1.).

Таблица – 1. Характеристика рецидивов по месту возникновения
<https://diseases.medelement.com/disease>

костный мозг		< 5% бластов	от 5% до 25% бластов	$\geq 25\%$ бластов
внекостно мозговой рецидив	нет	нет рецидива	требует наблюдения	изолированный костномозговой
	Да	изолированный внекостномозговой	комбинированный костномозговой	

Таблица – 2. Распределение рецидивов ОЛЛ у детей по времени возникновения

Тип рецидива	Отношение к инициальному у диагнозу	Отношение к окончанию поддерживающей терапии
Поздний	Не имеет значения	Более 6 мес.
Ранний	Более 18 мес.	Менее 6 мес.
Очень ранний	Менее 18 мес.	Менее 6 мес.

NB! в редких случаях, когда с момента окончания первичной терапии (обычно конец поддерживающей терапии) прошло больше 6 месяцев, а первично диагноз установлен в сроки менее 18 месяцев (после прекращения лечения или после лечения для В-НХЛ), рецидив определяется как поздний.

Определение группы риска:

Время возникновения (Таблица 2) и место рецидива (Таблица 1), также как и иммунофенотип blastov, являются параметрами, определяющими эту стратификацию (Таблица 3).

Таблица –3. Определение стратегической группы от S1 до S4

		Иммунофенотип non T			Иммунофенотип (пре) T		
Место рецидива	Время рецидива	изолиро ванный внекост ный	комбини рованы й костном о зговой	изолир о ванный костно мозгов ой	изолирова нный внекостн ый	комбини рованный костномоз говой	изолированн ый костномозго вой
		Очень ранний	S2	S4	S4	S2	S4
Ранний	S2	S2	S3	S2	S4	S4	
поздний	S1	S2	S2	S1	S4	S4	

- терапевтическая группа S1: в терапевтическую группу S1 входят все больные с поздними изолированными внекостномозговыми рецидивами;
- терапевтическая группа S2: терапевтическая группа S2 включает пациентов с очень ранними и ранними изолированными внекостномозговыми рецидивами, больных с поздними костномозговыми по Т-ОЛЛ и пациентов с комбинированными ранними или поздними по Т-ОЛЛ;
- терапевтическая группа S3: терапевтическая группа S3 включает всех пациентов с ранним изолированным костномозговым рецидивом по Т-ОЛЛ;
- 1.1. терапевтическая группа S4: больные с очень ранними комбинированными или изолированными костномозговыми рецидивами, также как все пациенты с костномозговым рецидивом Т-ОЛЛ относятся к терапевтической группе
- 1.2. **Определение, этиология, эпидемиология рецидива острого лимфобластного лейкоза у детей**
- 1.3. Острый лимфобластный лейкоз – это группа гетерогенных злокачественных новообразований из клеток лимфоидных предшественников (лимфобласты), имеющих определенные генетические и иммунофенотипические характеристики.

Рецидив ОЛЛ – это вновь возникшее заболевание после первичной диагностики, лечения и достижения ремиссии [1, 2].

1.1. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1) Диагностические критерии [1]:

Жалобы и анамнез: на слабость, недомогание, повышение температуры тела, боли в костях и/или суставах, бледность, кровоточивость слизистых полости рта, носа, другие виды кровотечений, увеличение периферических лимфатических узлов, увеличение размеров живота, боли в животе, затруднённое носовое дыхание, одышку. При нейрорлейкозе – головные боли, рвота, судороги. При орхите – одно- или двухстороннее увеличение яичек, безболезненное.

Клиническая симптоматика развёрнутой стадии ОЛЛ складывается из пяти основных синдромов Радченко:

- гиперпластического;
- геморрагического;
- анемического;
- интоксикационного;
- инфекционных осложнений.

Частым симптомом при ОЛ являются оссалгии и артралгии. Привнекостномозговых рецидивах возможно опухолевидное образование любой локализации.

Физикальное обследование:

Осмотр больного: оценка выраженности анемического, геморрагического, гиперпластического синдромов, инфекционного статуса, неврологического статуса.

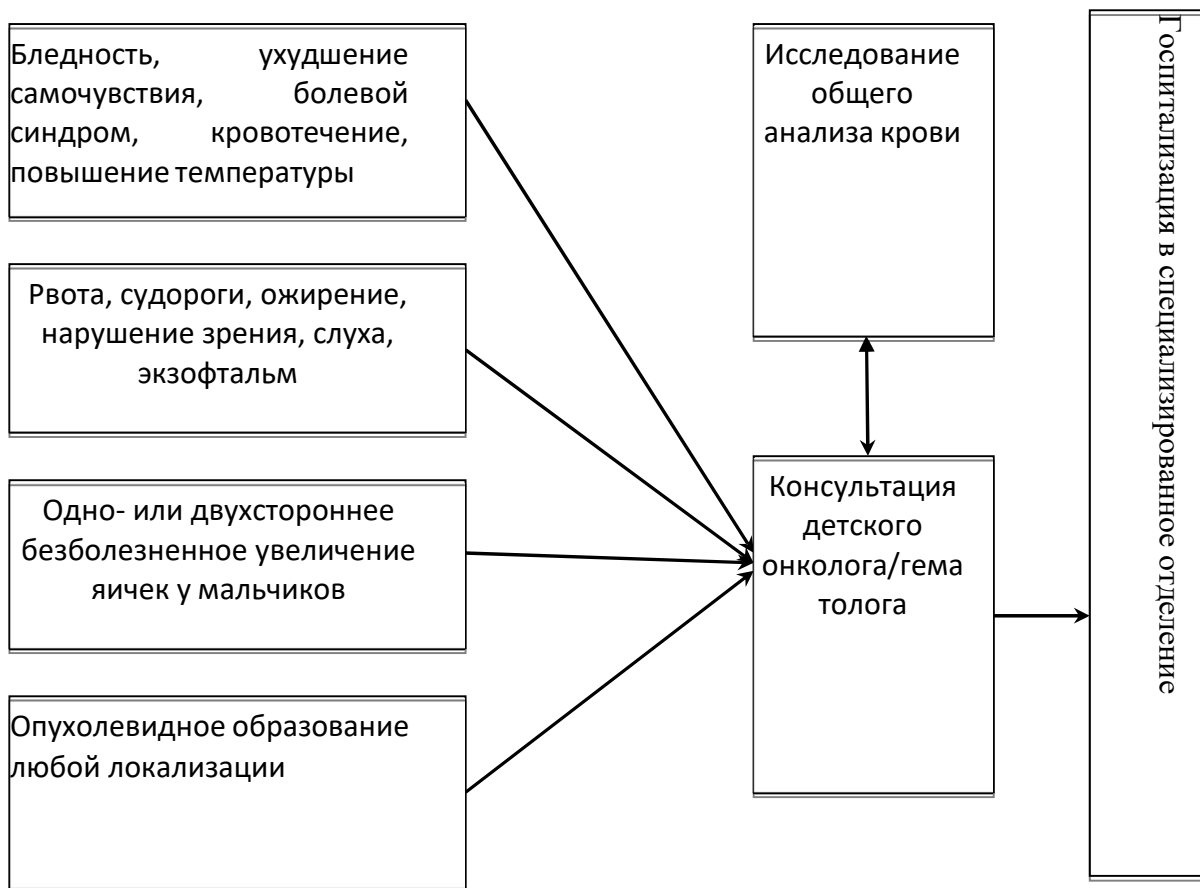
Лабораторные исследования:

- ОАК – в крови гипорегенераторная нормохромная анемия, тромбоцитопения, ускорение СОЭ. В лейкоцитарной формуле лимфоцитоз, бласты (бластные клетки обнаруживаются не всегда). Между бластными клетками и зрелыми гранулоцитами почти нет промежуточных форм, что отражает провал в кроветворении – лейкемическое зияние.

Инструментальные исследования:

- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства – для оценки размеров инфильтрированных паренхиматозных органов и увеличение лимфоузлов брюшной полости, наличие свободной жидкости в брюшной полости;
- УЗИ областей увеличенных лимфоузлов – для оценки количества, структуры и размеров лимфоузлов;
- УЗИ яичек, мошонки – для оценки размера, структуры яичек, наличие жидкости в мошонке;
- рентгенография грудной клетки в 2-х проекциях (увеличение средостения, выпотной плеврит, инфильтраты в лёгких), и/или компьютерная томография грудной клетки;
- рентгенография костей и суставов – для обнаружения характерных изменений в трубчатых костях, возле крупных суставов;
- КТ брюшной полости – для оценки размера, структуры инфильтрированных паренхиматозных органов, увеличение лимфоузлов брюшной полости, наличие образований и свободной жидкости в брюшной полости.

1) Диагностический алгоритм:



2) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [1,2]:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Осложняющаяся химиотерапией – цитопенический синдром	Анемический, геморрагический синдромы, симптомы интоксикации, инфекционные осложнения	Исследование миелограммы	Бластная метаплазия в костном мозге при рецидиве ОЛЛ
Миелодиспластический синдром вторичный	Гиперпластический, анемический, геморрагический синдромы, симптомы интоксикации	Исследование миелограммы	При рецидиве ОЛЛ трансформация костного мозга на $\geq 25\%$ бластными клетками. При МДС дисплазия ростков кроветворения, клеточный костный мозг при цитопении
			в периферическом анализе крови, бласты $\geq 25\%$
Инфекционный менингит	Рвота, судороги, положительные менингеальные знаки, повышение температуры	Исследование ликворограммы	При ОЛЛ выраженный цитоз в ликворе, наличие бластных клеток в ликворе. При инфекционном менингите умеренный цитоз, плеоцитоз, бластных клеток нет
		КТ или МРТ головного мозга	При ОЛЛ даже при невыраженном цитозе в ликворе возможна опухолевая инфильтрация вещества головного мозга

Травматический или инфекционный орхит	Увеличение яичек	Биопсия яичек	Бластная инфильтрация яичек при рецидиве ОЛЛ
---------------------------------------	------------------	---------------	--

Тактика лечения: [National Institutes of Health \(NIH\) \(.gov\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov> > ...

- посиндромная терапия с целью обеспечения транспортабельности пациента в специализированное профильное отделение.

Немедикаментозное лечение:

- диета: №11, №1Б №5П (с исключением острых, жирных, жареных блюд, в тоже время, обогащенная белком);
- режим: II, III (по тяжести состояния пациента).

Медикаментозное лечение:

Терапия на догоспитальном этапе зависит от наличия того/иного синдрома, имеющего место у конкретного пациента.

