

Одобрено  
Объединенной комиссией  
по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения  
и социального развития  
Республики Казахстан  
от «29» ноября 2016 года  
Протокол № 16

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

### ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ У ДЕТЕЙ (ПЕРВИЧНЫЙ)

#### 1. Содержание:

Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9	2
Дата разработки протокола	2
Пользователи протокола	2
Категория пациентов	2
Шкала уровня доказательности	2
Определение	2
Классификация	2
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	4
Показания для госпитализации	9
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	9
Диагностика и лечение на стационарном уровне	9
Медицинская реабилитация	–
Паллиативная помощь	92
Сокращения, используемые в протоколе	83
Список разработчиков протокола	84
Конфликта интересов	85
Список рецензентов	85
Список использованной литературы	85

## 2. Соотношение кодов мкб-10 и мкб-9:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
C91.0	Острый лимфобластный лейкоз	–	–
C91	Лимфоидный лейкоз (лимфолейкоз)	–	–

3. Дата разработки/пересмотра протокола: 2016 год.

4. Пользователи протокола: ВОП, педиатры, врачи детские онкологи/гематологи.

5. Категория пациентов: дети.

## 6. Шкала уровня доказательности:

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
С	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
Д	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

## 7. Определение:

Острый лимфобластный лейкоз – это злокачественное заболевание системы кроветворения, состоящее в появлении опухолевого клона из клеток линий лимфоидной дифференцировки, составляющего не менее 25% от других ядерных клеточных элементов, и в своем естественном течении неизбежно приводящее к фатальному исходу [1].

## 8. Классификация:

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

**L1** – микролимфобластный вариант, характеризующийся маленьким размером лимфобластов; чаще правильной формой ядра (иногда оно может быть расщеплено) с мелкими, плохо визуализируемыми нуклеолами или без них

вообще; высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением (не более 20-25% ОЛЛ).

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

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

### **Иммунологическая классификация ОЛЛ (Egил, 1995) [4]:**

- ни-Т-ОЛЛ;
- Т-ОЛЛ;
- ни-Т, ни-В-ОЛЛ.

В свою очередь, ни-Т-ОЛЛ и Т-ОЛЛ подразделяются на иммунофенотипические подварианты внутри обеих групп в зависимости от того или иного набора антигенов, экспрессируемых подавляющим большинством опухолевых клеток внутри цитоплазмы или на её поверхности и определяющих возможный конечный уровень дифференцировки опухолевого клона.

ОЛЛ В-линии: CD19+ и/или CD79a+ и/или CD22+ цитоплазматический Экспрессия не менее, чем двух из трёх пан-В-клеточных маркеров Большинство случаев ТдТ+ и HLA-DR+, зрелый В-ОЛЛ часто ТдТ-	
Про-В-ОЛЛ (VI) «Общий»-ОЛЛ (VII) Пре-В-ОЛЛ (VIII) Зрелый В-ОЛЛ (IV)	Нет экспрессии других маркеров CD10+ Цитоплазматический IgM+ Цитоплазматические или поверхностные каппа+ или лямбда+
ОЛЛ Т-линии: CD3+ цитоплазматический или мембранный, большинство случаев: ТдТ+, HLA-DR-, CD34-, но эти маркеры не играют роли в диагностике и классификации	
Про-Т-ОЛЛ (TI) Пре-Т-ОЛЛ (TII) Кортикальный Т-ОЛЛ (TIII) Зрелый Т-ОЛЛ (TIV) Альфа/бета+ Т-ОЛЛ (a) Гамма/дельта+ Т-ОЛЛ (б)	CD7+ CD2+ и/или CD5+ и/или CD8+ CD1a+ CD3+ мембранный CD1a- Анти TCR альфа/бета+ Анти TCR гамма/дельта+

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

## **9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ**

### **1) Диагностические критерии:**

**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. [1]

### **Физикальное обследование:**

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

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

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

### **Лабораторные исследования:**

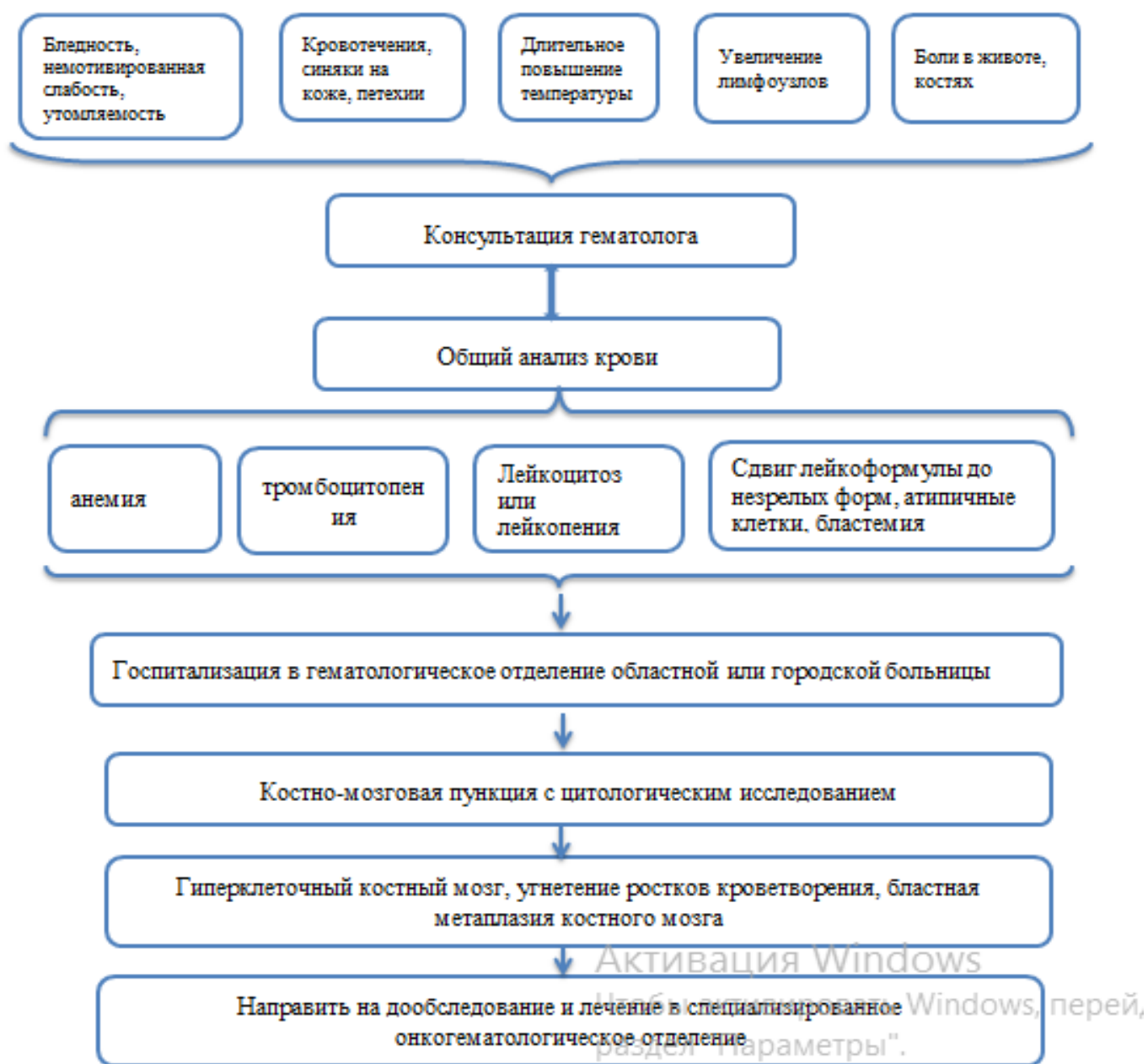
- ОАК – анемия, тромбоцитопения, ускорение СОЭ. Количество лейкоцитов может быть повышенным, сниженным или в норме. В лейкоцитарной формуле - лимфоцитоз, бласты (бластные клетки обнаруживаются не всегда). Между

бластными клетками и зрелыми гранулоцитами почти нет промежуточных форм, что отражает провал в кроветворении – лейкоэмическое зияние. Отмечается гипорегенераторная нормохромная анемия и тромбоцитопения;

### Инструментальные исследования:

- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства – позволяет оценить размеры инфильтрированных паренхиматозных органов и увеличение лимфоузлов брюшной полости, наличие свободной жидкости в брюшной полости;

### 2) Диагностический алгоритм: (схема 1)



### 3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Острый миелобластный лейкоз	Гиперпластический, анемический, геморрагический синдромы, симптомы интоксикации	Цитохимическое исследование бластных клеток	При ОЛЛ реакция на миелопероксидазу отрицательная в 100%
		Иммунофенотипирование бластных клеток	Экспрессия антигенов, характерных для ОЛЛ
Миелодиспластический синдром	Гиперпластический, анемический, геморрагический синдромы, симптомы интоксикации	Исследование миелограммы	При ОЛЛ трансформация костного мозга на $\geq 25\%$ бластными клетками. При МДС дисплазия ростков кроветворения, бласты $< 25\%$
Приобретенная апластическая анемия	Анемический, геморрагический синдромы, симптомы интоксикации	Исследование миелограммы	При ОЛЛ костный мозг клеточный, мноморфный, бластная метаплазия. При ПАА костный мозг малоклеточный, ростки кроветворения угнетены, но костный мозг полиморфный, бластные клетки $< 5\%$
Лимфома Ходжкина	Лимфопролиферативный синдром	Пальпация лимфоузлов	При лимфоме Ходжкина увеличенные лимфоузлы представляют собой конгломерат из спаянных между собой и с окружающими тканями лимфоузлов
		Исследование миелограммы	При ОЛЛ трансформация костного мозга на $\geq 25\%$ бластными клетками. При лимфоме Ходжкина костный мозг полиморфный.
		Биопсия лимфоузла	Обнаруживаются гигантские клетки Березовского-Штернберга-Рид

Неходжкинская лимфома	Лимфопролиферативный синдром	Исследование миелограммы	При ОЛЛ трансформация костного мозга на $\geq 25\%$ бластными клетками. При Неходжкинской лимфоме характерна экстранодальная опухолевая инфильтрация. В костном мозге % опухолевых клеток менее 25.
Инфекционный мононуклеоз	Лимфопролиферативный синдром, лимфоцитоз, моноцитоз	Исследование миелограммы. ИФА и ПЦР на вирус Эбштейн-Барра	При ОЛЛ трансформация костного мозга на $\geq 25\%$ бластными клетками. При инфекционном мононуклеозе позитивные IgM, IgG, DNA-EBV
Солидные опухоли	Метастатическое поражение костного мозга	Исследование миелограммы	Наличие специфических раковых клеток при солидных опухолях и бластная трансформация костного мозга $\geq 25\%$ при ОЛЛ

**4) Тактика лечения:** посиндромная терапия с целью обеспечения транспортабельности больного в специализированное отделение.

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

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

**Медикаментозное лечение.**

Терапия на догоспитальном этапе зависит от наличия того или иного синдрома, имеющего место у конкретного больного:

- анемический синдром требует заместительной терапии одноклассной лейкофильтрованной эритроцитарной взвесью при снижении Нв ниже 80г/л;
- геморрагический синдром – остановить кровотечение, заместительная терапия одноклассным лейкофильтрованным, вирусинактивированным тромбоконцентратом. При дефиците плазменных факторов свертывания и ДВС синдроме трансфузия СЗП;
- наличие инфекционных осложнений – адекватная антибактериальная, противогрибковая терапия.

**Перечень основных и дополнительных лекарственных средств:** смотреть пункт 12, подпункт 6.

**Алгоритм действий при неотложных ситуациях** согласно ИВБДВ – руководство ВОЗ по ведению наиболее распространенных заболеваний в стационарах первичного уровня, адаптированное к условиям РК (ВОЗ 2012 г.).

**Другие виды лечения:** нет.

**5) Показания для консультации специалистов:**

- консультация онколога – для верификации диагноза;
- консультация других узких специалистов – по показаниям.

**6) Профилактические мероприятия:** направлены на профилактику:

- септического шока;
- геморрагических осложнений;
- анемического шока.

**7) Мониторинг состояния пациента:**

- контроль основных витальных функций – АД, пульс, частота дыхания, степени сознания;
- контроль показателей гемограммы – эритроциты, Нв, лейкоциты, тромбоциты;
- контроль биохимических показателей крови – креатинин, мочевины, мочевого азота, калий, натрий, белок.

**8) Индикаторы эффективности лечения**

- ясное сознание;
- стабильная гемодинамика;



- отсутствие любых возможных кровотечений;
- стабильные показатели гемограммы (Hb >80г/л, тромбоциты  $\geq 30 \times 10^9$ /л);
- сохранный диурез.

## **10. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ**

### **10.1 Показания для плановой госпитализации:**

- при установленном диагнозе повторная госпитализация на очередной курс химиотерапии.

### **10.2 Показания для экстренной госпитализации:**

- септические и геморрагические осложнения у детей с установленным диагнозом острого лимфобластного лейкоза.

## **11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ**

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

2) **Медикаментозное лечение:** симптоматическая терапия, согласно ИВБДВ – руководство ВОЗ по ведению наиболее распространенных заболеваний в стационарах первичного уровня, адаптированное к условиям РК (ВОЗ 2012 г.).

## **12. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ**

### **1) Диагностические критерии на стационарном уровне:**

**Жалобы и анамнез, физикальное обследование:** смотрите пункт 9, подпункт 1.

#### **Лабораторные исследования [1-4]:**

- ОАК + лейкоформула ручным методом;
- ОАК + лейкоформула ручным методом;

Пункция костного мозга с исследованием миелограммы и его клеточности:

- цитологическое исследование миелограммы – гипер- (нормо- или мало-) клеточный костный мозг, с суженными ростками нормального кроветворения и инфильтрацией бластными клетками – от 25% до тотального замещения костного мозга опухолью.

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

- иммунофенотипирование – методом проточной цитометрии, необходимо для диагностики различных вариантов ОЛЛ, подтверждения рецидива ОЛЛ.
- 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+.
- цитогенетическое исследование метафаз в лейкемических клетках – необходимо для выявления случайных транслокаций. Особенно значимыми при ОЛЛ являются транслокации t(9;22), t(4;11), t(12;22).
- молекулярный анализ методом флюоресцентной метки in situ (FISH) на наличие BCR/ABL, MLL-gen, TEL-AML1.

Молекулярно-генетическое исследование: при остром лимфобластном лейкозе возможно обнаружение следующих, характерных генетических нарушений:

- гиперплоидия – 47 – 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.
- молекулярный анализ на Минимальную Резидуальную Болезнь (МРБ) – наличие остаточных лейкоэмических 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 10<sup>5</sup> 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 [2].

**Таблица 1. Цитохимические критерии ОЛЛ**

Миелопероксидаза (МПО)	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 должна проводиться только опытным врачом 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].

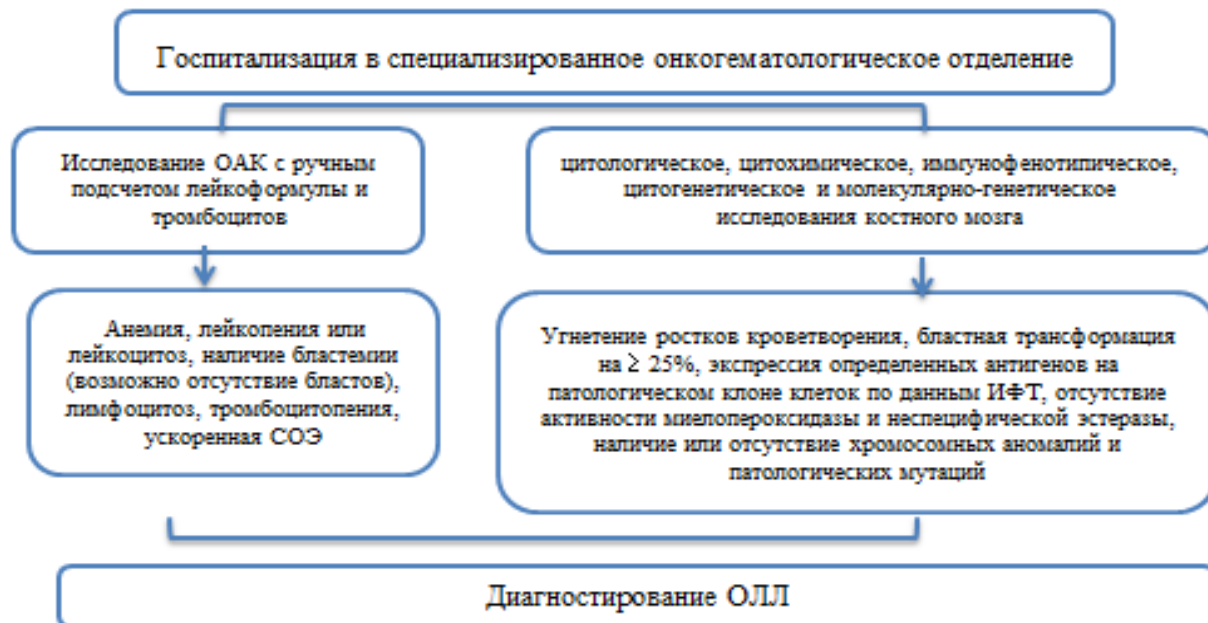
**Инструментальные исследования:**

- 1) ЭКГ – диагностика нарушений сердечной деятельности при поражении сердца лейкоэмической инфильтрацией и при терапии антрациклинами;

2) УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространств – для выявления органомегалии, наличие опухолевидного образования, увеличение внутрибрюшных лимфоузлов, структурных изменений в органах, наличие свободной жидкости;

3) Рентгенография грудной клетки в 2-х проекциях (прямой и правой боковой) – для верификации диагноза (увеличение средостения, выпотной плеврит, инфильтраты в лёгких).

## 2) Диагностический алгоритм (схема 2):



## 3) Перечень основных диагностических мероприятий [7]:

Цитоморфология (из нативного материала без добавок (например, ЭДТА))	<ul style="list-style-type: none"> <li>• костный мозг: миелограмма;</li> <li>• периферическая кровь:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- ОАК;</li> <li>- дифференциальная гемограмма.</li> </ul> </li> <li>• Спинальная жидкость (СМЖ):             <ul style="list-style-type: none"> <li>- количество клеток (счетная камера);</li> <li>- цитоцентрифуга.</li> </ul> </li> </ul>
МРБ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• костный мозг:</li> </ul> <p>Идентификация подходящих мишеней ПЦР-МРБ. Результаты исследований МРБ методами количественной ПЦР с обратной транскрипцией и многоцветной проточной цитометрии будут использованы для контроля эффективности проводимой терапии, а также могут оказаться полезными для раннего прогнозирования развития рецидива.</p>
Проточная цитометрия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• костный мозг (и/или периферическая кровь):             <ul style="list-style-type: none"> <li>- иммунофенотипирование</li> <li>- Индекс ДНК</li> </ul> </li> </ul>

Молекулярная генетика	<ul style="list-style-type: none"> <li>• костный мозг (и/или периферическая кровь):</li> <li>- RT-PCR и/или FISH для выбранных слитых генов (BCR/ABL, MLL/AF4, TEL/AML1).</li> </ul>
Цитогенетика	<ul style="list-style-type: none"> <li>• костный мозг (и/или периферическая кровь):</li> <li>- G-бэндинг с высоким разрешением для численных и структурных aberrаций</li> </ul>
Ликворограмма	цитологическое и биохимическое исследование ликвора, по показаниям бактериологическое и вирусологическое исследование ликвора
Биохимический анализ крови	<ul style="list-style-type: none"> <li>• общий белок</li> <li>• белковые фракции</li> <li>• мочевины</li> <li>• креатинин</li> <li>• мочевая кислота</li> <li>• электролиты</li> <li>• глюкоза</li> <li>• иммуноглобулины</li> <li>• билирубин</li> <li>• трансаминазы (АЛТ, АСТ, ЛДГ)</li> <li>• амилаза</li> <li>• СРБ</li> <li>• ЛДГ</li> </ul>
Вирусологические исследования	<ul style="list-style-type: none"> <li>• периферическая кровь</li> </ul> ИФА и при необходимости ПЦР исследования маркеров вирусных гепатитов В,С, ЦМВ
Определение группы крови с определением фенотипа	<ul style="list-style-type: none"> <li>• периферическая кровь</li> </ul> определение группы крови по АВ0 и Rh принадлежности, определение фенотипа
Бактериологические исследования	<ul style="list-style-type: none"> <li>• периферическая кровь, моча, фекалии, мазки из зева, носа, глаз</li> </ul> бактериологические исследования на флору, микологические исследования на грибы
Инструментальные исследования	<ul style="list-style-type: none"> <li>• рентгенография органов грудной клетки</li> <li>• ЭКГ</li> <li>• УЗИ брюшной полости</li> <li>• КТ головы для исключения нейролейкемии</li> </ul>

**4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:** по показаниям.

- 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);

- ОАМ –определение плотности, рН мочи, протеинурии, гематурии, уратурии;
- 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;
- HLA-типирование крови пациента и ближайших родственников (сиблингов и родителей);
- копрология, исследование кала на яйца глистов и простейших;
- исследование крови на прокальцитонин;
- реоэнцефалография – для диагностики сосудистых нарушений головного мозга;
- Электроэнцефалография – при судорожном синдроме и при подозрении на него, некупирующихся головных болях;
- ЭХО-энцефалография;
- Нейросонография – у детей раннего возраста;
- КТ брюшной полости – для оценки размеров, структуру инфильтрированных паренхиматозных органов, увеличение лимфоузлов брюшной полости, наличие образований и свободной жидкости в брюшной полости;
- рентгенография костей и суставов –характерные изменения в трубчатых костях, возле крупных суставов;
- УЗИ областей увеличенных лимфоузлов – позволяет оценить количество, структуру и размеры лимфоузлов;
- УЗИ яичек, мошонки - позволяет оценить размеры, структуру яичек, наличие жидкости в мошонке;
- УЗИ плевральных полостей -для оценки наличия жидкости в плевральных полостях;
- ЭхоКГ – для оценки нарушений сердечной деятельности при поражении сердца лейкоцитарной инфильтрацией и при терапии антрациклинами, наличие перикардита, пороков развития сердца;
- консультация офтальмолога – глазное дно, диски зрительных нервов, передние камеры глаз;
- консультация невропатолога – неврологический статус, рефлексy, уровень сознания, изменения со стороны черепно-мозговых нервов.

**5) Тактика лечения:** программная полихимиотерапия в соответствии с иммунологическим, морфологическим вариантом ОЛЛ, возрастом ребенка, а также с учетом выявленных хромосомных и молекулярно-генетических мутаций.

**Немедикаментозное лечение:**

Режим:

- пациенты в изолированные (боксовые) палаты:

Требования:

- ламинарный поток воздуха;

- изоляция инфекционных больных в палаты с отрицательным давлением;
- личная гигиена и правильная обработка рук (согласно «Руководство ВОЗ по гигиене рук в медико-санитарной помощи», Женева, 2006 г.) [8];
- при агранулоцитозе туалет полости рта пороносовыми щетками, полоскания антисептиками;

Диета: низко бактериальная пища, усиленное питание – высококалорийная диета с полуторным по сравнению с возрастными нормами количеством белков, витаминизированная, богатая минеральными веществами.<sup>1</sup> Для детей с различными нарушениями питания включение в питание различных лечебных смесей.

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

#### **Медикаментозное лечение:**

- лечение ОЛЛ осуществляется при помощи комбинаций цитостатических препаратов, вводимых энтерально, внутривенно, внутримышечно и интратекально при строгом соблюдении дозы, длительности и времени введения согласно выбранному терапевтическому протоколу. Начало терапии зависит от диагноза и объема поражения.
- для проведения эффективного лечения необходима сопроводительная и заместительная терапия.
- результат лечения зависит от инициальных прогностических факторов, которые определяются при диагностике.
- по данным иммунофенотипирования устанавливается иммунологический вариант лейкоза, для выбора терапии и оценки дальнейшего прогноза<sup>2</sup>. Не менее важным в плане прогноза является также цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследование с выявлением транслокации хромосом. Ответ на терапию в контрольные точки исследования, в том числе, определение МРБ методом ПЦР или проточной цитофлуориметрии, окончательно определяет группу риска. В зависимости от степени риска решается вопрос о выборе терапии.

#### **Группы риска [9]**

##### **Группа высокого риска (HR)**

Критерии, не базирующиеся на исследовании МРБ:

- неудовлетворительный ответ на преднизолоновую профазу: число бластных клеток в периферической крови на 8-ой день лечения (после профазы преднизолона) более 1000/мкл;

<sup>1</sup> Примечание\*: при назначении глюкокортикоидов рацион обогащают продуктами, содержащими много солей калия и кальция. При агранулоцитозе абактериальная (термически обработанная) пища.

<sup>2</sup> Примечание\*: пациенты с В-зрелоклеточным вариантом ОЛЛ получают терапию по протоколу Неходжинской лимфомы (В-зрелоклеточная лимфома)

- отсутствие полной ремиссии на 33-ий день протокола (более 5% бластных клеток в пунктате костного мозга при условии достаточной клеточности костного мозга и регенерации миелопоэза,  $\geq 5$  ядродержащих клеток/мкл в спинномозговой жидкости и наличие бластов на цитоспине, наличие лейкоэмических инфильтратов, отсутствие редукции опухоли средостения  $\geq 30\%$  от начальных размеров);
- позитивный BCR/ABL, MLL/AF4 ген или наличие транслокации t(4;11);
- hypodiplo набор хромосом при цитогенетическом исследовании.

Критерии, базирующиеся на исследовании МРБ:

- преВ-ОЛЛ (или с неизвестным иммунофенотипом) с МРБ  $\geq 10^{-3}$  на 33ий день и МРБ положительным на уровне  $< 10^{-3}$  на 12 неделе;
- МРБ  $\geq 10^{-3}$  на 12 неделе;
- Наличие МРБ методом проточной цитофлуометрии на 15 день.

**Пациенты, у которых отсутствуют какие-либо критерии группы высокого риска стратифицируются в зависимости от результатов ПЦР-МРБ:**

- если доступен, по крайней мере, один маркер с чувствительностью  $\leq 10^{-4}$ , группа риска приведена в Таблице 2;
- если нет ни одного маркера с чувствительностью  $\leq 10^{-4}$ , но есть, по крайней мере, один маркер с чувствительностью  $10^{-3}$ , группа риска приведена в таблице 3;
- если в группе риска исследование МБ методом ПЦР не возможно, результаты исследования МРБ методом проточной цитофлуометрии на 15 день консультируются для оценки конечного группы риска.

**Таблица 2:** Определение группы риска у пациентов, не относящихся к группе высокого риска, согласно результатам ПЦР-МРБ, в случае когда, по крайней мере, один маркер с чувствительностью  $\leq 10^{-4}$  позитивен.

		ПЦР-МРБ на 12 неделе		
		отрицательный	$10^{-4/5}$ или позитивен NQ <sup>4</sup>	Отсутствие исследования
ПЦР – МРБ на 33ий день	отрицательный	стандартный риск	средний риск	схема 1
	$10^{-4/5}$ или позитивен NQ	средний риск	средний риск	средний риск
	$\geq 10^{-3}$	средний риск	средний риск (только Т-ОЛЛ <sup>5</sup> )	средний риск
	Отсутствие исследования	схема 1	средний риск	схема 1

<sup>4</sup> Примечание: МРБ позитивна, но не поддается количественному подсчету

<sup>5</sup> не-В-ОЛЛ МРБ на 33ий день  $\geq 10^{-3}$  и положительной МРБ на 12 неделе при уровне  $< 10^{-3}$  соответствуют ВР

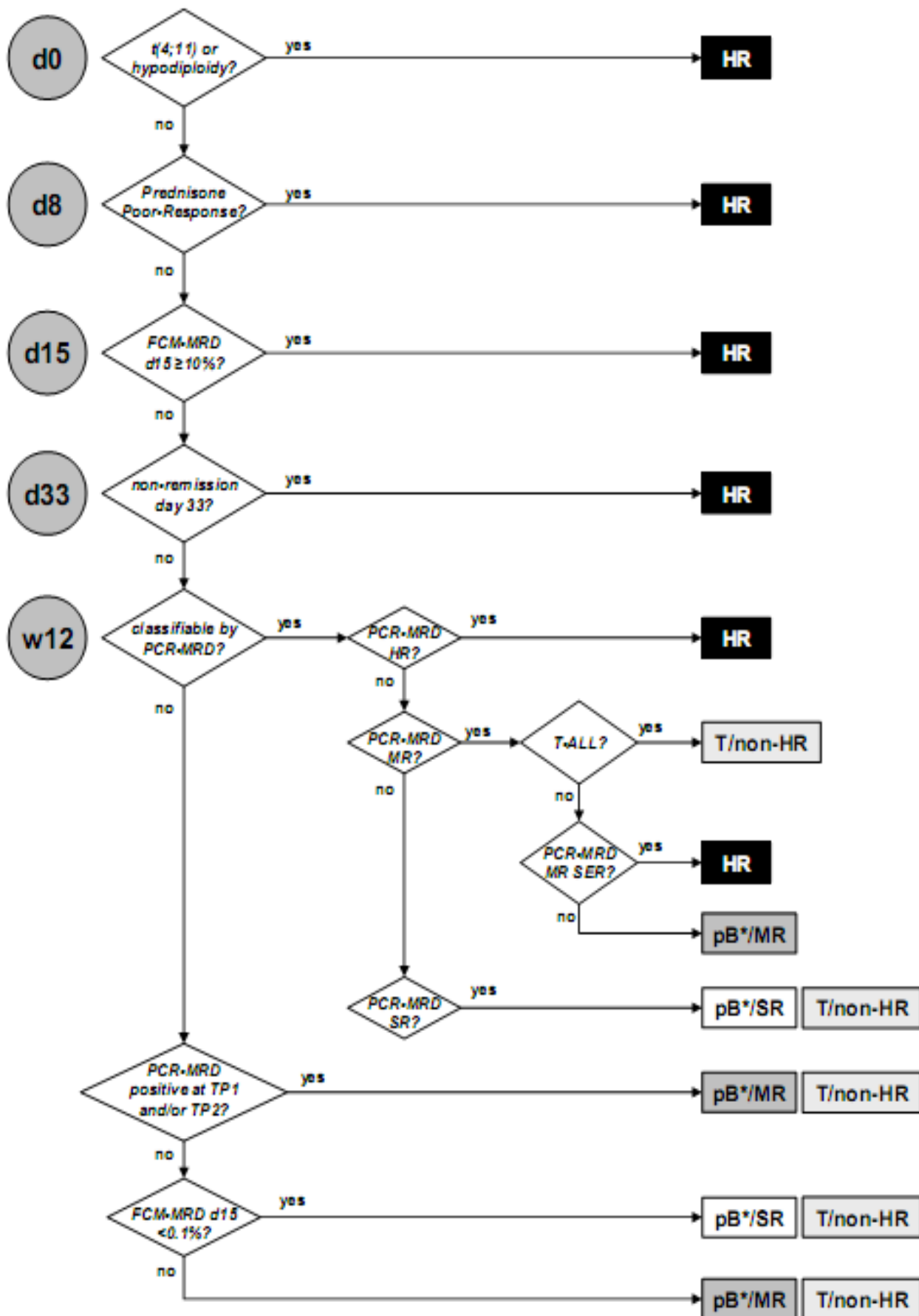
<sup>6</sup> МРБ положительна, но не поддается исчислению

<sup>7</sup> пВ-ОЛЛ с ВТ1  $\geq 10^{-3}$  и положительной ВТ2 на уровне  $< 10^{-3}$  (ПЦР-МРБ-СрР МРО) соответствуют ВР

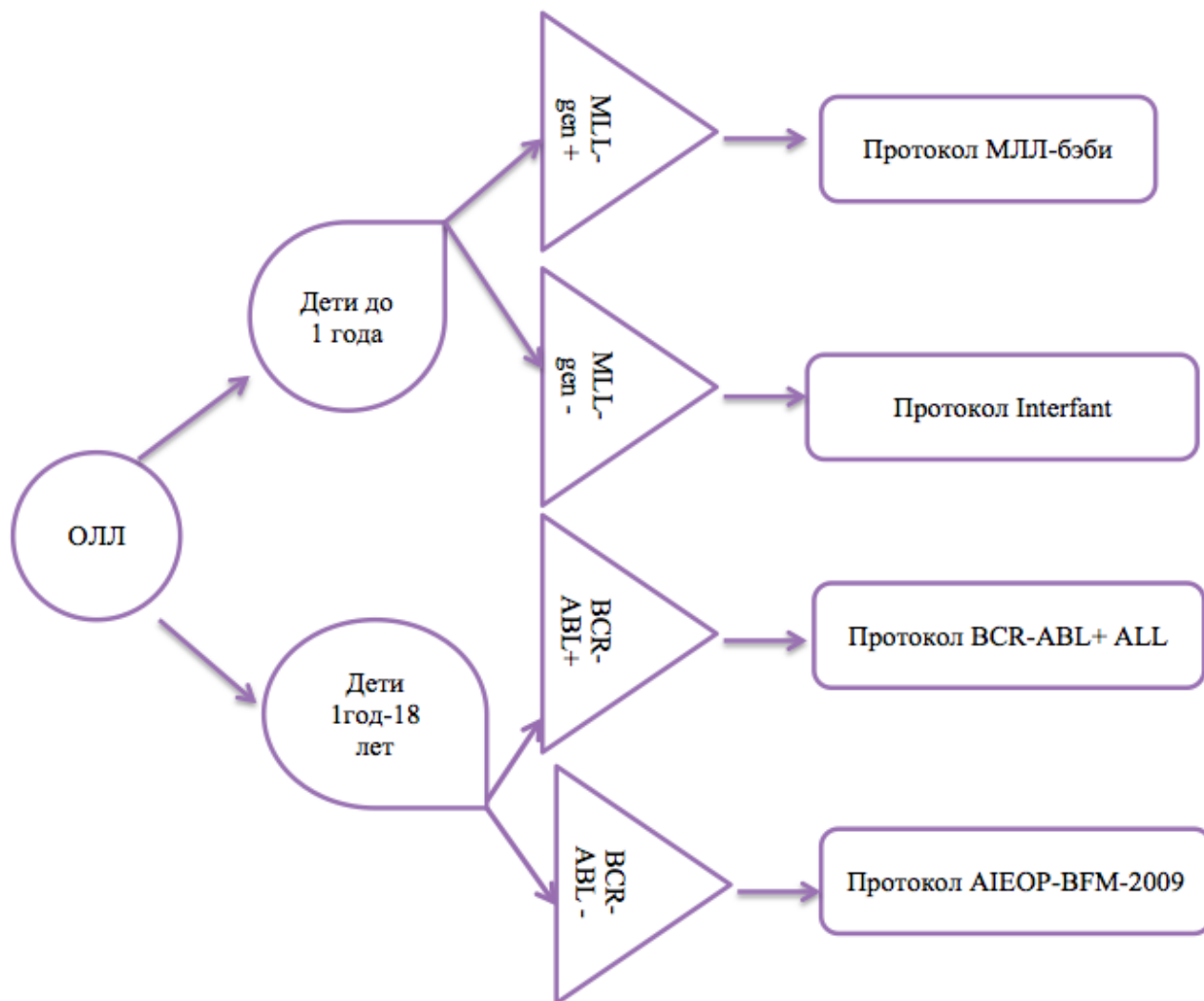
**Таблица 3:** Группа риска пациентов, не относящихся к группе высокого риска, в случае, когда нет ни одного маркера с чувствительностью  $\leq 10^{-4}$ , но есть, по крайней мере, один маркер с чувствительностью  $10^{-3}$ .