- анемический синдром требует заместительной терапии одногруппной лейкофильтрованной Эр.взвесью при снижении Нв ниже 80г/л;
- геморрагический синдром – остановить кровотечение, заместительная терапия одногруппным лейкофильтрованным, вирусинактивированнымтромбоконцентратом. При дефиците плазменных факторов свертывания и ДВСсиндроме трансфузия СЗП;
- наличие инфекционных осложнений – адекватная антибактериальная, противогрибковая терапия.

Перечень лекарственных средств: смотрите пункт 12, подпункт 5 «Перечень дополнительных лекарственных средств».

Алгоритм действий при неотложных ситуациях согласно ИВБДВ [19].

Другие виды лечения: нет.

3) Показания для консультации специалистов:

- консультация онколога – при наличии внекостномозговых очагов поражения;
- консультация невропатолога – при возникновении головных болей, рвоты многократной, нарушения мозгового кровообращения по ишемическому (геморрагическому) типу, органическая энцефалопатия, предсудорожный, судорожный синдром;
- консультация нейрохирурга – при клинике нарушения мозгового кровообращения;
- консультация отоларинголога – при массивном носовом кровотечении (для проведения передней или задней тампонады носа);
- консультация нефролога – при нефропатиях, развитии ОПП;
- консультация других узких специалистов – по показаниям.

4) Профилактические мероприятия: направлены на профилактику септического шока, геморрагических осложнений, анемического шока.

5) Мониторинг состояния пациента:

- контроль основных витальных функций – АД, пульс, частота дыхания, степени сознания;
- контроль показателей гемограммы – эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов;
- контроль биохимических показателей крови: креатинин, мочевины, мочевого кислоты, калий, натрий, белок.

б) Индикаторы эффективности лечения

- ясное сознание;
- стабильная гемодинамика;
- отсутствие кровотечения;
- стабильные показатели гемограммы (Hb \geq 80г/л, тромбоциты \geq 30 \times 10⁹/л);
- сохранный диурез.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ: [Children's Hospital of Philadelphia https://www.chop.edu/rela...](https://www.chop.edu/rela...)

1.1. Показания для плановой госпитализации:

- повторная госпитализация на очередной курс химиотерапии.

1.2. Показания для экстренной госпитализации:

- впервые выявленный рецидив острого лимфобластного лейкоза;
- септические и геморрагические осложнения у детей с установленным диагнозом рецидива острого лимфобластного лейкоза.

2. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ:

1) **Диагностические мероприятия:** сбор жалоб и анамнеза заболевания, физикальное обследование, смотреть пункт 9, подпункт 1.

2) Медикаментозное лечение:

- симптоматическая терапия

3. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ

1) **Диагностические критерии:** <https://www.google.com/search>

2) **Жалобы и анамнез:** смотрите пункт 9, подпункт 1.

Физикальное обследование: смотрите пункт 9, подпункт 1.

Лабораторные исследования:

ОАК + лейкоформула ручным методом;

Пункция костного мозга с исследованием миелограммы и его клеточности:

- цитологическое исследование миелограммы – гипер (нормо/мало) клеточный костный мозг, с суженными ростками нормального кроветворения и инфильтрацией бластными клетками – от 25% до тотального замещения костного мозга опухолью. При наличии внекостномозговых очагов увеличение количества бластов более 5% расценивается как костно-мозговой рецидив [1-4];

При установлении диагноза рецидив ОЛЛ с помощью морфоцитохимического исследования образец костного мозга исследуется на:

- иммунофенотипирование (1 пробирка: 1 мл к/м – обязательно) – проводится методом проточной цитометрии. Необходимо для диагностики различных вариантов ОЛЛ, подтверждения рецидива ОЛЛ. Возможна трансформация в другой иммунологический вариант ОЛ;

- антигены, специфичные для В-лимфоцитов – CD10+, CD19+, CD79a+, cCD22+, sCD22+, CD24+, PAX+, TdT+, возможна экспрессия CD34+, CD20+;
- антигены, специфичные для Т-лимфоцитов – CD1a+, CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7+, CD8+, CD34+ [2].
- цитогенетическое исследование метафаз в лейкоцитах (2 пробирки по 1,5 мл к/м – желательно) – необходимо для выявления случайных транслокаций. Особенно значимыми при ОЛЛ являются транслокации t(9;22), t(4;11), t(12;22);
- молекулярный анализ методом флуоресцентной метки in situ (FISH) (1 пробирка: 2 мл к/м + 1 мл цитрата – обязательно) на наличие BCR/ABL, MLL-gen, TEL-AML1 [5].

Молекулярно-генетическое исследование

При остром лимфобластном лейкозе возможно обнаружение следующих, характерных генетических нарушений:

- гиперплоидия – 5 – 65 хромосом без структурных аномалий;
- гипоплоидия – менее 46 хромосом;
- транслокация t(9;22) (q34;q11.2) – ген BCR/ABL1;
- транслокация t(v;11q23) – реаранжировка гена MLL;
 - транслокация t(12;22) (p13;q22) – ген TEL-AML1;
- транслокация t(1;19) (q23;p13.3) – ген E2A-PBX1;
- транслокация t(5;14) (q31;q32) – ген IL3-IGH [1].

Молекулярный анализ на Минимальную Резидуальную Болезнь (МРБ)

<https://cyberleninka.ru/article/n/prognosticheskoe-znachenie-minimalnoy-ostatochnoy-bolezni> (1 пробирка: 2 мл к/м + 1 мл цитрата – желательно) – наличие остаточных лейкоцитарных клеток у пациента в ремиссии. Техника выявления МРБ заключается в определении клеток с аномалиями кариотипа с помощью цитогенетических методов (можно обнаружить 1 аномальную клетку на 100 нормальных), или ПЦР (позволяет обнаружить 1 на 10⁵ нормальных клеток). Очень чувствительным методом является проточная цитофлуориметрия, позволяющая обнаружить клетки с аномальным иммунофенотипом. Определение высокого уровня МРБ после индукции ремиссии или перед поддерживающей терапией коррелирует с плохим прогнозом [6].

Цитохимические исследования бластных клеток – для выявления специфических для различных бластов ферментов. При ОЛЛ определяется положительная ШИК- реакция на гликоген, отрицательная реакция на липиды, пероксидазу, хлорацетат эстеразу (Таблица 4).

Таблица 4. Цитохимические критерии ОЛЛ

Миелопероксидаза (МП)	отрицательная
Судан черный (липиды)	отрицательная
PAS реакция (реакция на гликозаминогликаны с реактивом Шиффа)	положительная, крупногранулярная
α-нафтилэстераза	отрицательная
Хлорацетатэстераза	отрицательная

Исследование ликвора – первая люмбальная пункция перед началом циторедуктивной профазы проводится под общим наркозом с целью снижения риска травматичности и механического заноса бластных клеток периферической крови в ЦНС. При проведении люмбальной пункции оценивается степень давления спинномозговой жидкости, прозрачность и цвет ликвора. Проводится биохимическое исследование ликвора на количества белка, сахара и хлоридов. Морфологическое исследование ликвора включает оценку клеточности ликвора (в норме ликвор клеток не содержит), определение всех типов имеющихся клеток. При подозрении на поражение ЦНС обязательным условием является

приготовление цитопрепарата на цитоцентрифуге [7,8].
Критерии нейролейкемии (или ЦНС рецидива) приведены в пункте 9.

Инструментальные исследования:

- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространств – позволяет выявить органомегалию, наличие опухолевидного образования, увеличение внутрибрюшных лимфоузлов, структурные изменения в органах, наличие свободной жидкости;
- УЗИ яичек – при подозрении на орхит;
- рентгенография грудной клетки в 2-х проекциях (прямой и правой боковой) – позволяет выявить тумор средостения и/или воспалительные изменения в органах грудной клетки;
- КТ – позволяет выявить органомегалию, наличие опухолевидного образования, увеличение внутрибрюшных лимфоузлов, структурные изменения в органах;
- МРТ – при подозрении на наличие патологического образования в органах и в полостях

3) **Диагностический алгоритм:** <https://ashpublications.org/blood/article>



4) Перечень основных диагностических мероприятий (Таблица 4.):

Таблица 4: Обязательная диагностика для биологической характеристики рецидива ОЛЛ:

Цитоморфология (из нативного материала без добавок (например, ЭДТА))	<ul style="list-style-type: none">• костный мозг: миелограмма;• периферическая кровь: – общий анализ крови;
---	--

	<p>дифференциальная гемограмма.</p> <ul style="list-style-type: none"> • СМЖ: <p>количество клеток (счетная камера); – цитоцентрифуга.</p>
МРБ	<ul style="list-style-type: none"> • костный мозг: <p>идентификация подходящих мишеней ПЦР-МОЗ</p> <p>Результаты исследований MRD методами количественной ПЦР обратной транскрипцией многоцветной проточной цитометрии будут использованы для контроля эффективности проводимой терапии, а также могут оказаться полезными для раннего прогнозирования развития рецидива.</p>
Проточная цитометрия	<p>костный мозг (и/или периферическая кровь):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Иммунофенотипирование; – индекс ДНК.
Молекулярная генетика	<ul style="list-style-type: none"> • костный мозг (и/или периферическая кровь): <p>RT-PCR и/или FISH для выбранных слитых генов (BCR/ABL, MLL/AF4, TEL/AML1)</p>
Цитогенетика	<ul style="list-style-type: none"> • костный мозг (и/или периферическая кровь): <p>G-бэндинг с высоким разрешением для численных и структурных aberrаций</p>
Ликворограмма	<ul style="list-style-type: none"> • ликвор; <p>цитологическое и биохимическое исследование ликвора, при необходимости бактериологическое и вирусологическое исследование ликвора</p>
Биохимический анализ крови	<ul style="list-style-type: none"> • общий белок;

	<ul style="list-style-type: none"> • белковые фракции; • мочевины; • креатинин; • мочевая кислота; • электролиты; • декстроза; • иммуноглобулины; • билирубин; <p>трансаминазы (АЛТ, АСТ, ЛДГ);</p> <ul style="list-style-type: none"> • амилаза; • СРБ; • ЛДГ.
Кровь	<ul style="list-style-type: none"> • определение группы крови и Резус-принадлежности
Вирусологические исследования	<ul style="list-style-type: none"> • периферическая кровь; • ИФА и при необходимости ПЦР исследования маркеров вирусных гепатитов В,С, ЦМВ
Определение группы крови с определением фенотипа	<ul style="list-style-type: none"> • периферическая кровь; • определение группы крови по АВ0 и Rh принадлежности, определение фенотипа
Бактериологические исследования	<ul style="list-style-type: none"> • периферическая кровь, моча, фекалии, мазки из зева,носа, глаз; • бактериологические исследования на флору,микологические исследования на грибы
Инструментальные исследования	<ul style="list-style-type: none"> • рентгенография органов грудной клетки; • ЭКГ; • УЗИ брюшной полости; • КТ головы для исключения нейрорлейкемии

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- коагулограмма (исследование уровня фибриногена, протромбиновый индекс, протромбиновое время, тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, продукты деградации фибринолиза, растворимый фибрин-мономерный комплекс, международный нормализованный индекс, Д- димеры);

- биохимический анализ крови – для оценки повышения уровня мочевины, креатинина, мочевой кислоты, ЛДГ при почечной недостаточности (острый лизис опухоли), гипопротеинемия, нарушение электролитных показателей;
- ОАМ – относительная плотность, рН, наличие протеинурии, гематурии, исследование мочевого осадка;
- ИФА на гепатиты А, В, С, Д, G;
- ПЦР на гепатиты;
- ИФА на цитомегаловирус, вирусы простого герпеса;
- ПЦР на цитомегаловирус, вирусы простого герпеса;
- проба на галактоманнан;
- исследование крови на ВИЧ;
- исследование крови, других сред на стерильность, грибы;
- бактериологический посев из зева на стерильность, грибы;
- HLA-типирование крови пациента и его ближайших родственников (сиблингов и родителей);
- копрология, исследование кала на яйца глистов и простейших;
- исследование уровня аспарагиназы в сыворотке крови
- исследование крови на прокальцитонин;
- ЭКГ;
- рентгенография грудной клетки в двух проекциях;
- УЗИ;
- реоэнцефалография;
- электроэнцефалография;
- ЭХО-энцефалография;
- нейросонография;
- КТ брюшной полости;
- рентгенография костей и суставов;
- УЗИ областей увеличенных лимфоузлов, яичек, органов малого таза;
- консультация офтальмолога – глазное дно, диски зрительных нервов, передние камеры глаз;
- консультация невропатолога – неврологический статус, рефлексы, уровень сознания, изменения со стороны черепно-мозговых нервов.

5) Тактика лечения заключается в программной полихимиотерапии в сочетании лучевой терапией и возможной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Немедикаментозное лечение:

Режим направлен на снижение рисков инфекционных осложнений:

- изолированные (боксовые) палаты;
- ламинарный поток воздуха;
- личная гигиена и правильная обработка рук [14];
- при агранулоцитозе туалет полости рта порошковыми щетками, полоскания антисептиками;

- изоляция инфекционных больных в палаты с отрицательным давлением;
- обеспечение венозного доступа – установка центрального венозного катетера смена катетера по леске запрещается.

Диета: Стол №11, стол №1Б, стол №5П, с исключением острых, жирных, жареных блюд, в то же время, обогащенная белком.

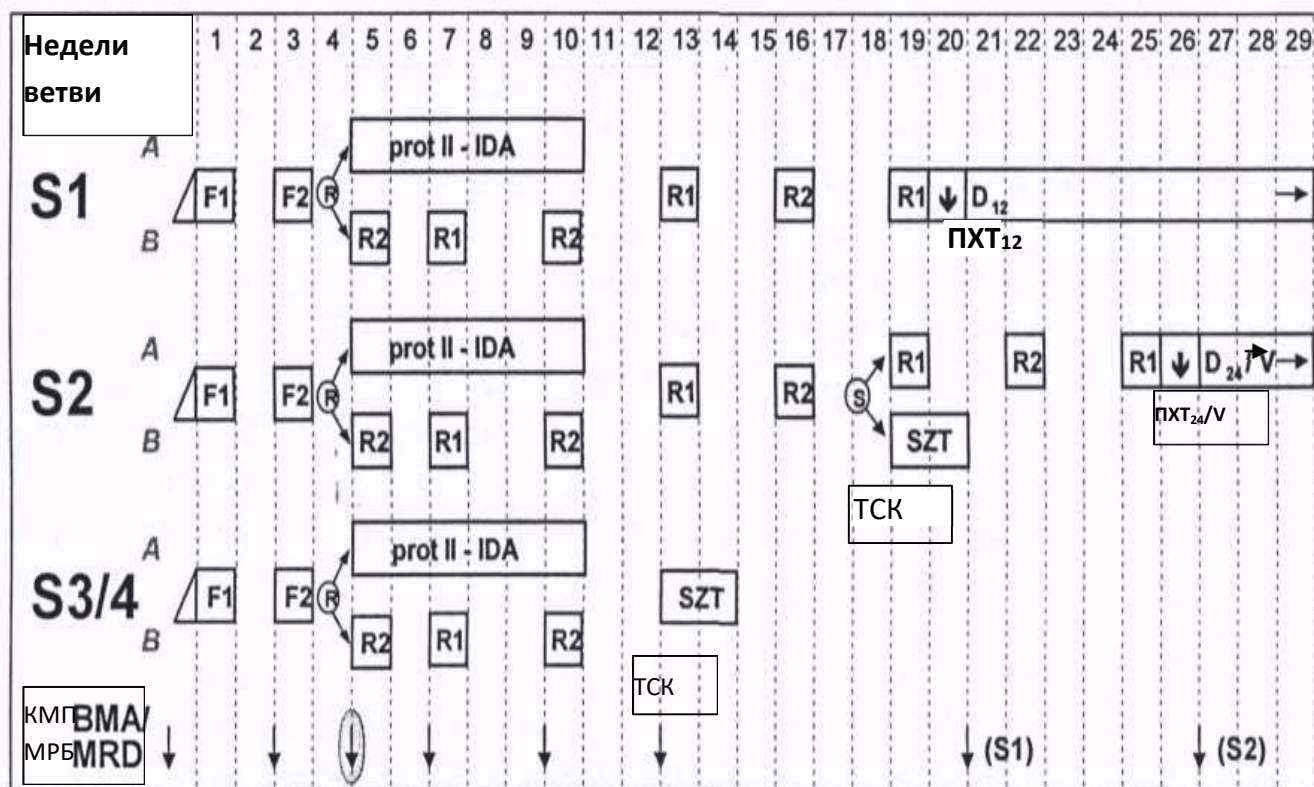
- низко бактериальная пища;
- усиленное питание – высококалорийная диета с полуторным по сравнению с возрастными нормами количеством белков, витаминизированная, богатая минеральными веществами; при назначении глюкокортикоидов рацион обогащают продуктами, содержащими много солей калия и кальция. При агранулоцитозе абактериальная (обязательно термически обработанная) пища;
- для детей с различными нарушениями питания включение в питание различных лечебных смесей.
- в случае невозможности питания через нос кормление через назогастральный зонд, гастростому или еюностому

Медикаментозное лечение: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles>.

Лечение рецидива ОЛЛ осуществляется комбинацией цитостатических препаратов, вводимых через рот, в/в, в/м и интратекально при соблюдении дозы, длительности и времени введения согласно выбранному терапевтическому протоколу. Для проведения эффективного лечения необходима сопроводительная и заместительная терапия [8, 9].

Результат лечения в значительной степени зависит от времени возникновения рецидива, варианта рецидива ОЛЛ (см. Раздел VIII – стратификация по группам) [10].

Необходимо, по возможности, придерживаться рекомендаций по временным параметрам. Интервал между блоками F1, F2, и первым R блоком (R2 и R1) и протоколом II-IDA соответственно, может удлиняться только по клиническим причинам и при соблюдении требований по назначению терапии. Последовательность R блоков изменена во всех терапевтических группах [4]. После того, как больной с рецидивом ОЛЛ зарегистрирован и получено согласие пациента и официальных опекунов на терапию, необходимо провести рандомизацию по терапевтическим ветвям с использованием лечения по блокам (ветвь В) или по протоколу II-IDA (ветвь А). В тоже время, оформляется запрос для трансплантации по индивидуальным признакам.



Примечание*: R – рандомизация; локальное облучение; ПХТ12 – поддерживающая химиотерапия 12 месяцев; s - стратификация; ТСК – трансплантация стволовых клеток; ПХТ24 – поддерживающая химиотерапия 24 месяца; V – реиндукционная пульс-терапия VP-16; F1, F2, R1, R2, Prot II – IDA – блоки химиотерапии; А, В – рандомизируемые группы; КМП – костномозговая пункция; МРБ – минимальная резидуальная болезнь.

План лечения для группы S1

После циторедуктивной профазы дексаметазоном проводятся блоки F1 и F2. В случае ЦНС рецидива назначается усиленная эндолюмбальная терапия. Дальнейшая терапия зависит от результата рандомизации и состоит для ветви А два курса с блинцита, назначении протокола II – IDA, а затем трех блоков R1/R2/R1. Для ветви В это 6 блоков R, начиная с R2 (R2/R1/R2/R1/R2/R1). Специфическая локальная терапия проводится в соответствии пункта 12 «Лучевая терапия», поддерживающая терапия – (12 месяцев, без пульс-введений) состоит в назначении орального метотрексата 1 раз в неделю и орального меркаптопурина ежедневно. В случае ЦНС рецидива дети получают дополнительное эндолюмбальное введение на день бблока F1 (если бласты определяются в день 1 блока F1) и, как правило, на день 5 каждого блока R2. Пациенты, с поражением ЦНС, которые лечатся по плану А, получают дополнительное эндолюмбальное введение на день 8 протокола II – IDA.

План лечения для группы S2:

После циторедуктивной профазы дексаметазоном проводятся блоки F1 и F2. Дальнейшая терапия зависит от результата рандомизации и состоит для ветви А в назначении протокола II – IDA и затем пяти блоков R, начиная с (R1/R2/R1/R2/R1). Для ветви в это 8 блоков R, начиная с R2

(R2/R1/R2/R1/R2/R1/R1/R2).

При внекостномозговых очагах проводится специфическая локальная терапия (пункт 12, подпункт 5). Все дети с изолированными или комбинированными костномозговыми рецидивами получают профилактическое облучение ЦНС, доза зависит от возраста (пункт 12, подпункт 5, «Лучевая терапия»). Для поддержания ремиссии назначается пульс-терапия VP-16 на 24 месяца. Поддерживающая терапия (24 месяца) состоит в назначении орального метотрексата 1 раз в неделю и орального меркаптопурина ежедневно. [11]

Для детей группы S2 с поражением костного мозга должен сразу проводиться поиск HLA идентичного сиблинга, как донора стволовых клеток. Для стратификации этой группы после блока F2 (второй лечебный блок) проводится исследование на МРБ, для чего своевременно берется костный мозг на исследование и незамедлительно достаточный по объему образец доставляется в исследовательский центр. Если клон-специфический зонд доступен из диагностического образца при рецидиве, результат этого теста должен быть готов в течение 1-3 недель после начала блоков R или протокола II-IDA. При получении положительного результата МРБ (уровень выше 10^{-3}), показана трансплантация от ($\geq 9/10$) HLA идентичного родственного или неродственного донора. Поиск неродственного донора должен быть тщательно проведен и начат немедленно после получения положительного результата МРБ. Трансплантация должна быть выполнена после 5 R блоков или 2 R блоков после протокола II-IDA. Если стратификация по МРБ невозможна по техническим причинам, рекомендуется определение показаний к трансплантации на основании обычных критериев (S2A –S2D).