		<b>ПЦР-МРБ на 12 неделе</b>		
		<b>отрицательный</b>	<b>положительный N<sup>2</sup>Q<sup>3</sup></b>	<b>Отсутствие исследования</b>
<b>ПЦР- МРБ на 33ий день</b>	<b>отрицательный</b>	схема 1	средний риск	схема 1
	<b>положительный NQ</b>	средний риск	средний риск	средний риск
	<b><math>\geq 10^{-3}</math></b>	средний риск	средний риск (только T- ОЛЛ <sup>7</sup> )	средний риск
	<b>отсутствие исследования</b>	схема 1	средний риск	схема 1





**Схема 3.** Определение финальной группы риска пациентов, относящихся к группе высокого риска, согласно результатам FCM-MRD на 15 день когда необходимо дифференцировать между группой стандартного и среднего риска.



**Схема 4.** Рандомизация детей по общим протоколам в зависимости от возраста и наличия специфических мутаций.

Острый лимфобластный лейкоз у детей раннего возраста характеризуется большой экстрамедуллярной массой опухоли, гиперлейкоцитозом, нередко инициальным поражением ЦНС, преобладанием очень раннего В-линейного фенотипа (CD10<sup>-</sup>), коэкспрессией миелоидных маркеров (CD15, CD65, CD33, CD13 и ряда других), наличием характерных аномалий длинного плеча хромосомы 11 и/или реарранжировок с участием Mixed Lineage Leukemia (MLL) гена и одного из его многочисленных партнерских генов. Течение заболевания агрессивное, с высокой частотой развития очень ранних и ранних, преимущественно изолированных костномозговых рецидивов, что очень часто приводит к безнадежным исходам. Чем младше ребенок, тем хуже прогноз.

Для детей до 1 года используются 2 возможные схемы терапии: Interfant и MLL-Baby-2006. В основе протокола Interfant лежат исследования о возможной гибридной природе ОЛЛ у младенцев, а, следовательно, более высокая чувствительность MLL(+) лейкоэмических клеток к цитозина арабинозиду (ARA-C). Включение транс-ретиноевой кислоты (ATRA) в протокол MLL-Baby обусловлено тем, что ATRA обладает способностью снимать блок дифференцировки и вызывать истощающее созревание клеток.

**По схеме протокола MLL-Baby получают лечение [10]:**

- пациенты в возрасте от 0 до 365 дней с впервые установленным диагнозом острого лимфобластного лейкоза с наличием аномалии региона 11q23 и/или ее молекулярного эквивалента (MLL-реанжировки), в том числе пациенты с синдромом Дауна;
- пациенты в возрасте от 0 до 365 дней с одним из бифенотипических вариантов, но с доминирующей В-линейной принадлежностью и/или наличием перестройки MLL-гена.

**Стратификация по группам риска:** в рамках MLL-Baby выделяются 2 группы риска:

- **Группа высокого риска (HRG):**
  - все пациенты с t(4;11) (q21;23) и/или аббербатным клоном MLL/AF-4;
  - все пациенты не достигшие клинико-гематологической ремиссии к 36 дню терапии;
  - отсутствие молекулярной ремиссии не является основанием для перевода в группу высокого риска.
- **Группа промежуточного риска (MRG):**
  - все пациенты, включая больных с любыми 11q23 аномалиями и MLL-перестройками, кроме t(4;11)(q21;23) или MLL/AF-4, достигшие клинико-гематологической ремиссии к 36 или 43 (при наличии гипорегенераторной картины в КМ на 36 день) дню.

Расчет доз химиопрепаратов и дексаметазона проводится с коррекцией в соответствии с возрастом пациента на момент проведения каждого этапа лечения. Перед каждым этапом проводится перерасчет площади поверхности тела.

Алгоритм расчета доз:

- за основу берется терапевтическая доза на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела;
- в зависимости от возраста пациента вводимая доза рассчитывается по схеме:
  - дети <6 месяцев – 2/3 от расчетной дозы;
  - дети ≥6 месяцев и <12 месяцев – 3/4 от расчетной дозы;
  - дети ≥12 месяцев – полная терапевтическая доза.

**Инtrateкальное введение препаратов:**

Для эндолюмбального введения используются три препарата одновременно (триплеты): метотрексат+цитозина арабинозид+преднизолон (MTX+ARA-C+Pred i.th.). Дозирование препаратов вводимых инtrateкально зависит только от возраста ребенка и не зависит от площади поверхности тела (Таблица 4).

**Таблица 4.** Дозы препаратов, вводимых эндолюмбально, в зависимости от возраста пациента.

Препарат	< 1 года	≥ 1 года
метотрексат	6мг	8мг
цитозина арабинозид	20мг	30мг
преднизолон	6мг	8мг

После люмбальной пункции пациента размещают в функциональной кровати с опущенным головным концом.

## Индукционная терапия

Рандомизация по группам риска для протокола индукционной терапии не предусмотрена.

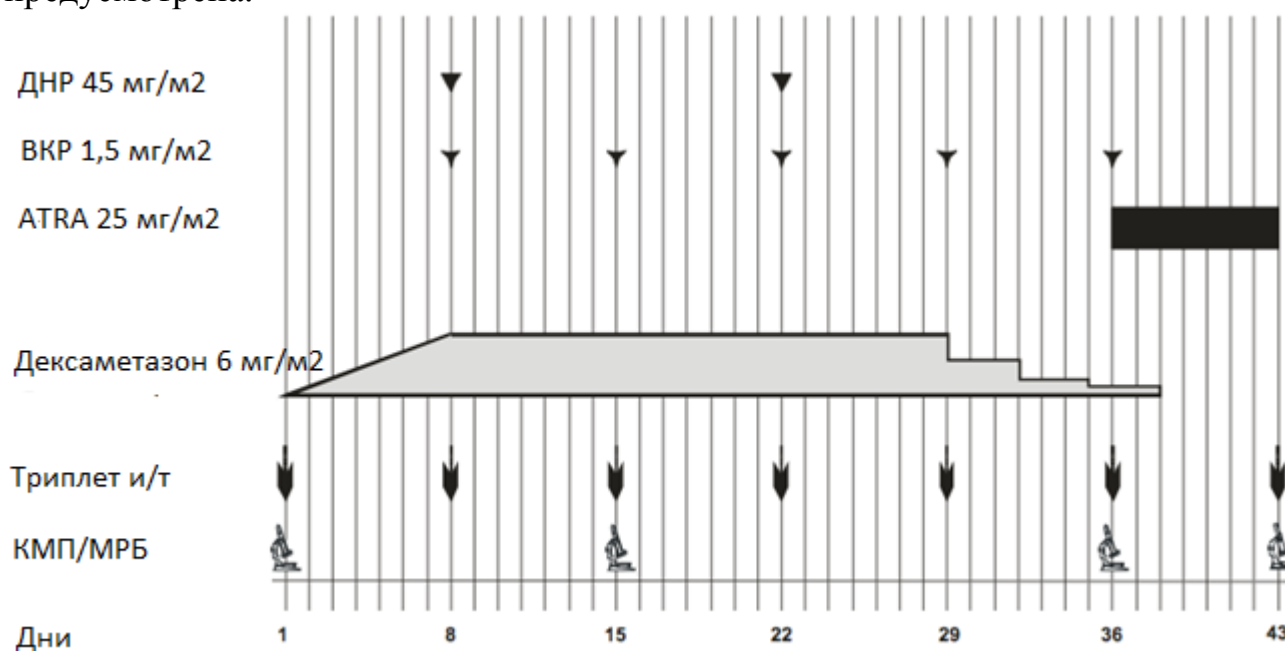


Схема 5. Индукционная терапия по протоколу MLL-Baby-2006.

**Циторедуктивная профаза** начинается с дексаметазона. Терапевтическая доза составляет 6 мг/м<sup>2</sup>, назначается в 2-3 приема внутрь или внутривенно в дни 1-7 с коррекцией дозы по возрасту. К началу циторедуктивной фазы обеспечивается надежный венозный доступ и начата инфузионная сопроводительная терапия: 0,9% раствор натрия хлорида и 5% декстроза в соотношении 1:2 в объеме 3000 мл/м<sup>2</sup>. Контроль диуреза (взвешивание подгузников) с подсчетом гидробаланса каждые 6 часов и измерением рН мочи.

С целью профилактики синдрома острого лизиса опухоли доза дексаметазона может меняться. Чем выше инициальный лейкоцитоз, тем ниже доза дексаметазона (Таблица 5).

**Таблица 5.** Стартовая доза дексаметазона в зависимости от уровня инициального лейкоцитоза

Инициальный лейкоцитоз	Доза дексаметазона
50-100×10 <sup>9</sup> /л	1,5 мг/м <sup>2</sup>
100-250×10 <sup>9</sup> /л	1 мг/м <sup>2</sup>
>250×10 <sup>9</sup> /л	0,5 мг/м <sup>2</sup>

Полная терапевтическая доза должна быть достигнута не позднее 5 дня циторедуктивной профазы. Суммарная доза к 7 дню должна составить не менее 21 мг/м<sup>2</sup> (оптимально 42 мг/м<sup>2</sup>) с коррекцией по возрасту пациента. В случае продолжающегося роста лейкоцитов на 3-4 сутки допускается дополнительное введение циклофосфида в дозе 100-120 мг/м<sup>2</sup> в пересчете по возрасту пациента + МЕСНА.

Во время циторедуктивной фазы проводится ежедневная оценка клинической динамики и лабораторных показателей:

- сокращение размеров экстрамедуллярной опухоли в сантиметрах;

- редукция опухоли по картине периферической крови: уровень лейкоцитов, % бластов;
- каждые 13 часов проводится мониторинг основных биохимических показателей: общий белок, альбумин, мочевиная кислота, креатинин, мочевиная, электролиты крови –  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{++}$ ,  $Ph^{++}$ ,  $Mg^{++}$ .

### **Продолжение индукционной терапии.**

После циторедуктивной профазы индукционная терапия продолжается дексаметазоном из расчета  $6\text{мг}/\text{м}^2$  в 2-3 приема внутрь по возрасту до 28 дня протокола включительно, затем с 29 начинается постепенное снижение дозы по схеме: 29-31 дни –  $3\text{мг}/\text{м}^2$ , 32-34 дни –  $1,5\text{мг}/\text{м}^2$ , 35-37 дни –  $0,75\text{мг}/\text{м}^2$ , затем полная отмена.

- **винкристин (VCR)** вводится в/в струйно из расчета  $1,5\text{мг}/\text{м}^2$  на 8, 15, 22, 29 и 36 дни протокола. При развитии тяжелой винкристиновой нейротоксичности или при развитии синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ) последнее введение винкристина отменить;
- **даунорубомицин (DNR)**  $45\text{мг}/\text{м}^2$  вводится в/в капельно за 6 часов в 8 и 22 дни протокола. Перед каждым введением даунорубомицина проводится контроль ЭКГ и ЭхоКГ. Если сердечная функция нарушена, то есть фракция выброса (FS) левого желудочка менее 27%, то введение даунорубомицина следует отложить. При фракции 27-30% или выше вводится полная доза препарата;
- **Третиноин**  $25\text{мг}/\text{м}^2$  внутрь назначается ежедневно с 36 по 43 дни терапии в 1 или 2 приема во время кормления грудным молоком/адаптированной смесью. К этому времени уже должно произойти снижение уровня лейкоцитов, если лейкоциты выше  $10 \times 10^9/\text{л}$  от назначения третиноина на этом этапе следует воздержаться.

При невозможности проглотить капсулу – лекарственное вещество извлекается из капсулы, содержимое которой вводится per os (стерильной иглой).

Алгоритм ведения больных на терапии третиноина приведен в Приложении 1 данного КП.

Проведение люмбальных пункций с введением триплета: MTX+ARA-C+Pred осуществляется всем больным в еженедельном режиме до 43 дня терапии включительно: в 1, 8, 15, 22, 29, 36 и 43 дни. У детей с отсутствием полной санации ликвора после 43 дня еженедельные интратекальные введения продолжаются до нормализации клеточного состава спинномозговой жидкости. При наличии инициальной нейролейкемии с высоким цитозом ликвора  $\geq 1 \times 10^5$  /мл, спинно-мозговая жидкость направляется на исследование МРБ и выполняется количественная ПЦР на установленную у данного пациента MLL-реарранжировку.

Периферическая кровь в обязательном порядке исследуется в 1, 8, 15, 36 и 43 дни терапии. Образцы крови направляются на исследование МРБ.

Костномозговые пункции проводятся в 1, 15, 36 и 43 дни терапии.

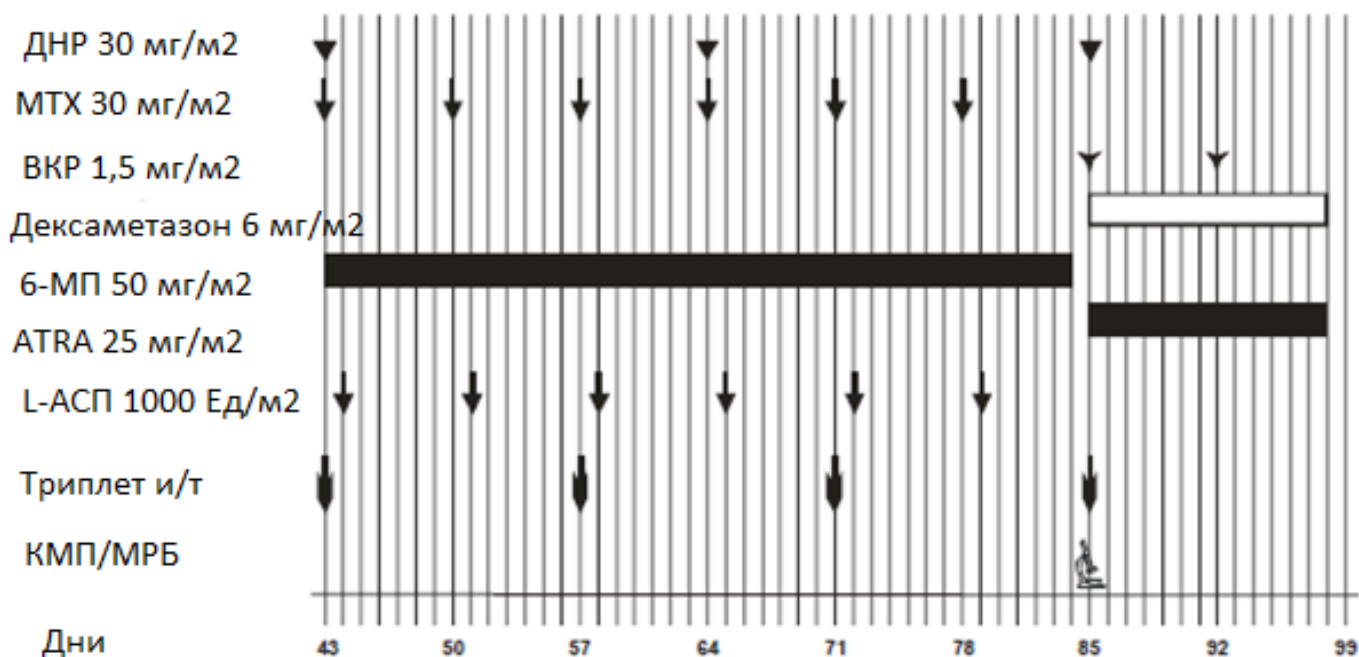
Аспирационный материал направляется на исследование МРБ.

### **Терапия консолидации промежуточного риска (MRG)**

Рандомизация в рамках консолидации также не предусмотрена.

Пересчет площади поверхности тела и доз препаратов проводится перед началом каждого курса консолидации и перед каждым реиндукционным курсом, все дозы химиопрепаратов и дексаметазона корректируются по возрасту.

Консолидация состоит из трех курсов I, II и III. Каждый курс представляет собой 6-ти недельную терапию меркаптопурином, метотрексатом и аспарагиназой, с последующей 2-х недельной реиндукцией Дексаметазон+Винкристин+АТРА и интратекальным введением 3-х препаратов в первый день каждой реиндукции. Во время консолидации I предусмотрено 3 введения даунорубомицина, во время консолидации II предусмотрено 2 введения даунорубомицина, во время консолидации III даунорубомицин не вводится (терапия консолидаций I, II и III представлены на Схеме 6,7,8).



### Схема 6. Терапия консолидации I.

Начало консолидации возможно только при соблюдении следующих условий:

- полная клинико-гематологическая ремиссия;
- удовлетворительное общее состояние пациента;
- отсутствие тяжелой инфекции;
- лейкоциты более  $2,5 \times 10^9$ /л;
- гранулоциты более 750 /мкл;
- тромбоциты более  $70 \times 10^9$ /л;
- уровень общего билирубина менее 40 мкмоль/л: L-аспарагиназа и 6-меркаптопурин при уровне общего билирубина 40 мкмоль/л и выше не вводится.

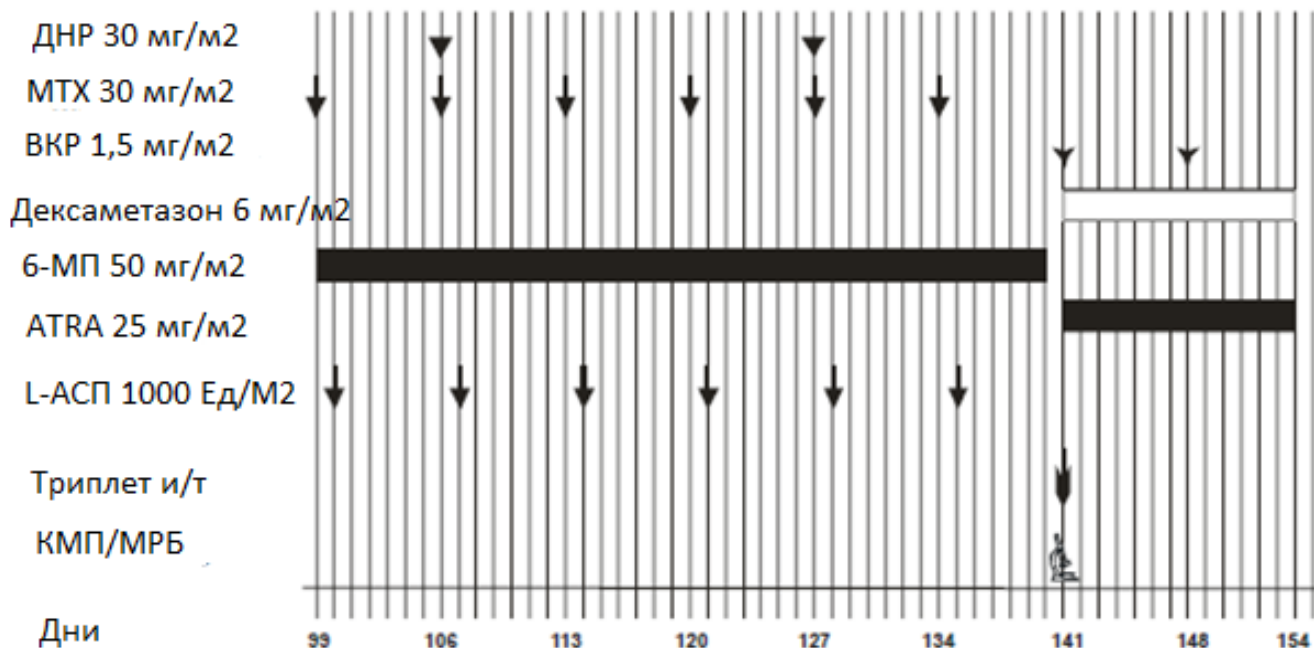


Схема 7. Терапия консолидации II.

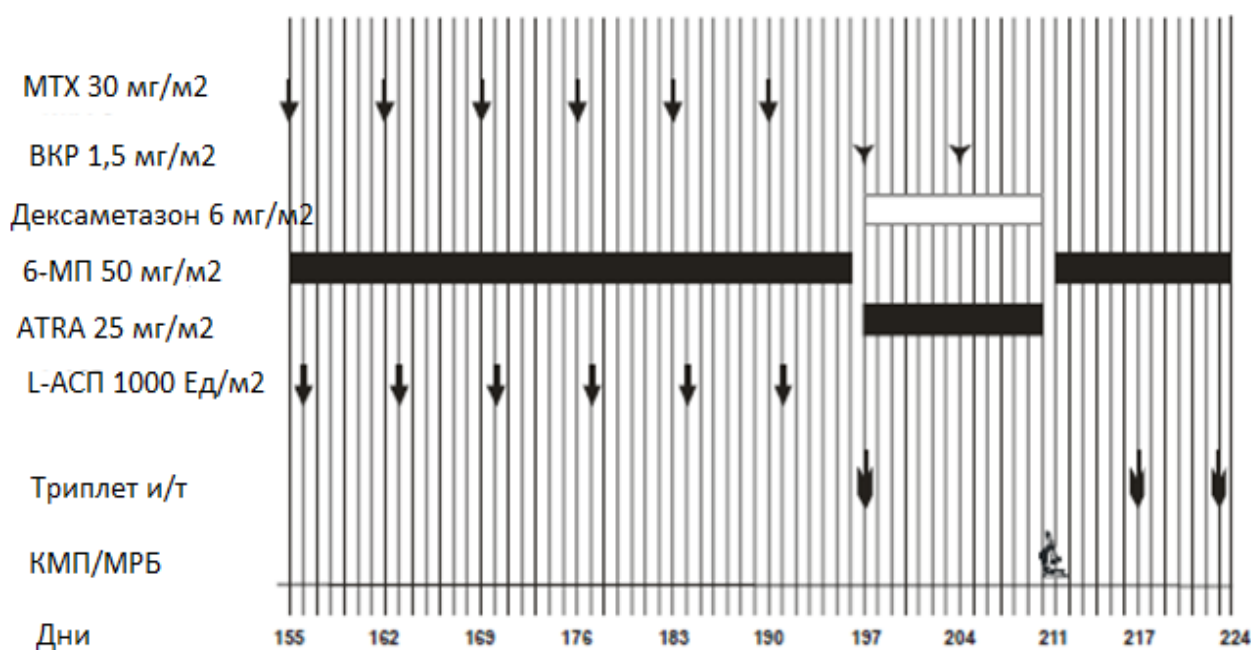


Схема 8. Терапия консолидации III.

- даунорубомицин (DNR) 30 мг/м<sup>2</sup> вводится в/в капельно за 6 часов в дни 43, 64 и 85 на консолидации I и в дни 106 и 127 на консолидации II. Перед каждым введением даунорубомицина проводится ЭКГ и ЭХО-КГ (аналогично индукционной схеме);
- меркаптопурин 50 мг/м<sup>2</sup> в день orally с еженедельным пересчетом дозы по возрасту:
  - на 7-12 неделе с 43 дня по 84 день включительно (консолидация I);
  - на 15-20 неделе с 99 дня по 140 день включительно (консолидация II);
  - на 23-28 неделе с 155 дня по 196 день включительно (консолидация III).

Прием препарата во вторую половину дня натощак, во время не совпадающее с кормлением грудным молоком или смесью, лучше через 2 часа после приема пищи. Указанная выше доза меркаптопурина является стартовой, следовательно, необходима регулярная корректировка дозы в зависимости от количества лейкоцитов в общем анализе крови (Таблица 6).

- **метотрексат (MTX) 30 мг/м<sup>2</sup> в/м 1 раз в неделю**
  - с 7 недели по 12 включительно в дни 43, 50, 57, 64, 71, 78 (консолидация I);
  - с 15 недели по 20 включительно в дни 99, 106, 113, 120, 127, 134 (консолидация II);
  - с 23 недели по 28 включительно в дни 155, 162, 169, 176, 183, 190 (консолидация III).

Метотрексат вводится на сутки раньше аспарагиназы. У больных на фоне применения метотрексата может развиваться глубокий дефицит фолатов, сопровождающийся характерными изменениями кожи и слизистых, с длительными периодами лейкопении, препятствующей проведению полихимиотерапии, с нарастанием анемии, требующей заместительной терапии. Дефицит фолатов сопровождается появлением избыточного количества мегалобластов в костном мозге и макроцитозом в периферической крови, средний клеточный объем эритроцитов (MCV) составляет >100 fL. В этих случаях целесообразно назначение фолиевой кислоты или кальция фолината в дозе 10мг/м<sup>2</sup> каждые 6 часов, начиная с 24-го часа после введения MTX, всего 4-6 раз, и/или уменьшение дозы метотрексата до 15-20 мг/м<sup>2</sup>. Следует, однако, помнить о необходимости дифференциальной диагностики дефицита фолатов с инфекциями вирусной и грибковой этиологии.

Обязательным условием проведения консолидации является своевременная коррекция дозировки меркаптопурина и метотрексата в зависимости от количества лейкоцитов (Таблица 6).

**Таблица 6.** Дозы меркаптопурина и метотрексата в зависимости от уровня лейкоцитов в периферической крови.

Количество лейкоцитов	Доза меркаптопурина и метотрексата
Менее 1000	0%
От 1000 до 20000	50%
От 2000 до 3000	100%
Более 3000	150%
Лимфоциты менее 300/мкл	50%

**Аспарагиназа (L-ASP) 10000 ЕД/м<sup>2</sup>** вводится в/м 1 раз в неделю ровно через сутки после введения метотрексата:

- с 7 недели по 12 включительно в дни 44, 51, 58, 65, 72, 79 (консолидация I);
- с 15 недели по 20 включительно в дни 100, 107, 114, 121, 128, 135 дни (консолидация II);
- с 23 недели по 28 включительно в дни 156, 163, 170, 177, 184, 191 (консолидация III).

В случае опасности дальнейшего применения аспарагиназы (анафилактические реакции, бронхоспазм, показано применение



пегилированной-аспарагиназы (PEG-ASP) в дозе 1000ЕД/м<sup>2</sup> 1 раз в 1 неделю в/в капельно за 2-4 часа.

При развитии аллергических реакций на пегилированную-аспарагиназу используется следующий алгоритм:

- если пациент получил 12 и более введений аспарагиназы (COLI + PEG): дальнейшее применение пегилированной-аспарагиназы прекращается;
- если пациент получил менее 12 введений аспарагиназы (COLI + PEG): дальнейшее применение пегилированной-аспарагиназы также прекращается, а больной получает в дальнейшем консолидирующую терапию высокими дозами метотрексата. Далее проводится поддерживающая терапия, при этом продолжительность поддерживающей терапии удлиняется таким образом, чтобы общая длительность лечения составила не менее 2 лет.

В случаях временной отмены меркаптопурина и метотрексата или уменьшения их доз в связи с лейкопенией (нейтропенией) терапия аспарагиназы продолжается без перерывов, однако этот период в общую продолжительность лечения не засчитывается и, соответственно, общая продолжительность терапии удлиняется на срок временной отмены меркаптопурина и метотрексата за счет пролонгации поддерживающей терапии.

#### **Реиндукции дексаметазон + винкристин + АТРА**

Проводятся через каждые 6 недель консолидаций I, II, III.

Перед каждым реиндукционным циклом проводится перерасчет площади поверхности тела с коррекцией доз по возрасту пациента.

Перед началом реиндукции должны быть соблюдены следующие требования:

- удовлетворительное общее состояние;
- отсутствие тяжелой инфекции;
- отсутствие признаков тяжелой периферической нейропатии;
- лейкоциты более  $2,5 \times 10^9$  /л;
- гранулоциты более 500 /мкл;
- тромбоциты более  $70 \times 10^9$  /л.
- **дексаметазон (DEXA) 6 мг/м<sup>2</sup>** внутрь ежедневно на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней:
  - дни с 85 по 98 – на 13-14 неделе (консолидация I);
  - дни с 141 по 154 – на 21-22 неделе (консолидация II);
  - дни с 197 по 210 – на 29-30 неделе (консолидация III).

Суточная доза препарата распределяется на 2-3 приема с интервалом 8-12 часов.

- **винкристин (VCR) 1,5 мг/м<sup>2</sup>** внутривенно 1 раз в неделю в 1-й и 8-й дни реиндукции,
  - в дни 85, 92 – на 13-14 неделе (консолидация I);
  - в дни 141, 148 – на 21-22 неделе (консолидация II);
  - в дни 197, 204 – на 29-30 неделе (консолидация III).

В случае тяжелой периферической нейропатии: выраженные боли в конечностях, запоры, атония мочевого пузыря, необходимо сокращение дозы винкрестина до 70-50% от долженствующей.

- **третиноин 25 мг/м<sup>2</sup>** внутрь назначается ежедневно в 1 или 2 приема во время кормления грудным молоком или адаптированной смесью:
  - в дни 85 по 98 включительно – на 13-14 неделе (консолидация I);
  - в дни 141 по 154 включительно – на 21-22 неделе (консолидация II);
  - в дни 197 по 210 включительно – на 29-30 неделе (консолидация III).

При повышении уровня лейкоцитов свыше  $10 \times 10^9/\text{л}$  назначение Третиноин временно прекращается.

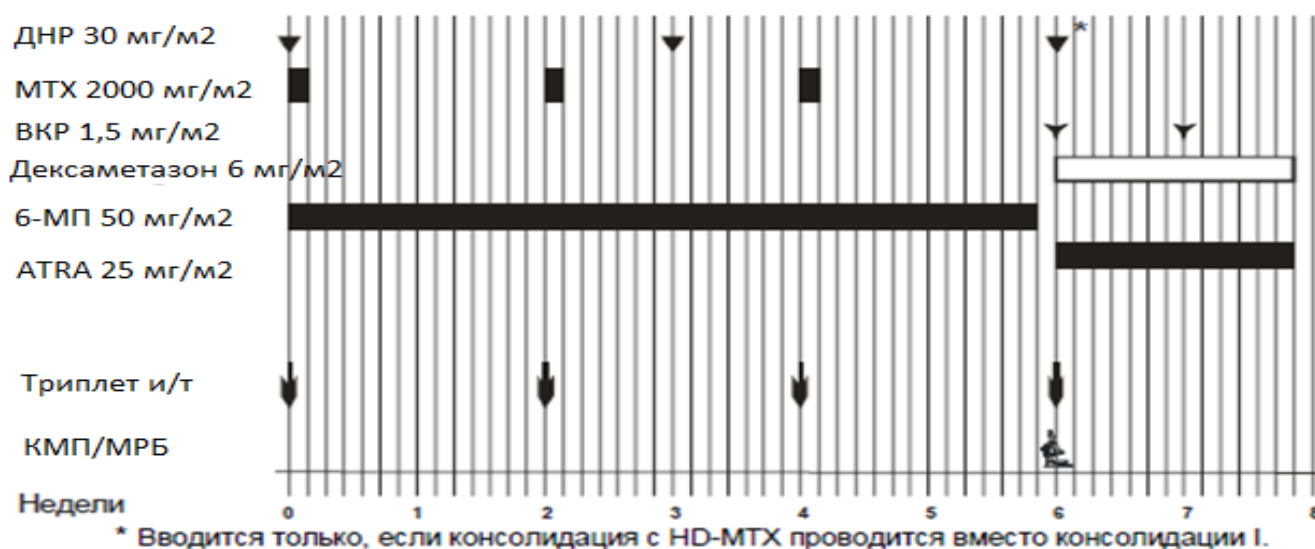
**NB!** Применение итраконазола и вориконазола во время реиндукции совместно с винкристином и третиноином противопоказано из-за высокой вероятности развития тяжелой нейротоксичности.

**Триплет (MTX/ARA-C/PRED и/т):** интратекальные введения 3-мя препаратами проводятся на 13, 21 и 29 неделе: в 85, 141, 197, 217, 224 дни, то есть в первый день реиндукционных курсов. Дозирование препаратов – соответственно возрасту.

### **Консолидация с высокими дозами метотрексата (ВД-MTX) для ветви промежуточного риска**

Пациентам с тяжелыми аллергическими реакциями на Coli-аспарагиназу и пегилированную-аспарагиназу, получившим менее 12 введений в дальнейшем проводится консолидация с высокими дозами метотрексата (Схема 7).

В зависимости от времени отмены аспарагиназы консолидация с высокими дозами метотрексата может проводиться вместо консолидации I или консолидации II с аспарагиназой. В случае, если консолидация с ВД-MTX проводится вместо консолидации I с аспарагиназой – проводится 3 введения даунорубомицина. Если консолидация с ВД-MTX проводится вместо консолидации II с аспарагиназой – проводится 2 введения даунорубомицина. Вместо консолидации III с аспарагиназой консолидация с ВД-MTX не проводится, поскольку к этому времени пациент уже успел получить 12 введений аспарагиназы.



**Схема 9.** Терапия консолидации для пациентов промежуточного риска – терапевтическая ветвь с высокими дозами метотрексата.

После проведения курса консолидации с ВД-МТХ дальнейшее консолидирующее лечение не проводится, пациенты получают поддерживающую терапию, продолжительность которой увеличивается для того, чтобы общая длительность лечения по протоколу составила не менее 2-х лет.

- даунорубомицин (DNR) 30 мг/м<sup>2</sup> вводится в/в капельно за 6 часов:
  - в первый день 1, 3 и 6 недель от начала консолидации I;
  - в первый день 1 и 3 недель от начала консолидации II.

Введение даунорубомицина проводится при хорошем самочувствии, отсутствии признаков инфекции и следующих лабораторных показателях:

- лейкоциты  $\geq 2 \times 10^9$ /л;
- гранулоциты  $\geq 750$  /мкл.

Перед каждым введением даунорубомицина проводится ЭКГ и ЭХО-КГ (аналогично индукционному курсу).

- меркаптопурин 25 мг/м<sup>2</sup> в день per os с еженедельным пересчетом дозы по возрасту:
  - с 1 дня по 41 день консолидации с ВД-МТХ.

Прием препарата во вторую половину дня натошак, то есть примерно через 2 часа после кормления. Указанная выше доза меркаптопурина является стартовой, следовательно, необходима регулярная корректировка дозы в зависимости от количества лейкоцитов в общем анализе крови (Таблица 6).

- метотрексат (ВД-МТХ) 2000 мг/м<sup>2</sup> вводится за 24 часа. Проводится 3 введения в 1, 15, 29 сутки консолидации с ВД-МТХ:
  - 1/5 суточной дозы вводится /в медленно за 5-10 минут, после чего проводится люмбальная пункция с введением 3-х препаратов (Таблица 4);
  - остальные 4/5 суточной дозы вводится длительной инфузией за 23,5 часа.

Параллельно проводится инфузионная терапия из расчета 3000 мл/м<sup>2</sup> в сутки ( Приложение 2, настоящего КП «Инфузионный план ВД-МТХ»).

Условия для начала терапии ВД-МТХ:

- удовлетворительное общее состояние;
- отсутствие тяжелой инфекции;
- нормальный клиренс по эндогенному креатинину;
- лейкоциты более  $2 \times 10^9$ /л;
- гранулоциты более 500 /мкл;
- тромбоциты более  $50 \times 10^9$ /л.

Контроль рН мочи осуществляется в каждой порции мочи. Необходимо поддерживать уровень рН в границах 7,0 – 7,5. При снижении рН меньше 7,0 проводится защелачивание раствором NaHCO<sub>3</sub> (смотреть инфузионный план). Если у больного установлен мочевого катетер, измерение рН мочи проводится каждый час (после измерения рН, порция мочи должна быть удалена из мочевого приемника).

Контролируется уровень метотрексата в крови на 42 и 48 часы, при нарушении выведения метотрексата уровни продолжают контролировать каждые 6 часов до его безопасного значения: 0,25 мкмоль/л (Приложение 2, настоящего КП «Инфузионный план ВД-МТХ»).