Дети с изолированным ЦНС рецидивом в группе S2 далее субклассифицируются в соответствии с критериями, описанными в п.VIII. Пациенты стандартного риска лечатся с использованием химио/лучевой терапии с последующей поддерживающей терапией, включая специфическую локальную терапию. Для пациентов высокого риска рекомендуется протокол по ауто трансплантации стволовых клеток. Принимая во внимание клон-специфический зонд, полученный при диагностике первичного ОЛЛ и наличие достаточно большого образца при рецидиве, возможно мониторингирование МРБ и определение лейкоэмических клеток в ауто трансплантанте.

План лечения для группы S3:

- после циторедуктивной профазы дексаметазоном проводятся блоки индукции F1 и F2. Дальнейшая терапия зависит от результата рандомизации и состоит в назначении протокола II-IDA или 3 R блоков, начиная с R2 (R2/R1/R2). Обращается внимание на точное назначение первых четырех терапевтических блоков или первой части протокола II-IDA соответственно.
- для этой группы тестирование для ТСК является обязательным. Поиск донора стволовой клетки должен выполняться быстро. Трансплантация должна выполняться после достижения ремиссии сразу после протокола II-IDA или третьего R блока соответственно. Если не найден совместимый родственник или неродственный донор, должна выполняться экспериментальная ТСК.

- проспективное мониторирование МРБ используется для оценки качества ремиссии перед трансплантацией. Решение принимается после результата МРБ. При неблагоприятном прогнозе при положительном результате МРБ ($>10^{-3}$), для этих пациентов возможны поправки к протоколу в течение исследования.

План лечения для группы S4:

- принципы, описанные для группы S3, относятся к группе S4. Важной целью является улучшение выхода в ремиссию через введение F блоков. Высокий резидуальный уровень лейкемических клеток должен быть принят во внимание для пациентов группы высокого риска, что позволяет оценить антилейкемическую эффективность рандомизируемых терапевтических элементов. Если улучшение выхода в ремиссию в течение исследования не будет получено, для группы S4 планируется экспериментальная индукционная терапия.

Описание схем терапии рецидива ОЛЛ

Циторедуктивная профаза состоит:

- дексаметазон 6 мг/м² в течении 5 – 10 дней.

Блок F1 состоит из 6 дней (смотреть Приложение 1, настоящего КП):

<https://cyberleninka.ru/article/n/protokol>

Препарат	Введение	Доза	Дни					
			1	2	3	4	5	6
дексаметазон	per os	20 мг/м ²	1	2	3	4	5	
винкристин	в/в	1,5 мг/м ²	1					6
метотрексат	36 час. инфузия	1000 мг/м ²	1					
аспарагиназа	6 час. инфузия	10000 Ед/м ²				4		
метотрексат	эндолюмбально	в зависимости от возраста	1					
цитарабин	эндолюмбально	в зависимости от возраста	1					
преднизолон(тол ько в случаях разрешения по инструкции) или дексаметазон 2 мг	эндолюмбально	в зависимости от возраста	1					

- дексаметазон 20 мг/м² внутрь в течение 5 дней (1-5);
- винкристин 1,5 мг/м² (максимально 2мг), в/в струйно медленно №2 (на 1 и 6 день);
- метотрексат 1000 мг/м² инфузия 36 часов №1;
- аспарагиназа 10000 Ед/м² в/в инфузия за 6 часов №1 (на 4 день), в случае аллергической реакции введение ПЭ-аспарагиназы 1000 Ед/м² в/в инфузия, за 2 часа №1 (на 4 день);
- интратекальные введения метотрексата, цитарабина, преднизолон в возрастной дозировке №1 (на 1 день), дополнительные введения при нейролейкозе на 6 день;
- пунктат костного мозга на 1 день.

- **Блок F2** состоит из 5 дней (смотреть Приложение 1, настоящего КП):

Препарат	Введение	Доза	Дни
----------	----------	------	-----

дексаметазон	per os	20 мг/м ²	1	2	3	4	5
винкристин	в/в	1,5 мг/м ²	1				
цитарабин	3 час. инфузия	2 x 3000 мг/м ²	1	2			
аспарагиназа	6 час. инфузия	10000Ед/м ²				4	
метотрексат	эндолюмбально	в зависимости от возраста					5
цитарабин	эндолюмбально	в зависимости от возраста					5
преднизолон(только в случаях разрешения по инструкции) или дексаметазон 2 мг	эндолюмбально	в зависимости от возраста					5

- дексаметазон 20 мг/м² внутрь в течение 5 дней(1-5);
- винкристин 1,5 мг/м² (максимально 2мг) в/в струйно медленно №2(на 1 и 6 день);
- цитарабин 3000 мг/м² в/в инфузия 3часа №4 с интервалом в 12 часов;
- аспарагиназа 10000 Ед/м² в/в инфузия за 6 часов №1 (на 4 день), в случае аллергической реакции введение ПЭГ – аспарагиназы 1000 Ед/м² в/в инфузия за 2 часа №1 (на 4 день);
- интратекальные введения метотрексата, цитарабина, преднизолона в возрастной дозировке №1 (на 5 день), дополнительные введения при нейролейкозе на 1 день;
- пунктат костного мозга на 1 день.
- **Проведения Блинотумаба:** всем детям с МРД (+) проводится курсы блинотумаба. <https://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view>
 - Схема проведения блинотумаба.

пациента	Цикл 1			Последующие циклы	Дни 1-42
	Дни 1-7	Дни 8-28	Дни 29-42	Дни 1-28	
45 кг и более (фиксированная доза)	9 мкг/сутки (путем длительной инфузии)	28 мкг/сутки (путем длительной инфузии)		28 мкг/сутки (путем длительной инфузии)	
Менее 45 кг (доза рассчитывается на основании ППТ)	5 мкг/м ² /сутки (путем длительной инфузии) <i>(но не более 9 мкг/сутки)</i>	15 мкг/м ² /сутки (путем длительной инфузии) <i>(но не более 28 мкг/сутки)</i>	14-дневный перерыв	15 мкг/м ² /сутки (путем длительной инфузии) <i>(но не более 28 мкг/сутки)</i>	14-дневный перерыв

состоит из 6 дней (смотреть Приложение 1, настоящего КП):

Препараты	Введение	Доза	Дни					
			1	2	3	4	5	6
дексаметазон	per os	20 мг/м ²	1	2	3	4	5	
меркаптопурин	per os	100 мг/м ²	1	2	3	4	5	
винкристин	в/в	1,5 мг/м ²	1					6
метотрексат	36 час. инфузия	1000 мг/м ²	1					
цитарабин	3 час. инфузия	2000x2 мг/м ² /д					5	
аспарагиназа	6 час. инфузия	10000 Ед/м ²						6
метотрексат	эндолюмбально	в зависимости от возраста	1					
цитарабин	эндолюмбально	в зависимости от возраста	1					
преднизолон(только в случаях разрешения по инструкции) или дексаметазон 2 мг	эндолюмбально	в зависимости от возраста	1					

- дексаметазон 20 мг/м² per os, в течение 5 дней (1-5), на 6 день половина доза;
- меркаптопурин 100 мг/м² per os, ежедневно №5 (1-5);
- винкристин 1,5 мг/м² (максимально 2мг) в/в струйно медленно №2 (на 1 и 6 день);
- метотрексат 1000 мг/м² инфузия 36 часов;
- цитарабин 2000 мг/м² в/в инфузия 3 часа №2 с интервалом в 12 часов (на 5 день);
- аспарагиназа 10000 Ед/м² в/в инфузия за 6 часов №1 (на 6 день), в случае аллергической реакции введение ПЭГ – аспарагиназы 1000Ед/м² в/в инфузия за 2 часа №1 (на 6 день);
- интратекральные введения метотрексата, цитарабина, преднизолона(**только в случаях разрешения по инструкции**) или **дексаметазон 2 мг** в возрастной дозировке №1 (на 1 день);
- пунктат костного мозга на 1 день.

- **Блок R 2** состоит из 6 дней (смотреть Приложение 1, настоящего КП):

Препараты	введение	доза	дни					
			1	2	3	4	5	6
дексаметазон	per os	20 мг/м ²	1	2	3	4	5	
тиогуанин	per os	100 мг/м ²	1	2	3	4	5	
виндезин (после регистрации в РК)	в/в	3 мг/м ²	1					
метотрексат	36 час. инфузия	1000 мг/м ²	1					
ифосфамид	1 час. инфузия	400 мг/м ² /д	1	2	3	4	5	
даунорубимицин	24 час. инфузия	35 мг/м ²					5	
аспарагиназа	6 час. инфузия	10000 Ед/м ²						6
метотрексат	эндолюмбально	в зависимости от возраста	1					

дня в дозе 6 мг/м². в случае высокой опухолевой нагрузки или для сокращения времени до начала исследования. Винкристин 1,5 мг/м² (максимальная разовая доза 2 мг) в виде короткой 15-минутной инфузии или внутривенно болюсно (не в тот же день, что и ИТ-терапия) на 3-й день 1-4 недель. Митоксантрон 10 мг/м² в виде 1-часовой инфузии в 1-й и 2-й дни 1-й недели ПЭГ-аспарагиназа 1000 ЕД/м² в виде 2-часовой инфузии или внутримышечно в 3-й день 1-й и 3-й недели. Инфузию аспарагиназы следует начинать в пониженную ставку и поэтапное увеличение, если применимо. Дополнительные примечания об альтернативных препаратах аспарагиназы см. в главе «Препараты аспарагиназы» на стр. 37. Интратекальная химиотерапия Адаптированная к возрасту доза метотрексата (см. таблицу ниже) вводится в 1-й день 1-й и 2-й недель. Пациенты с поражением ЦНС получают дополнительные интратекальные инъекции.

Препараты	Введение	Доза	Дни					
			1	2	3	4	5	6
дексаметазон	per os	20 мг/м ²	1	2	3	4	5	
винкристин	в/в	1,5 мг/м ²	1					6
митоксантрон	1 час. инфузия	10 мг/м ² /д	1	2				
аспарагиназа	6 час. инфузия	10000 Ед/м ²						6
метотрексат	эндолюмбально	в зависимости от возраста	1					
цитарабин	эндолюмбально	в зависимости от возраста	1					
преднизолон(только в случаях разрешения по инструкции) или дексаметазон 2 мг	эндолюмбально	в зависимости от возраста	1					

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ «РЕЦИДИВ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ»

Лучевая терапия: <https://www.google.com/search>.

- из-за низкого расположения фронтальной части основания черепа у детей в возрасте до 2 лет, не всегда возможна защита хрусталиков глаз, в связи с чем рекомендуется регулярное офтальмологическое наблюдение для определения и своевременного лечения постлучевых катаракт;
- акцент делается на равномерное распределение лучевой нагрузки. Практически все поля облучаются каждый раз. Разовая доза должна составлять минимум 1,5 Гр. и максимум – 2 Гр. (1,8 Гр. у детей моложе 2 лет) и назначается 5раз в неделю;
- для снижения риска лейкоэнцефалопатии облучение ЦНС начинается только после окончания интенсивной части лечения (после последнего блока).

ЦНС рецидив: <https://together.stjude.org/ru-ru/onkozabolevaniya-u-detej/vidy/lejkoz/recidiv-ostrogo-limfoblastnogo-lejkoza.html>

- пациенты с ЦНС рецидивом получают облучение черепа и верхних трех шейных сегментов в дозе 18 Гр. Нет четких свидетельств, что краниоспинальное облучение превосходит краниальное. Однако, при изолированных ЦНС рецидивах доказано преимущество краниоспинального облучения. Поэтому краниоспинальное облучение включено в протокол.
- если предыдущая доза облучения составила 18 Гр. (15 Гр. у детей в возрасте младше 2 лет), доза облучения уменьшается до 15 Гр. Если интервал после первого курса лучевой терапии короче 24 мес., и предыдущая доза облучения составила 15 Гр. (12 Гр. для детей младше 2 лет), доза облучения уменьшается до 15 Гр.

Тестикулярный рецидив: <https://www.google.com/search>.

- в случае одностороннего клинического вовлечения, контралатеральное яичко должно биопсироваться во время орхэктомии. Если биопсия не показала вовлечения в патологический процесс, проводится локальное облучение в дозе 15 Гр. После этой дозы возможна достаточная для начала пубертатного периода остаточная эндокринная функция. Если биопсия положительная или не выполнена, клинически не вовлеченное в процесс яичко должно облучаться, как прежде в дозе 18 Гр. Если клинически пораженное яичко не удалено должно выполняться облучение в дозе 24 Гр. После этой дозы отмечается атрофия облученного яичка и отсутствие эндокринной функции.
- исследование яичек при помощи только ультразвука, как клинически не пораженных должно быть дополнено биопсией и должно лечиться, как клинически не вовлеченное, базируясь только на результатах биопсии.

Хирургическое вмешательство:

Метод оперативного вмешательства:

- орхэктомия.

Цель проведения вмешательства:

- удаление пораженного лейкомоидной инфильтрацией яичка

Показания для проведения вмешательства:

- удаление клинически пораженного яичка;
- биопсия не пораженного контралатерального

Противопоказания для проведения вмешательства:

- отсутствие ремиссии по костному мозгу;
- отказ родителей от вмешательства.

Методика проведения вмешательства: Орхэктомия является локальной терапией выбора в случае клинически вовлеченного яичка. Процедура выполняется в начале лечения, если клинические находки точно определены или в течение лечения, если требуется гистопатологическое подтверждение. В этом случае уменьшение в размерах яичка используется как индикатор ответа на лечение. При орхэктомии должен имплантироваться тестикулярный протез. Косметический результат при этом обычно лучше, чем при атрофии яичка в результате облучения 24 Гр. Субклиническое вовлечение клинически не пораженного контралатерального яичка должно исследоваться через биопсию. В зависимости от результата, локальное облучение назначается в соответствии с п.

12.5 подпункт d.

Индикаторы эффективности:

- отсутствие локального метастаза.

Метод вмешательства:

- пересадка стволовых клеток.

Цель проведения вмешательства:

- оптимизация терапии рецидива ОЛЛ

Показания для проведения вмешательства:

- терапевтическая группа S2: пациенты с очень ранними и ранними изолированными внекостномозговыми рецидивами, больные с поздними костномозговыми по Т-ОЛЛ и пациенты с комбинированными ранними или поздними по Т-ОЛЛ.
- терапевтическая группа S3: все пациенты с ранним изолированным костномозговым рецидивом по Т-ОЛЛ.

- терапевтическая группа S4: больные с очень ранними комбинированными или изолированными костномозговыми рецидивами, также как все пациенты с костномозговым рецидивом Т-ОЛЛ.

Противопоказания для проведения вмешательства:

- отсутствие ремиссии по костному мозгу;
- отказ родителей от вмешательства;
- низкий индекс Карновского или Ланского;
- наличие тяжелых органических дисфункций;
- наличие острых инфекционных осложнений.

Методика проведения вмешательства: Аллогенная трансплантация стволовых клеток для пациентов в исследовании ALL-REZ BFM-2002 выполняется в соответствии с протоколом ALL SZT BFM 2003. Этот протокол описан в сотрудничестве с ALL-BFM исследовательской группой и детской исследовательской группой для трансплантации костного мозга и периферических стволовых клеток (Päd-AG-KBT) и определяет все связанные с трансплантацией процедуры. В противоположность различной центрo- специфической практики аллогенной трансплантации в прошлом, этот протокол гарантирует стандартное лечение и четкий анализ результатов.

Индикаторы эффективности:

- 5-летняя общая и бессобытийная выживаемость

Определение типа донора стволовых клеток:

В соответствии со степенью HLA совместимости, доноры стволовых клеток классифицируются по трем группам:

- HLA идентичный сиблинг: matched sibling donor (**MSD**);
- родственный или неродственный донор, который совместим на 10/10 или на 9/10 (расхождение по 1 антигену) с HLA маркерами реципиента: matched donor (**MD**);
- родственный или неродственный донор, который совместим менее чем на 9/10 с HLA маркерами реципиента: mismatched donor (**MMD**).

Если найдено более одного донора специфического типа, пользуются следующими критериями:

- донор, совместимый на 10/10, предпочтительней, чем совместимый на 9/10;
- совместимость по аллелям предпочтительней, чем по антигенам;
- HLA различия предпочитают в следующей последовательности: класс II > класс C > класс B > класс A.

При выборе доноров используются следующие дополнительные критерии:

- ЦМВ статус (должен при возможности соответствовать реципиенту);
- пол (мужской предпочтительнее для мужского реципиента);
- возраст донора (молодой предпочтительнее);
- источник стволовых клеток (костный мозг предпочтительнее для MSD и MD, периферическая стволовая клетка – для MMD);
- готовность (доступность).

Индикация:

Схематический обзор индикации различных форм трансплантации для различных групп риска определен исследовательским комитетом и детской рабочей группой по трансплантации костного мозга и периферической стволовой клетки и представлен в Таблице 5.

Таблица 5. Выбор трансплантации в зависимости от группы риска https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/01/KDIGO-2009-Transplant-Recipient-Guideline_Russian.pdf

	<i>S1</i>	<i>S2</i>	
--	-----------	-----------	--

подгруппы	МРБ						ЦНС		3/4
	< 10 ⁻³		не опр.		≥ 10 ⁻³		SR	HR	
	A	B/C	A	B/C	A/B/C				
MSD	-	-	+	+	+	+	-	-	+
MD	-	-	-	-	+	+	-	-	+
MMD	-	-	-	-	-	-	-	-	+
аутоТКМ	-	-	-	-	-	-	-	+	-

Примечание*: MSD – трансплантация от HLA совместимого сиблинга (группа 1);

MD – трансплантация от совместимого более чем на 9/10 родственного или неродственного донора (группа 2); MMD – трансплантация от совместимого менее чем на 9/10 родственного или неродственного донора (группа 3); МРБ – минимальная резидуальная болезнь;

ЦНС SR – изолированный ЦНС рецидив, группа стандартного риска; ЦНС HR – изолированный ЦНС рецидив, группа высокого риска;

Для определения групп S2A-D, см. табл.3; для определения групп ЦНС – SR/HR.

Обязательная трансплантация рекомендуется всем пациентам групп S3 и S4. Доноры группы 1 (MSD) рассматриваются в первую очередь, затем следуют доноры группы 2 (MD). Если в течение 2-3 месяцев не найден подходящий донор, есть мнение, что надо трансплантировать от донора 3 группы (MMD). Предпочтение между гаплоидентичным родителем или HLA MMD неродственным донором зависит от индивидуального HLA набора и должно решаться через обсуждение между ALL SZT BFM 2003 и ALL-REZ BFM.

Индикация трансплантации для пациентов с поражением костного мозга в группе S2 зависит от результата МРБ после второго терапевтического элемента (блок F2). Быстрый поиск неродственного донора для пациентов с МРБ $\geq 10^{-3}$ является существенным, так как поиск начинается только после получения результата МРБ после второго терапевтического элемента. Результат ожидается как можно раньше, через 1-3 недели после начала первого R блока (ветвь В) или протокола II-IDA (ветвь А). Поэтому трансплантация от неродственного донора в группе S2 проводится не раньше, чем после 5 блока или после 2 блоков, следующих за протоколом II-IDA. Для пациентов из группы S2 с МРБ $\geq 10^{-3}$ рассматриваются только доноры группы 1 (MSD) и 2 (MD). Если совместимых MSD и MD не найдено, пациент получает химиотерапию и лучевую терапию с последующей поддерживающей терапией, как описано в протоколе. Если стратификация по МРБ невозможна, показания к трансплантации определяются исходя из общих критериев.

Пациенты группы S2 с изолированным ЦНС рецидивом и критериями высокого риска идут на ауто трансплантацию.

HLA типирование:

Пациенты с показаниями к аллогенной трансплантации подлежат определению HLA типа. Для реципиента и донора определяются классы A, B, C, DRB1 и DRBQ1 высокочувствительными методами. Дополнительно определяются группа крови и ЦМВ-статус пациента и потенциального донора. В первую очередь проводится HLA типирование родителей и сиблингов. Если HLA-типирование семьи не выявило подходящего донора, у пациентов с показаниями к трансплантации от MD или MMD переходят к поиску неродственного донора. Расширенное типирование семьи может быть полезно для установления специфического HLA-статуса. Рекомендуется дискуссия в зависимости от возможностей HLA-лабораторий.

Поиск неродственного донора важно провести рано, чтобы быть готовыми провести трансплантацию в удобный момент. С центром трансплантации должен быть своевременный контакт для обсуждения отбора доноров, подготовки, назначения и возможных альтернативных стратегий.

6) Показания для консультации специалистов: смотреть пункт 9, подпункт 5.

7) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

- с острыми нарушениями гемодинамики различной этиологии (острая сердечная или

сердечно-сосудистая недостаточность - травматический, гиповолемический, геморрагический, кардиогенный, аллергический, анафилактический, септический шок и др.);

- с острыми нарушениями дыхания, с острыми расстройствами функций других органов и систем (ЦНС, пищеварение, мочевыделения, эндокринной);
- с острыми расстройствами метаболизма, после оперативных вмешательств, повлекших за собой нарушение функций жизненно важных органов или при реальной угрозе их развития;
- больные в восстановительном периоде после клинической смерти;
- больные с некупирующимся геморрагическим синдромом на фоне гемостатической терапии, с риском реализации геморрагического шока;
- с некупирующимся болевым синдромом, требующие введения наркотических анальгетиков;
- для проведения инвазивных методов диагностики и катетеризации центральных вен под общим обезболиванием.

8) Индикаторы эффективности терапии:

- 5-летняя бессобытийная и 5-летняя общая выживаемость детей с рецидивом ОЛЛ.

9) Дальнейшее ведение:

Поддерживающая терапия (1 год для группы S1; 2 года в группе S2) начинается через 2 недели после окончания последнего R блока, как только выполняются следующие критерии:

- лейкоциты $> 0.5 \times 10^9/\text{л}$
- нейтрофилы $> 0.5 \times 10^9/\text{л}$
- тромбоциты $> 100 \times 10^9/\text{л}$
- меркаптопурин $50 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела в день внутрь.
- метотрексат $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела внутрь 1 раз в неделю. Доза регулируется в зависимости от количества лейкоцитов.

Дозы изменяются по следующим указаниям:

При лейкоцитах $> 3.0 \times 10^9/\text{л}$ доза увеличивается до 150%

- 2 до $3 \times 10^9/\text{л}$ 100% доза
- 1 до $2 \times 10^9/\text{л}$ 50% дозы
- $< 1.0 \times 10^9/\text{л}$. 0% (отмена). Если лимфоциты $< 0.3 \times 10^9/\text{л}$ 50% дозы.

Во время поддерживающей терапии трансаминазы контролируются каждые 3 месяца. Если уровень превышает пятикратное увеличение от нормы,

поддерживающая терапия прерывается на 1 неделю и возобновляется после доказанного снижения уровня трансаминаз (обычно через 1 неделю).

— пульс курсы реиндукции с этопозидом:

Группа S2 получает четыре дополнительных курса реиндукции этопозидом в дозе $50 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела в день внутрь в течение 10 дней. Первый курс реиндукции назначается через 6 недель поддерживающей терапии.

Интервалы между началом одного курса и началом следующего 8 недель. В течение курса реиндукции поддерживающая терапия меркаптопурином и метотрексатом не прерывается.

Следующие критерии должны соблюдаться при начале курса реиндукции:

- лейкоциты $> 2.0 \times 10^9/\text{л}$
- нейтрофилы $> 0.5 \times 10^9/\text{л}$
- тромбоциты $> 100 \times 10^9/\text{л}$

13. Медицинская реабилитация, согласно КП по реабилитации детей данной нозологии.

Схемы и план терапии:

Блок F1

Больной: _____ Дата рождения: _____ Рост: _____
 _____ см Вес: _____ кг. Площадь поверхности тела: _____ м²

дексаметазон 20 мг/ м² per os Дни 1-5 **DEXA** _____ мг

винкристин 1,5 мг/ м² в/в Дни 1 и 6 **VCR** _____ мг

за 1 час до начала MTX

метотрексат 1г/ м² (см план инфузии метотрексата)

Люмбальная пункция 3-мя препаратами День 1 приблизительно 1 час после начала MTX

Возраст	MTX	ARA-C	PRED(только в случаях разрешения по инструкции) или дексаметазон 2 мг	MTX _____ мг
До 1 года	6	16	4 мг	одновременно ARA-C _____ мг
1 год	8	20	6 мг	
2 года	10	26	8 мг	эндолюмбально PRED _____ мг
=старше 3 лет	12	30	10 мг	

аспарагиназа **Coli / PEG / Erwinia –ASP** _____ Ед

Coli-ASP (Fa. Medac) 10 000 Ед/м² в/в День 4 На 0,9% NaCl
 250 мл/ м² в качестве инфузии в течении 6 часов

NaCl 0,9% _____ мл

или PEG-ASP (Fa. Medac) 1 000 Ед/м² в/в День 4 На 0,9% NaCl
 250 мл/ м² в качестве инфузии в течении 2 часов

или Erwinase (Fa. Spreywood) 10 000 Ед/м² в/м Дни 4, 6, 8 Не разводя

Обязательным является определение активности L-аспарагиназы в сыворотке крови на 5 день от момента начала аспарагиназы, 2, 7, 14 дни после ПЭГ-аспарагиназы, 2 день после Erwinase (перед следующим введением).

Дата: _____ Врач: _____

Блок R2

Больной: _____ Дата рождения: _____

Рост: _____ см Вес: _____ кг. Площадь поверхности тела: _____ m²

Дексаметазон 20 мг/ m² per os Дни 1-5 **DEXA** _____ мг
10 мг/ m² per os День 6 _____ мг

6-тиогуанин 100 мг/ m² p.o Дни 1-5 **6-TG** _____ мг

Виндезин (после регистрации в РК) 3 мг/ m² в/в День 1 **VDS** _____ мг
За 1 час перед началом MTX

Метотрексат 1г/ m² (см план инфузии метотрексата) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>.

Люмбальная пункция 3-мя препаратами День 1 приблизительно 1 час после начала MTX

Возраст	MTX	ARA-C	PRED(только в случаях разрешения по инструкции) или дексаметазон 2 мг	MTX _____ мг
До 1 года	6	16	4 мг	одновре- менно
1 год	8	20	6 мг	
2 года	10	26	8 мг	эндолном- бально
=старше 3 лет	12	30	10 мг	

Ифосфамид 400 мг/м² (см. план инфузии на блоке R2)

Даунорубицин 35 мг/м² День 5 **DNR** _____ мг

На 0,9% NaCl 20 мл/мг* в качестве 24 часовой инфузии **NaCl 0,9%** __мл

*При наличие периферического венозного катетера, разведение не должно изменяться. Соответственно часть физ. раствора в параллельной инфузии не должна уменьшаться. При центральном доступе может быть выбрана любая концентрация.

L-аспарагиназа

Coli / PEG / Erwinia –ASP _____ Ед

Coli-ASP (Fa. Medac) 10 000 Ед/ м² в/в

День 6 На 0,9% NaCl 250 мл/ м² в качестве инфузии в течении 6 часов

NaCl 0,9 % _____ мл

или PEG-ASP (Fa. Medac) 1 000 Ед/ м² в/в День
6 На 0,9% NaCl 250 мл/ м² в качестве инфузии в течении 2
часов

или Erwinase (Fa. Spreywood) 10 000 Ед/ м² в/м Дни 6, 8,
10 Не разводя

Обязательным является определение активности L-аспарагиназы в сыворотке крови на 5 день от момента начала аспарагиназы, 2, 7, 14 дни после ПЭГ-аспарагиназы, 2 день после Erwinase (перед следующим введением).

Дата: _____ Врач: _____

Протокол II-IDA (часть 1)

Больной: _____ Дата рождения: _____ Рост:

_____ см Вес: _____ кг. Площадь поверхности тела: _____ м²

дексаметазон 6 мг/ м² per os Дни 1-14 **DEXA _____ мг**
ступенчатое снижение дозы Дни 15-23

винкристин 1,5 мг/ м² в/в Дни 1, 8, 15, 22 **VCR _____ мг**
Максимальная доза 2 мг

идарубицин 6 мг/ м² в/в в виде 6-ти Дни 1,8,15,22 IDA _____ мг
часовой инфузии на 0,9% NaCl около 100 мл/мг* NaCl 0,9% _____ мл

*При наличие периферического венозного катетера, разведение не должно изменяться. Соответственно часть физ. раствора в параллельной инфузии не должна уменьшаться. При центральном доступе может быть выбрана любая концентрация.

Люмбальная пункция 3-мя препаратами Дни 1 и 15 (при ЦНС рецидиве и 8)

Возраст	MTX	ARA-C	PRED(только в случаях разрешения по инструкции) или дексаметазон 2 мг	MTX _____мг
До 1 года	6	16	4 мг	одновременно
1 год	8	20	6 мг	менно
2 года	10	26	8 мг	эндолном-
=старше 3 лет	12	30	10 мг	больно

L-аспарагиназа Coli / PEG / Erwinia –ASP _____Ед

Coli-ASP (Fa. Medac) 10 000 Ед/ m² в/в Дни 1,6,11,16 На 0,9% NaCl 250 мл/ m² в качестве инфузии в течении 6 часов

NaCl 0,9% _____мл

или PEG-ASP (Fa. Medac) 1 000 Ед/ m² в/в Дни 1 и 11 На 0,9% NaCl 250 мл/ m² в качестве инфузии в течении 2 часов

или Erwinase (Fa. Spreywood) 10 000 Ед/ m² в/м Дни 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 Не разводя

Обязательным является определение активности L-аспарагиназы в сыворотке крови на 5 день от момента начала аспарагиназы, 2, 7, 14 дни после ПЭГ-аспарагиназы, 2 день после Erwinase (перед следующим введением).

Дата: _____ Врач: _____

Протокол II-IDA (часть 2)

Больной: _____ Дата рождения: _____

Рост: _____ см Вес: _____ кг. Площадь поверхности тела: _____ m²

циклофосфамид 1г/m² День 29 (см. план инфузии циклофосфамида) тиогуанин 60 мг/m² per os Дни 29-43 6-TG _____мг

цитарабин 75 мг/м² в/в Дни 31-34 и 38-41 ARA-C _____мг

Люмбальная пункция 3-мя препаратами Дни 31 и 38

Возраст	MTX	ARA-C	PRED (только в случаях разрешения по инструкции) или дексаметазон 2 мг	MTX _____мг
До 1 года	6	16	4 мг одновре-	
1 год	8	20	6 мг менно	ARA-C _____мг
2 года	10	26	8 мг эндолюм-	
старше 3 лет	12	30	10 мг бально PRED _____мг	

Профилактика рвоты перед ARA-C: Дни 31-34 и 38-41

У некоторых пациентов нет необходимости в такой профилактике. Однако в случае необходимости назначаются:

- дименгидринат в свечах (возрастные дозы) за 3 часа перед ARA-C, если недостаточно:
- ондансетрон 5 мг/ м² per os за 3 часа перед цитарабином.