Введения кальция фолината начинается с 42 часа от начала инфузии метотрексата, всего введений в дозе  $15 \text{ мг/м}^2$  в/в струйно с интервалом 6 часов. Если уровень МТХ на 42 час составляет от 1 до 5 мкмоль/л или уровень МТХ на 48 час превышает  $0,4 \text{ мкмоль/л}$  объем сопроводительной инфузии увеличивается до  $4500 \text{ мл/м}^2$  в сутки, дополнительно вводится фуросемид  $0,5 \text{ мг/кг}$  4 раза в сутки, доза кальция фолината назначается в соответствии с номограммой (Приложение 2, настоящего КП «Инфузионный план ВД-МТХ»).

Если уровень МТХ на 42 час превышает  $5 \text{ мкмоль/л}$  объем сопроводительной инфузии увеличивается до  $4500 \text{ мл/м}^2$  в сутки, дополнительно вводится фуросемид  $0,5 \text{ мг/кг}$  4 раза в сутки, а доза кальция фолината рассчитывается по формуле:

$$\text{Кальция фолинат (мг)} = \text{уровень МТХ (мкмоль/л)} \times \text{вес (кг)}$$

- при превышении разовой дозы кальция фолината  $20 \text{ мг/кг}$ , кальция фолинат вводится в/в капельно за 1 час.

При снижении уровня метотрексата до  $5 \text{ мкмоль/л}$  дальнейшее назначение кальция фолината проводится по номограмме.

В рамках консолидации с ВД-МТХ проводится 4 эндолумбальных введения трех препаратов. МТХ/АРА-С/PRED i.th.: интратекальные введения 3-мя препаратами проводятся в 1, 15, 29 и 43 дни консолидации с ВД-МТХ, три первых введения на фоне терапии ВД-МТХ, четвертое введение в 1-й день реиндукции DEXA+VCR+АТРА. Дозирование препаратов – соответственно возрасту.

#### **Реиндукция DEXA+VCR+АТРА в рамках консолидации с ВД-МТХ**

Перед началом каждой реиндукции проводится перерасчет площади поверхности тела и доз препаратов с коррекцией по возрасту.

Проводится с 42 по 56 дни консолидации с ВД-МТХ.

Костномозговая пункция с исследованием МРБ проводится в 1-й день реиндукции.

Перед началом реиндукции должны быть соблюдены следующие требования:

- удовлетворительное общее состояние;
- отсутствие тяжелой инфекции;
- отсутствие признаков тяжелой периферической нейропатии;
- лейкоциты более  $2,5 \times 10^9/\text{л}$ ;
- гранулоциты более  $500/\text{мкл}$ ;
- тромбоциты более  $70 \times 10^9/\text{л}$ .
- дексаметазон (DEXA)  $6 \text{ мг/м}^2$  внутрь ежедневно на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней:
  - дни с 42 по 56 консолидации ВД-МТХ.

Суточная доза препарата распределяется на 2-3 приема с интервалом 8-12 часов.

- винкристин (VCR)  $1,5 \text{ мг/м}^2$  в/в 1 раз в неделю в 1-й и 8-й дни реиндукции,
  - дни 42 и 49 консолидации ВД-МТХ.

В случае тяжелой нейропатии: выраженные боли в конечностях, запоры, атония мочевого пузыря, необходимо сокращение дозы винкрестина до 70-50% от должествующей

- третиноин  $25 \text{ мг/м}^2$  через рот назначается ежедневно в 1 или 2 приема во время кормления грудным молоком или адаптированной смесью:

– дни 42 по 56 консолидации ВД-МТХ.

При повышении уровня лейкоцитов свыше  $10 \times 10^9/\text{л}$  назначение третиноина временно прекращается.

**NB!** Применение итраконазола и вориконазола во время реиндукции совместно с винкристином и третиноином противопоказано из-за высокой вероятности развития тяжелой нейротоксичности.

### Терапия группы высокого риска (HRG)

Рандомизация в рамках ветви высокого риска не предусмотрена.

Дозирование препаратов осуществляется в соответствии с площадью поверхности тела и возрастом пациента. Пересчет площади поверхности тела проводится перед каждым блоком.

В первый день каждого блока проводится диагностическая костномозговая пункция, аспирационный материал КМ и образец периферической крови направляется на исследование МРБ.

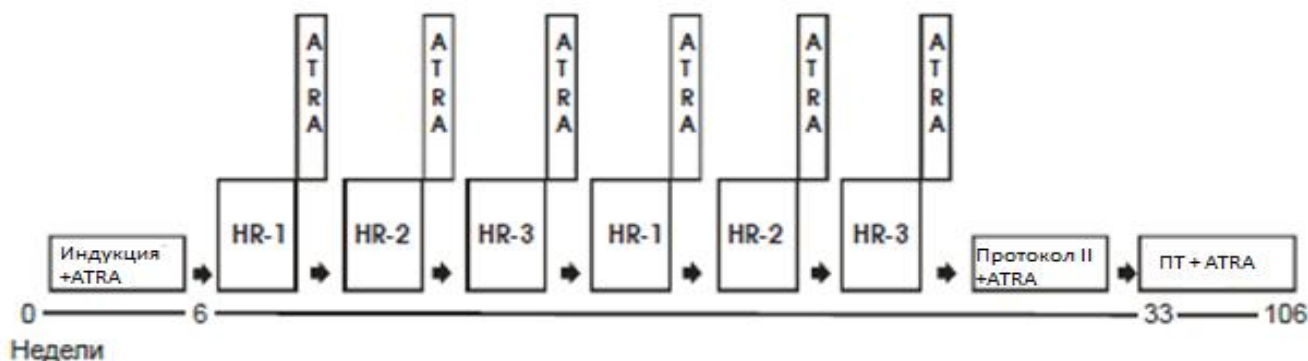
В рамках ветви высокого риска предусмотрено проведение 6 блоков высокодозной химиотерапии HR, в промежутках между блоками проводятся 14-ти дневные курсы третиноина. Соблюдение интервалов между блоками и выполнение полной терапевтической программы блоков имеет принципиальное значение для долгосрочного прогноза, особенно во время проведения первых трех блоков химиотерапии HR-1, HR-2, HR-3.

После завершения терапии блоками проводится протокол II. Терапия третиноина проводится параллельно с проведением блоков цитозина арабинозид и меркаптопурина во время фазы II протокола II.

Лучевая терапия в дозе 12 Грей проводится только пациентам с инициальным нейролейкозом, достигшим возраста 12 месяцев к моменту проведения протокола II. Пациентам с инициальной нейролейкемией младше 1 года на момент проведения второй фазы протокола II лучевая терапия откладывается на более позднее время. После завершения протокола II проводится поддерживающая терапия, которая не отличается от поддерживающей терапии для группы промежуточного риска. Курсы третиноина проводятся 1 раз в 6 недель параллельно с реиндукционными циклами VCR + DEXA.

Терапия по ветви высокого риска проводится пациентам:

- с t(4;11) и/или MLL/AF-4
- с отсутствием клинико-гематологической ремиссии на 36-й день терапии.



**Схема 8.** Лечение по ветви высокого риска.

Терапия блоками HR начинается с 36 дня индукционной фазы. Схема лечения по ветви высокого риска (HR) представлена на Схеме 8.

В промежутках между блоками назначается третиноин 25 мг/м<sup>2</sup> внутрь ежедневно 14-ти дневными курсами.

#### Принципы проведения терапии блоками высокого риска:

- точное соблюдение временных интервалов, особенно во время проведения первых трех блоков.
- интервалы между блоками составляют 14 дней.
- общее состояние и самочувствие пациента должно быть удовлетворительным. Должны отсутствовать признаки тяжелой инфекции и органной токсичности.
- лабораторные показатели перед началом каждого блока за исключением первого блока HR-1:
  - гранулоциты > 200 /мкл;
  - тромбоциты > 50 × 10<sup>9</sup>/л;
  - общий билирубин < 40 мкмоль/л. аспарагиназу и меркаптопурина при уровне общего билирубина 40 мкмоль/л и выше не назначать;
  - уровень АЛТ/АСТ и ГГТП < 5 возрастных норм.
- Начатый блок HR не должен прерываться.
- Редукция доз не предусматривается. В случае необходимости возможно смещение введения препарата по времени или полный отказ от него.

#### Блок HR-1

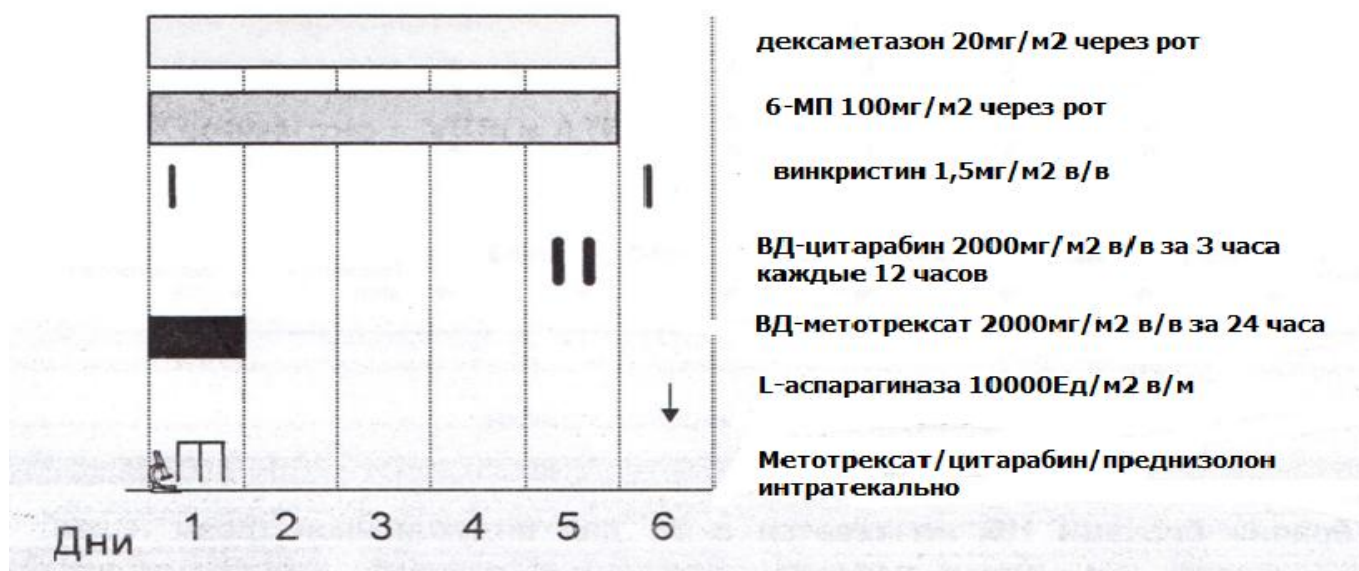


Схема 11. Блок HR-1.

- дексаметазон (DEXA) 20 мг/м<sup>2</sup> ежедневно с 1 по 5 дни через рот или внутривенно в 2-3 приема.
- меркаптопурин (6-МП) 100 мг/м<sup>2</sup> ежедневно с 1 по 5 дни через рот.
- винкристин (VCR) 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно в дни 1 и 6.

- аспарагиназа (L-ASP) 10000 ЕД/м<sup>2</sup> вводится в/м в день 6, а при тромбоцитах < 50 × 10<sup>9</sup>/л внутривенно капельно за 1 час.
- цитозина арабинозид, (ВД-АРА-С) 2000 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно 3-х часовой инфузией в 5% дестрозе с интервалом в 12 часов, всего 2 введения в день 5. Проводится коррекция доз ВД-АРА-С в соответствии с возрастом пациента по специальной схеме (Таблица 7):

**Таблица 7.** Коррекция доз ВД-АРА-С в соответствии с возрастом

<b>Возраст в месяцах</b>	<b>% от дозы, рассчитанной на м<sup>2</sup></b>
Младше 3 мес.	20
4-5 мес.	30
5-7 мес.	40
8-10 мес.	50
11-13 мес.	60
14-16 мес.	70
17-19 мес.	80

- сопроводительная инфузия – см. Приложение Инфузионный план ВД-Цитозина арабинозид (ВД-АРА-С).
- антиэметическая терапия перед каждым введением ВД-АРА-С.
- витамин В<sub>6</sub> 150 мг/м<sup>2</sup> в/в перед каждым введением ВД-АРА-С.
- глазные капли не содержащие дексаметазон по 2 капли через каждые 4-6 часов, начиная с 6 часа до начала инфузии цитозина арабинозид и заканчивая через 12 часов после завершения инфузии.
- метотрексат (ВД-МТХ) 2000 мг/м<sup>2</sup> вводится в/в за 24 часа в день 1:
  - 1/5 суточной дозы вводится в/в медленно за 5-10 минут, после чего проводится люмбальная пункция с введением 3-х препаратов
  - 4/5 суточной дозы вводится длительной инфузией за 23,5 часа.

Параллельно проводится инфузионная терапия из расчета 3000 мл/м<sup>2</sup> в сутки ( Приложение 2, настоящего КП «Инфузионный план ВД-Метотрексат»).

Контроль рН мочи каждой порции мочи, поддержание уровня рН в пределах 7,0 – 7,5, при снижении рН меньше 7,0 проводится защелачивание раствором NaHCO<sub>3</sub> (смотреть инфузионный план).

Контроль уровня метотрексата в крови на 42 и 48 часы, при нарушении выведения метотрексата уровни продолжают контролировать каждые 6 часов до его безопасного значения: 0,25 мкмоль/л.

Введения кальция фолината начинается с 42 часа от начала инфузии метотрексата, всего 5 введений в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно с интервалом 6 часов.

Если уровень МТХ на 42 час составляет от 1 до 5 мкмоль/л или уровень МТХ на 48 час превышает 0,4 мкмоль/л объем сопроводительной инфузии увеличивается до 4500 мл/м<sup>2</sup> в сутки, дополнительно вводится фуросемид 0,5 мг/кг 4 раза в сутки, доза кальция фолината назначается в соответствии с номограммой.

Если уровень МТХ на 42 час превышает 5 мкмоль/л объем сопроводительной инфузии увеличивается до 4500 мл/м<sup>2</sup> в сутки, дополнительно

вводится фуросемид 0,5 мг/кг 4 раза в сутки, а доза кальция фолината рассчитывается по формуле:

$$\text{Кальция фолилат (мг)} = \text{уровень МТХ (мкмоль/л)} \times \text{вес (кг)}$$

Если разовая доза кальция фолината превышает 20 мг/кг, кальция фолина вводится в/в капельно за 1 час.

При снижении уровня метотрексата до 5 мкмоль/л дальнейшее назначение кальция фолината проводится по номограмме.

Триплет (MTX/ARA-C/PRED и/т): интратекальное введение 3-х препаратов непосредственно после болюсного введения HD-MTX. Дозирование препаратов соответственно возрасту.

## Блок HR-2



Схема 12. Блок HR-2

- дексаметазон (DEXA) 20 мг/м<sup>2</sup> ежедневно с 1 по 5 дни через рот или в/в в 2-3 приема;
- меркаптопурин (6-MP) 100 мг/м<sup>2</sup> ежедневно с 1 по 5 дни через рот;
- винкристин (VCR) 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно в день 1;
- идарубицин (IDA) 8 мг/м<sup>2</sup> в/в за 6 часов в день 5;
- ифосфамид (IFO) 400 мг/м<sup>2</sup> в/в за 1 час, в дни с 1 по 5:
  - параллельная инфузионная терапия в объеме 3000 мл/м<sup>2</sup>;
  - месна 150 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно трехкратно: непосредственно перед каждым введением ифосфамида и через 4 и 8 часов от начала инфузии ифосфамида.
- аспарагиназа (L-ASP) 10000 ЕД/м<sup>2</sup> вводится в/м в день 6, а при тромбоцитах < 50 × 10<sup>9</sup>/л в/в капельно за 1 час.
- метотрексат (HD-MTX) 2000 мг/м<sup>2</sup> вводится в/в за 24 часа в день 1 (схема инфузионной терапии аналогична HR-1).
- MTX/ARA-C/PRED i.th.: интратекальное введение 3-х препаратов непосредственно после болюсного введения HD-MTX. При инициальном поражении ЦНС дополнительная люмбальная пункция с введением триплета в день 6. Дозирование препаратов – соответственно возрасту.



## Блок HR-3



Схема 13. Блок HR-3.

- дексаметазон (DEXA) 20 мг/м<sup>2</sup> ежедневно с 1 по 5 дни per os; или в/д в 2-3 приема;
- L-аспарагиназа (L-ASP) 10000 ЕД/м<sup>2</sup> вводится в/м в день 6, а при тромбоцитах  $< 50 \times 10^9/\text{л}$  /в капельно за 1 час;
- цитозина арабинозид (HD-ARA-C) 2000 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно 3-х часовой инфузией с интервалом в 12 часов, всего 4 введения в дни 1 и 2. Проводится коррекция доз HD-ARA-C в соответствии с возрастом пациента по специальной схеме (Таблица 7):
  - сопроводительная инфузия – Приложение 3, настоящего КП «Инфузионный план HD-ARA-C».
  - антиэметическая терапия перед каждым введением HD-ARA-C.
  - витамин B6 150 мг/м<sup>2</sup> в/в перед каждым введением HD-ARAC.
  - глазные капли, не содержащие дексаметазон по 2 капли через каждые 4-6 часов, начиная с 6 часа до начала инфузии циторабина и заканчивая через 12 часов после завершения инфузии.
- тенипозид 165 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно за 2 часа в дни 3, 4 и 5 (при отсутствии тенипозиде возможна замена на этопозид в дозе 150 мг/м<sup>2</sup>). Перед введением тенипозид разводится физиологическим раствором в пропорции 1:50. На протяжении введения тенипозиде проводится мониторинг артериального давления и частоты сердечных сокращений.
- триплет MTX/ARA-C/PRED и/т.: интратекальное введение 3-х препаратов в день 5. Дозирование препаратов – соответственно возрасту (Таблица 4).

## Протокол II

После завершения блоков высокого риска проводится Протокол II. В первый день Протокола II проводится костномозговая пункция, аспирационный материал КМ и образец периферической крови направляется на исследование МРБ.

Необходимые условия для начала Протокола II:

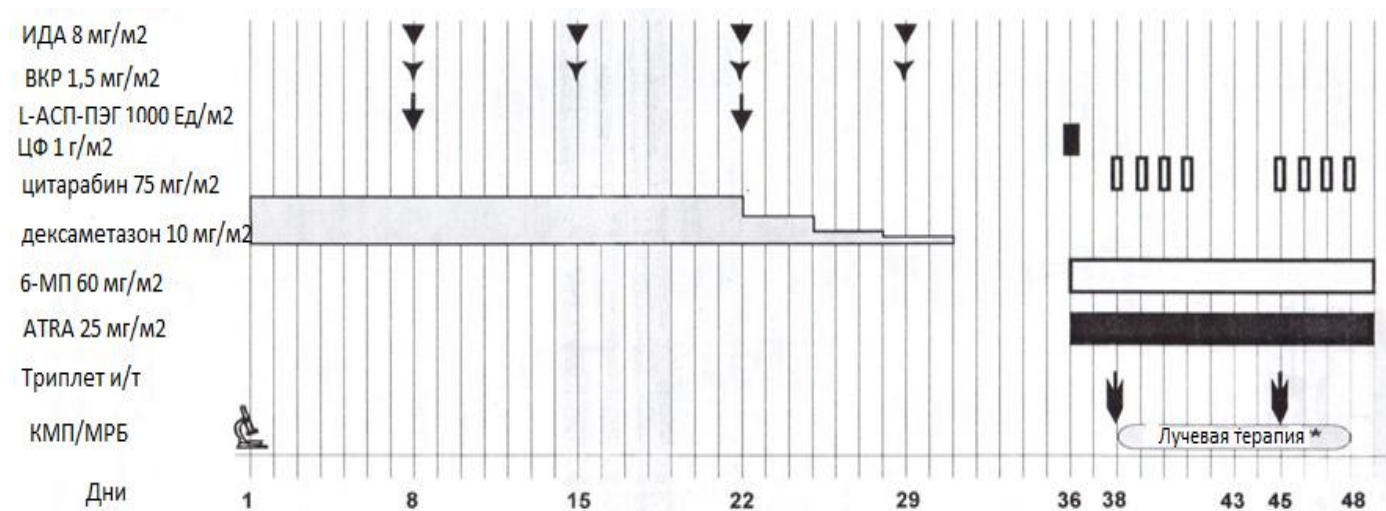
- клинико-гематологическая ремиссия;
- удовлетворительное общее состояние;
- отсутствие тяжелых инфекций и органной токсичности;
- лейкоциты  $\geq 2,5 \times 10^9$  /л;
- гранулоциты  $\geq 1000$ /мкл;
- тромбоциты  $\geq 100 \times 10^9$  /л;
- общий билирубин  $< 40$  мкмоль/л. Аспарагиназу и меркаптопурин при уровне общего билирубина 40 мкмоль/л и выше не назначать;
- уровень АЛТ/АСТ и ГГТП  $< 5$  возрастных норм.

### Фаза I

Костномозговая пункция проводится в 1-й день протокола II, аспирационный материал КМ и образец периферической крови направляются на исследование МРБ.

Дозирование препаратов осуществляется в соответствии с площадью поверхности тела и возрастом пациента. Пересчет площади поверхности тела проводится перед началом фазы I.

- дексаметазон (DEXA) 10 мг/м<sup>2</sup> ежедневно с 1 по 21 дни per os в 2-3 приема. С 22 дня начинается постепенное снижение дозы дексаметазона: 22-24 дни – 6 мг/м<sup>2</sup>, 25-27 дни – 3 мг/м<sup>2</sup>, 28-30 дни – 1,5 мг/м<sup>2</sup> с последующее полной отменой.
- винкристин (VCR) 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно в дни 8, 15, 22 и 29. Применение итраконазола и вориконазола на фоне введения винкристина противопоказано из-за высокой нейротоксичности.
- идарубицин (IDA) 8 мг/м<sup>2</sup> в/в за 1 час в дни 8, 15, 22 и 29.
- Пегилированная-аспарагиназа (PEG-ASP) 1000 ЕД/м<sup>2</sup> вводится в/в за 2-4 часа в дни 8 и 22. Между введением VCR и PEG-ASP сделать перерыв не менее 4-х часов.



\* Облучение ЦНС в дозе 12 Гр только для пациентов с инициальным нейрорлейкозом, достигшим возраста 12 месяцев.

**Схема 12.** Протокола II.

Дозирование препаратов осуществляется в соответствии с площадью поверхности тела и возрастом пациента. Пересчет площади поверхности тела проводится перед началом фазы II.

Необходимые условия для начала II фазы Протокола II:

- удовлетворительное общее состояние;
- отсутствие тяжелых инфекций и органной токсичности;
- лейкоциты  $\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$ ;
- гранулоциты  $\geq 500/\text{мкл}$ ;
- тромбоциты  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ .
- циклофосфамид (ЦФ)  $1000 \text{ мг}/\text{м}^2$  в/в за 1 час в день 36:
  - сопроводительная инфузионная терапия в объеме  $3000 \text{ мл}/\text{м}^2$  за 24 часа;
  - фуросемид  $0,5 \text{ мг}/\text{кг}$  в/в струйно перед введением циклофосфамида и через 6 и 12 часов от его начала;
  - месна  $400 \text{ мг}/\text{м}^2$  в/в струйно перед введением циклофосфамида и через 4 и 8 часов от его начала.
- меркаптопурин (МП)  $60 \text{ мг}/\text{м}^2$  ежедневно с 36 по 49 дни через рот.
- цитозина арабинозид (АРА-С)  $75 \text{ мг}/\text{м}^2$  в/в струйно:
  - в дни по 38 по 41 включительно – 1-й блок;
  - в дни с 45 по 48 включительно – 2-й блок.

Блоки цитозина арабинозид проводятся при следующих условиях:

- при лейкоцитах  $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ;
- тромбоцитах  $> 30 \times 10^9/\text{л}$ .

Блок цитозина арабинозида желателно не прерывать. В случае вынужденного перерыва в блоке АРА-С, 6-МП также отменяется.

- третиноин  $25 \text{ мг}/\text{м}^2$  per os назначается ежедневно в 1 или 2 приема во время кормления грудным молоком или адаптированной смесью в дни с 36 по 49 включительно параллельно с 6-МП. Если между фазами I и II протокола II возникает вынужденный перерыв из-за индуцированной аплазии костного мозга, назначение АТРА можно перенести на время этого перерыва.
- триплет (MTX/ARA-C/PRED и/т): интратекальное введение 3-х препаратов в дни 38 и 45. Дозирование препаратов – соответственно возрасту (Таблица 4).

После завершения протокола II пациенты группы высокого риска получают поддерживающую терапию.

### **Краниальное облучение**

Лучевая терапия не проводится всем пациентам группы промежуточного риска без исключения и пациентам группы высокого риска без инициальной нейролейкемии.

Лучевая терапия в дозе 12 Грей проводится с 38 по 48 день Протокола II только у пациентов с инициальным нейролейкозом из высокой группы риска, достигших возраста 12 месяцев к моменту проведения II фазы протокола II.

Пациентам в возрасте младше 1 года на момент проведения второй фазы протокола II с инициальной нейролейкемией лучевая терапия откладывается на более позднее время.

Инtrateкальные введения 3-х препаратов во время лучевой терапии проводятся накануне выходных дней, для того, чтобы после их введения был короткий перерыв в облучении (Таблица 4).<sup>4</sup>

Тактика облучения:

Облучение ЦНС проводится на лучевой установке Телекобальт-60 или линейном ускорителе. В зону облучения входят: мозговой череп и три верхних сегмента шейного отдела позвоночника. В зону облучения также должны войти ретроорбитальные области, основание черепа и область средней черепной ямки.

Ежедневная доза составляет:

- в первый день 1 Грей;
- в последующие – 1,7 Грей.

Облучение проводится 5 дней в неделю (с двухдневными перерывами) до достижения суммарной дозы 12 Грей. Во время перерыва проводится люмбальная пункция.

Поддерживающая терапия:

Перерасчет площади поверхности тела с коррекцией доз по возрасту проводится каждые 6 недель поддерживающей терапии перед началом реиндукционного курса.

Пациентам, у которых по завершении интенсивной фазы лечения не достигнута молекулярная ремиссия, в первый день каждого реиндукционного курса проводится костномозговая пункция, аспирационный материал КМ и образец периферической крови направляются на исследование МРБ.

Поддерживающая терапия начинается с 33 недели Протокола для группы промежуточного риска и после окончания протокола II для группы высокого риска.

Схемы поддерживающей терапии представлены на Схемах. 15, 16 и 17.

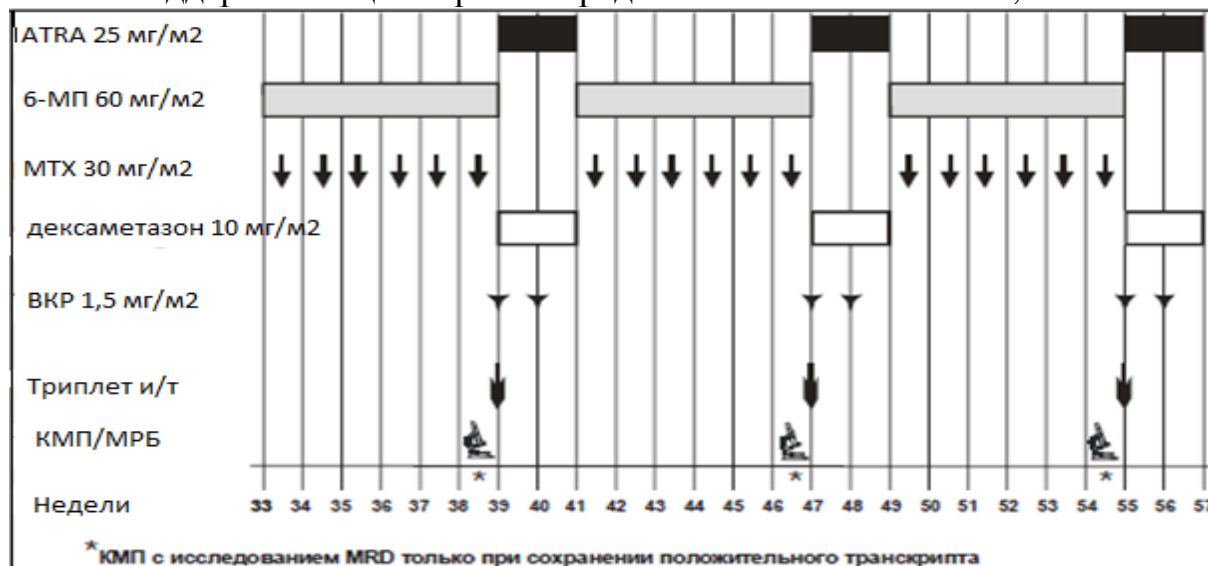
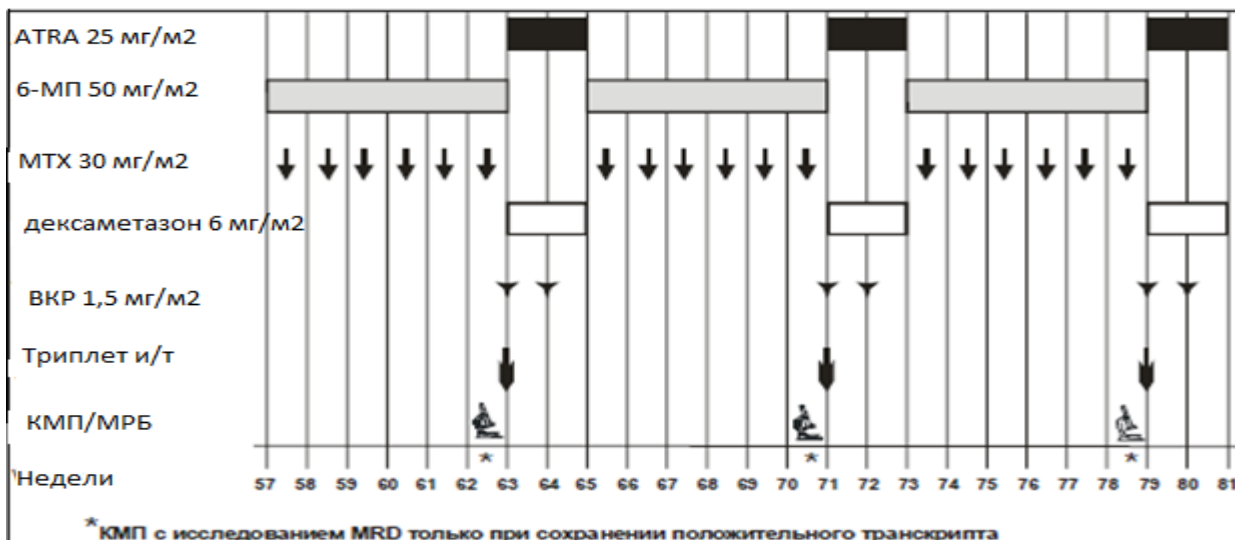
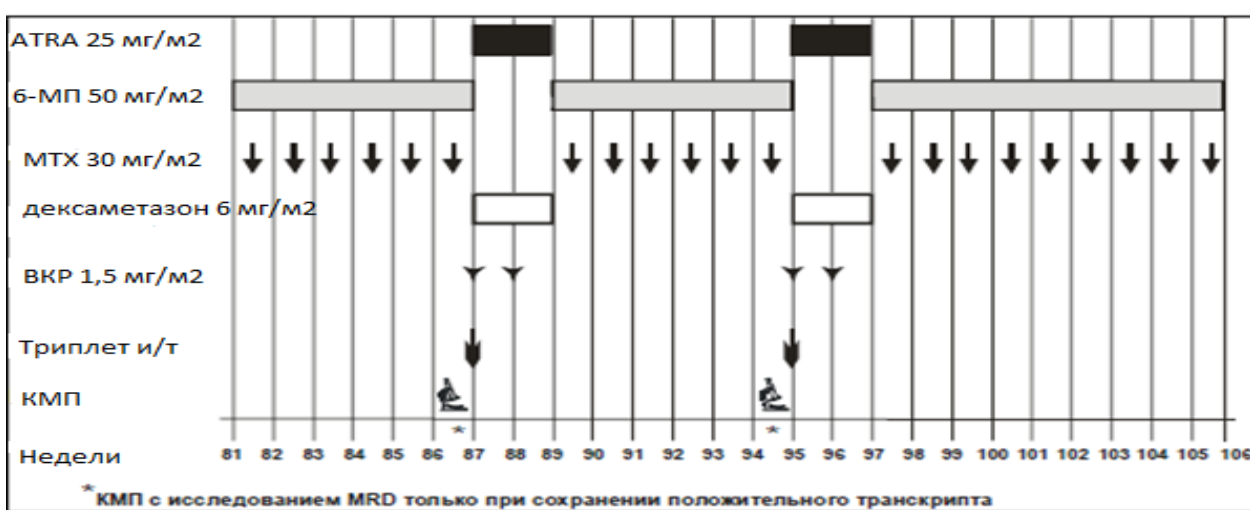


Схема 15. Поддерживающая терапия с 33 по 56 неделю.

<sup>4</sup> NB! После окончания лучевой терапии метотрексат интратекально в дальнейшем не вводится, из-за риска развития лейкоэнцефалопатии.



**Схема 16.** Поддерживающая терапия с 57 по 80 неделю.



**Схема 17.** Поддерживающая терапия с 81 по 105 неделю,

Поддерживающая терапия состоит из повторяющихся 6-ти недельных курсов меркаптопурина и метотрексата с последующей 2-х недельной реиндукцией VCR+DEXA+ATRA. Как на первом так и на втором году поддерживающей терапии во время реиндукций проводятся интратекальные введения препаратов:

- пациентам, не получавшим лучевую терапию – МТХ+АРА-С+PRED;
- пациентам, получившим лучевую терапию – АРА-С+PRED. Увеличение количества люмбальных пункций с интратекальным введением химиопрепаратов связано с полным отказом от проведения краниального облучения пациентам группы промежуточного риска и пациентам группы высокого риска без инициального поражения ЦНС. Пациентам из группы высокого риска, получившим лучевую терапию, интратекальные введения АРАС+PRED прекращаются с 62 недели поддерживающей терапии.

Условия для начала поддерживающей терапии:

- полная клиничко-гематологическая ремиссия;
- удовлетворительное общее состояние;
- отсутствие системной инфекции и органной токсичности;
- лейкоциты более  $2,5 \times 10^9$  /л;

- гранулоциты более 750/мкл;
- тромбоциты более  $70 \times 10^9$  /л.
- меркаптопурин  $50 \text{ мг/м}^2$  в день внутрь с еженедельным пересчетом дозы по возрасту.

Прием препарата во вторую половину дня натощак, во время не совпадающее с кормлением грудным молоком или смесью, лучше через 2 часа после кормления. Указанная выше доза меркаптопурина является стартовой, необходима регулярная корректировка дозы в зависимости от количества лейкоцитов в ОАК (Таблица 6).

- метотрексат (МТХ)  $30 \text{ мг/м}^2$  в/м 1 раз в неделю. У ряда больных на фоне применения МТХ развивается глубокий дефицит фолатов, сопровождающийся характерными изменениями кожи и слизистых, с длительными периодами лейкопении, препятствующей проведению полихимиотерапии, с нарастанием анемии, требующей заместительной терапии. Дефицит фолатов сопровождается появлением избыточного количества мегалобластов в костном мозге и макроцитов в периферической крови, средний клеточный объем (MCV) эритроцитов составляет  $>100 \text{ fL}$ . В этих случаях целесообразно назначение фолиевой кислоты или кальция фолината в дозе  $10 \text{ мг/м}^2$  каждые 6 часов, начиная с 24-го часа после введения МТХ, всего 4-6 раз, и/или уменьшение дозы метотрексата до  $15\text{-}20 \text{ мг/м}^2$ .<sup>\*5</sup>

Обязательным условием проведения консолидации является своевременная коррекция дозировки меркаптопурина и метотрексата в зависимости от количества лейкоцитов (Таблица 6).

### **Реиндукции VCR+DEXA+ATRA**

Реиндукции проводятся двухнедельными циклами с интервалом в 6 недель между курсами 6-МП+МТХ.

При отсутствии молекулярной ремиссии по итогам предыдущего исследования MRD, проводится аспирационная биопсия костного мозга, аспирационный материал КМ и образец периферической крови направляется на исследование MRD.

Условия для начала проведения реиндукции:

- удовлетворительное общее состояние;
- отсутствие системной инфекции и органной токсичности;
- отсутствие периферической и вегетативной нейропатии;
- лейкоциты более  $2,5 \times 10^9$  /л;
- гранулоциты более 750 /мкл;
- тромбоциты более  $70 \times 10^9$  /л.
- дексаметазон (DEXA)  $6 \text{ мг/м}^2$  внутрь ежедневно на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней. Суточная доза препарата распределяется на 2-3 приема с интервалом 8-12 часов.

---

<sup>\*5</sup> NB! Проводить дифференциальную диагностику дефицита фолатов с инфекциями вирусной и грибковой этиологии.

- винкристин (ВКР) 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 раз в неделю в 1-й и 8-й дни реиндукции. В случае развития тяжелой нейропатии (задержка стула, атония мочевого пузыря, боли в конечностях, нарушение походки) доза VCR сокращается на 30-50%. Возможна отмена в некоторых случаях введение VCR.

- третиноин 25 мг/м<sup>2</sup> per os назначается ежедневно с 1 по 14 дни реиндукции в 1 или 2 приема во время кормления грудным молоком или адаптированной смесью. При повышении лейкоцитов свыше 10×10<sup>9</sup>/л назначение третиноин временно отменить.

- цитозина арабинозид/преднизолон интратекально (ARA-C/PRED i.th.): интратекальное введение 2-х препаратов на 37, 45, 54 и 62 неделях проводится пациентам, получившим лучевую терапию;

- триплет метотрексат/цитозина арабинозид/преднизолон интратекально (MTX/ARA-C/PRED i.th.):

- интратекальное введение 3-х препаратов на 37, 45, 54, 62, 70, 86 и 94 неделях проводится всем пациентам, не получавшим лучевую терапию;

- дозирование препаратов соответственно возрасту.

Последняя реиндукция проводится с 95 по 96 неделю поддерживающей терапии включительно. С 97 по 105 неделю проводится только терапия Меркаптопурином и метотрексатом (6-МП+MTX).

Через 3 месяца после окончания поддерживающей терапии всем пациентам без исключения проводится контрольная костномозговая пункция, аспирационный материал КМ и образец периферической крови направляются в референс-лабораторию для контроля MRD.

### **Терапия по Протоколу INTERFANT [11]**

Дети в возрасте до 1 года, с установленным диагнозом «Острого лимфобластного лейкоза» или с «Бифенотипическим лейкозом», без аномалии региона 11q23 или без ее молекулярного эквивалента (MLL-реанжировки) получают терапию по схемам Протокола INTERFANT.

Стратификация и рандомизация по группам риска:

- низкий уровень риска (LR): MLL отсутствует;
- высокий риск (HR): MLL положительный и возраст на момент постановки диагноза <6 месяцев (т.е. <183 дней) и количество лейкоцитов  $\geq 300 \times 10^9$ /л и/или плохой ответ на профазу преднизолоном;

- средняя степень риска (MR): во всех остальных случаях, в том числе с:

- MLL статус неизвестен или

- возраст > 6 месяцев или

- возраст <6 месяцев и количество лейкоцитов  $<300 \times 10^9$ /л и хороший ответ на профазу преднизолоном.

Все пациенты с низким риском должны получать терапию по стандартной ветви.

Средняя степень риска и группа высокого риска: пациенты рандомизированы на стандартную или экспериментальную ветвь терапии.

Стандартная ветвь терапии состоит из следующих блоков: индукция, IV, MARMA, OSTADAD и сопроводительная терапия.

Экспериментальная группа терапии состоит из следующих блоков:

индукция, ADE, MAE, MARMA, OCTADA и сопроводительная терапия.

Пациенты среднего риска с MRD уровнями  $\geq 10e^{-4}$  в начале OCTADA (D) и все пациенты высокого риска имеют право на ТГСК. В этом случае пациенты высокого риска получают ТГСК после MARMA перед началом OCTADA (D) или после получения части OCTADA (D).

В случае, если информированное согласие для рандомизации не получено, пациенты будут лечиться в соответствии с стандартной ветвью терапии.

При проведении терапии перед каждым блоком терапии следует проводить коррекцию дозы по возрасту:

- дети в возрасте <6 месяцев получают 2/3 от терапевтической дозы, рассчитанной на поверхность тела;
- дети >6 месяцев <12 месяцев получают  $\frac{3}{4}$  от калькулируемой дозы;
- дети >12 месяцев получают полную дозу.

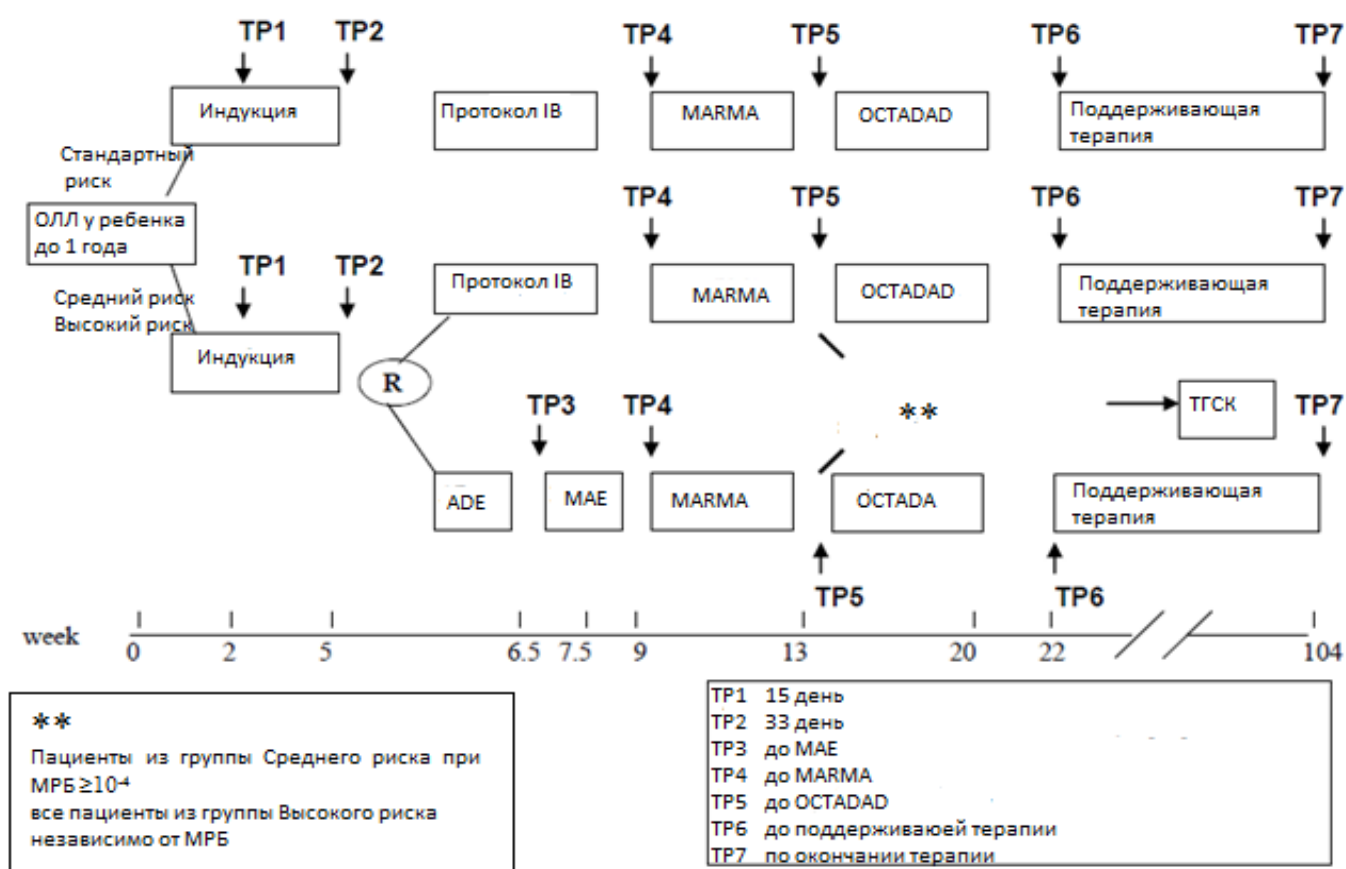


Схема 18. Общий план терапии по протоколу INTERFANT.

### Индукционная терапия:

Индукционная терапия начинается с циторедуктивной профазы: в течение 7 дней назначается преднизолон per os в 2-3 приема или при невозможности перорального приема назначается внутривенно. В зависимости от инициального уровня лейкоцитов для профилактики синдрома острого лизиса опухоли доза преднизолона повышается постепенно (Таблица 8), достигая полной терапевтической дозы 60 мг/м<sup>2</sup>.

**Таблица 8.** Расчет дозы преднизолона в зависимости от инициального лейкоцитоза



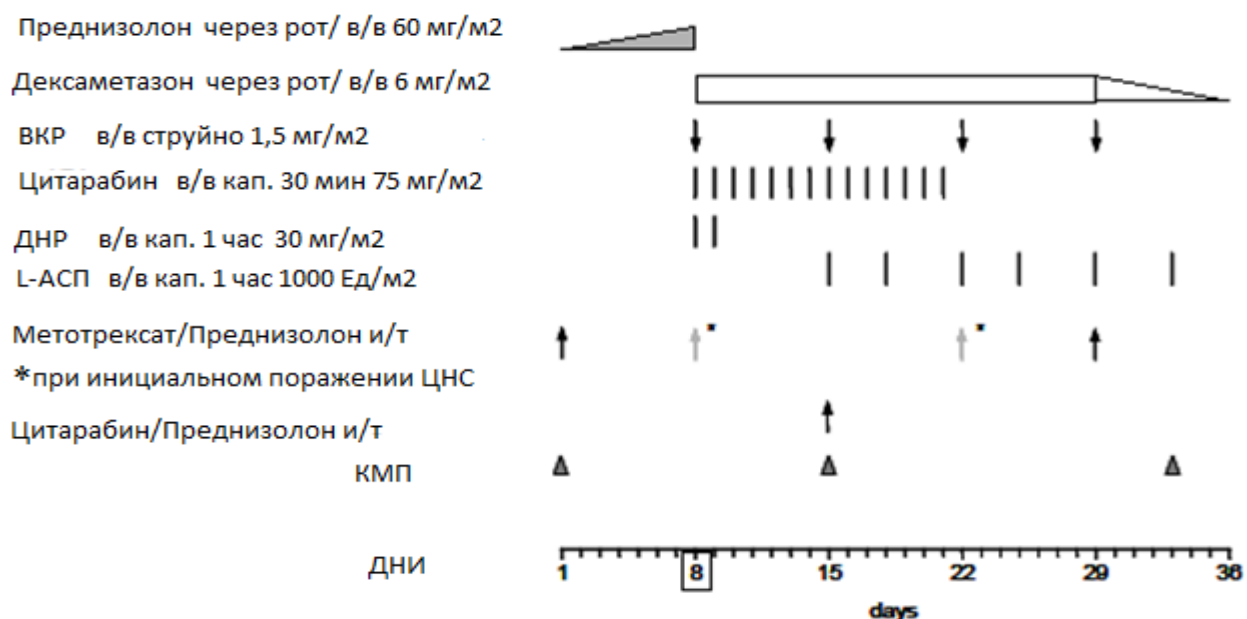
Уровень лейкоцитов	Доза преднизолона
$<50 \times 10^9$	60 мг/м <sup>2</sup>
50-100×10 <sup>9</sup>	15 мг/м <sup>2</sup>
$>100 \times 10^9$	6 мг/м <sup>2</sup>

К началу циторедуктивной фазы пациенту должна быть начата инфузионная сопроводительная терапия: 0,9% раствор натрия хлорида и 5% декстроза в соотношении 1:2 в объеме 3000 мл/м<sup>2</sup>. Контроль диуреза (взвешивание подгузников) с подсчетом гидробаланса каждые 6 часов и измерением рН мочи.

Во время циторедуктивной фазы проводится ежедневная оценка клинической динамики и лабораторных показателей:

- сокращение размеров экстрамедуллярной опухоли в сантиметрах.
- редукция опухоли по картине периферической крови: уровень лейкоцитов, % бластов.
- каждые 12 часов проводится мониторинг основных биохимических показателей: общий белок, альбумин, мочевая кислота, креатинин, мочевины, электролиты крови – K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Ph<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>.

Первая люмбальная пункция с интратекальным введением двух препаратов (метотрексат+преднизолон) должна проводиться в первый день профазы.



**Схема 19.** Схема терапии индукции по протоколу индукции INTERFANT

С 8-го преднизолон заменяется дексаметазоном (DEXA), который назначается в дозе 6 мг/м<sup>2</sup> через рот в 2-3 приема, либо при невозможности перорального приема назначается в/в. Начиная с 29-го дня протокола доза дексаметазона постепенно снижается вплоть до полной отмены к 36му дню Протокола.

- винкристин (ВКР) в дозе 1,5 мг/м<sup>2</sup> вводится в/в болюсно один раз в неделю на 8, 15, 22, 29-ый дни протокола.
- цитозин арабинозид (АРА-С) 75 мг/м<sup>2</sup> вводится в/в капельно в течение 30 минут ежедневно 14 дней с 8-21 дни протокола.

- даунорубомицин (ДНР)  $30 \text{ мг/м}^2$  вводится в/в капельно 1 час ежедневно 2 дня в 8,9 дни протокола.
- аспарагиназа (L-АСП)  $10000 \text{ Ед/м}^2$  в день вводится в/в 1 час или внутримышечно на 15, 18, 22, 25, 29, 33 дни протокола.

Инtrateкальные введения:

- метотрексат+преднизолон вводятся инtrateкально на 1, 29 дни. При инициальном поражении ЦНС предусмотрены дополнительные люмбальные пункции на 8, 22 дни протокола с инtrateкальными введениями метотрексата и преднизолона. Если к 29-му дню протокола сохраняется нейрорлейкемия, далее проводятся еженедельные инtrateкальные введения препаратов до полной санации ликвора.
- цитозина арабинозид+преднизолон инtrateкально вводятся на 15 день протокола.

Доза препаратов для инtrateкального введения зависят от возраста (смотреть Таблицу 4).

При не возможности использования преднизолона инtrateкально, преднизолон может быть заменен на гидрокортизон (12 мг для детей до 1 года или 16 мг для детей старше года соответственно).

## Протокол IV

Циклофосфамид в/в капельно 1 час  $1000 \text{ мг/м}^2$

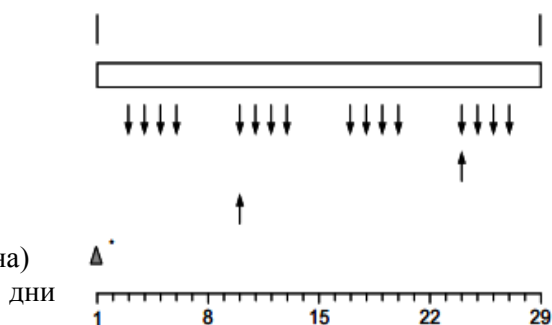
МП внутрь  $60 \text{ мг/м}^2/\text{день}$

Цитозина арабинозид в/в струйно  $75 \text{ мг/м}^2$

Метотрексат/преднизолон э/л

Цитозина арабинозид/преднизолон э/л

КМП (если КМП на 33ий день не была получена)



## Схема 20. Терапия по протоколу IV

Протокол IV начинается на 36-й день.

Требования, предъявляемые к началу протокола IV:

- полная ремиссия в день 33;
- хорошее клиническое состояние без серьезных инфекций;
- креатинин в нормальных пределах в зависимости от возраста;
- количество нейтрофилов  $> 0,5 \times 10^9 / \text{л}$ ;
- тромбоциты  $> 50 \times 10^9 / \text{л}$ .

Требования для начала каждого блока цитозин арабинозида (ARA-C):

- $\text{WBC} > 0,5 \times 10^9 / \text{л}$ ;
- тромбоциты  $> 30 \times 10^9 / \text{л}$ .

Требования к введению второй дозы циклофосфамида в день 64:

- $\text{WBC} > 1 \times 10^9 / \text{л}$ ;
- количество нейтрофилов  $> 0,3 \times 10^9 / \text{л}$ ;
- тромбоциты  $> 50 \times 10^9 / \text{л}$ .

Начатый блок цитозина арабинозид (цитарабина) не должен прерываться. Если блок прервался, то меркаптопурин тоже должен временно прерываться. Затем препарат назначается до полной кумулятивной дозы 1680 мг/м<sup>2</sup>.

Циклофосфамид 1000 мг/м<sup>2</sup>/доза, в/в капельно в течение 1 часа, день 1 и 29:

- параллельно назначается гидратация и профилактика цистита: 3000 мл/м<sup>2</sup> жидкость/24 ч в течение не менее 6 часов;
- месна: 400 мг/м<sup>2</sup>/доза в/в капельно до через 3 и 6 часов после начала инфузии циклофосфамида;
- в случае гематурии: увеличить в/в жидкость и месна;
- фуросемид 0,5 мг/кг в/в, через 6 часов и 12 часов после циклофосфамида только в случае необходимости для диуреза.

Меркаптопурин 60 мг/м<sup>2</sup>/день через рот, дни 1-28 (28 дней в общей сложности).

Назначается на пустой желудок, в вечернее время, не запивая молоком.

Цитозин арабинозид 75 мг /м<sup>2</sup>/доза в/в струйно в четырех блоках, из 4-х дней каждый:

Дни 3, 4, 5, 6, дни 10, 11, 12, 13, дни 17, 18, 19, 20, дни 24, 25, 26, 27

Инtrateкальная терапия (возрастные дозировки смотри в таблице 4):

- метотрексат (MTX) в день 24;
- цитозина арабинозид в 10-й день;
- инtrateкально преднизолон в день 10 и 24, при отсутствии его заменен на 12 мг или 16 мг гидрокортизона соответственно.

## Протокол ADE

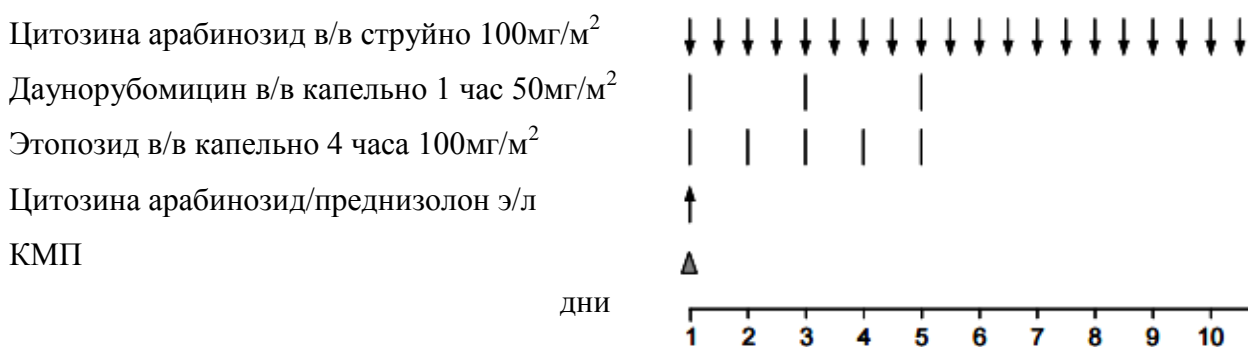


схема 21. Терапия по протоколу ADE.

ADE начинается на 36-й день.

Требования, предъявляемые к началу ADE:

- количество нейтрофилов > 0,5 x 10<sup>9</sup>/л;
- количество тромбоцитов > 50 x 10<sup>9</sup>/л.
- цитозин арабинозид: 100 мг /м<sup>2</sup>, в/в струйно каждые 12 ч 1-10 день (20 доз);
- даунорубомицин: 50 мг/м<sup>2</sup> в течение 1 часа в/в капельно в день 1, 3 и 5 (3 дозы);
- этопозид 100 мг / м<sup>2</sup> в течение 4 часов IV в день 1-5 (5 доз);
- инtrateкальная терапия на 1-й день (возрастные дозировки смотреть Таблицу 4).

NB! необходимо вычислять площадь поверхности тела в начале каждого блока

терапии/

Коррекция доз по возрасту:

- дети <возрасте до 6 месяцев: 2/3 расчетной дозы на основе площади поверхности;
- дети от 6 до 12 месяцев: 3/4 расчетной дозы;
- дети > 12 месяцев: полная доза.

Снижение дозы необходимо для всех препаратов, в том числе глюкокортикоидов, но не для интратекальных препаратов.

## Протокол МАЕ

цитозина арабинозид в/в струйно 100 мг/м<sup>2</sup>

митоксантрон в/в капельно 1 час 12 мг/м<sup>2</sup>

этопозид в/в капельно 4 часа 100 мг/м<sup>2</sup>

метотрексат/преднизолон э/л

КМП

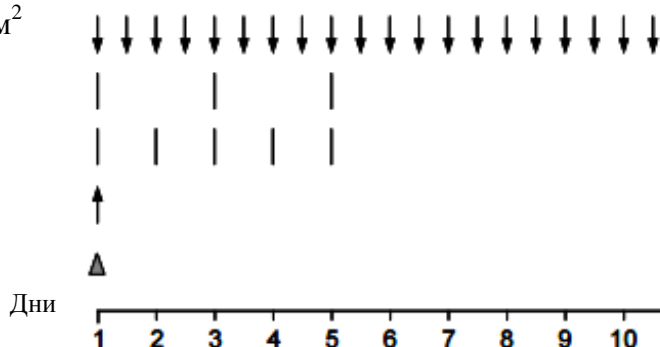


Схема 22. Терапия по протоколу МАЕ.

## Условия для начала протокола МАЕ

Нейтрофилы > 0,5 x 10<sup>9</sup> /л и тромбоциты > 50 x 10<sup>9</sup> /л:

- цитозин арабинозид: 100 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно каждые 12 часов в дни 1-10 (20 доз);
- митоксантрон: 12 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно 1 час в дни 1, 3 и 5 (3 дозы);
- этопозид: 100 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно 4 часа в дни 1-5 (5 доз);
- интратекальная терапия в день 1 (возрастные дозировки смотреть Таблицу 4).

## Протокол MARMA

Меркаптопурин 25 мг/м<sup>2</sup>/день

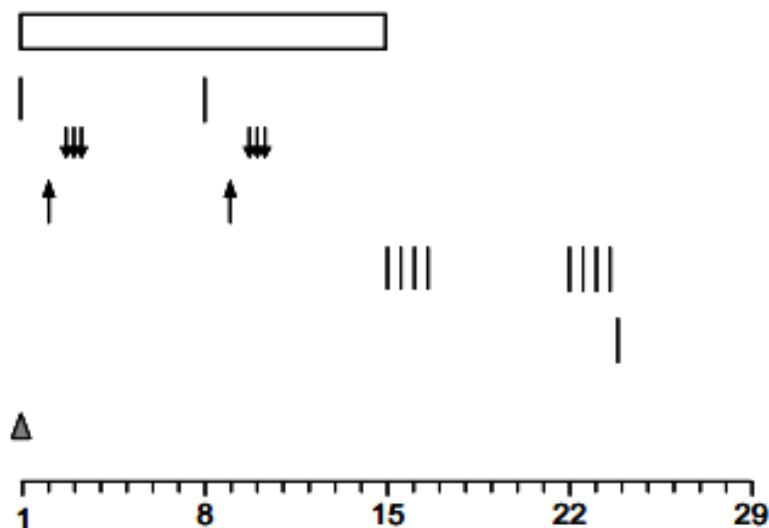
ВД-Метотрексат в/в капельно 24 часа 5000 мг/м<sup>2</sup>

Кальция-фолинат 15 мг/м<sup>2</sup>/доза  
Метотрексат/преднизолон э/л

Цитозин арабинозид в/в капельно 3 часа 3000 мг/м<sup>2</sup>/доза

ПЭГ-Аспарагиназа в/в капельно 1 час 2500 Ед/м<sup>2</sup>/доза

КМП



дни

### Схема 23. Терапия по протоколу MARMA

**Условия для начала протокола MARMA:** Количество нейтрофилов  $> 0.5 \times 10^9/\text{л}$  и тромбоцитов  $> 50 \times 10^9/\text{л}$ :

- меркаптопурин:  $25 \text{ мг}/\text{м}^2$  ежедневно в один прием орально в дни 1-14. Если в день 8 Метотрексат отменяется, то временно отменяется 6-МП;
- метотрексат:  $5000 \text{ мг}/\text{м}^2$  в/в в виде 24-часовой инфузии в дни 1 и 8; 10% ( $500 \text{ мг}/\text{м}^2$ ) в течение первых 30 минут, оставшиеся 90% дозы ( $4500 \text{ мг}/\text{м}^2$ ) в течение 23,5 часов. Котримоксазол должен быть отменен за 48 часов до начала Метотрексата и продолжен при достижении уровня метотрексата  $< 0.2 \text{ мМ}$ . Вторая доза Метотрексата назначается вне зависимости от анализа крови, но зависит от состояния пациента (например, наличие мукозита);
- кальция фолинат:  $15 \text{ мг}/\text{м}^2$  орально или в/в на 42, 48 и 54 часы от начала инфузии Метотрексата. Должен определяться уровень метотрексата на 24 и 48 часы. Если уровень Метотрексата в плазме  $> 0.2 \text{ мМ}$  на 48 час от начала инфузии метотрексата, то продолжается введение кальция фолината каждые 6 часов пока уровень метотрексата в плазме не будет  $< 0.2 \text{ мМ}$ ;
- интратекальный метотрексат: к окончанию 24 часовой инфузии метотрексата, т.е. на 2 и 9 дни: 6 мг метотрексата в возрасте  $< 1$  года, 8 мг в возрасте  $> 1$  года.
- Интратекальный преднизолон на 2 и 9 дни: 6 мг в возрасте  $< 1$  года, 8 мг в возрасте  $> 1$  года.

Вторая фаза протокола MARMA состоящая из высокодозного цитозин арабинозида и аспарагиназы должна начинаться только при отсутствии мукозита и при количестве нейтрофилов  $> 0.5 \times 10^9/\text{л}$  и тромбоцитов  $> 100 \times 10^9/\text{л}$ .

- Цитозин арабинозид:  $3000 \text{ мг}/\text{м}^2$  в/в в виде 3 часовой инфузии дважды в день каждые 12 часов в течение 4 дней, т.е. дни 15, 16, 22, 23.
- ПЭГ-аспарагиназа:  $2500 \text{ Ед}/\text{м}^2$  на 23 день в/в в течение 1 часа или внутримышечно. Аспарагиназа должна вводиться через 3 часа после последнего введения цитозина арабинозид (нельзя во время инфузии цитозина арабинозид).

### Протокол OSTADA (D)

Дексаметазон внутрь/в/в

$6 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{день}$

ТГ (МП) внутрь  $60 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{день}$

ВКР в/в струйно 1,5

$\text{мг}/\text{м}^2/\text{доза}$

ДНР в/в капельно 1 час 30

$\text{мг}/\text{м}^2*$

ПЭГ-АСП в/в кап. 1 час 2500

$\text{Ед}/\text{м}^2$

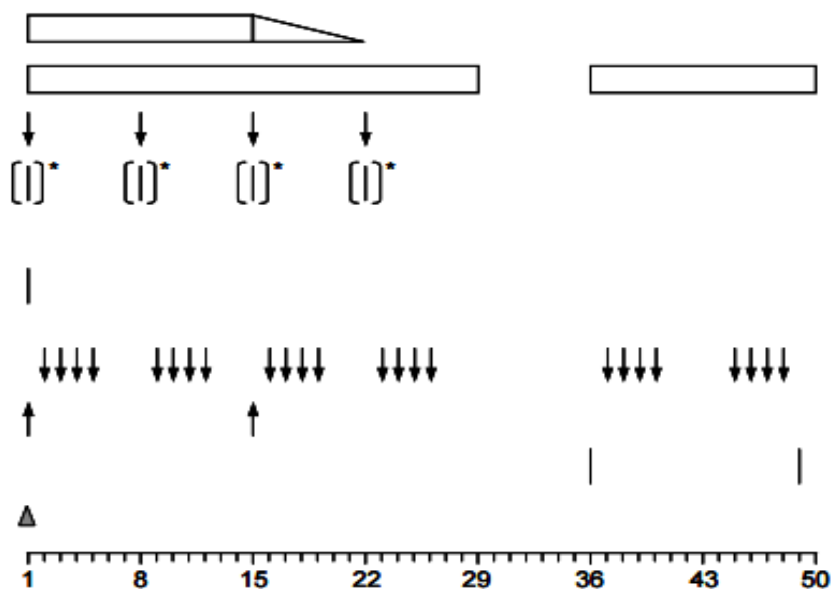
Цитозин арабинозид в/в

струйно  $75 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{доза}$

Цитозин

арабинозид/преднизолон э/л

ЦФ в/в кап. 1 час  $500 \text{ мг}/\text{м}^2$



**Схема 24. Терапия по протоколу OCTADA (D).**

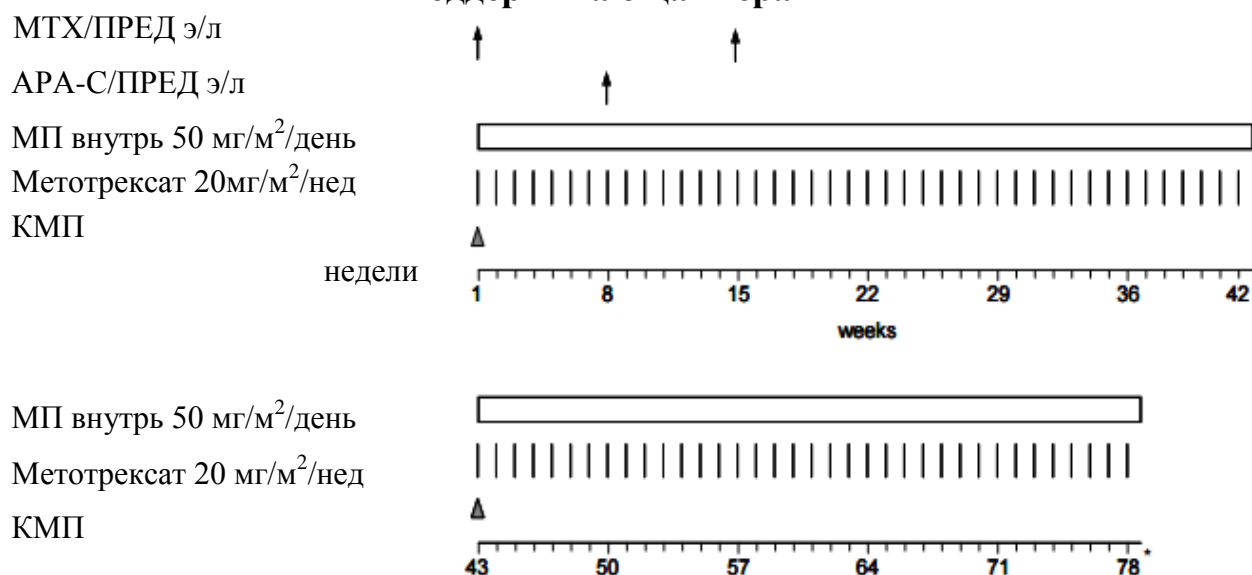
OCTADA(D) начинается при количестве нейтрофилов  $> 0.5 \times 10^9$  /л и тромбоцитов  $> 50 \times 10^9$  /л не раньше чем через 2 недели после окончания протокола MARMA. Первая фаза занимает 4 недели после которых следует 1 неделя без химиотерапии. Нейтрофилы и тромбоциты определяются до начала ХТ каждую неделю. Ведения винкристина, даунорубомицина и начала блока цитозина арабинозид, а также тиогуанин при количестве нейтрофилов  $< 0,3 \times 10^9$ /л и/или тромбоцитов  $< 50 \times 10^9$ /л, но если 4-дневный курс цитозина арабинозид начался, то он не должен прерываться.

*Первая фаза:*

- ДЕХА Дексаметазон: 6 мг/м<sup>2</sup> ежедневно 3 дозы орально в течение 14 дней, т.е. в дни 1-14, затем ступенчатое снижение дозы до полной отмены к 21 дню;
- тиогуанин 60 мг/м<sup>2</sup> ежедневно в один прием в течение 28 дней, т.е. в дни 1-28;
- винкристин 1.5 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно 4 дня в дни 1, 8, 15, 22;
- даунорубомицин: 30 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение 60 минут 4 дня в дни 1, 8, 15, 22;
- ПЭГ-Аспарагиназа: 2500 Ед/м<sup>2</sup> в/в в течение 1 часа или в/м.
- цитозина арабинозид: 75 мг/м<sup>2</sup> ежедневно в/в струйно в дни 2-5, дни 9-12, дни 16-19 и дни 23-26;
- интратекальный цитозина арабинозид в дни 1 и 15: 15мг в возрасте  $< 1$  года, 20 мг в возрасте  $> 1$ года;
- интратекальный преднизолон в дни 1 и 15: 6 мг в возрасте  $< 1$  года, 8 мг в возрасте  $> 1$ года.

*Вторая фаза* может начаться при нейтрофилах  $> 0.5 \times 10^9$  /л и тромбоцитах  $> 50 \times 10^9$  /л:

- тиогуанин: 60 мг/м<sup>2</sup> ежедневно орально в один прием в дни 36-49;
- цитозина арабинозид: 75 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно в дни 37-40 и дни 45-48;
- циклофосфамид: 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение 1 часа в дни 36 и 49.

**Поддерживающая терапия**

## Схема 24. Поддерживающая терапия

### Условия для начала поддерживающей терапии:

- количество нейтрофилов  $> 0.5 \times 10^9$  /л и тромбоциты  $> 50 \times 10^9$  /л
- не раньше чем через 2 недели после окончания интенсивного курса химиотерапии.