Дата: _____ Врач: _____

План инфузии метотрексата (1г/м²/36 часов)

Больной: _____ Дата рождения: _____ Рост:

_____ см Вес: _____ кг. Площадь поверхности тела: _____ м²

Метотрексат 1г/м² Полная доза MTX _____мг

1/10 дозы в виде 30 минутной инфузии 1/10 дозы MTX _____мг

на 5% декстрозе около 50 мл

декстроза 5% _____мл 9/10

дозы в виде инфузии за 35 час.30 мин.

9/10 дозы MTX _____мг на

5% декстрозе около 250-500 мл/г MTX

декстроза 5% _____мл

Введение лейковорина

Лейковорин 15 мг/м² в/в на 48 час

Лейковорин _____мг

Лейковорин 15 мг/м² в/в на 54 час

Лейковорин _____мг

Параллельная инфузия_начало вместе с MTX (час 0), инфузия 48 часов

NaCl 0,9% 1500 мл/ м²

NaCl 0,9% _____мл

+ 5% декстрозе 1500 мл/ м²

декстроза 5% _____мл

+ KCl 30 ммоль/л (декстроза + NaCl) KCl _____ ммоль
+ NaHCO₃ (бикарбонат) 40 ммоль/л (декстроза + NaCl) NaHCO₃ _____ ммоль

Измерение pH мочи, при pH < 6,0:

Na-бикарбонат 1 ммоль/кг в виде короткой инфузии NaHCO₃ _____ ммоль

В дистиллированной воде 1 мл/кг Aqua dest. _____ мл

Измерение жидкостного баланса,

при задержке более 500 мл/ м² Мах задержка _____ мл

фуросемид 1 мг/кг, максимально 20 мг в/в фуросемид _____ мг

Лабораторные исследования: Na, K, Ca, Cl, Mg, белка, щелочной фосфатазы, билирубина, креатинина, трансаминаз перед терапией и спустя 24 и 48 после начала инфузии МТХ. Уровни метотрексата на 36 и 48 час после начала инфузии МТХ

Уровень МТХ на 48 час сразу после измерения докладывается врачу.

Дата: _____ Врач: _____

План инфузии цитарабина на блоке F2

Больной: _____ Дата рождения: _____

Рост: _____ см Вес: _____ кг. Площадь поверхности тела: _____ м²

Инфузия АРА-С

Витамин В₆ 100 мг/ м² перед каждой инфузией АРА-С 4 x Витамин В₆ _____ мг

6-часовая профилактика конъюнктивита (капли видисепт)

АРА-С 3 г/ м² 4 раза через 12 часов 4 x АРА-С _____ г На 5%
декстрозе (около 1г/50мл) в виде 3-х часовой инфузии

5% декстроза _____ мл

Параллельная инфузия

NaCl 0,9% 1000 мл/ м²

NaCl 0,9% _____мл

+ 5% декстроза 1000 мл/ м²

декстроза 5% _____мл

+ KCl 30 ммоль/л (декстроза + NaCl)

KCl _____ммоль

в виде 24 часовой инфузии

Профилактика рвоты

ондансетрон (трописетрон) 5 мг/ м² per os или в/в каждые 12 часов

ондасетрон _____мг

первая доза при в/в введении вводится за 1 час, при приеме per os за 3 часа до начала ARA-C

Лабораторные исследования: Na, K, Ca, Cl, Mg, белка, щелочной фосфатазы, билирубина, креатинина, трансаминаз по мере надобности перед началом терапии и спустя 24 и 48 после начала инфузии ARA-C.

Дата: _____ Врач: _____

План инфузии цитарабина на блоке R1

Больной: _____ Дата рождения: _____ Рост:

_____см Вес: _____кг. Площадь поверхности тела: _____м²

Инфузия ARA-C

витамин B6 100 мг/ м² перед каждой инфузией ARA-C 2 x витамин B6 _____мг

6-часовая профилактика конъюнктивита (капли видисепт)

ARA-C 2 г/ м² 2 раза через 12 часов 2 x ARA-C _____г

На 5% декстрозе (около 1г/50мл) в виде 3-х часовой инфузии

5% декстроза _____мл

Параллельная инфузия

NaCl 0,9% 1000 мл/ м²

NaCl 0,9% _____мл

+ 5% декстроза 1000 мл/ м²

декстроза 5% _____мл

+ КСl 30 ммоль/л (декстроза + NaCl)

КСl _____ммоль

в виде 24 часовой инфузии

Профилактика рвоты

ондансетрон (трописетрон) 5 мг/ м² per os или в/в каждые 12 часов

ондасетрон _____мг

первая доза при в/в введении вводится за 1 час, при приеме внутрь за 3 часа до начала АРА-С

Лабораторные исследования: Na, K, Ca, Cl, Mg, белка, щелочной фосфатазы, билирубина, креатинина, трансаминаз по мере надобности перед началом терапии и спустя 24 и 48 после начала инфузии АРА-С.

Дата: _____ Врач: _____

План инфузии ифосфамида на блоке R2

Больной: _____ Дата рождения: _____

Рост: _____ см Вес: _____ кг. Площадь поверхности тела: _____ м²

Инфузия IFO

Дни 1-5

месна 200 мг/ м² в/в дни 1-5 перед IFO 3 x месна _____ мг

а также на 4 и 8 час после IFO

ифосфамид 400 мг/ м² IFO _____ мг
На 0,9% NaCl (около 50 мл/м²) в/в 0,9% NaCl _____ мл

Параллельная инфузия

1 день: перед началом инфузии MTX

2 день: после окончания инфузии

MTX 5 день: перед

даунорубицином

NaCl 0,9% 750 мл/ м² NaCl 0,9% _____ мл
+ 5% декстроза 750 мл/ м² декстроза 5% _____ мл
+ KCl 30 ммоль/л (декстроза + NaCl) KCl _____ ммоль

Дни 3-5 инфузия в течении 24 часов, в дни 1-2 достаточно параллельной инфузии дляметотрексата.

Профилактика рвоты

ондансетрон (трописетрон) 5 мг/ м² per os или в/в каждые 12 часов

ондасетрон _____ мг

первая доза при в/в введении вводится за 1 час, при приеме per os за 3 часа до начала IFO

Лабораторные исследования: Na, K, Ca, Cl, белка, щелочной фосфатазы, билирубина, креатинина, трансаминаз в случае необходимости к началу IFO инфузии.

План инфузии циклофосфамид на протоколе II-IDA

Больной: _____ Дата рождения: _____ Рост:

_____ см Вес: _____ кг. Площадь поверхности тела: _____ м²

фуросемид (0,5 мг/кг, макс. – 20 мг) на 0, 6 час в/в **фуросемид** _____ мг

месна (400 мг/ м²) в/в **месна** _____ мг

циклофосфамид (1 г/ м²) **СРН** _____ г

в течение 1 часа с параллельной инфузией

Параллельная инфузия 24 часа, начало с 0 часа

NaCl 0,9% + 5% декстроза 1:1 3000 мл/ м² **NaCl 0,9%** _____ мл

с KCl 30 ммоль/л
и месна 400 мг/л

декстроза 5% _____ мл
KCl _____ ммоль
месна _____ мг

Измерение жидкостного баланса,

при задержке диуреза более 300 мл/ м² **максимальная задержка диуреза**
_____ мл

фуросемид в/в (дозы смотреть выше)

Профилактика рвоты (час 1, 12)

ондансетрон (трописетрон) 5 мг/ м² per os или в/в **ондасетрон** _____ мг

Проверяется каждая порция мочи.

Лабораторные исследования: трансаминазы, белок, щелочная фосфатаза, билирубин, креатинина, электролиты на 0 и 24 час.

Дата: _____ Врач: _____

**Введение фолиевой кислоты при
терапии метотрексатом (1 г/м²/36 часов)**

MTX(моль/л)	75 мг/м ²
4	60 мг/м ²

3	45 мг/м ²	
2	30 мг/м ²	
1	15 мг/м ²	
		Без фолиевой кислоты

36 42 48 54 60 66 72 78 84 90 96 часы после начала МТХ

Правило: МТХ (на 36 час) ≤ 10,0 μмоль/л, МТХ (на 48 час) ≤ 0,5 μмоль/л

Введение	Часы	Лейковорин в/в
----------	------	----------------

	48	15 мг/м ²
--	----	----------------------

	54	15 мг/м ²
--	----	----------------------

окончание терапии

Отклонения: МТХ (на 36 час) > 10,0 μмоль/л и/или МТХ (на 48 час) > 0,5 μмоль/л

- уровень метотрексата определяется каждые 6 часов
лейковорин вводится в/в до уровня МТХ ≤ 0,25 μмоль/л

Дозы: согласно диаграмме, в соответствии с 6-часовыми измерениями уровня МТХ Начало:

как только определен уровень метотрексата.

МТХ₄₈ > 2,0 μмоль/л: форсированный щелочной диурез 3 л/м²

МТХ₄₈ > 5,0 μмоль/л: - карбоксипептидаза

- форсированный щелочной диурез 3 л/м²

- доза лейковорина (мг) = вес (кг) x уровень МТХ₄₂ (μмоль/л)

дальнейшая доза лейковорина зависит от 6-ти часового измерения уровня МТХ до этого снижения (ниже 5,0)



**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
ПО ПАЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ ПО НОЗОЛОГИИ
«РЕЦИДИВ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО
ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ»**

1. Показания для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной помощи:

- наличие подтвержденного диагноза прогрессирования опухолевого процесса у онкологических больных;
- развитие тяжелого хронического болевого синдрома, ухудшающего качество жизни онкологических больных.

2. Условия для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной помощи: стационарная и стационар замещающая медицинская помощь.

3. Цель оказания паллиативной помощи – улучшение качества жизни.

4. Тактика оказания паллиативной помощи:

ПП детям включают «контроль симптомов», «социальную передышку», «ведение в терминальной стадии заболевания», «ПП в кризисных состояниях», «24 часовая поддержка по телефону 7 дней в неделю», «психосоциальная помощь», «консультирование», «информационную поддержку», «bereavement» (горевание).

Немедикаментозное лечение:

режим по тяжести состояния пациента.

I–строгий

постельный;

II

постельный;

III–палатный

(полупостельный);

IV – свободный (общий).

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

Медикаментозное лечение:

- Паллиативная помощь при анорексии/кахексии

При гастростазе и раннем насыщении – прокинетики: метоклопрамид перорально, в/м или в/в (дозировка детям в возрасте от рождения до 12 лет по 0,1 мг/кг 2-3 раза в день; детям в возрасте старше 12 лет при массе тела до 60 кг по 5 мг*3 раза в день; детям в возрасте старше 12 лет при массе тела свыше 60 кг по 10мг*3 раза в день).

При анорексии с прекахексией или кахексией – метилпреднизолон 5-15 мг в сутки или дексаметазон 2-4 мг в сутки курсами по 5-7 дней перорально.