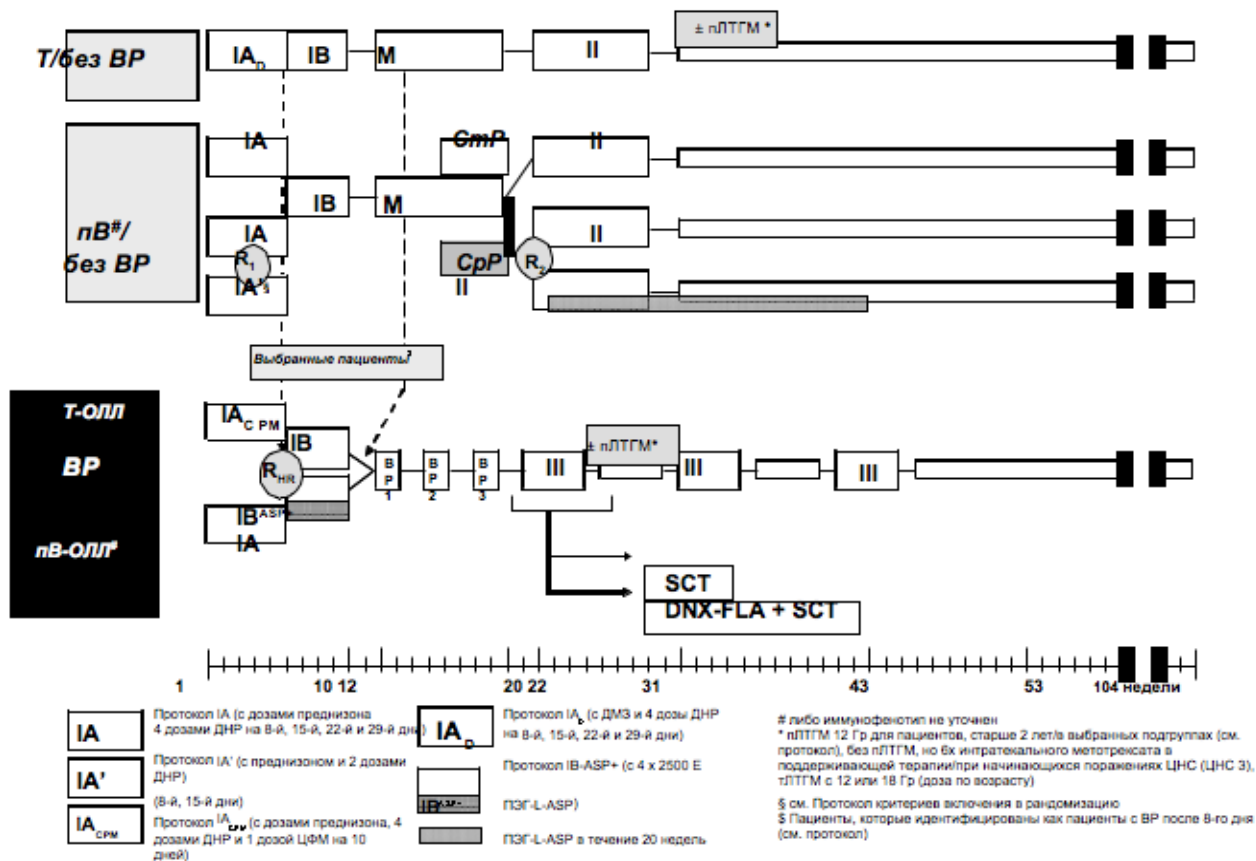
Состоит из ежедневного назначения меркаптопурина и еженедельного назначения метотрексата, а также 3 интратекальных введений химиопрепаратов (недели 1, 8, 15).

- интратекальный метотрексат на 1 и 15 неделе: 6 мг в возрасте  $< 1$  года и 8 мг в возрасте  $> 1$  года;
- интратекальный цитозина арабинозид на 8 и 15 неделе 15 мг в возрасте  $< 1$  года, 20 мг в возрасте  $> 1$  года;
- интратекальный преднизолон на 1, 8 и 15 неделях: 6 мг в возрасте  $< 1$  года, 8 мг в возрасте  $> 1$  года;
- меркаптопурин:  $50 \text{ мг/м}^2$  ежедневно в один прием орально вечером, не запивая молоком;
- метотрексат:  $20 \text{ мг/м}^2$  один раз в неделю орально в один и тот же день недели.

Поддерживающая терапия заканчивается на 104 неделе от момента постановки диагноза. Продолжительность этой фазы варьирует в зависимости от длительности предыдущей химиотерапии.

### Протокол терапии AIEOP-BFM ALL 2009 [9]

## AIEOP-BFM ALL 2009



**Схема 25. Общая схема терапии по протоколу**

Пациенты с Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом, не относящиеся по критериям, перечисленным выше к группе высокого риска, лечатся по программе AIEOP-BFM ALL 2009.

Протокол состоит из:

- протокол IA+Декса (36 дней);
- протокол IB (64 дня);
- протокол М (57 дней). Протокол М состоит из 4-х введений высокодозного метотрексата.
- Протокол II (50 дней). Протокол II состоит из двух фаз (1-ая фаза, 2-ая фаза);
- после окончания химиотерапии проводится лучевая терапия – краниоспинальное облучение в общей суммарной дозе 12 грей для профилактики нейролейкоза. Лучевая терапия проводится пациентам, достигшим возраста 2 лет, для детей раннего возраста краниоспинальное облучение заменяется на 6 интратекальных введений метотрексата в инициальной терапии;
- через 2 недели после окончания курса интенсивной полихимиотерапии больной переводится на поддерживающую терапию двумя препаратами 6-меркаптопурином ежедневно перорально и метотрексатом один раз в неделю перорально. Общий курс поддерживающей терапии составляет 1,5 года с момента окончания интенсивной терапии



Пациенты с Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом,  
группа высокого риска, лечатся по программе  
AIEOP-BFM ALL 2009.

Протокол состоит из:

- протокола IA+ЦФМ (36 дней);
- протокола IB (64 дня);
- 3 блока высокого риска по 11 дней, ротирующихся последовательно друг за другом с 2-х недельными перерывами (HRI, HRII, HRIII);
- 3 протоколов III (29 дней), между которыми пациент получает 4-х недельные курсы поддерживающей терапии. Каждый последующий Протокол III начинается после недельного перерыва после окончания предыдущего курса поддерживающей терапии. Каждый курс поддерживающей терапии начинается через 1 неделю после окончания предыдущего Протокола III;
- после окончания первого Протокола III проводится лучевая терапия – краниоспинальное облучение в общей суммарной дозе 12 грей для профилактики нейролейкоза. Лучевая терапия проводится пациентам, достигшим возраста 2 лет, для детей раннего возраста краниоспинальное облучение заменяется на 6 интратекальных введений метотрексата в инициальной терапии;
- поддерживающая терапия проводится двумя препаратами 6-меркаптопурином ежедневно перорально и метотрексатом один раз в неделю перорально. Общий курс поддерживающей терапии составляет 1,5 года с момента окончания интенсивной терапии.

Пациенты с пре-B острым лимфобластным лейкозом, или пациенты с  
неуточненным иммунофенотипом, группа стандартного риска,  
лечатся по программе AIEOP-BFM ALL 2009.

Протокол состоит из:

- протокола IA (или рандомизация протокол IA') (36 дней). Протокол IA включает 4 введения даунорубомицина, протокол IA' включает 2 введения даунорубомицина. Пациенты с изначально хорошим ответом на терапию, у которых на 15 день протокола в костном мозге <0,1% бластов, получают терапию по протоколу IA';
- протокола IB (64 дня);
- M протокола (57 дней). M протокол состоит из 4-х введений высокодозного метотрексата;
- протокола II (50 дней). Протокол II состоит из двух фаз (1-ая фаза, 2-ая фаза);
- через 2 недели после окончания курса интенсивной полихимиотерапии больной переводится на поддерживающую терапию двумя препаратами Меркаптопурин ежедневно перорально и Метотрексат один раз в неделю перорально. Общий курс поддерживающей терапии составляет 1,5 года с момента окончания интенсивной терапии.

Пациенты с пре-B Острым лимфобластным лейкозом, или пациенты с

неуточненным иммунофенотипом, группа среднего риска ,  
лечатся по программе AIEOP-BFM ALL 2009.

Протокол состоит из:

- протокола IA (или рандомизация протокол IA') (36 дней);
- протокола IB (64 дня);
- М протокола (57 дней). М протокол состоит из 4-х введений высокодозного Метотрексата;
- протокола II (50 дней) (или рандомизация протокол II+ аспарагиназа). Протокол II состоит из двух фаз (1-ая фаза, 2-ая фаза), включает 1 введение ПЭГ-аспарагиназы. Протокол II+L-аспарагиназа предполагает 10 введений ПЭГ-аспарагиназы каждые 2 недели с 8го дня протокола II. Введения ПЭГ-аспарагиназы распространяются на поддерживающую химиотерапию. Исключаются из данной рандомизации пациенты с клиникой тромбоза глубоких вен, аллергической реакцией на ПЭГ-аспарагиназу, клинически доказанным панкреатитом, инсулин-зависимой гипергликемией;
- через 2 недели после окончания курса интенсивной полихимиотерапии больной переводится на поддерживающую терапию двумя препаратами 6-Меркаптопурином ежедневно перорально и Метотрексатом один раз в неделю перорально. Общий курс поддерживающей терапии составляет 1,5 года с момента окончания интенсивной терапии.

Пациенты с пре-В Острым лимфобластным лейкозом, или с неуточненным иммунофенотипом, относящиеся к группе высокого риска,  
лечатся по программе AIEOP-BFM ALL 2009.

Протокол состоит из:

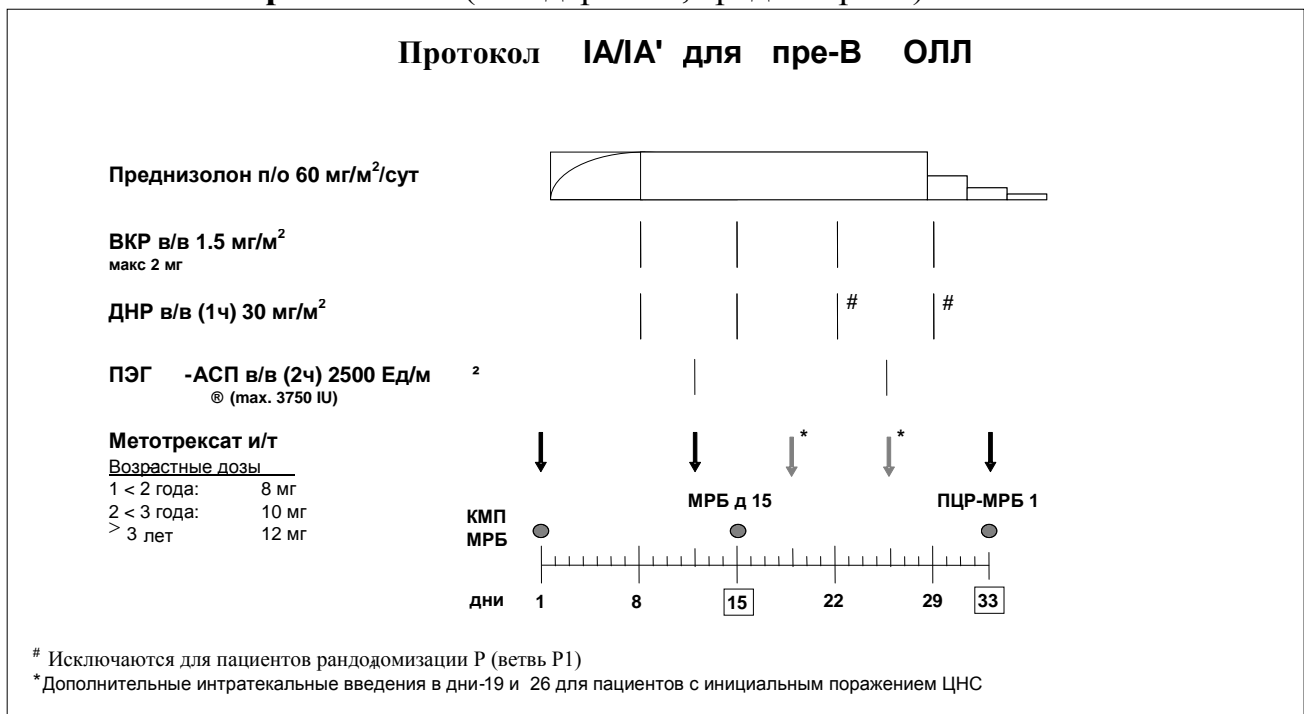
- протокола IA (33+7 дней);
- протокола IB+АСП (64 дня). Отличительной особенностью является 4 введения ПЭГ-аспарагиназы каждую неделю в первый день блока цитозин арабинозида.
- 3 блоков высокого риска по 11 дней, ротирующихся последовательно друг за другом с 2-х недельными перерывами (HRI, HRII, HRIII);
- 3 протоколов III (29 дней), между которыми пациент получает 4-х недельные курсы поддерживающей терапии. Каждый последующий протокол III начинается после недельного перерыва после окончания предыдущего курса поддерживающей терапии. Также каждый курс поддерживающей терапии начинается через 1 неделю после окончания предыдущего протокола III;
- после окончания первого протокола III проводится лучевая терапия – краниоспинальное облучение в общей суммарной дозе 12 грей для профилактики нейролейкоза. Лучевая терапия проводится пациентам, достигшим возраста 2 лет, для детей раннего возраста краниоспинальное облучение заменяется на 6 интратекальных введений метотрексата в инициальной терапии;
- поддерживающая терапия проводится двумя препаратами Меркаптопурин ежедневно перорально и Метотрексатм один раз в неделю перорально. Общий курс поддерживающей терапии составляет 1,5 года с момента окончания

Пациентам из группы высокого риска (Т-ОЛЛ, пре-В-ОЛЛ или с неуточненным вариантом ОЛЛ) с плохим ответом на HR-блоки (имеющие при ПЦР-МРБ чувствительность выше  $10^{-3}$  в регенерированном костном мозге после HRIII блока), показана аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, или проводится протокол дауноксом+флударабин, затем аллогенная ТГСК.

При обнаружении транслокации (9; 22) или химерного гена bcr/abl решают вопрос о переводе больного на лечение по протоколу с Гливеком.

Рецидивные больные лечатся по отдельному протоколу для рецидивов.

### Схемы протоколов Протокол IA (стандартный, средний риск) включает:



**Схема 26.** План терапии по протоколу IA.

#### Циторедуктивная профаза

Предосторожности и регулирование терапии:

- В случае гиперлейкоцитоза (лейкоциты  $\geq 100\ 000$ /мкл и/или гиперпластический синдром: выраженное увеличение печени и/или селезенки и/или опухоль средостения) стартовая доза преднизолона должна быть ниже, чем полная доза (например, 1/3 полной дозы). Если функция почек и показатели лабораторных данных позволяют продолжить терапию, то доза препарата должна быть увеличена как можно быстрее. Полная доза препарата назначается на 3-й день протокола с регулярным увеличением дозы преднизолона.

- В случае распада множественных опухолевых клеток во время циторедукции (Синдром острого лизиса опухоли) введение первой дозы Винкристина и Даунорубомицина должно рассматриваться врачом по состоянию пациента.

Предосторожности и регулирование терапии:

Эта фаза лечения несет особенно высокий риск осложнений лечения, прежде всего риск тяжелых инфекций. Поэтому четкий контроль пациентов, раннее обнаружение и лечение инфекционных заболеваний играет очень важную роль. Тяжелая нейтропения в отсутствие инфекции не является причиной задержки лечения или сокращения дозы этой фазы лечения.

Схема терапии:

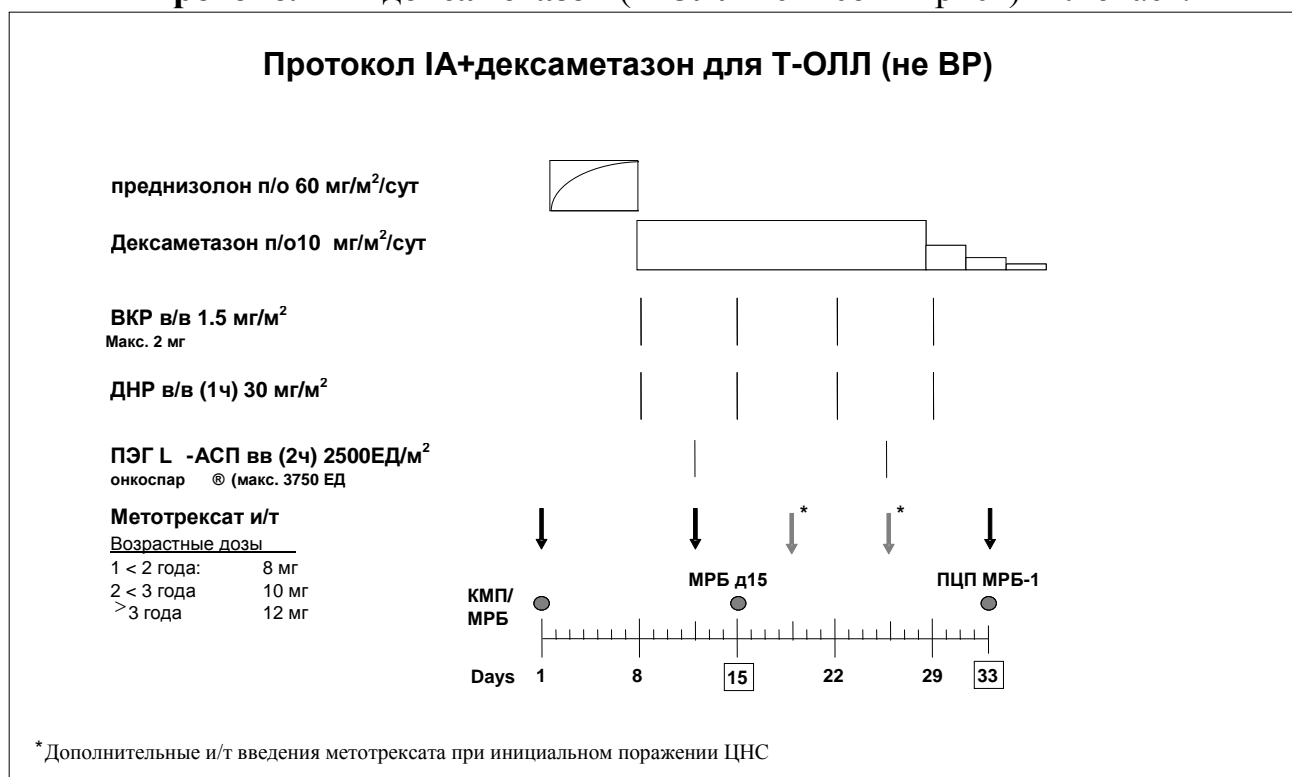
- преднизолон  $60 \text{ мг/м}^2$  внутрь в течение 1-28 день; 29-36 день отмена преднизолона;
- винкристин  $1,5 \text{ мг/м}^2$  (максимально 2 мг) в/в стр медленно №4 (на 8, 15, 22, 29 дни);
- даунорубицин  $30 \text{ мг/м}^2$  в/в инфузия за 1 час №4 (на 8, 15, 22, 29 дни); при стандартном риске №2 (на 8, 15 дни);
- ПЭГ-аспарагиназа  $2500 \text{ Ед/м}^2$  в/в инфузия за 2 часа №2 (на 12, 26 дни);
- метотрексат эндолюмбально на 12 и 33-й день терапии. При наличии поражения центральной нервной системы (нейролейкоз) вводится дополнительная доза метотрексата на 19 и 26-ой день протокола.

Возрастные дозировки: 1 < 2 года: 8 мг  
 2 < 3 года: 10 мг  
 ≥ 3 года: 12 мг

Пониженное положение головы в течение 2 часов после спинномозговой пункции

- Пунктат костного мозга на 0, 15, 33 дни.

**Протокол IA+дексаметазон (Т-ОЛЛ невысокий риск) включает:**



**Схема 27. План терапии по протоколу IA+дексаметазон**

- преднизолон  $60 \text{ мг/м}^2$  внутрь в течение 7 дней; В случае гиперлейкоцитоза (лейкоциты  $\geq 100\,000/\text{мкл}$  и/или гиперпластический синдром: выраженное

увеличение печени и/или селезенки и/или опухоль средостения) стартовая доза преднизолона должна быть ниже, чем полная доза (например, 1/3 полной дозы). Если функция почек и показатели лабораторных данных позволяют продолжить терапию, то доза препарата должна быть увеличена как можно быстрее. Полная доза препарата назначается на 3-й день протокола с регулярным увеличением дозы преднизолона.

- дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup> внутрь с 8-28 дни; 29-36 день отмена дексаметазона;
- винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимально 2 мг) в/в стр медленно №4 (на 8, 15, 22, 29 дни);
- даунорубицин 30 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия за 1 час №4 (на 8, 15, 22, 29 дни);
- аспарагиназа 5000 Ед/м<sup>2</sup> в/в инфузия за 1 час №8 (на 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 дни); если больной изначально относится в группу высокого риска отмена преднизолона проводится на неделю раньше и последние два введения аспарагиназы не проводятся;
- метотрексат эндолумбально на 12 и 33-й день терапии. При наличии поражения центральной нервной системы (нейролейкоз) вводится дополнительная доза метотрексата на 19 и 26-ой день протокола.

Возрастные дозировки: 1 < 2 года: 8 мг  
 2 < 3 года: 10 мг  
 ≥ 3 года: 12 мг

- Пунктат костного мозга на 0, 15, 33.

### Протокол IA+ЦФМ (Т-ОЛЛ высокий риск) включает:

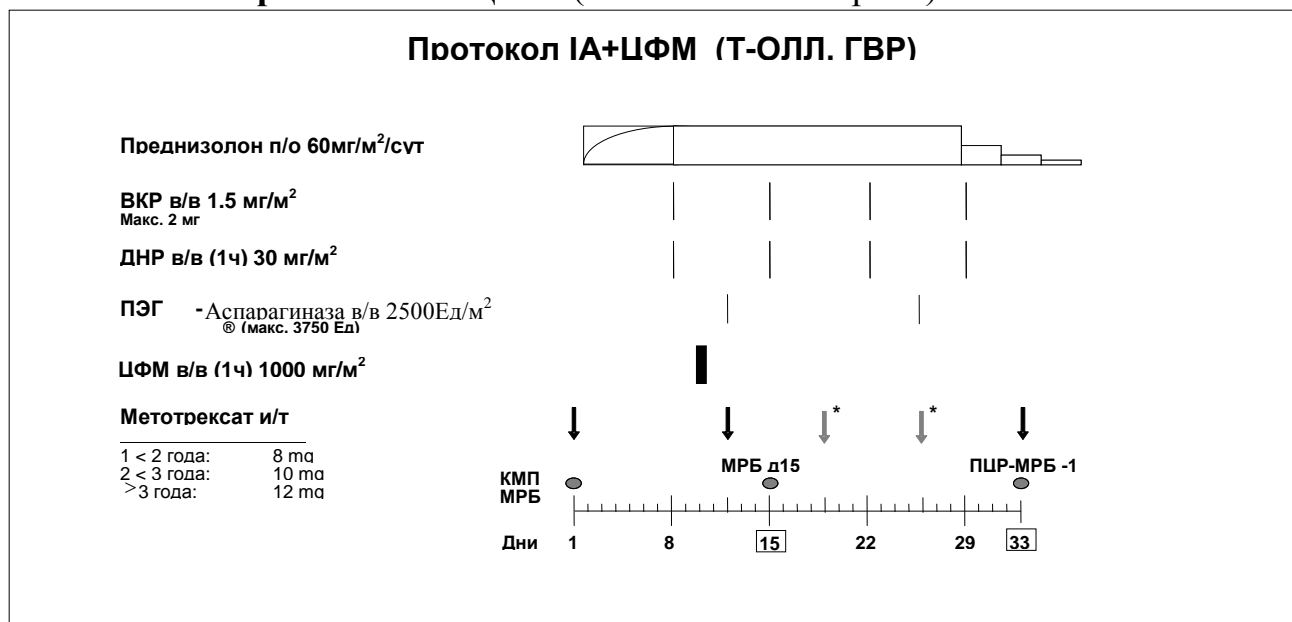


Схема 28. План терапии по протоколу IA+циклофосфамид

- преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь в течение 1-28 день; 29-36 день отмена преднизолона;
- винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимально 2 мг) в/в стр медленно №4 (на 8, 15, 22, 29 дни);

- даунорубицин 30 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия за 1 час №4 (на 8, 15, 22, 29 дни); при стандартном риске №2 (на 8, 15 дни);
  - ПЭГ- аспарагиназа 2500 Ед/м<sup>2</sup> в/в инфузия за 2 часа №2 (на 12, 26 дни);
  - циклофосфамид 1000мг/м<sup>2</sup> внутривенно (1 часовая инфузия) вводится на 10-ый день протокола. Только для пациентов Т-ALL/PPR;
  - МЕСНА (400мг/м<sup>2</sup>) перед циклофосфамидом и в 4 и 8 часов после начала инфузии циклофосфамида. Параллельно проводится профилактика гидратации и цистита.
  - метотрексат эндолюмбально на 12 и 33-й день терапии. При наличии поражения центральной нервной системы (нейролейкоз) вводится дополнительная доза метотрексата на 19 и 26-ой день протокола.
- Возрастные дозировки: 1 < 2 года: 8 мг  
 2 < 3 года: 10 мг  
 ≥ 3 года: 12 мг
- Пунктат костного мозга на 0, 15, 33.

### Протокол ИВ/ИВ+АСП

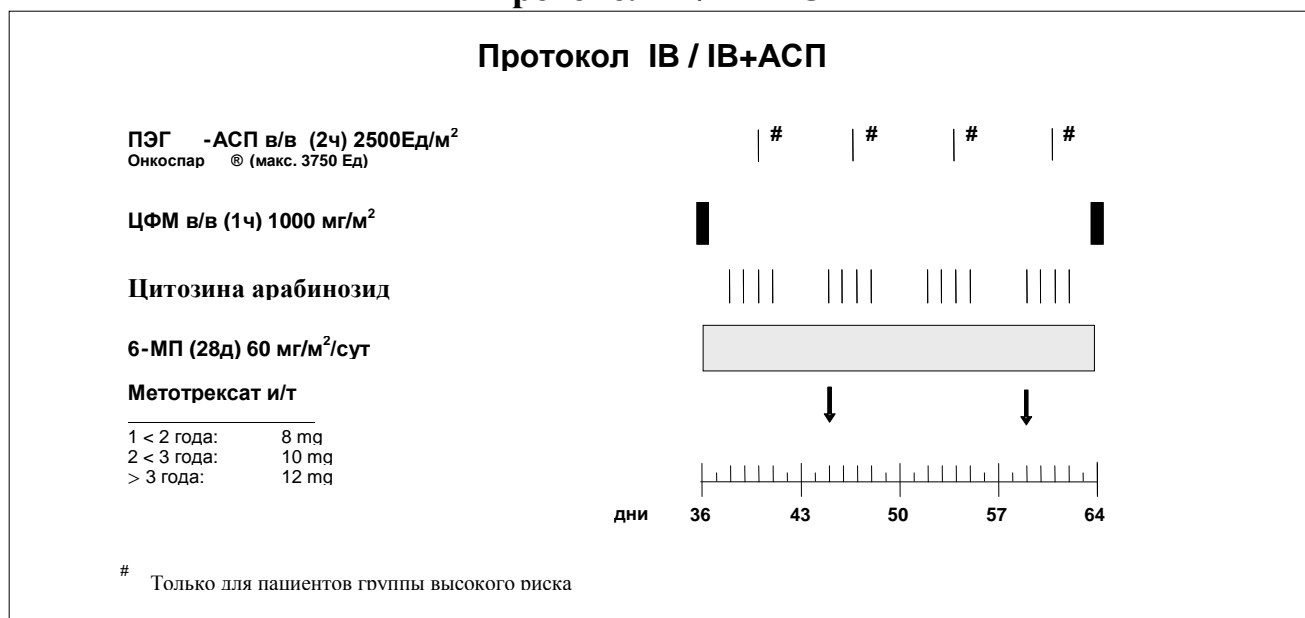


Схема 29. План терапии по протоколу ИВ/ ИВ +аспарагиназа

Требования к проведению Протокола ИВ:

- хорошее общее самочувствие;
- нет очагов инфекции;
- креатинин в пределах нормы;
- восстановление показателей крови:
  - лейкоциты ≥ 2 000/мкл;
  - гранулоциты ≥ 500/мкл;
  - тромбоциты ≥ 50 000/мкл.

Модуляция терапии во время Протокола ИВ:

Блоки с цитозина арабинозидом, фоном меркаптопурин. При наличии тяжелых осложнений на фоне терапии химиотерапию можно отложить, в таких случаях отменяется цитозина арабинозид вместе с меркаптопурином.

Требования к проведению блока с цитозина арабинозидом:

- лейкоциты  $\geq 500$ /мкл;
- тромбоциты  $\geq 30\ 000$ /мкл.

Требования к введению второй дозы циклофосфамида на 64-ый день протокола:

- лейкоциты  $\geq 1\ 000$ /мкл;
- гранулоциты  $\geq 300$ /мкл;
- тромбоциты  $\geq 30\ 000$ /мкл;
- креатинин в пределах нормальных цифр.

Схема лечения:

- циклофосфамид  $1000\text{ мг/м}^2$  в/в инфузия за 1 час №2 (на 36; 63 дни);
- цитозин арабинозид  $75\text{ мг/м}^2$  в/в стр медленно №4 блока по 4 дня – всего 16 введений (на 38-41, 45-48, 52-55, 59-62 дни);
- меркаптопурин  $60\text{ мг/м}^2$  перорально ежедневно 28дней (с 36-64 дни), таблетки должны быть распределены равномерно на 28 дней так, чтобы совокупная доза  $1\ 680\text{ мг/м}^2$  была достигнута в течение этих 28 дней. Таблетку принимают 1 раз в день, вечером, за 30 мин до еды, на голодный желудок или через 60мин после ужина;
- интратекальные введения метотрексата в возрастной дозировке №2 (45, 59 дни). Пониженное положение головы в течение двух часов после эндолюмбальной инъекции.

**IB-ASP +Протокол** проводится всем пациентам с группой высокого риска.

Требования к проведению ПЭГ-ASP+:

- нет никаких очагов инфекции;
- допускается увеличение АЛТ/АСТ не больше, чем в 10 раз от нормы;
- нормальные показатели билирубина с прямым билирубином;
- ферменты поджелудочной железы в пределах нормы.

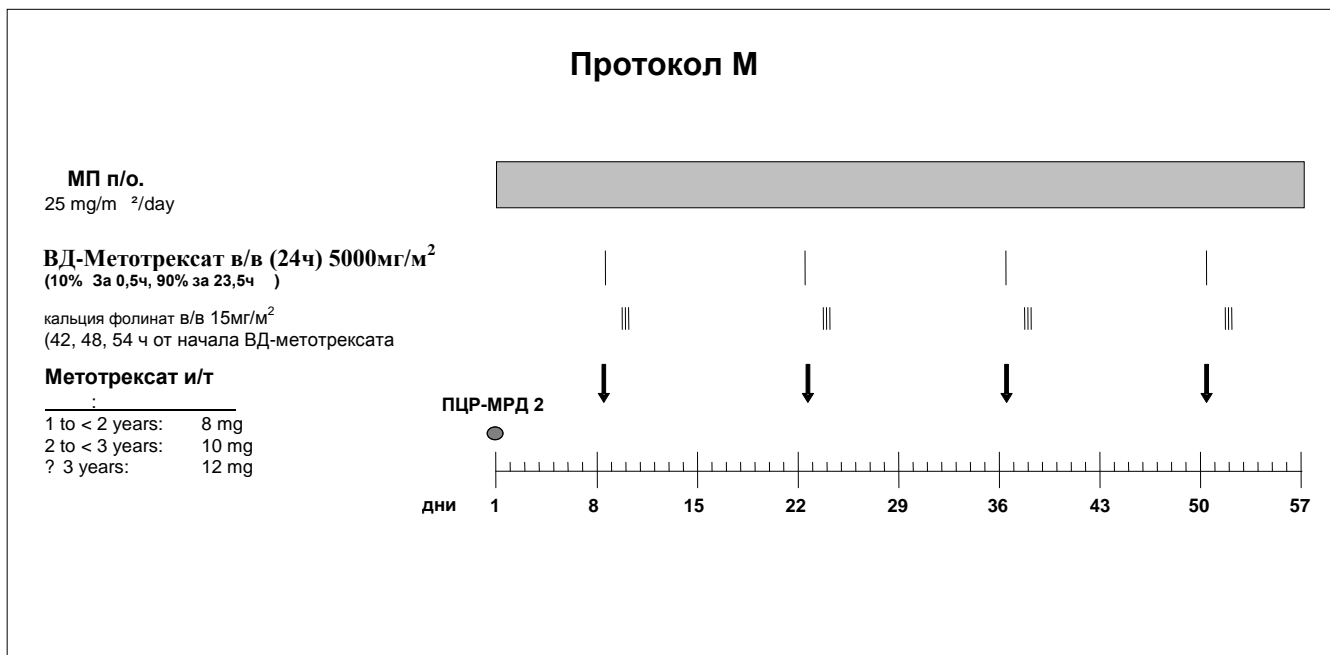
Требования к проведению IB- ASP + (кроме ПЭГ-ASP):

- хорошее общее состояние;
- очагов инфекции нет;
- креатинин в пределах нормы;
- допускается увеличение АЛТ/АСТ не больше, чем в 10 раз от нормы;
- нормальные показатели билирубина с прямым билирубином;
- восстановление анализа крови:
  - лейкоциты  $\geq 2\ 000$ /мкл;
  - гранулоциты  $\geq 500$ /мкл;
  - тромбоциты  $\geq 50\ 000$ /мкл.

Схема лечения:

ПЭГ-аспарагиназа  $2500\text{Ед/м}^2$  в/в. (2 часовая инфузия) 40 , 47, 54, и 61 дни протокола (4 дозы) (максимальная разовая доза – 3 750 IU).

**Протокол М** (стандартный, средний риск) включает:



### Схема 30. План терапии по протоколу М.

Протокол М начинается через 2 недели после протокола IV.

Условия для начала протокола М:

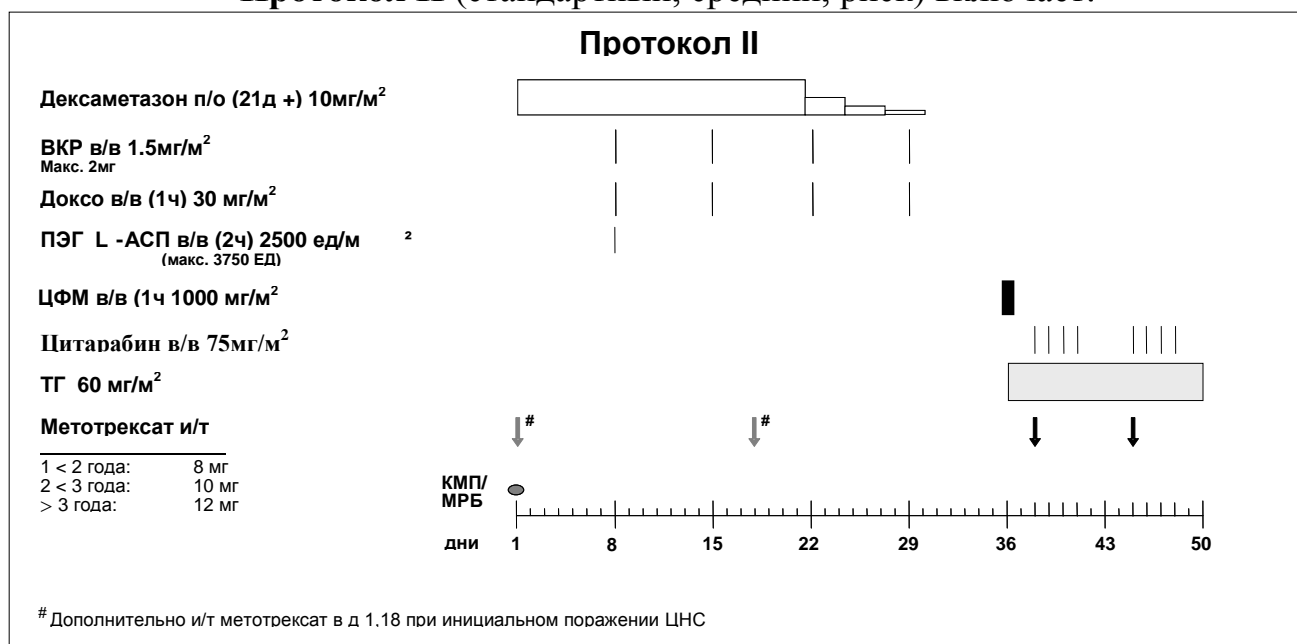
- удовлетворительное общее самочувствие;
- отсутствие инфекций;
- клиренс по эндогенному креатинину в пределах нормы;
- нет почечной обструкции;
- регенерация показателей крови:
  - лейкоциты  $\geq 1\ 500/\mu\text{l}$ ;
  - гранулоциты  $\geq 500/\mu\text{l}$ ;
  - тромбоциты  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ ;
- увеличение трансаминаз не более чем в 10 раз от нормы;
- билирубин увеличен не более чем в 3 раза от нормальных величин

схема терапии.

- меркаптопурин 25 мг/м<sup>2</sup> внутрь в течение 56 дней;
- метотрексат 5000 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия за 24 часов №4 (8, 22, 36, 50 дни), 10% дозы за 0,5ч, 90% за 23,5ч. Параллельно проводится гипергидратация и защелачивание мочи;
- кальция фолинат 15-7,5 мг/м<sup>2</sup> в/в стр №12 (№3 на 9, 23, 37, 51 дни) под контролем уровня метотрексата в крови;
- интратекально метотрексат в возрастной дозировке №4 (на 8, 22, 36, 50 дни);
- пунктат костного мозга перед началом протокола.



## Протокол II (стандартный, средний, риск) включает:



### Схема 31. План терапии по протоколу II

- дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup> перорально в течение 1-21 дни; 22-29 дни отмена дексаметазона;
- винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимально 2 мг) в/в стр медленно №4 (8, 15, 22, 29 дни);
- доксорубомицин 30 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия за 1 час №4 (8, 15, 22, 29 дни);
- ПЭГ-аспарагиназа 2500 Ед/м<sup>2</sup> в/в инфузия за 1 час №4 (8 день);
- циклофосфамид 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия за 1 час №1 (36 день);
- месна 400мг/м<sup>2</sup> в 0, 4,8 часов от начала инфузии циклофосфамида;
- цитозин арабинозид 75мг/м<sup>2</sup> в/в стр медленно №2 блока по 4 дня – всего 8 введений (38-41, 45-48 дни);
- тиогуанин (меркаптопурин) 60 мг/м<sup>2</sup> перорально в течение 14 дней (36-49 дни);
- интратекально метотрексат в возрастной дозировке №2 (38, 45 дни), дополнительные введения при нейролейкозе на 1, 18 дни;
- пунктат костного мозга перед началом протокола.

### Протокол II начинается через 2 недели от окончания протокола М.

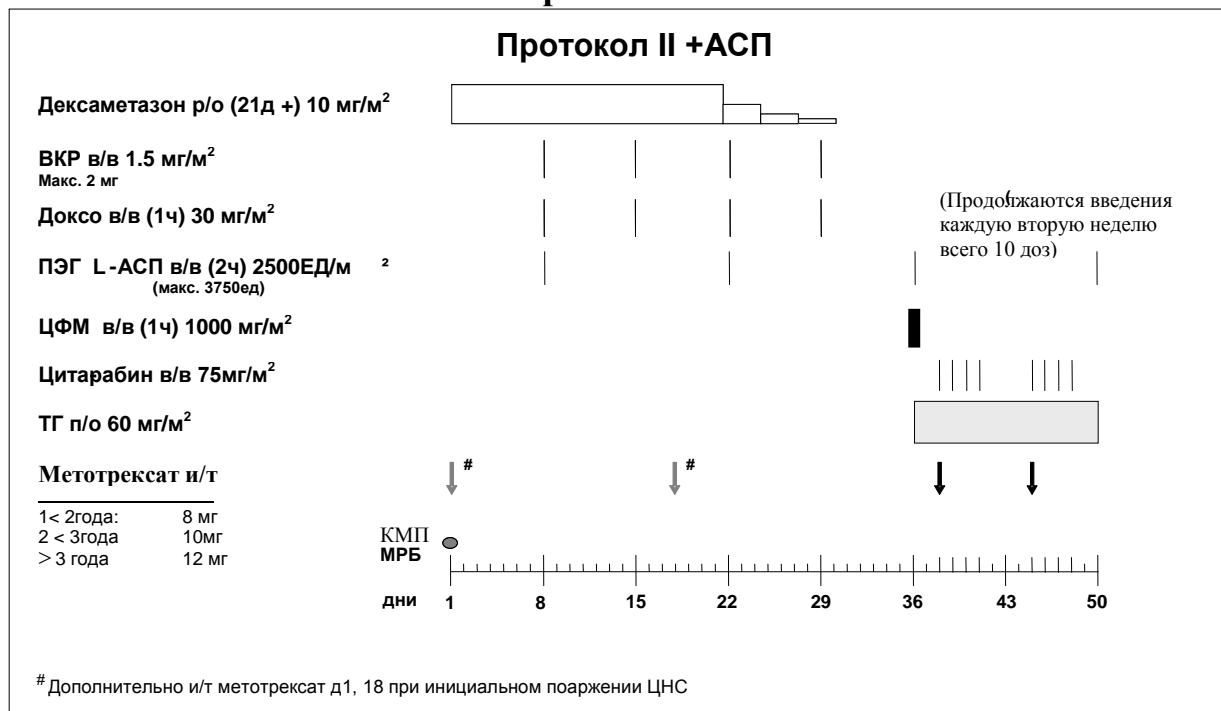
#### Условия для начала протокола II:

- удовлетворительное общее самочувствие;
- отсутствие инфекций;
- клиренс по эндогенному креатинину в пределах нормы;
- нет почечной обструкции;
- регенерация показателей крови:
  - лейкоциты  $\geq 1\,500/\mu\text{l}$ ;
  - гранулоциты  $\geq 500/\mu\text{l}$ ;
  - тромбоциты  $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ .

Модуляции терапии во время протокола.

Начатый блок цитозина арабинозид желателно не прерывать. Если откладывается начало очередного блока цитозина арабинозид отменяют вместе с тиогуанином. Суммарная доза тиогуанина должна составлять 840мг/м<sup>2</sup>.

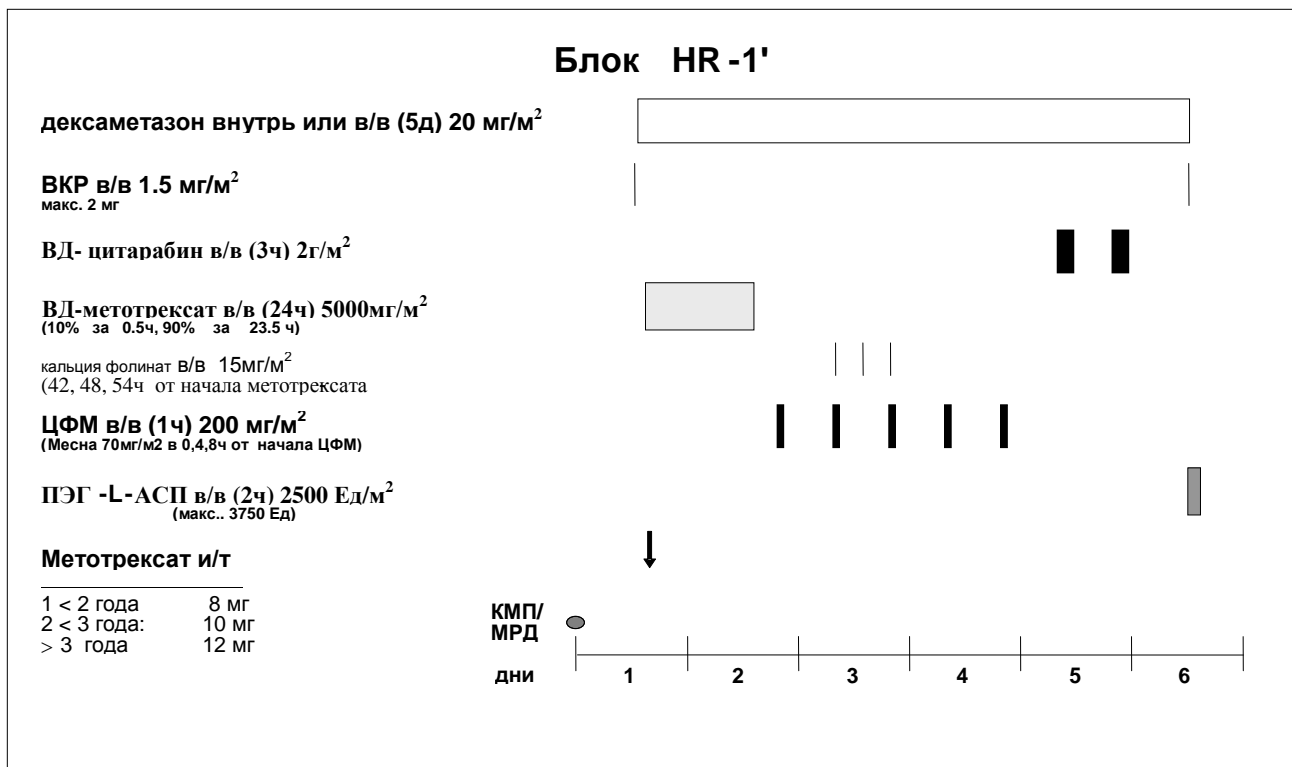
### Протокол II+АСП



### Схема 31. План терапии по протоколу II+Аспарагиназа

Условия для начала протокола II +АСП такие же, как для протокола II. ПЭГ-аспарагиназа вводится с двух недельными перерывами параллельно ПВ фазе протокола и продолжается на фоне поддерживающей химиотерапии в дозе 2500ЕД/м<sup>2</sup> в виде 2часовых инфузий (всего 10 введений). Дозы и начало введений не должны изменяться в случае неосложненной миелосупрессии и коагулопатии, даже если другая терапия будет откладываться.

### Блок HR-I



### Схема 32. План терапии блок HR-I

- дексаметазон 20 мг/м<sup>2</sup> перорально ежедневно 5 дней;
- винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в стр медленно №2 (максимальная доза 2 мг) на 1 и 6 дни;
- цитозин арабинозид 2 г/м<sup>2</sup> № 2 в/в инфузия за 3 часа, каждые 12 часов на 5 день;
- метотрексат 5 г/м<sup>2</sup> в/в инфузия в течение 24 часов в 1 день блока; 10% дозы вводится за первые 0,5ч, остальные 90% дозы (4500мг/м<sup>2</sup>) вводится за 23,5ч. Параллельно проводится гипергидратация и алкализация мочи;
- кальция фолинат 15-7,5 мг/м<sup>2</sup> в/в стр №3 на 42,48,52 часы от начала инфузии метотрексата под контролем уровня метотрексата в крови;
- циклофосфамид 200 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия за 1 час каждые 12 часов №5 на 2-5 дни;
- МЕСНА 70 мг/м<sup>2</sup> в/в стр 0,4,8 часов от начала каждого введения циклофосфамида (всего 15 введений);
- ПЭГ-аспарагиназа 2500Ед/м<sup>2</sup> в/в инфузия за 2 часа №1 на 6 день протокола;
- интратекальное введение метотрексата в первый день в возрастной дозировке:
  - пунктат костного мозга перед началом блока;
  - колониестимулирующая терапия 5мкг/кг с дня 11 от начала протокола в случае миелосупрессии.

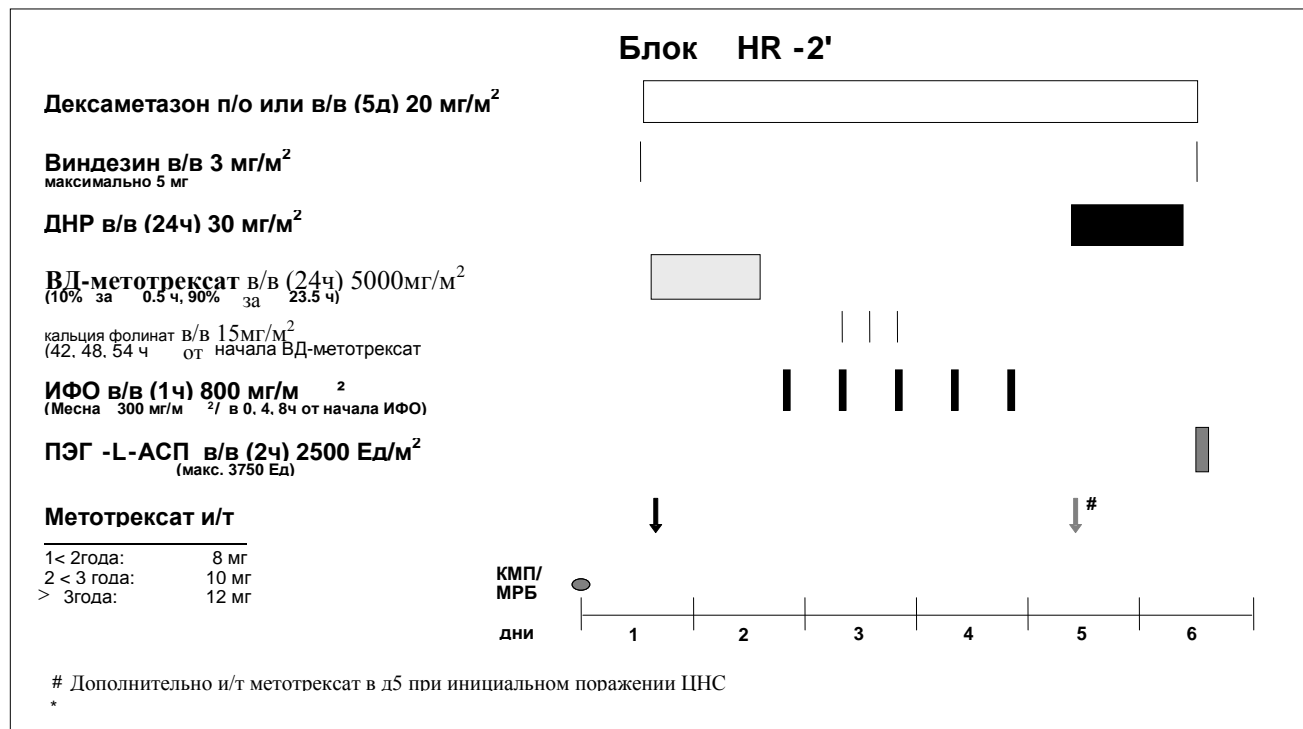
#### Условия для начала HR-I блока:

- удовлетворительное общее самочувствие;
- отсутствие инфекций;
- клиренс по эндогенному креатинину в пределах нормы;
- нет почечной обструкции;
- регенерация показателей крови:

лейкоциты  $\geq 1500/\mu\text{l}$ ;  
 гранулоциты  $\geq 500/\mu\text{l}$ ;  
 тромбоциты  $\geq 50000/\mu\text{l}$ ;

- увеличение трансаминаз не более чем в 10 раз от нормы;
- билирубин увеличен не более чем в 3 раза от нормальных величин.

### Блок HR-II



### Схема 33. План терапии блок HR-II

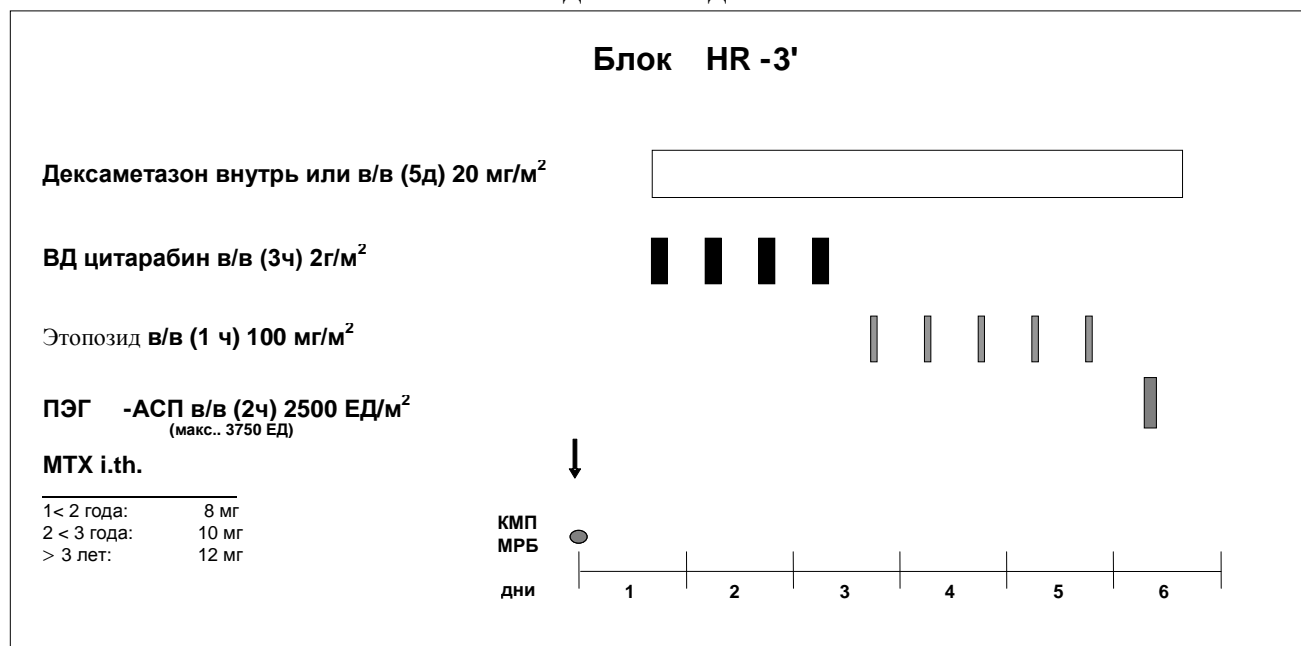
- дексаметазон 20 мг/м<sup>2</sup> перорально ежедневно 5 дней;
- виндезин 3 мг/м<sup>2</sup> в/в стр медленно (максимально 5 мг/м<sup>2</sup>) № 2 в 1 и 6 дни;
- даунорубицин 30 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия за 24 часа № 1 на 5 день;
- метотрексат 5 г/м<sup>2</sup> в/в инфузия в течение 24 часов в 1 день блока; 10% дозы вводится за первые 0,5ч, остальные 90% дозы (4500мг/м<sup>2</sup>) вводится за 23,5ч. Параллельно проводится гипергидратация и алкализация мочи;
- кальция фолинат 15-7,5 мг/м<sup>2</sup> в/в стр №3 на 42,48,52 часы от начала инфузии метотрексата под контролем уровня метотрексата в крови;
- ифосфамид 800 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия за 1 час № 5 каждые 12 часов (2-4 дни);
- МЕСНА 300 мг/м<sup>2</sup> в/в стр 0,4,8 часов после каждого введения ифосфамида (всего 15 введений);
- ПЭГ L-аспарагиназа 2500Ед/м<sup>2</sup> в/в инфузия за 2 часа на 6 день;
- интратекальное введение метотрексата в первый день (и дополнительно на 5 день при нейролейкозе) в возрастной дозировке;
- пунктат костного мозга перед началом блока – по показаниям;
- колониестимулирующая терапия 5мкг/кг с дня 11 от начала протокола в случае миелосупрессии.

Условия для начала HR2 блока:

- удовлетворительное общее самочувствие

- отсутствие инфекций
- клиренс по эндогенному креатинину в пределах нормы
- нет почечной обструкции
- регенерация показателей крови:
  - лейкоциты  $\geq 1\,500/\mu\text{l}$ ;
  - гранулоциты  $\geq 500/\mu\text{l}$ ;
  - тромбоциты  $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ ;
- увеличение трансаминаз не более чем в 10 раз от нормы;
- билирубин увеличен не более чем в 3 раза от нормальных величин.

**Блок HRIII** длится 6 дней и включает:



### Схема 34. План терапии блок HR-III

- дексаметазон  $20\text{ мг/м}^2$  перорально ежедневно 5 дней;
- цитозин арабинозид  $2\text{ г/м}^2$  в/в инфузия за 3 часа каждые 12 часов №4 (1-2 дни);
- этопозид  $100\text{ мг/м}^2$  в/в инфузия за 1 час каждые 12 часов №5 (3-5 дни);
- ПЭГ аспарагиназа  $2500\text{ ЕД/м}^2$  в/в инфузия за 2 часа на 6 день;
- интратекальное введение метотрексата в 1-ой день в возрастной дозировке;
- колониестимулирующая терапия  $5\text{ мкг/кг}$  с дня 11 от начала протокола в случае миелосупрессии.

Блок HR-3 должен начинаться как можно раньше после регенерации костного мозга. При условии колониестимулирующей терапии должен быть выдержан двухдневный перерыв после отмены колониестимуляции.

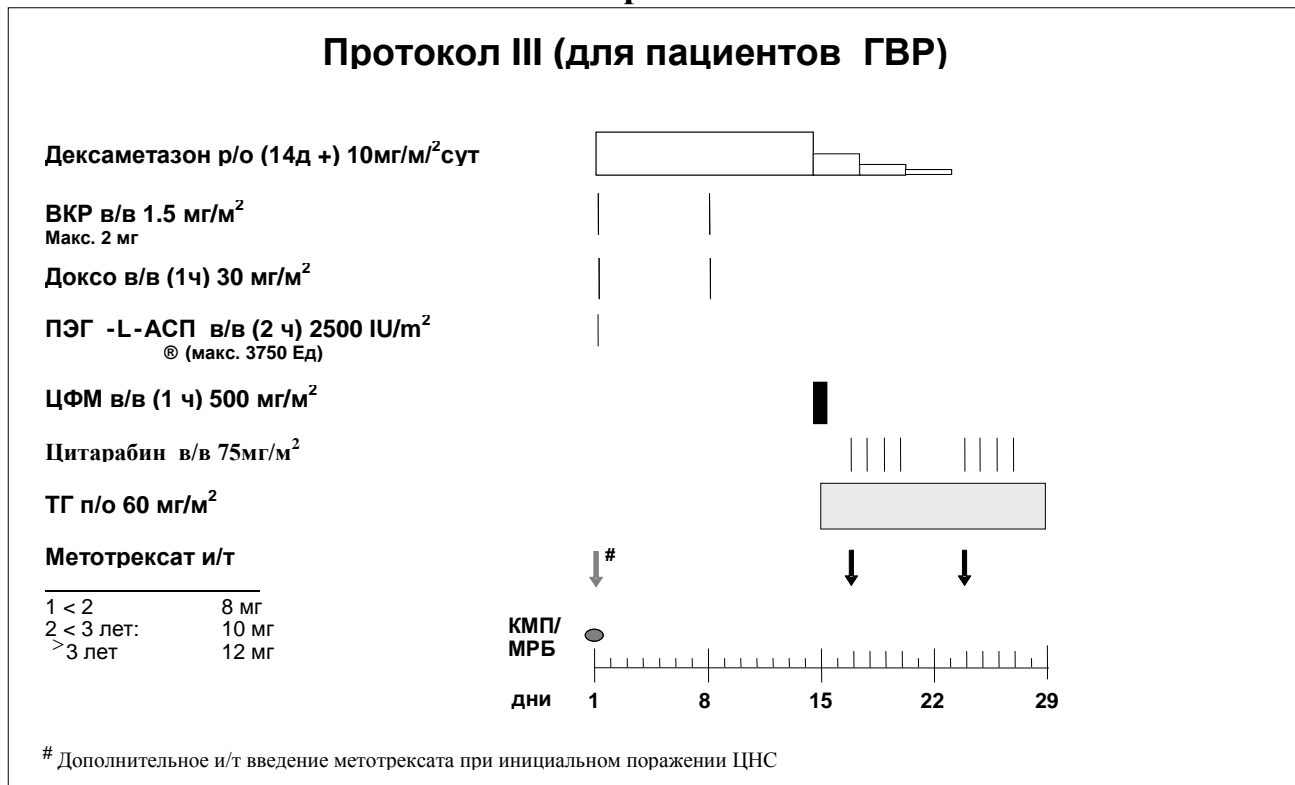
Условия для начала HR 3:

- удовлетворительное общее самочувствие;
- отсутствие инфекций;
- клиренс по эндогенному креатинину в пределах нормы;
- нет почечной обструкции;
- регенерация показателей крови:

лейкоциты  $\geq 1\,500/\mu\text{l}$ ;  
 гранулоциты  $\geq 500/\mu\text{l}$ ;  
 тромбоциты  $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ ;

- увеличение трансаминаз не более чем в 10 раз от нормы;
- билирубин увеличен не более чем в 3 раза от нормальных величин.

### Протокол III



### Схема 35. План терапии по протоколу III

Протокол III проводится только для пациентов группы высокого риска. Проводится трижды с четырехнедельными курсами поддерживающей терапии между протоколами. Между каждым протоколом III и курсом поддерживающей терапии должен быть 1 недельный перерыв. Первый курс протокола III начинается через 2 недели после HR 3 блока.

Условия для начала протокола III:

- удовлетворительное общее самочувствие;
- отсутствие инфекций;
- клиренс по эндогенному креатинину в пределах нормы;
- нет почечной обструкции;
- регенерация показателей крови:
  - лейкоциты  $\geq 1\,500/\mu\text{l}$
  - гранулоциты  $\geq 500/\mu\text{l}$
  - тромбоциты  $\geq 50\,000/\mu\text{l}$
- ЭхоКГ контроль перед первым введением доксорубицина второго курса протокола III.

Модификации терапии во время протокола III.

В случае тяжелой нейропатии возможно пропустить введение винкристина. При невосстановившемся гранулоцитопозе (лейкоцитов  $\leq 500$  /мкл, гранулоцитов  $\leq 200$  в мкл) можно отложить введения винкристина и доксорубицина.

Схема терапии:

- дексаметазон 10 мг/м<sup>2</sup> перорально в 3 приема в дни 1-14, с 15 дня в течение 9 дней снижение дозы преднизолона на 1/3 дозы каждые 3 дня;
- винкрестин 1,5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно в 1,8 дни протокола. Максимальная доза 2 мг/сут;
- доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup> инфузия в течение 1 часа в дни 1,8;
- ПЭГ-аспарагиназа 2500 Ед/м<sup>2</sup> инфузия в течение 2 часов в 1 день;
- Тиогуанин (меркаптопурин) 60 мг/м<sup>2</sup> перорально в течение 14 дней (15-29 дни);
- интратекально метотрексат в возрастной дозировке №2 (38, 45 дни), дополнительное введение при нейролейкозе на 1 день;
- пункция костного мозга перед началом протокола.

**Таблица 9. Дозы интратекальной химиотерапии в зависимости от возраста**

Дозы интратекальной химиотерапии в зависимости от возраста			
Возраст (г.)	Метотрексат (мг)	Цитозин арабинозид (мг)	Преднизолон (мг)
< 1	6	16	4
1	8	20	6
2	10	26	8
>3	12	30	10

После каждой люмбальной пункции двукратно через 24 и 30 часов вводится кальция фолинат в дозе 5мг/м<sup>2</sup> внутрь (если есть таблетки) или в/в струйно.

**NB!** Интратекально должны вводиться препараты, которые не содержат консервант – бензиловый алкоголь. Используются уже готовые фармакологические формы метотрексата и цитозин-арабинозида, предназначенные специально для LP.

Основные принципы терапии:

- реализация терапии вовремя и как можно быстрее, что особенно относится к первым трём элементам терапии;
- чередование элементов терапии во времени определяется восстановлением костного мозга, общим состоянием пациента и токсичностью органов;
- минимальный интервал между началами каждых двух идущих друг за другом элементов терапии составляет 21 день;
- гематологические показатели: основная предпосылка – тенденция к повышению параметров крови, привлекаемых к ведению (отклонение от этого принципа допускается при первом блоке HRI и по завершении фазы 1 протокола I). В остальных случаях гранулоциты должны быть более 200/мм (решающим является лишь количество гранулоцитов, а не общее количество лейкоцитов), тромбоциты более 50000/мм;
- раз начатый элемент терапии не следует прерывать;

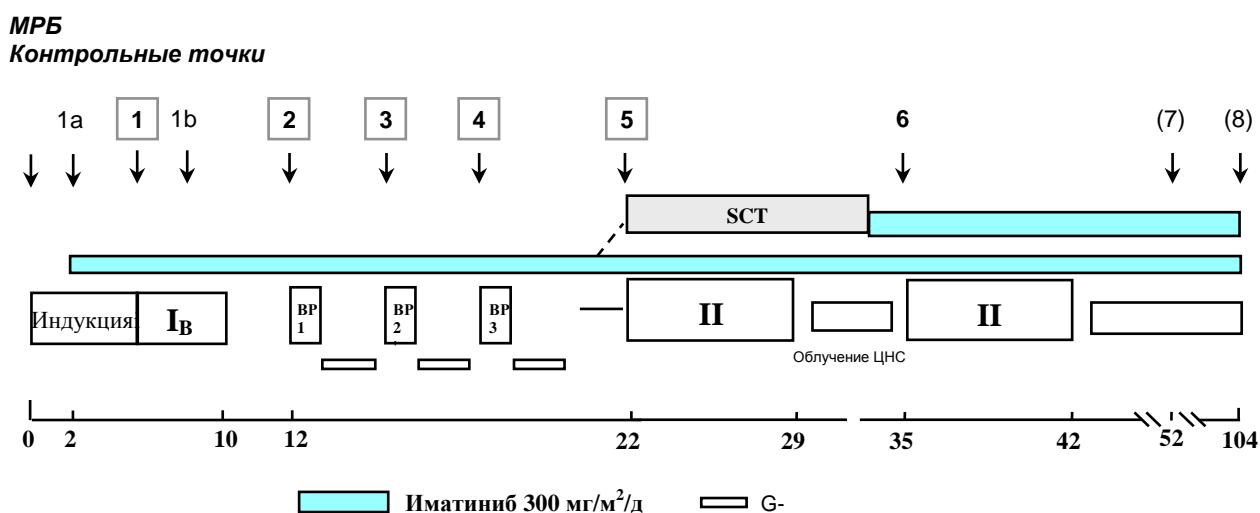
- редукция доз не предпринимаются. В крайнем случае предпочтительнее отсрочка во времени или полный отказ от лекарства;
- клиническое состояние пациента: не должно быть поражений слизистых, тяжёлых инфекций и существенных органных расстройств;
- функция печени перед началом каждого блока;
- креатини/клиренс креатинина в пределах возрастной нормы;
- фибриноген более 1 г/л;
- сократительная способность миокарда в пределах возрастной нормы.

Дозирование медикаментов как для внутривенного, так и для перорального применения осуществляется на площадь тела пациентов. У грудных детей доза препаратов составляет в первые 6 мес. Жизни 2/3 (две трети), а с 7-12 мес. Жизни 3/4 (три четверти) от дозы, вычисленной в соответствии с поверхностью тела. Каждый раз перед началом нового этапа терапии (фаза 1 протокола I, фаза 2 протокола I, протокол M, протокол II, каждый блок высокого риска, поддерживающая терапия каждые 3 месяца) вновь определяется площадь поверхности тела и соответственно пересчитываются дозы препаратов.

При интратекальном введении препаратов и облучении черепа дозирование осуществляется в соответствии с возрастом пациента, но не с площадью поверхности тела.

### Схемы терапии детей с ОЛЛ с выявленной Ph позитивной хромосомой [12].

Ph – это аномальная хромосома, редко встречающаяся у больных с острым лимфобластным лейкозом и образуемая вследствие переноса части 9 хромосомы на 22. Такое слияние влечет за собой превращение нормальной клетки в злокачественную. Дети с Ph-хромосомой получают терапию по группе высокого риска. Терапия осуществляется согласно схеме показанной в Схеме 36.



**Схема 36. Общий план терапии ОЛЛ+Ph.**

Согласно протокола терапии EsPhALL 2010 дети с позитивной Ph-хромосомой начинают индукционную терапию, аналогично детям без данной хромосомы (по



протоколу Ia). Начиная с 15 дня протокола назначается препарат Иматиниб в дозе 300мг/м<sup>2</sup> ежедневно орально до 33го дня протокола индукции.

### Протокол Ib

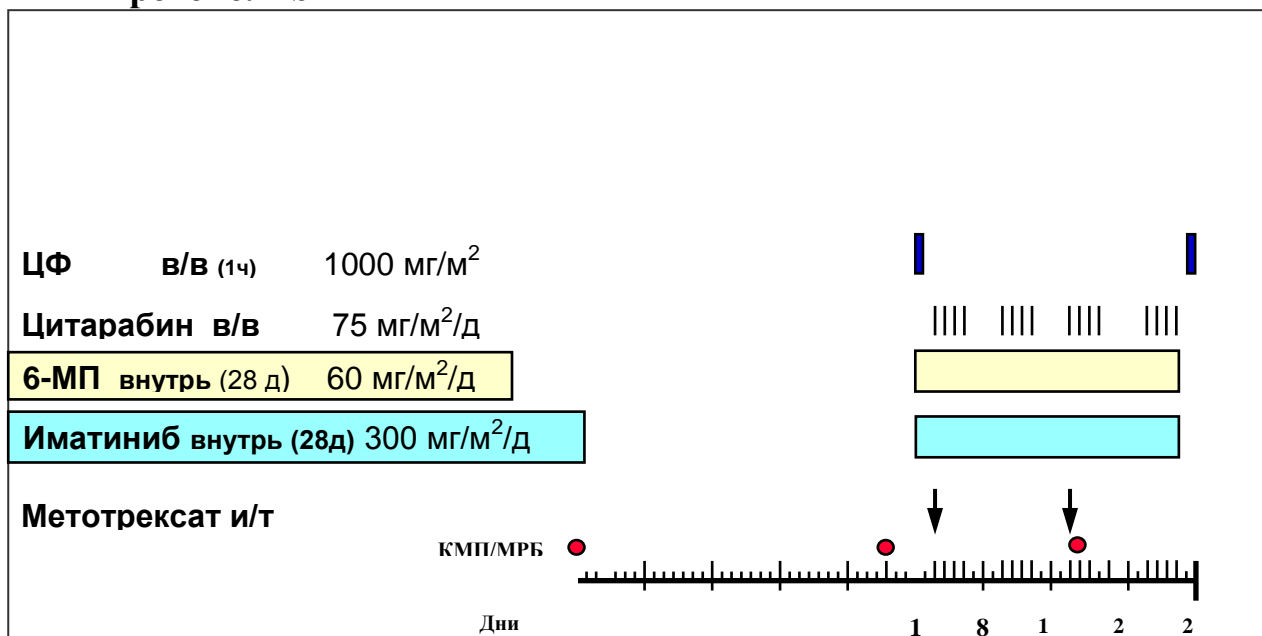


Схема 37. План терапии протокола Ib

Условия для начала терапии, режимы и дозы введения химиопрепаратов аналогичны протоколу Ib для детей с ОЛЛ без Ph-хромосомы. Дополнением является назначение препарата Иматиниб в дозе 300 мг/м<sup>2</sup>/день внутрь с 1-28 дни протокола (всего 28 дней).