- Энтеральное питание у «паллиативных больных».

Основная энергетическая потребность у детей зависит от возраста: 0-6 мес. 115 ккал/кг/сут, от 7-12 мес. 105 ккал/кг/сутки, от 1-3 года 100 ккал/кг/сутки, от 4-10 лет 85 ккал/кг/сутки, от 11-14 лет 60 ккал/кг/сутки для мальчиков и 48-50 ккал/кг/сутки для девочек, 15-18 лет 42 ккал/кг/сутки (для мальчиков), 38 ккал/кг/сутки (для девочек), «нормальная» потребность в белках 0,6-1,5 г/кг/сутки,

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

Расчет диеты проводит врач.

Факторы риска по развитию нарушения питания: неспособность принимать пищу в течении 4-7 дней и более; уменьшение массы тела на 5% за последний месяц и более 10% за последние полгода; анамнестические данные о недостаточном получении белка и калорий в течении длительного времени; псевдобульбарные и бульбарные расстройства; уменьшение мышечной массы, отеки и дряблость кожи.

При невозможности обычного приема жидкой и/или твердой пищи использовать питье и/или питание через зонд или гастростому.

● Паллиативная помощь при пролежнях, распадающихся наружных опухолях.

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

Профилактика пролежней:

- специальные матрасы;
- оборудование и приспособления (подъемники или специальные ремни) для перемещения лежачего больного;
- профилактика травмирования кожи (осторожно снимать одежду и пр.); устранение предрасполагающих факторов (уменьшение или отмена стероидов, оптимизация питания);
- профилактика болевого синдрома при перевязке;
- косметические приемлемые для ребенка повязки, документирование времени накладывания и снятия повязки.

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

Особенности паллиативного лечения:

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

Алгоритм:

Шаг №1: профилактика пролежней и притёртостей;

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

Шаг №3: при изъязвлении кожи – гидроколлоидные пластыри;

Шаг №4: при инфицировании – гидрогели/пасты, убрать пораженные или отмирающие ткани; при целлюлите или гнойной инфекции – пероральные антибиотики с определением чувствительности;

Шаг №5: при больших изъязвленных полостях – анальгетики ненаркотических групп или пенные повязки для заполнения

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

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

● Паллиативная помощь при болевом синдроме

Принципы обезболивания – лечить причину, лежащую в основе, определить тип боли (ноцицептивная, нейропатическая), использовать фармакологические и нефармакологические методы обезболивания, принимать во внимание

психосоциальный стресс у ребенка; регулярно оценивать в динамике статус боли и ответ на лечение.

Нефармакологические методы обезболивания:

- отвлекающие методы (тепло, холод, прикосновение/массаж), чрескожная электрическая стимуляция нервов, иглоукалывание, вибрация, ароматерапия;
- психологические методы (отвлечение внимания, психотехника наложения образа, релаксация, когнитивно-поведенческая терапия, музыкальная терапия, гипноз).

Фармакологические методы:

Анальгетики ненаркотические и наркотические:

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

Анальгетики 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) +/-

4. Ненаркотические анальгетики

<https://www.google.com/search>

- **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 20 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

<https://www.google.com/search>

- **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** –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 200мкг/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** – после регистрации в РК (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** – после регистрации в РК: 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

<https://www.google.com/search>

- **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 1-2 мг/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):

https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB134/B134_28-ru.pdf

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:**
<https://www.euroonco.ru/publications/kompressiya-spinnogo-mozga-s-metastatazami-v-pozvonochnik>

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:** <https://together.stjude.org/ru-ru/lechenie-podderzhka/palliativnaja-pomoshch/pomoshch-v-konce-zhizni.html>

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 мгв неделю. Поддерживающая доза составляет 10-20 мг/кг массы тела/сут за 2-3 приема. Для обеспечения точного дозирования, до 5 лет, необходимо использовать жидкие пероральные лекарственные формы карбамазепина (детям до 6 лет в экстренных случаях).

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

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

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

- **Паллиативная помощь при судорогах в терминальной стадии болезни:**

Алгоритм ведения судорог:

Шаг №1: карбамазепин – в возрасте до 5 лет начальная доза 20-60 мг/сут с повышением на 20-60 мг каждые два дня, с 5 лет начальная доза составляет 100 мг/сут, с последующим повышением на 100 мг в неделю. Поддерживающая доза для детей составляет 10-20 мг/кг массы тела/сут за 2-3 приема. Для обеспечения точного дозирования до 5 лет, необходимо использовать жидкие пероральные лекарственные формы карбамазепина (детям до 6 лет в экстренных случаях).

Шаг №2: фенобарбитал в/в возраст от 0-18 лет 20 мг/кг (максимум 1г) 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:** https://palliativ.ru/post_pomoshchbolnim-pri-toshnote-i-rvotte.html

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 кровотечениях:

- Особенности паллиативного ухода: разъяснительная и психологическая работа с родителями; темные полотенца и салфетки; при десенных 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 (внутрь 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).

7. 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.

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

6.2. 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.

Вакцинация пациентов с рецидивом 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.

Возможность пребывания в организованном коллективе:

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

Возможность нагрузок и занятий спортом:

1. Физические нагрузки не желательны в период проведения интенсивной терапии.
2. Ограничены клинико-лабораторным статусом пациента в период проведения поддерживающей терапии.

После окончания поддерживающей терапии ограничены только развившейся в период лечения патологией опорно-двигательного аппарата или тяжелыми сопутствующими заболеваниями. При их отсутствии не ограничены.

Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

- Всем пациентам младше 18 лет с рецидивом ОЛЛ рекомендуется проведение комплексной реабилитации [84,85].

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

Комментарии: комплексности должен 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.

Глава 7. Критерии оценки качества и эффективности медицинской помощи

7.1. Критерии ответа на терапию

Критерии ремиссии:

Периферическая кровь

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

Костный мозг

- менее 5% бластов при клеточном костном мозге;

Отсутствие экстрамедуллярных очагов.

Нейролейкоз

- Отсутствие бластов в спинномозговой жидкости при цитологическом исследовании. Может наблюдаться цитоз более 5 кл/мкл, но данный признак не является обязательным [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 внутрочерепного образования с гистологическим подтверждением. При отсутствии возможности проведения биопсии образования может быть выполнена ПЭТ/КТ.
- Тестикулярный рецидив – диагностируется на основании одно- или двустороннего безболезненного опухания яичка, уплотненного при пальпации.
- Другие экстрамедуллярные рецидивы – поражение кожи, орбиты, средостения, лимфоузлов, миндалин и др. верифицируется гистологически и иммуногистохимически.

7.2. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендации
1	Пациенту младше 18 лет с подозрением на рецидив ОЛЛ, а с верифицированным рецидивом ОЛЛ во время проведения ХТ выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула)	C	5
2	Пациенту младше 18 лет с подозрением на рецидив ОЛЛ, а также с верифицированным рецидивом ОЛЛ выполнено получение цитологического препарата КМ путем пункции с последующим цитологическим исследованием мазка КМ (миелограмма)	C	5
3	Пациенту младше 18 лет с подозрением на рецидив ОЛЛ выполнено цитохимическое исследование препарата КМ	C	5
4	Пациенту младше 18 лет с подозрением на рецидив ОЛЛ выполнено иммунофенотипирование гемопоэтических клеток-предшественниц в КМ	C	5
5	Пациенту младше 18 лет с подозрением на рецидив ОЛЛ выполнено цитогенетическое исследование (кариотип) и молекулярно-генетическое исследование (FISH-метод) на одну пару хромосом аспирата КМ	C	5
6	Пациенту моложе 18 лет с подозрением на рецидив ОЛЛ, а также с верифицированным рецидивом ОЛЛ в		

	диагностический период и в процессе терапии выполнены спинномозговая пункция с последующим исследованием уровня белка в спинномозговой жидкости, исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости, микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза) и цитологическое	С	5
7	исследование клеток спинномозговой жидкости Пациенту моложе 18 лет с верифицированным диагнозом рецидив ОЛЛ назначено лечение по одному из следующих терапевтических протоколов, протоколы группы Москва –Берлин (ALL-MB-2008 или ALL-MB-2015) либо протоколы группы BFM (ALL-BFM-95 или ALL-BFM-2000)	С	5
8	Пациенту моложе 18 лет с верифицированным диагнозом рецидив ОЛЛ выполнена профилактика лечение нейролейкемии	А	1
9	Пациенту младше 18 лет с верифицированным диагнозом рецидив ОЛЛ назначена поддерживающая терапии антиметаболитами	А	1
10	Пациенту младше 18 лет с Ph+-рецидив ОЛЛ (рецидив ОЛЛ с наличием филадельфийской хромосомы – t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1) к стандартной терапии добавлены ИТК	В	2
11	Пациентам младше 18 лет с верифицированным диагнозом рецидив ОЛЛ на период интенсивной терапии установлен центрального венозного катетера	С	5
12	Пациенту младше 18 лет с верифицированным диагнозом рецидив ОЛЛ в первые дни (недели) терапии проводятся терапевтические мероприятия, направленные на профилактику СОЛ	С	5

Критерии оценки качества диагностики

Индикаторы диагностики	Да	Нет
Общий анализ крови		
Обеспечение венозного доступа и забора крови		

<p>Исследование основных биохимических показателей (мочевина, креатинин, электролиты, общий белок, билирубин, глюкоза) и для цитологического анализа</p> <p>Проведение рентгенографии грудной клетки как в прямой, так и обязательно в правой боковой проекциях.</p> <p>Проведение пункции костного мозга и забора костного мозга</p> <p>Цитологическое исследование костного мозга</p> <p>Цитохимическое исследование костного мозга</p> <p>Иммунологическое исследование костного мозга</p> <p>Молекулярно-биологическое исследование костного мозга</p> <p>Цитогенетическое исследование костного мозга</p> <p>Проведение люмбальной пункции с забормом ликвора для цитологического исследования</p> <p>УЗИ органов брюшной полости;</p> <p>ЭКГ, ЭХО-КГ; ЭЭГ.</p> <p>Серологические (вирусологические) исследования: HBs, anti-HCV, CMV</p> <p>Проведение компьютерной томографии или МРТ головного мозга.</p>		
---	--	--

Критерии оценки качества лечения

Индикаторы лечения	Да	Нет
Полихимиотерапия согласно национальному протоколу РУз:		
Курс индукции ремиссии		
Курс консолидации		
Курс поддерживающей терапии		
Высокодозная полихимиотерапия		
Сопроводительная терапия		
Лучевая терапия		
Реабилитация		
Паллиативная терапия		

Список литературы

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 нейролейкемии 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. Massachussets 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. Massachussets 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.