### Блок ВР-1

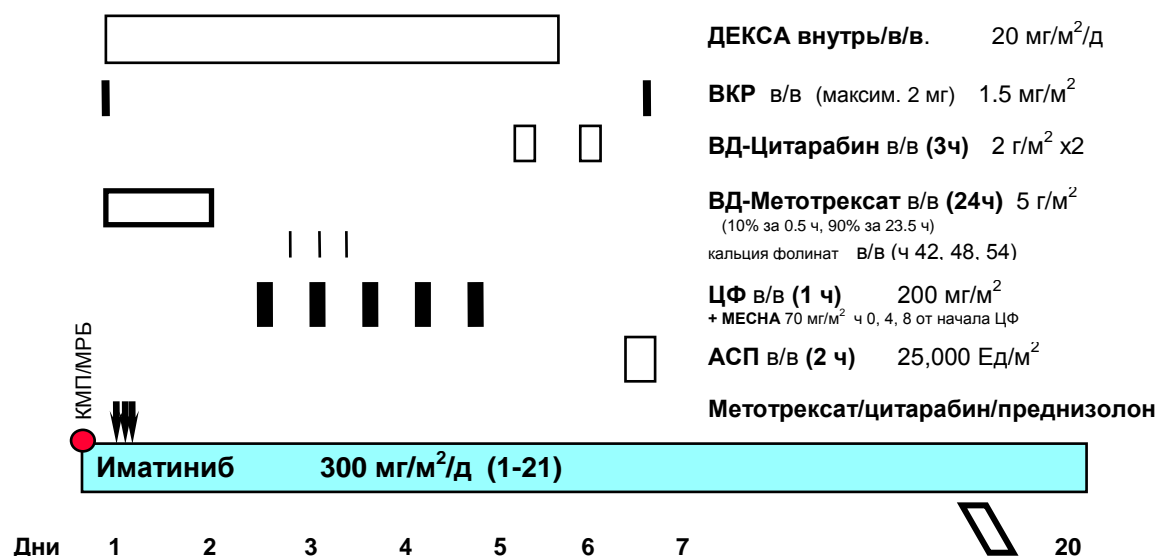
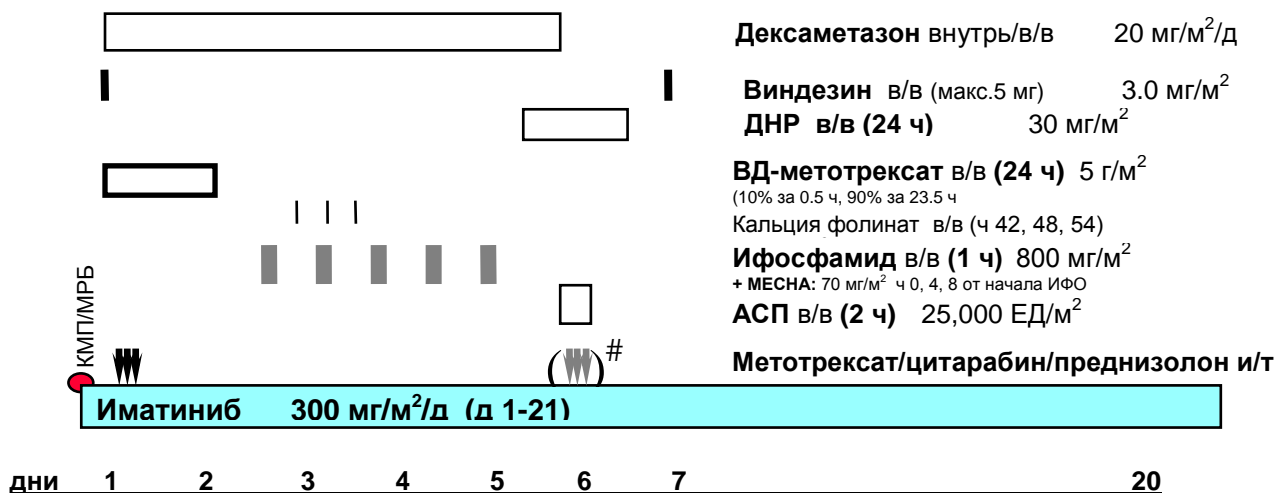


Схема 38. План терапии ВР-1

Условия для начала терапии, режимы и дозы введения химиопрепаратов соответствуют протоколам для детей с ОЛЛ без Ph-хромосомы. Дополнением является назначение препарата Иматиниб в дозе 300 мг/м<sup>2</sup>/день внутрь с 1-21 дни протокола (всего 21 дней).

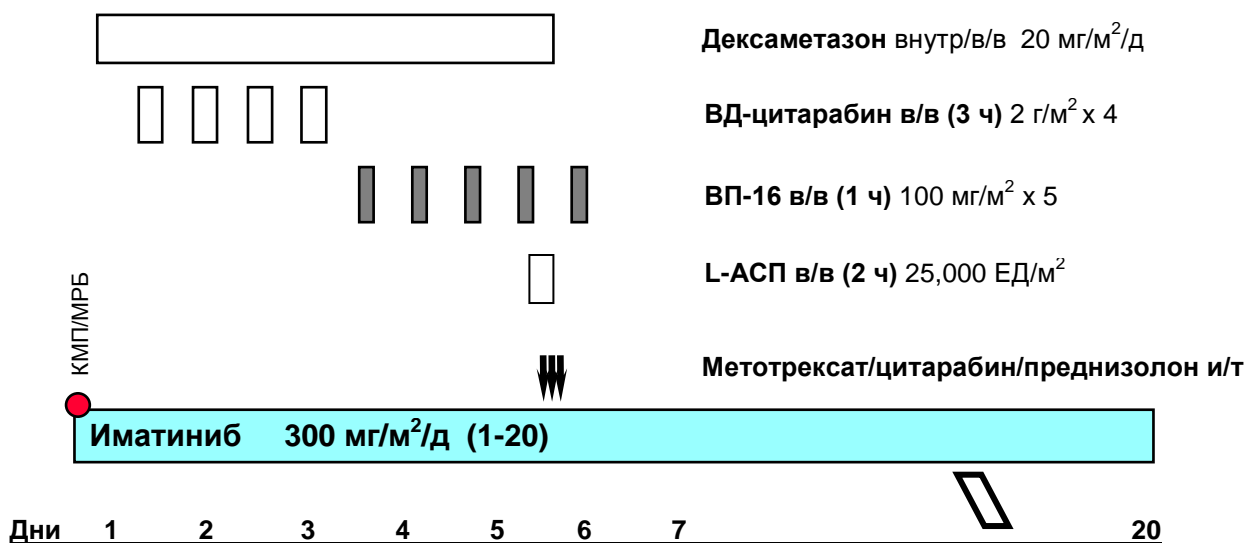
### Блок ВР-2



### схема 39. План лечения ВР-2

Условия для начала терапии, режимы и дозы введения химиопрепаратов соответствуют протоколам для детей с ОЛЛ без Ph-хромосомы. Дополнением является назначение препарата Иматиниб в дозе 300 мг/м<sup>2</sup>/день внутрь с 1-21 дни протокола (всего 21 дней).

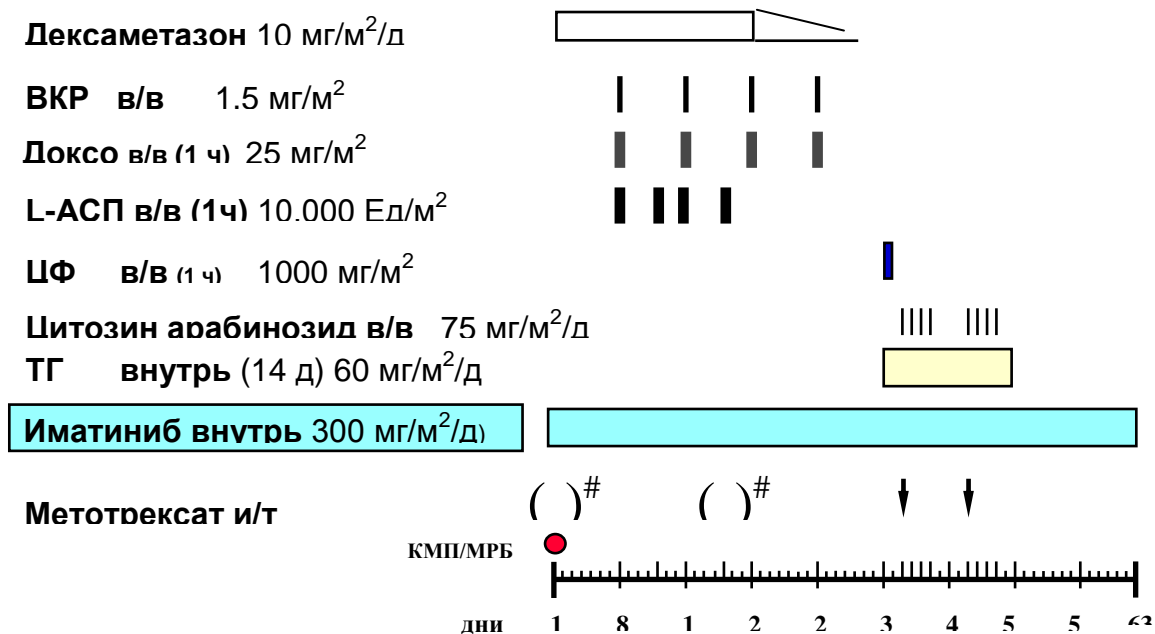
### Блок ВР-3



### Схема 40. План лечения ВР-3

Условия для начала терапии, режимы и дозы введения химиопрепаратов соответствуют протоколам для детей с ОЛЛ без Ph-хромосомы. Дополнением является назначение препарата Иматиниб в дозе 300 мг/м<sup>2</sup>/день внутрь с 1-21 дни протокола (всего 20 дней).

**Протокол реиндукции (Протокол II)** начинается через 14 дней после завершения протокола консолидации (HR-3 блока) на фоне полного восстановления кроветворения (АКН≥500, тромбоциты ≥ 50000кл/мкл). Состоит из двух фаз протокола Iia и Iib.



#только для инициального нейролейкоза

### Схема 41. План лечения протокола II.

Иматиниб назначается с 1 по 35 дни фазы Iia (всего 35 дней) и с 36 по 63 дни фазы Iib протокола (всего 28 дней).

### Протокол промежуточной поддерживающей терапии:

Эта короткая фаза предназначена для проведения краниального облучения между терапиями антрациклинами. Длится 4 недели, т.е. занимает весь промежуток между первым и вторым протоколом II.

- меркаптопурин (МР): 50 мг/м<sup>2</sup>/день через рот ежедневно вечером, не запивать молоком (1 час до или после ужина) дни 1-28.
- метотрексат (МТХ): 20 мг/м<sup>2</sup> через рот один раз в неделю в дни 8,15,22,29.
- иматиниб: 300 мг /м<sup>2</sup>/день, 1-29 дни.

**КРАНИАЛЬНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ:** Назначается всем пациентам в суммарной дозе 18 Gy (разовая доза: 1.4-1.7 Gy).

Модификация дозы:

- пациенты младше 2 лет должны получать Краниальное облучение в дозе 12-Gy;
- пациенты с инициальным поражением ЦНС получают Краниальное облучение в дозе 24 Gy.

### Второй курс терапии по Протоколу II

Начинается после окончания Промежуточного протокола Поддерживающей терапии на фоне хорошей реконституции кроветворения (АКН $\geq$ 500, тромбоциты  $\geq$  50000кл/мкл).

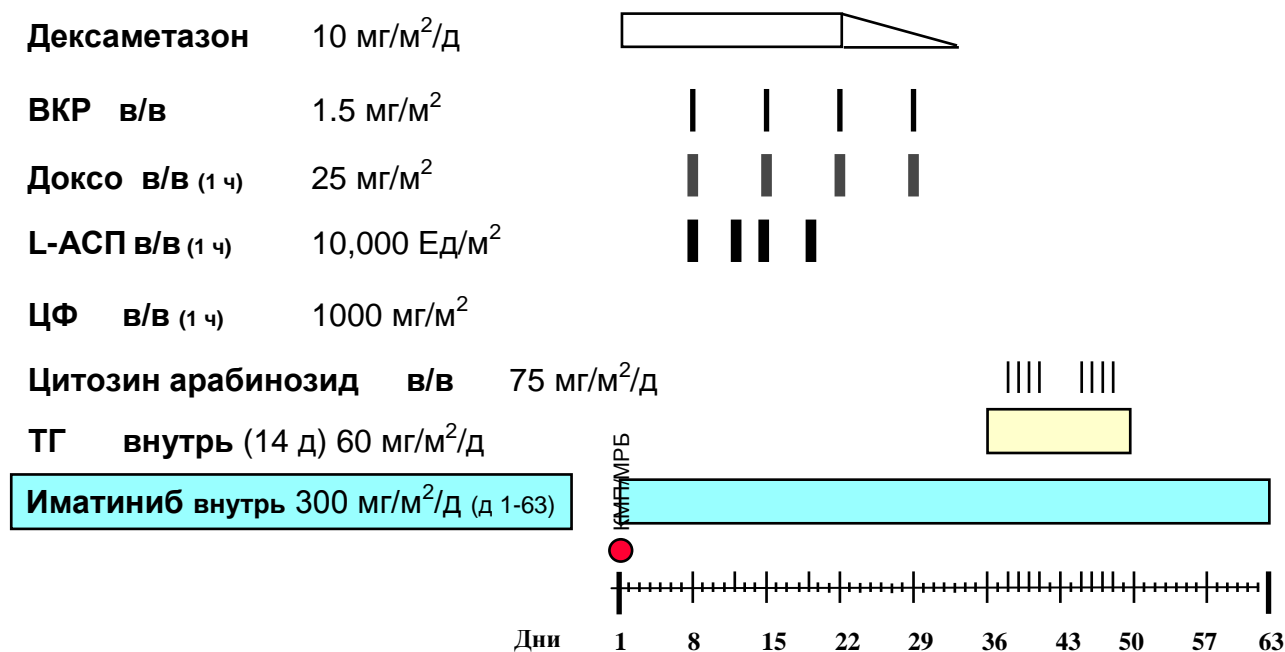


Схема 42. План терапии по Протоколу II (второй курс)

#### Фаза Iia:

- дексаметазон (DEXA): 10 мг/м<sup>2</sup>/день через рот в 3 приема, дни 1-21, затем редукция дозы на 50% каждые 3 дня вплоть до полной отмены;
- винкристин (VCR): 1.5 мг/м<sup>2</sup>/ в/в (максимальная доза 2.0 мг), дни 8, 15, 22, 29;
- доксорубицин (DOX)/Адриамицин (ADR): 25 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно 1 час в дни 8, 15, 22, 29;
- L-аспарагиназа (L-ASP): 10.000 ЕД/м<sup>2</sup>, в/в капельно 1 час. В случае аллергической реакции заменяется на ПЭГ-Аспарагиназу в виде разового введения в дозе 1000 ЕД/м<sup>2</sup> в/в капельно более 1 часа;
- иматиниб: 300 мг/м<sup>2</sup>/день орально, дни 1-35 (всего 35 дней).

#### Фаза Iib:

Начинается на 36 день протокола II у пациентов с удовлетворительным общим состоянием и реконституцией гемопоэза АКН  $\geq$  500/мл, тромбоциты  $\geq$  50.000/мл.

- циклофосфамид (СРМ): 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно 1 час в день 36.
- Сопроводительная терапия: \*гипергидратация 3.000 мл/м<sup>2</sup> более 24 часов: декстроза 5%+ NaCl 0.45%+ 90 mEq/м<sup>2</sup> KCl.

- месна (1/3 дозы циклофосфамида, на 0, 4, 8 часы от начала инфузии циклофосфамида);
- фуросемид 0.5-1 мг/кг в/в при нарушении гидробаланса “введено>выделено +400 мл/м<sup>2</sup>/12часов.

Сопровождается антиэметической терапией.

- Тиогуанин: 60 мг/м<sup>2</sup>/день ежедневно через рот (1 час до или после ужина), дни 36-49 (всего 14 дней)\$
- цитозин арабинозид (ARA-C): 75 мг/м<sup>2</sup>/день подкожно или внутривенно в разовой дозе по 4 дня, дни 38-41, 45-48.

Каждый 4-дневный цикл (блок ARA-C) должен начинаться при лейкоцитах >500/мл and тромбоцитах >30.000/мл; блок не должен прерываться в случае присоединения острой инфекции (следует помнить, что гипертермия может быть индуцирована химиопрепаратом).

- Иматиниб: 300 мг/м<sup>2</sup>/день через рот в дни 36-63 (всего 28 дней) для всех пациентов.

## б) Перечень основных и дополнительных лекарственных средств

Таблица 10. Перечень основных лекарственных средств:

### Перечень основных лекарственных средств:

Препарат МНН	форма выпуска, доза, кратность, способ введения, длительность	УД
преднизолон	Таблетки 5мг, раствор для внутримышечного, внутривенного и интратекального введения 30мг/мл	В
дексаметазон	Таблетки 0,5мг, раствор для инъекций 4мг/мл, глазные капли	А
винкристин	Раствор для инъекций 1мг/мл	В
виндезин	Лиофилизат для приготовления инъекционного раствора 1мг, 5мг С антинеопластической целью в программной химиотерапии	
даунорубицин*	порошок лиофилизированный для приготовления внутривенного инъекционного р-ра 20мг	А
доксорубицин	Лиофилизат для приготовления инъекционного раствора 10мг/мл	А
Л-аспарагиназа	Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного или внутривенного введения 5000МЕ, 10000МЕ	А
ПЭГ-аспарагиназа	Раствор для внутримышечного и внутривенного введения 3750МЕ	А
цитозина арабинозид	порошок для приготовления инъекционного р-ра для внутривенного введения, эндолумбального введения 100 мг, с растворителем 5 в/в. Порошок для приготовления инъекционного р-ра для внутривенного введения 500мг, 1000 мг	А
циклофосфамид	Порошок для приготовления раствора 200мг, 500мг, 1000мг	А
б-меркаптопурин	Таблетка 50мг	В
тиогуанин	таблетка 40 мг	А

ифосфамид	Порошок для приготовления раствора для внутривенных инфузий 500мг	А
уромитексан	Раствор для внутривенного введения	А
кальция фолинат	Раствор для внутривенного и внутримышечного введения	В
динатрия фолинат	Раствор для внутривенного введения 50 мг/мл	
этопозид	р-р инъекционный для в/в введений 100 мг/5 мл,	А
тенипозид	Флакон 10мг/мл с растворителем 1мл	
третиноин	Капсулы 10мг	В
иматиниб	Капсулы и таблетки 100мг	
филграстим	Раствор для инъекций 300мкг	В
метотрексат	для приготовления раствора для инфузий 1000 мг во флаконе, концентрат для приготовления инъекционного р-ра для внутривенных инфузий 500 мг фл, таблетка 2,5 мг, 10 мг фл, р-р инъекционный для интратекального введения	В
флударабина фосфат	порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 50 мг;	А
даунорубомицин липосомальный	порошок лиофилизированный для приготовления внутривенного инъекционного р-ра 20мг	А
ленограстим	Лиофилизат для приготовления внутривенного и подкожного введения 33,6 млн МЕ	В
идарубицин	Лиофилизат для приготовления внутривенного раствора 5мг	А
ондансетрон	раствор для инъекций 8 мг, в/в амп, таблетки 8мг	С
трописетрон	раствор для внутривенных инъекций 5 мг 5 мл, в/в амп, капсулы 5 мг	-
котримоксазол	Таблетки 120мг, 240мг, 480мг, сироп для употребления внутрь 120мг/5мл, 240мг/5мл	-
Витамин В6 <sup>6</sup>	Раствор для внутривенного введения 50 мг, для снижения нейротоксического действие высокодозного цитозина арабинозид и является обязательным сопроводительным компонентом по международному протоколу химиотерапии острого лейкоза	-

<sup>6</sup> Витамин В6 используется как препарат снижающий нейротоксическое действие высокодозного цитарабина, является обязательным сопроводительным компонентом по международному протоколу химиотерапии острого лейкоза

**Таблица 11. Перечень дополнительных лекарственных средств:**

№	Наименование	доза, кратность, длительность	Показания	УД
1.	иммуноглобулин G человеческий нормальный (содержание не менее 90%)	10% раствор для в/в инфузий во флаконе 5г/50мл, 2г/20 мл, 10г/100мл	при гипоиммуноглобулинемии и повышенном потреблении иммуноглобулинов с заместительной целью	А
2.	омепразол	капсулы 20 мг, 40 мг во флаконе	С гастропротекторной и противоязвенной целью на фоне терапии ГКС и химиопрепаратами	А
3.	спиронолактон	таблетки 25 мг	С диуретической целью	В
4.	фуросемид	раствор для в/в инъекций 1% в 2 мл		
5.	цефтриаксон	500мг, 1000 мг во флаконе	При инфекционных осложнениях после определения чувствительности, а также для эмпирической терапии септических осложнений и фебрильной нейтропении	А
6.	цефепим	500мг, 1000мг во флаконе		А
7.	цефтазидим	500мг, 1000мг во флаконе		-
8.	цефуроксим	750мг во флаконе		-
9.	цефоперазон	1000мг во флаконе		-
10.	цефоперазон+сульбактам	1,5 гр во флаконе		С
11.	амикацин	раствор 100мг\2мл – 2мл (для в/в введений), 30-100 мг/кг		В
12.	гентамицин	40мг/мл – 2 мл		
13.	тобрамицин	раствор для ингаляций 300мг в 1мл, 300мг в ампуле для в/в введения		В
14.	меропенем	500мг, 1000мг во флаконе		А
15.	эртапенем	1000 мг во флаконе	В	
16.	имипенем	1000 мг во флаконе	А	
17.	ванкомицин	1000мг во флаконе		
18.	ципрофлоксацин	100мг во флаконе, 250мг, 500мг в таблетках, глазные капли, ушные капли	При инфекционных осложнениях, для деконтаминации кишечника, после	С

			определения чувствительности	
19.	офлоксацин	200мг во флаконе	При инфекционных осложнениях, после определения чувствительности	С
20.	метронидазол	таблетки 250мг, раствор 500мг/100мл		А
21.	амоксциллин + клавулановая кислота	600 мг во флаконе	При инфекционных осложнениях после определения чувствительности, а также для эмпирической терапии септических осложнений и фебрильной нейтропении	А
22.	амоксциллин + сульбактам	500мг + 250мг, во флаконе		А
23.	имипенем+циластатин	500 мг во флаконе		А
24.	пиперациллин + тазобактам	4,5г во флаконе		А
25.	линезолид	раствор для инфузий 2 мг/мл.		А
26.	нистатин	суспензия для приема внутрь 100000ЕД/мл 50мл		А
27.	флуконазол	капсулы 50 мг, 100мг, 150 мг, растворы для инфузий 2мг/мл, гель для обработки рта		А
28.	кетоконазол	таблетки 200мг		В
29.	итраконазол	капсулы 100 мг;		В
30.	вориканазол	таблетки 50 мг; лиофилизат для инфузий 200 мг		В
31.	каспофунгин	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг,	В	
32.	микофунгин	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг	В	
33.	<sup>7</sup> амфотерицин липидный комплекс (после регистрации)	для в/в ведения 50 мг, суспензия. 1 мл суспензии содержит не менее 100 мг амфотерицина В (используется в первой	В	

<sup>7</sup> используется в первой линии при фебрильной нейтропении



		линии при фебрильной нейтропении)		
34.	*позаконазол	суспензия для приема внутрь (в 1 мл — 40 мг).		В
35.	ацикловир	таблетки 200 мг, раствор для инъекций 250мг, мазь для наружного применения	При инфекционных осложнениях	А
36.	ганцикловир	раствор для в/в введения 500мг		С
37.	нифедипин	таблетки, покрытые (пленочной) оболочкой, 10 мг; таблетки с замедленным высвобождением 20 мг; раствор для инфузий 0,01 %; до 18 лет по экстренным показаниям	При гипертонии на фоне терапии ГКС	С
38.	каптоприл	таблетки 25 мг		В
39.	лактолоза	сироп, раствор для приема внутрь	При нарушениях отхождения стула при терапии винбластином	В
40.	лоперамид	таблетки, капсулы, таблетки для рассасывания 2мг	При диарейном синдроме	
41.	урсодезоксихолевая кислота	капсулы 250 мг, суспензия	При поражении печени	В
42.	ацетилцистеин	Порошок для приема внутрь, раствор для ингаляций 200мг, сироп для перорального приема		А
43.	кальция карбонат + колекальциферол	таблетки, сироп	При остеопорозе на фоне терапии глюкокортикостероидами	В
44.	метоклопромид	таблетки 10мг, раствор для инъекций 10мг/2мл	Антиэметическая терапия, паллиативная помощь при кахексии/анорексии	В
45.	метилпреднизолон	порошок для приготовления раствора 125мг, таблетки 4мг, до 3-х лет по экстренным показаниям	Паллиативная помощь при анорексии с прекахексии и кахексии	В

46.	парацетамол	таблетки 200мг, сироп 200мг/мл	Для купирования гипертермии, для адьювантной аналгезии	A
47.	ибупрофен	сироп для приема внутрь 5мг/мл		A
48.	трамадол	раствор для инъекций 50мг/мл, таблетки 50мг (после регистрации в РК)		AA
49.	морфин	раствор для п/к введения в шприц-тюбиках 10мг/мл		A
50.	фентанил	раствор для инъекций 0,05мг/мл ампулы по 2,5мл		B
51.	метадон	сироп 2мг/мл, 10мг/мл, раствор для инъекций 1%		B
52.	амитриптилин	таблетки 1,38мг	C седативной целью	A
53.	карбамазепим	таблетки 200мг	C противосудорожной целью	A
54.	габапентин	капсулы 300 мг		B
55.	диазепам	раствор для инъекций 5мг/мл, таблетки 5мг		A
56.	гиосцина бутилбромид	свечи ректальные 10мг	Со спазмолитической целью	A
57.	мидозолам	раствор для инъекций 5мг/мл	C противосудорожной целью	A
58.	фенобарбитал	таблетки 0,005мг		A
59.	эптаког альфа (активированный): рекомбинантный коагуляционный фактор VIIa	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 1,2 мг	C гемостатической целью	A
60.	антиингибиторный коагулянтный комплекс	порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного введения 1000 ЕД		B

61.	фактор свертывания IX и II, VII и X в комбинации	порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного введения 500 ЕД		А
62.	жировая эмульсия для парентерального питания	эмульсия для инфузий 20% - 500мл	С целью парентерального питания	В
63.	смесь водорастворимых и жирорастворимых витаминов	в/в 5 мл		В
64.	комплекс аминокислот для парентерального питания	раствор для в/в инфузий– 500 мл, до 18 лет экстренным показаниям		С
65.	микроэлементы для добавления в растворы для парентерального питания	концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мл		В
66.	соли для приготовления пероральных глюкозо-электролитных растворов	порошок для приготовления раствора для приема внутрь 18,9 г; 27,9 г	С целью регидратации	В
67.	кальция глюконат	Раствор для инъекций 10% - 5мл	При гипокальциемии на фоне терапии глюкокортикостероидами при септических осложнениях	Д
68.	калия, магния аспарагинат	Таблетки 0,175г	При электролитных нарушениях	В
69.	осельтамивир	капсулы 75 мг,	С противовирусной целью	А
70.	диклофенак натрия	с 6 лет, таблетки, покрытые оболочкой 200 мг, 500 мг; сироп 2,4 % (без спирта); раствор для приема внутрь. (для детей); суппозитории ректальные 80 мг, 150 мг, 250 мг, суспензия для приема внутрь 120 мг/5мл, 250 мг/5 мл;	С целью анальгезии, с противовоспалительной целью	В
71.	домперидон	таблетки 10 мг; сироп; капли для приема внутрь; суспензия 1 мг/мл	При функциональных нарушениях ЖКТ при терапии винкристином	В

72.	месалазин	таблетки покрытые оболочкой 250 мг, 500 мг – до 18 лет по экстренным показаниям; суппозитории 250 мг,	При кишечных кровотечениях, обусловленных язвенным энтероколитом	С
73.	сульфасалазин	таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг, с 16 лет 500 мг 4 раз в день		С
74.	мебеверин	капсулы ретард 200 мг, до 18 лет по экстренным показаниям	С спазмолитической целью	С
75.	лоперамид	таблетки, капсулы, таблетки для рассасывания 2мг, с 12 лет по 1 капсуле 1р в день	При диареях	В
76.	панкреатин	таблетки в кишечнорастворимой оболочке 10000 ЕД, с 6 лет по 1 таб. 2-3 раз в день	С ферментзаместительной целью при поражении ЖКТ	В

**6) Хирургическое вмешательство:** нет.

**7) Показания для консультации специалистов:**

- консультация онколога – при подозрении на солидные опухоли, лимфомы;
- консультация нефролога – при нефропатиях, развитии ОПН, ХПН;
- консультация эндокринолога – при развитии стероидного диабета, на этапе поддерживающей терапии;
- консультация пульмонолога – при затяжных пневмониях, ателектазах, бронхообструктивном синдроме;
- консультация гастроэнтеролога – при выраженном абдоминальном болевом синдроме;
- консультация инфекциониста – при возникновении инфекционного заболевания, при гепатите;
- консультация реаниматолога – при необходимости перевода ребёнка в отделение реанимации, при необходимости проведения интенсивной терапии;
- консультация психиатра – при психических расстройствах;
- консультация психолога – обязательно всем пациентам и на этапе поддерживающей терапии;
- консультация радиолога – на этапе проведения лучевой терапии;
- консультация других узких специалистов – по показаниям.

**8) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:**

Госпитализации в палаты реанимации и интенсивной терапии подлежат больные:

- 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, мочеотделения, 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.

**9) Индикаторы эффективности лечения:**

- ответ на терапию на 8-ой день – количество бластов в периферической крови менее 1000/мкл;

- ответ на терапию на 15-ый день – количество бластов в костном мозге менее 20%;
- ответ на терапию на 33-ий день – количество бластов в костном мозге менее 5%;
- МРБ на 15 день методом проточной цитофлуометрии, на 33 день и на 12 неделе методом ПЦР. Результат: чувствительность минимальная ( $\leq 10^{-4}$ );

Полная ремиссия не может *по определению* наступить до 33-го дня Протокола I.

Для достижения полной ремиссии (ПР) должны быть соблюдены следующие критерии:

- $< 5\%$  бластных клеток (M1) в представленной пункции костного мозга с достаточной насыщенностью клетками и признаками регенерации нормального миелопоэза;
- $\leq 5$  ядерных клеток/ $\mu\text{l}$  в спинномозговой жидкости, или  $> 5$  ядерных клеток/ $\mu\text{l}$  и отсутствие бластов в цитоцентрифуге;
- Отсутствие признаков лейкозных инфильтратов в клинической оценке и на снимках, существовавшая ранее медиастинальная масса должна уменьшиться, по крайней мере, на 1/3 от начального объема опухоли.
- 5-летняя бессобытийная и 5-летняя общая выживаемость детей с ОЛЛ.

## 10) Дальнейшее ведение

Основные принципы диспансеризации детей с ОЛ.

Динамическое наблюдение за пациентами в ремиссии ОЛ проводится первые 5 лет после окончания специального лечения. Данный контингент больных состоит на диспансерном учете онкогематолога до достижения пациентов возраста 18 лет.

Основными задачами поликлинического наблюдения за детьми в ремиссии ОЛ являются:

- своевременное взятие на учет;
- проведение третьего этапа лечения – поддерживающей терапии;
- контроль за состоянием системы крови и кроветворных органов;
- определение функционального состояния органов и систем, распознавание и лечение поздних осложнений интенсивной ПХТ;
- организация правильного режима и содействие в полной адаптации в социуме.

Принципы поддерживающей терапии ОЛ.

При достижении ремиссии продолжается лечение больных ОЛ в виде длительной поддерживающей терапии. Доказано, что даже в периоде полной ремиссии сохраняется значительное число опухолевых клеток, что вызывает необходимость продолжения приема химиопрепаратов в виде ПТ.

Условия для начала проведения ПТ:

Для пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) ветвей групп стандартного (SRG), среднего риска (MRG) ПТ начинается через 2 недели по завершении интенсивной полихимитотерапии (протокола II).

В ветви групп высокого риска ОЛЛ (HRG) ПТ начинается не ранее, чем через 4 недели после последнего блока HR, при достаточной регенерации костного мозга.

Начало ПТ возможно только при соблюдении следующих условий:

- полная ремиссия;
- удовлетворительное общее состояние;
- отсутствие тяжелой инфекции;
- лейкоциты более 2000/мм<sup>3</sup>;
- гранулоциты более 750/мм<sup>3</sup>;
- тромбоциты более 70.000/мм<sup>3</sup>.

Продолжительность поддерживающей терапии.

ПТ для пациентов с ОЛЛ проводится до тех пор, пока общая продолжительность терапии не составит 24 месяца, считая с начала интенсивного лечения (с начала I протокола).

Показаниями к временной отмене ПТ являются:

- тяжёлые инфекционные заболевания;
- гипертермии свыше 38<sup>0</sup> С;
- токсичности печени (повышение билирубина или АЛТ, АСТ в 10 раз и более). Повышение билирубина – более важный критерий, чем повышение трансаминаз;
- при хронической диарее;
- при радиологических видоизменения лёгких (Mtx-пневмонит).

Отмена препаратов не должна быть длительной (не более 5-7 дней). Залогом успеха ПТ является ее непрерывность, что подтверждено рядом исследований, согласно которым выполнение поддерживающей терапии в объеме менее 80% от требуемого (при вынужденных перерывах из-за осложнений или неадекватной дозировки) является неблагоприятным прогностическим фактором.

ПТ для больных ОЛЛ включает прием:

- меркаптопурина (МР) в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> в день внутрь ежедневно орально, одной дозой. Прием препарата в 18<sup>00</sup>, натошак, молоком не запивать (за 1 час до еды или через 2 часа после еды).
- метотрексата в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю в день сдачи анализа крови (например, по средам), орально одной дозой утром за 6-8 часов до приема б-меркаптопурина.

Вышеуказанные препараты (Меркаптопурин, Метотрексат) следует принимать соответственно с уровнем лейкоцитов.

Уровень лейкоцитов	% дозы Меркаптопурина	Мг	Таблетки
Менее 1,0 x 10 <sup>9</sup> / л	0 %	0 мг	не давать, отмена препарата
1,1 – 2,0 x 10 <sup>9</sup> / л	50 %	25 мг	1/2 таб.
2,1 – 3,0 x 10 <sup>9</sup> / л	100 %	50 мг	1 таб.
Более 3,1 x 10 <sup>9</sup> / л	до 150 %	75 мг	1 +1/2 таб.

Лимфоциты менее 300/мкл	50 %	25 мг	1/2 таб.
----------------------------	------	-------	----------

Уровень лейкоцитов	% дозы Метотрексата	Мг	Таблетки
Менее $1,0 \times 10^9 / л$	0 %	0 мг	не давать, отмена препарата
$1,1 - 2,0 \times 10^9 / л$	50 %	10 мг	4 таб.
$2,1 - 3,0 \times 10^9 / л$	100 %	20 мг	8 таб.
Более $3,1 \times 10^9 / л$	до 150 %	до 30 мг	до 12 таб.
Лимфоциты менее 300/мкл	50 %	10 мг	4 таб.

\*Перерасчёт площади тела необходимо производить каждые 3 месяца.

Дети с позитивной Rh-хромосомой в дебюте заболевания получают поддерживающую терапию тремя препаратами: Меркаптопурин, Метотрексат, Иматиниб. Иматиниб назначается ежедневно длительно в дозе  $300 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ .

Объем и частота обследования детей с ОЛ в ремиссии.

Частота наблюдения ребёнка с ОЛ в ремиссии онкогематологом по месту жительства (участковым врачом) следующая:

- на первом году ремиссии – 1 раз в месяц;
- на втором году ремиссии – 1 раз в 3 месяца;
- на 3-5 годах ремиссии – 1 раз в 6 месяцев;
- ремиссия более 5 лет – 1 раз в год.

Объём исследования ребёнка с ОЛ в ремиссии включает:

1) Объективный осмотр больного. Особое внимание следует обращать на:

- общее состояние больного;
- наличие жалоб на утомляемость, костные, головные боли, снижение или повышение аппетита;
- окраску кожных покровов, склер;
- размеры периферических лимфатических узлов, печени, селезёнки, яичек;
- наличие менингеального синдрома, очаговых изменений со стороны ЦНС.

2) Лабораторно-инструментальные методы исследования:

- ОАК + Тромбоциты
- Биохимический анализ крови (желательно с ЛДГ)
- Контрольная пункция костного мозга по показаниям
- Контрольная люмбальная пункция по показаниям
- УЗИ органов брюшной полости, почек
- ЭКГ, по показаниям ЭХОКГ
- ОАМ



- по показаниям – ЭЭГ, рентгенография органов грудной клетки, исследование гормонов (половые гормоны, гормоны щитовидной железы), УЗИ щитовидной железы, иммунный статус, УЗИ яичек, УЗИ органов малого таза
- антропометрия (рост, вес) – 1 раз в 3 месяца для коррекции дозы ПТ.

NB! Пациенты осматриваются смежными специалистами:

- невропатолог;
- эндокринолог;
- реабилитолог;
- кардиолог (дети с ОМЛ);
- психолог.

### Объем и частота обследования детей с ОЛ в ремиссии по месту жительства:

	Периоды ремиссии (мес)				
	1-6 мес	6-12 мес	12-24 мес	24-36 мес	Более 60 мес
Контрольный осмотр гематолога	1 раз в мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
ОАК	1 раз в 2 нед.	1 раз в 2 нед.	1 раз в мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.
Лейкоциты	1 раз в нед.	1 раз в нед.	1 раз в нед.	-	-
Биохимический анализ крови	1 раз в мес	1 раз в мес	1 раз в мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
ОАМ	1 раз в мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес	1 раз в год
УЗИ брюшной полости	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год	1 раз в год
ЭКГ	1 раз в мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес *	по показаниям
УЗИ сердца	1 раз в 3 мес	по показаниям	-	-	-
HBsAg и anti/HCV	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	по показаниям	
невропатолог	1 раз в год		-	1 раз в год	1 раз в год
Кардиолог	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
окулист	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
психолог	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год	по показаниям	по показаниям
эндокринолог	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	по показаниям

иммунный статус	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год	по показаниям
ПЦР, ИФА на гепатиты	по показаниям			
миелограмма	по показаниям			
люмбальная пункция	по показаниям			
Р-гр. Органов грудной клетки	по показаниям			

Детям с ОЛЛ противопоказано применение с лечебной целью лекарственных средств, обладающих побочным действием на кроветворение, свертывающую систему крови (нестероидные противовоспалительные препараты, антикоагулянты, биостимуляторы); физические, умственные переутомления.

Профилактические прививки этому контингенту детей следует проводить только 6 месяцев спустя после полной отмены цитостатической терапии, так как в условиях вторичного иммунодефицитного состояния способность к формированию достаточно выраженного иммунного ответа ослаблена.

**13. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ:** согласно клинического протокола по реабилитации данной нозологии.

**14. ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ:** согласно приложения 2, настоящего КП.

### 15. СОКРАЩЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ПРОТОКОЛЕ

*	препараты одnorазового ввоза, по немецкому протоколу не зарегистрированные в РК
АЛТ	аланин аминотрансфераза
АСП	аспарагиназа
АСТ	аспартат аминотрансфераза
АКН	Абсолютное количество нейтрофилов
АТРА	All-trans-retinoid acid (полная транс ретиноевая кислота) – третиноин
ВД	метотрексат – высокодозный метотрексат
ВД-цитозина арабинозид	высокодозный цитозина арабинозид
ВД-МТХ	Высокодозный метотрексат
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВКР	винкристин
ВР	высокий риск
в/в	внутривенно
в/м	внутримышечно
ГВР	группа высокого риска

ГСрР	группа среднего риска
ГСтР	группа стандартного риска
ДНР	даунорубомицин
Д	день протокола
Доксо	доксорубицин
ЕД	единица (мера)
и/т	интратекально
ИФА	иммуноферментный анализ
ИФО	ифосфамид
КМП	костномозговая пункция
КТ	компьютерная томография
ЛП	люмбальная пункция
ЛДГ	лактат дегидрогеназа
ЛОР	оториноларинголог (ларинго-ото-ринолог)
МЗ СР РК	Министерство здравоохранения и социального развития Республики Казахстан
МРБ	минимальная резидуальная болезнь
МРТ	магнитно-резонансная томография
МП	меркаптопурин
ОАК	общий анализ крови
ОЛ	острый лейкоз
ОЛЛ	острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ	острый миелобластный лейкоз
ОПН	острая почечная недостаточная недостаточность
ОАМ	общий анализ мочи
ПЭГ	пегилированный
п/о	перорально
ПТ	поддерживающая терапия
ПЦР	полимеразно-цепная реакция
СОЛ	синдром острого лизиса опухоли
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
РК	Республика Казахстан
ТГ	тиогуанин
ни-Т-ОЛЛ	ОЛЛ В-клеточной линии
Т-ОЛЛ	ОЛЛ Т-клеточной линии
ни-Т, ни-В-ОЛЛ	недифференцируемый ОЛЛ
УЗИ	ультразвуковое исследование
УД	уровень доказательности
ХПН	хроническая почечная недостаточность
ЦНС	центральная нервная система
ЦФМ	циклофосфамид
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография

ФАБ	Франко-Американо-Британская кооперативная группа
Ph	Филадельфийская хромосома
per os	через рот

## 16. СПИСОК РАЗРАБОТЧИКОВ:

- 1) Омарова Кулян Омаровна – д.м.н., главный научный сотрудник, РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии» МЗСР РК..
- 2) Манжуова Лязат Нурбапаевна – к.м.н., заведующий отделением онкогематологии, РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии» МЗСР РК.
- 3) Абдилова Гульнар Калденовна – к.м.н., заместитель директора, РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии» МЗСР РК.
- 4) Байбадилова Айнур Отарбаевна – врач детский гематолог/онколог отделения онкогематологии, РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии» МЗСР РК.
- 5) Нургалиев Даир Жванышевич – д.м.н., зав.отделением гематологии АО «Национальный научный центр материнства и детства», г. Астана.
- 6) Умирбекова Балжан Болатовна – детский гематолог/онколог, 2категория. Филиал Корпоративного фонда "УМС", АО «Национальный научный центр материнства и детства», г. Астана.
- 1) Калиева Мира Маратовна – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.

## 17. УКАЗАНИЕ ОТСУТСТВИЯ КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ: нет.

## 18. СПИСОК РЕЗЕНЗЕНТОВ:

Рамазанова Райгуль Мухамбетовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, гематологии Казахского медицинского университет непрерывного образования

## 19. СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- 1) Практическое руководство по детским болезням. IV том. Гематология/онкология детского возраста. Под общей редакцией В.Ф. Коколиной и А.Г. Румянцева. Медпрактика-М, Москва 2004.
- 2) Лекции по педиатрии, том 8, гематология. Под редакцией В.Ф. Дёмина, С.О. Ключникова, А.Г. Румянцева, С.А. Румянцева. Медпрактика -М, Москва, 2008
- 3) Основы клинической гематологии. Справочное пособие. Под редакцией профессора Радченко В.Г. Диалект, Санкт-Петербург, 2003
- 4) Bene MC1, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, van't Veer MB. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). Leukemia, 1995 oct. 9(10)
- 5) Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В.Медпрактика-М, Москва 2006.

- 6) Biondi, A., Valsecchi, M.G., Seriu, T., D'Aniello, E., Willemse, M.J., Fasching, K., Pannunzio, A., Gadner, H., Schrappe, M., Kamps, W.A., Bartram, C.R., van Dongen, J.J. & Panzer-Grumayer, E.R. (2000). Molecular detection of minimal residual disease is a strong predictive factor of relapse in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia with medium risk features. A case control study of the International BFM study group. *Leukemia*, 14, 1939-43.
- 7) Клинические рекомендации “Детская гематология”. Под редакцией А.Г.Румянцева, А.А.Масчана, Е.В.Жуковской. Москва, 2015, с.318-336
- 8) Руководство ВОЗ по гигиене рук в медико-санитарной помощи, Женева, 2006 г.
- 9) Протокол лечения AIEOP-BFM ALL 2009. Международный общий протокол лечения детей и подростков с острым лимфобластным лейкозом. Редакция 1.2 протокола лечения от 15 апреля 2011 года с включенными несущественными Поправками от 15 апреля 2011 года.
- 10) Протокол терапии MLL-Baby 2006. Руководитель протокола Л.Г.Фечина, Екатеринбург, 2006.
- 11) INTERFANT-06. International collaborative treatment protocol for infants under one year with acute lymphoblastic or biphenotypic leukemia. *version 12, 26 June 2009*.
- 12) EsPhALL: Amendment proposal. An open-label study to evaluate the safety and efficacy of IMATINIB with chemotherapy in pediatric patients with Ph<sup>+</sup>/BCR-ABL<sup>+</sup> acute lymphoblastic leukemia (Ph<sup>+</sup>ALL). European intergroup study on post-induction treatment of Ph<sup>+</sup> ALL.
- 13) Протокол лечения ALL-MB-2008. Руководитель д.м.н. профессор Карачунский А.И. Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, 2008
- 14) Guidelines for the adminis parenteral nutrition. Canada 2010
- 15) SIGN 104. Antibiotic prophylaxis in surgerywryю.2014
- 16) National Palliative Car Care Culdelines -2013 ujl

## Приложение 1

### Тактика терапии при синдроме АТРА

При быстром повышении лейкоцитов более  $5-10 \times 10^9/\text{л}$ , третиноин следует отменить. При нарастании лейкоцитоза, появлении признаков задержки жидкости, одышки и других дыхательных расстройств, беспокойстве, «мозговом крике», следует заподозрить синдром ретиноевой кислоты, развитие которого возможно на фоне выхода из аплазии.

Третиноин отменяется немедленно, назначается дексаметазон в суточной дозе  $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ , который вводится 4 раза в сутки внутривенно. С целью профилактики тромбозов может назначаться гепарин в дозе  $100 \text{ ЕД}/\text{кг}$  в сутки микроструйно при укорочении АПТВ, высоком уровне фибриногена  $> 4 \text{ г}/\text{л}$ .

При появлении высокой лихорадки, которая может быть предвестником АТРА-синдрома. Третиноин также следует отменить и назначить коротким

курсом дексаметазон в суточной дозе 20 мг/м<sup>2</sup> параллельно с антибактериальной терапией. Количественный контроль С-реактивного протеина (СРП) и/или прокальцитонина, посевы крови на стерильность, чрезродничковое УЗИ головного мозга, УЗИ брюшной полости и рентгенография грудной клетки должны быть проведены в обязательном порядке для дифференциальной диагностики с возможной инфекцией.

При появлении признаков нарастающего отека головного мозга и дыхательной недостаточности пациент должен быть немедленно переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии для проведения интенсивной терапии и респираторной поддержки, включая искусственную вентиляцию легких.

С целью профилактики АТРА-ассоциированных дерматитов назначаются гидратирующие кремы, глазные и назальные капли.

## Приложение 2

### План инфузии ВД-метотрексата

Больной: \_\_\_\_\_ Дата рождения: \_\_\_\_\_

Рост: \_\_\_\_\_ см Вес: \_\_\_\_\_ кг. Площадь поверхности тела: \_\_\_\_\_ м<sup>2</sup>

<b>Метотрексат</b>	_____ г/м <sup>2</sup>	<b>Полная доза</b>	<b>MTX</b> _____ мг
1/10 дозы в виде 30 минутной инфузии		1/10 дозы	<b>MTX</b> _____ мг
на 5% глюкозе около 50 мл		декстроза 5%	_____ мл
9/10 дозы в виде инфузии за 35 час.30 мин.		9/10 дозы	<b>MTX</b> _____ мг
на 5% глюкозе около 250-500 мл/г MTX		Декстроза 5%	_____ мл

#### Введение кальция фолината

Кальция фолинат 15 мг/м<sup>2</sup> в/в на 48 час **Кальция фолинат**  
\_\_\_\_\_ мг

Кальция фолинат 15 мг/м<sup>2</sup> в/в на 54 час **Кальция фолинат**  
\_\_\_\_\_ мг

#### Параллельная инфузия \_начало вместе с MTX (час 0), инфузия 48 часов

NaCl 0,9% 1500 мл/ м <sup>2</sup>	<b>NaCl 0,9%</b> _____ мл
+ 5% декстроза 1500 мл/ м <sup>2</sup>	<b>декстроза 5%</b> _____ мл
+ KCl 30 ммоль/л (декстроза + NaCl)	<b>KCl</b> _____ ммоль
+ NaHCO <sub>3</sub> (бикарбонат) 40 ммоль/л (глюкоза + NaCl)	<b>NaHCO<sub>3</sub></b> _____ ммоль

Измерение pH мочи, при pH < 6,0:

Na-бикарбонат 1 ммоль/кг в виде короткой инфузии **NaHCO<sub>3</sub>** \_\_\_\_\_ ммоль  
В дистил. Воде 1 мл/кг **Aqua dest.** \_\_\_\_\_ мл

Измерение жидкостного баланса,  
 при задержке более 500 мл/ м<sup>2</sup>  
 фуросемид 1 мг/кг, максимально 20 мг в/в  
 мг

максимальная задержка \_\_\_\_\_ мл  
 фуросемид \_\_\_\_\_

Лабораторные исследования: Na, K, Ca, Cl, Mg, белка, щелочной фосфатазы, билирубина, креатинина, трансаминаз перед терапией и спустя 24 и 48 после начала инфузии MTX.

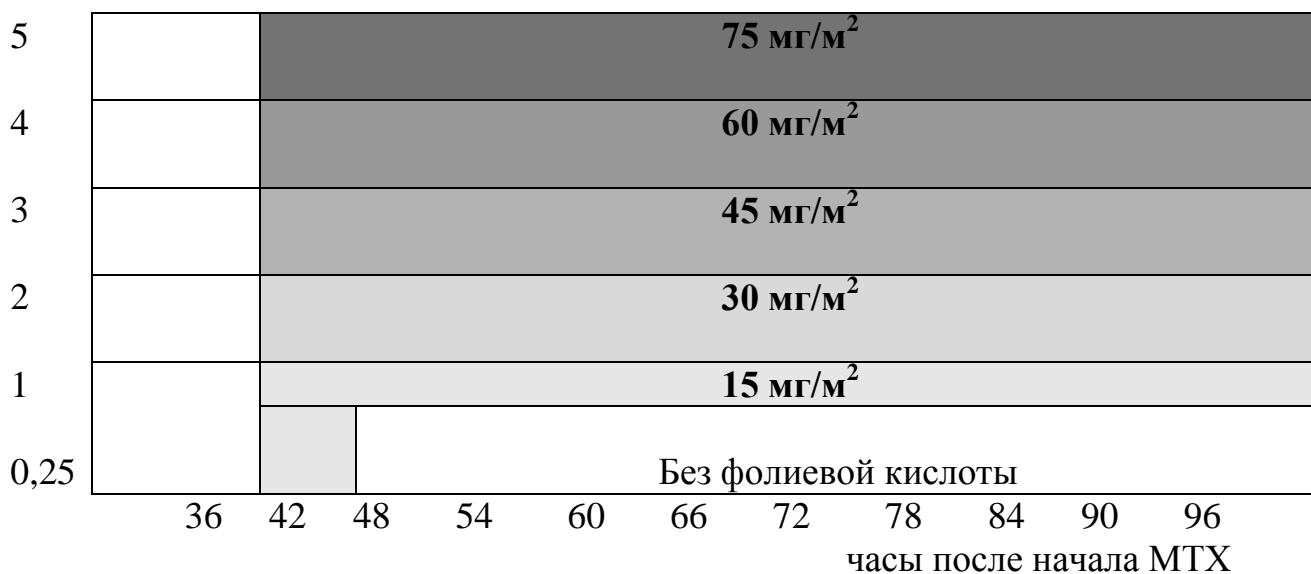
Уровни метотрексата на 36 и 48 час после начала инфузии MTX

**Уровень MTX на 48 час сразу после измерения докладывается врачу.**

Дата: \_\_\_\_\_ Врач: \_\_\_\_\_

**Введение фолиевой кислоты при  
 терапии метотрексатом (1 г/м<sup>2</sup>/36часов)**

MTX (μмоль/л)



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

Введение	Часы	Кальция фолинат в/в
	48	15 мг/м <sup>2</sup>
	54	15 мг/м <sup>2</sup>
	окончание терапии	

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

- **уровень метотрексата определяется каждые 6 часов**
- кальция фолинат вводится в/в до уровня  $\text{МТХ} \leq 0,25$  моль/л

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

Начало: как только определен уровень метотрексата.

**МТХ<sub>48</sub> > 2,0 моль/л:** форсированный щелочной диурез 3 л/м<sup>2</sup>

**МТХ<sub>48</sub> > 5,0 моль/л:** - карбоксипептидаза

- форсированный щелочной диурез 3 л/м<sup>2</sup>

- доза кальция фолината (мг) = вес (кг) x уровень МТХ<sub>42</sub> (моль/л)

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

### План инфузии ВД-цитозин арабинозида

Больной: \_\_\_\_\_ Дата рождения: \_\_\_\_\_

Рост: \_\_\_\_\_ см Вес: \_\_\_\_\_ кг. Площадь поверхности тела: \_\_\_\_\_ м<sup>2</sup>

### Инфузия АРА-С

Витамин В6 100 мг/ м<sup>2</sup> перед каждой инфузией АРА-С 4 x Витамин В6  
\_\_\_\_\_ мг

6-часовая профилактика конъюнктивита (капли видисепт)

АРА-С \_\_\_\_\_ г/ м<sup>2</sup> \_\_\_\_\_ раза через 12 часов 4 x АРА-С \_\_\_\_\_ г

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

5% декстроза \_\_\_\_\_ мл

### Параллельная инфузия

NaCl 0,9% 1000 мл/ м<sup>2</sup>

+ 5% декстроза 1000 мл/ м<sup>2</sup>

+ KCl 30 ммоль/л (глюкоза + NaCl)

в виде 24 часовой инфузии

NaCl 0,9% \_\_\_\_\_ мл

Декстроза 5% \_\_\_\_\_ мл

KCl \_\_\_\_\_ ммоль



## Профилактика рвоты

ондансетрон (трописетрон) 5 мг/ м<sup>2</sup> р.о.или в/в каждые 12 часов

**ондасетрон** \_\_\_\_\_ мг

первая доза при внутривенном введении вводится за 1 час, при приеме р.о. 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

Больной: \_\_\_\_\_ Дата рождения: \_\_\_\_\_

Рост: \_\_\_\_\_ см Вес: \_\_\_\_\_ кг.  
м<sup>2</sup>

Площадь поверхности тела: \_\_\_\_\_

### Инфузия ИФО

МЕСНА 200 мг/ м<sup>2</sup> в/в

Дни \_\_\_\_\_

дни 1-5 перед ИФО

3 x МЕСНА \_\_\_\_\_ мг

а также на 4 и 8 час после ИФО

Ифосфамид \_\_\_\_\_ мг/ м<sup>2</sup>

На 0,9% NaCl (около 50мл/м<sup>2</sup>) в/в

NaCl \_\_\_\_\_ мл

ИФО \_\_\_\_\_ мг

0,9%

1 день: перед началом инфузии МТХ

2 день: после окончания инфузии МТХ

5 день: перед даунорубицином

### Параллельная инфузия

NaCl 0,9% 750 мл/ м<sup>2</sup>

+ 5% декстроза 750 мл/ м<sup>2</sup>

+ KCl 30 ммоль/л (декстроза + NaCl)

NaCl 0,9% \_\_\_\_\_ мл

декстроза 5% \_\_\_\_\_ мл

KCl \_\_\_\_\_ ммоль

## Профилактика рвоты

ондансетрон (трописетрон) 5 мг/ м<sup>2</sup> р.о.или в/в каждые 12 часов

**ондасетрон** \_\_\_\_\_ мг

первая доза при внутривенном введении вводится за 1 час, при приеме р.о. за 3 часа до начала ИФО

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

Дата: \_\_\_\_\_ Врач: \_\_\_\_\_

### План инфузии циклофосфида

Больной: \_\_\_\_\_ Дата рождения: \_\_\_\_\_

Рост: \_\_\_\_\_ см Вес: \_\_\_\_\_ кг. Площадь поверхности тела: \_\_\_\_\_  
m<sup>2</sup>

**Фуросемид** (0,5 мг/кг, макс. – 20 мг) на 0, 6 час в/в **Фуросемид** \_\_\_\_\_ мг

**МЕСНА** (\_\_\_\_\_ мг/ м<sup>2</sup>) в/в **МЕСНА** \_\_\_\_\_ мг

Циклофосфамид (\_\_\_\_\_ г/ м<sup>2</sup>) **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/ м<sup>2</sup> **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/ м<sup>2</sup> **максимальная задержка диуреза** \_\_\_\_\_ мл  
фуросемид в/в (дозы см. выше)

**Профилактика рвоты** (час 1, 12)

ондансетрон (трописетрон) 5 мг/ м<sup>2</sup> per os или в/в  
мг

**ондасетрон** \_\_\_\_\_

Проверяется каждая порция мочи.

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

Дата: \_\_\_\_\_ Врач: \_\_\_\_\_

Приложение 2

## Паллиативная помощь

### **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.

В Республике Казахстан отсутствуют специализированные медицинские учреждения, оказывающие паллиативную помощь детям со злокачественными новообразованиями. В связи с чем, некурабельные пациенты с резистентными формами рака, госпитализируются на паллиативные койки в ОДБ по месту жительства.

**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 10 мг\*3 раза в день).

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

- Энтеральное питание у «паллиативных больных».

Основная энергетическая потребность у детей зависит от возраста: 0-6 мес. 115 ккал/кг/сут, от 7-12 мес. 105 ккал/кг/сутки, от 1-3 года 100 ккал/кг/сутки, от 4-10 лет 85 ккал/кг/сутки, от 11-14 лет 60 ккал/кг/сутки для мальчиков и 48-50 ккал/кг/сутки для девочек, 15-18 лет 42 ккал/кг/сутки (для мальчиков), 38 ккал/кг/сутки (для девочек), «нормальная» потребность в белках 0,6-1,5 г/кг/сутки, потребность в жирах 2-4 г/кг/сутки (35-50% от общего калоража), потребность в углеводах 2-7 г/кг/сутки (40-60% от общего калоража).

Расчет диеты проводит врач.

Факторы риска по развитию нарушения питания: неспособность принимать пищу в 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) +/- ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибупрофен, +/- адьювантные анальгетики.

### **Ненаркотические анальгетики**

- **Парацетамол (ацетаминофен)** внутрь, доза насыщения 20 мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по 10-15 мг/кг каждые 4-6 часов; ректально доза насыщения 30 мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по 20 мг/кг каждые 4-6 часов; при печеночной и почечной недостаточности необходим снижение дозы и увеличение интервала до 8 часов. У детей в возрасте от 1 до 29 дней по 5-10 мг/кг каждые 6-8 часов; максимум 4 дозы в сутки; детям в возрасте от 30 дней до 3 мес. по 10 мг/кг каждые 4-6 часов, максимум 4 дозы в сутки. Детям в возрасте от 3-12 мес. и от 1-12 лет по 10-15 мг/кг каждые 4-6 часов, максимум 4 дозы в сутки, не более 1 г за один прием.
- **Ибупрофен** внутрь по 5-10 мг/кг каждые 6-8 часов; максимальная суточная доза 40 мг/кг.

### **Слабые наркотические анальгетики**

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

### **Сильные наркотические анальгетики**

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

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

- **Морфин короткого действия** – после регистрации в РК: стартовые дозы:
  - внутрь или ректально в возрасте от 1-3 мес. по 50 мкг/кг каждые 4 часа, в возрасте от 3-6 мес. по 100 мкг каждые 4 часа, в возрасте от 6 мес.-12 лет по 200 мкг/кг каждые 4 часа, в возрасте от 12-18 лет по 5-10 мг каждые 4 часа;
  - подкожно болюсно или в/в струйно (в течении минимум 5 мин) в возрасте до 1 мес. по 25 мкг/кг каждые 6 часов, в возрасте от 1-6 мес. по 100 мкг/кг каждые 6 часов, в возрасте от 6 мес.-12 лет по 100 мкг/кг каждые 4 часа (максимально разовая стартовая доза 2,5 мг), детям в возрасте от 12-18 лет по 2,5-5 мг каждые 4

часа (максимально суточная доза 20 мг в сутки);

– продолжительная подкожная или в/в инфузия со скоростью: в возрасте до 1 мес. по 5 мкг/кг в час, в возрасте от 1-6 мес. по 10 мкг/кг в час, в возрасте от 6 мес.-18 лет по 20 мкг/кг в час (максимум 20 мг за 24 часа);

Увеличение разовой и суточной дозы:

– вариант 1 – увеличить разовую дозу морфина для регулярного приема на 30-50% от предыдущей дозы;

– вариант 2 – суммировать все дозы морфина за последние 24 часа и разделить полученную сумму на 6, увеличить на это число каждую регулярную дозу, принимаемые каждые 4 часа, также необходимо увеличить дозу для купирования прорывной боли, так как увеличились регулярные дозы.

• **Морфин пролонгированного (длительного) действия** – 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**

- **Амитриптилин** внутрь в возрасте от 2 до 12 лет 0,2-0,5 мг/кг (максимум 25 мг) на ночь (при необходимости можно увеличить дозу до 1 мг/кг\*2 раза в день), в возрасте от 12-18 лет 10-25 мг на ночь через рот (при необходимости можно увеличить до 75 мг максимум).
- **Карбамазепин** внутрь 5-20 мг/кг в сутки в 2-3 приема, увеличивать дозу постепенно, чтобы избежать побочных эффектов (детям до 6 лет в экстренных случаях).
- **Габапентин** внутрь, в возрасте от 2-12 лет: день 1 по 10 мг/кг однократно, день 2 по 10 мг/кг\*2 раза в день, день 3 по 10 мг/кг\*3 раза в день, поддерживающая доза по 10-20 мг/кг\*3 раза в день; в возрасте 12-18 лет: день 1 по 300 мг\*1 раз в день, день 2 по 300 мг\*2 раза в день, день 3 по 300 мг\*3 раза в день, максимальная доза по 800 мг\*3 раза в день.  
Отмена проводится медленно в течение 7-14 дней, не используются у детей с психическими заболеваниями в анамнезе.
- **Диазепам** (перорально, трансбуккально, п/к, ректально) в возрасте от 1-6 лет по 1 мг в сутки за 2-3 приема; в возрасте 6-14 лет по 2-10 мг в сутки за 2-3 приема. Используется при ассоциированной с болью тревоге и страхах.
- **Гиосцина бутилбромид** в возрасте от 1 мес. до 2 лет – 0,5 мг/кг перорально каждые 8 часов; в возрасте 2-5 лет по 5 мг перорально каждые 8 часов, детям в возрасте 6-12 лет по 10 мг перорально каждые 8 часов.
- **Преднизолон** по 1-2мг/кг в день при умеренной нейропатической боли, боли в костях.
- **Дексаметазон** при сильной нейропатической боли.
- **Кетамин:** перорально или сублингвально детям в возрасте 1 мес.-12 лет стартовая доза 150 мкг/кг каждые 6-8 часов или «по требованию», при неэффективности постепенно увеличивать разовую дозу (максимум 50 мг); п/к или в/в длительная инфузия детям в возрасте старше 1 мес. – стартовая доза 40 мкг/кг в час, постепенно увеличивать до достижения обезболивания (максимально 100мкг/кг в час).

#### **Боль в конце жизни (в терминальной стадии болезни):**

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

- **Паллиативная помощь при компрессии спинного мозга:**

Причины: интрамедуллярные метастазы, интрадуральные метастазы, экстрадуральная компрессия (метастазы в тело позвонка, коллапс позвоночника,



нарушение кровоснабжения).

Алгоритм паллиативного лечения:

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

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

• **Паллиативная помощь при судорогах:**

Алгоритм ведения судорог:

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

Шаг №2: если судорожный приступ не прошел в течении 5 мин – введение диазепама ректально (раствор в микроклизме) или трансбуккально в дозе 0,5 мг/кг карбамазепин (детям до 6 лет в экстренных случаях). Для детей в возрасте до 5 лет начальная доза 20-60 мг/сут с повышением на 20-60 мг каждые два дня, с 5 лет начальная доза составляет 100 мг/сут, с последующим повышением на 100 мг в неделю. Поддерживающая доза составляет 10-20 мг/кг массы тела/сут за 2-3 приема. Для обеспечения точного дозирования, до 5 лет, необходимо использовать жидкие пероральные лекарственные формы карбамазепина (детям до 6 лет в экстренных случаях).

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

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

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

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

Алгоритм ведения судорог:

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

Шаг №2: фенобарбитал в/в возраст от 0-18 лет 20 мг/кг (максимум 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:**

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/ м<sup>2</sup> (максимальная разовая доза 8 мг) 2-3 раза в день, в возрасте 12-18 лет по 8 мг 2-3 раза в день, рекомендуется назначать вместе со слабительными (способствует возникновению запоров). В среднем при тошноте/рвоте доза в возрасте 1-18 лет составляет 0,1-0,15 мг/кг 2-3 раза в сутки.
- **Дексаметазон** внутрь или в/в короткими курсами, в возрасте менее 1 года по 250 мкг\*3 раза в день, при неэффективности увеличивать до 1 мг\*3 раза в день, в возрасте от 1-5 лет начальная доза по 1мг\*3 раза в день, можно увеличивать до 2 мг\*3 раза в день, в возрасте от 6-12 лет начальная доза по 2 мг\*3 раза в день, можно увеличивать до 4 мг\*3 раза в день, в возрасте старше 12 лет по 4 мг\*3 раза в день

**Для воздействия на хеморецепторную триггерную зону:**

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

**Паллиативная помощь при кровотечении:**

- Особенности паллиативного ухода: разъяснительная и психологическая работа с родителями; темные полотенца и салфетки; при дёсенных кровотечениях – мягкая щетка для чистки зубов, антибактериальные средства для полоскания рта.
- Особенности паллиативного лечения: профилактика кровотечений – у менструирующей девушки – оральные контрацептивы, при дисфункции печени с нарушением свертывания – препараты витамина К перорально, при низком уровне тромбоцитов – тромбоцитарные трансфузии.
- Местное гемостатическое лечение:
  - аппликация эпинефрина 1:1000 (смочить марлю и наложить на рану или кровоточащую слизистую оболочку); гемостатические покрытия (губки, поликапрон) использовать непосредственно на место кровотечения;
  - системное гемостатическое лечение: этамзилат от 10-15 мг/кг/сут, кратность применения – 3 раза/сут в равных дозах. При наружном применении стерильный тампон, пропитанный этамзилатом (в форме раствора для инъекций) накладывают на рану.

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

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

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.

Приложение 3

### **Инициальные неотложные ситуации при ОЛЛ. Профилактика и лечение специфических расстройств.**

#### **Гиперлейкоцитоз:**

Следующие причины, связанные с гиперлейкоцитозом, представляют собой опасность для пациентов:

- острый синдром распада опухоли, как вследствие спонтанного распада опухолевых клеток, так и вследствие начала циторедуктивной терапии [];
- лейкостаз в мелких сосудах и капиллярах, в особенности, в головном мозге и в лёгких;
- геморрагические осложнения.

#### **Опухоль в средостении с компрессией трахеи и синдромом верхней полой вены, наличие жидкости в перикарде**

При наличии выраженной дыхательной недостаточности, кроме анализа крови, никакие другие инвазивные диагностические процедуры проводиться не должны. Если имеется большое количество жидкости в плевральной полости, она должна быть под местной анестезией осторожно удалена. При критическом объёме жидкости в полости перикарда показано его дренирование. Жидкость, получаемая из дренажей, используется для цитологической диагностики. Во всех этих ситуациях циторедуктивная терапия стероидными гормонами начинается немедленно. Если респираторная симптоматика плохо купируется на фоне гормональной терапии, показано дополнительное введение циклофосфида 100 – 200 мг/м<sup>2</sup>/сут. Увеличение доз определяется клинической картиной. Полная диагностика (КМП/ЛП) проводится после стабилизации клинического состояния. Как правило, это становится возможным через день – два после начала циторедуктивной терапии.

#### **Инициальная олиго/анурия**

Инициальная олиго/анурия может быть обусловлена двумя различными состояниями: либо уратной нефропатией, либо обструкцией мочевыводящих

путей. Дифференциальная диагностика этих состояний строится на основе УЗИ почек и мочевыводящих путей, определения уровней мочевины, креатинина и мочевой кислоты в крови.

При уже имеющейся гиперкалиемии (калий > 5,6 ммоль/л) необходимо применение лактулёзы или других слабительных средств (предупреждение запоров), инфузия раствора декстрозы (1 г/кг) с добавлением инсулина (0,3 Ед/кг) в течение 30 минут до гемодиализа; при изменениях на ЭКГ – медленное внутривенное введение 10% глюконата кальция 0,5-1-2 мл/кг (опасность брадикардии!) и  $\text{NaHCO}_3$  2 ммоль/кг.

Необходимо немедленное начало гемодиализа. Если его проведение невозможно, тогда пациент должен немедленно быть переведён в клинику, где такая возможность имеется.

Если причиной олиго/анурии является инфильтрация почек или обструкция мочевыводящих путей, то тогда одновременно с гемодиализом должна быть начата циторедуктивная терапия стероидными гормонами (дексаметазон или медрол).

Если олиго/анурия связана только с уратной нефропатией без инфильтрации паренхимы почек или обструкции мочевыводящих путей, то начало циторедуктивной терапии откладывается до получения устойчивого и адекватного диуреза, снижения уровня мочевины, креатинина и мочевой кислоты.

### **Тяжелые инфекции**

Тяжёлые инфекции в диагностический и индукционный периоды, в связи с отсутствием нормального кроветворения и достаточного гранулоцитарного пула, могут принимать угрожающее для жизни течение с нарастанием гипотонии, прогрессированием интоксикации и, без применения экстренных адекватных мер, могут быстро привести больного к гибели.

### **Профилактика синдрома острого лизиса опухоли**

- Аллопуринол - 10 мг/кг в сутки в 2-3 приема (max – 500 мг/сутки) в течение 3-8 дней.
- Инфузионная терапия:
  - объем = 3000-5.000 мл/м<sup>2</sup>/сутки;
  - 5% раствор декстрозы с 0,9% раствором NaCl = 1 : 1;
  - удельная плотность мочи < 1010;
  - контроль баланса жидкостей: количество выделенной мочи = количеству введенной жидкости – потери жидкости с дыханием;
  - контрольное взвешивание 1-2 раза в сутки;
  - при недостаточном мочевыведении – фуросемид 1-10 мг/кг в сутки внутривенно или инфузией, при сопутствующей гипопроteinемии, даже умеренной, - альбумин, при необходимости – допамин 3-5 мкг/кг/мин;
  - инициальная инфузия без калия, в дальнейшем коррекция электролитов в соответствии с данными биохимических анализов. Развитие гиперкалиемии при наличии адекватного диуреза невозможно;
  - защелачивание мочи:  $\text{NaHCO}_3$  60 ммоль на литр инфузии (60 мл 7,5% раствора соды, либо 100-120 мл 4% раствора соды) добавить к постоянной инфузии (или 100-200 ммоль/м<sup>2</sup>/сутки параллельной инфузией);

- регулирование необходимого объема  $\text{NaHCO}_3$  соответственно рН мочи;
- значение рН мочи = 6,5-7,0, при этом сохраняется достаточная растворимость для мочевой кислоты и ксантина и отсутствует опасность образования фосфорнокальциевых конкрементов;
- Лабораторный контроль каждые 12-24 часа: биохимический анализ крови -  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{++}$ , фосфаты, мочевая кислота, креатинин, мочеви́на, белок, альбумин.
- При гиперурикемии:
  - увеличить объем инфузии до 5.000 мл/м<sup>2</sup>/сутки;
  - стабилизировать рН мочи на уровне = 7,5 при нормальном содержании фосфатов в крови и на уровне = 7,0 при повышенной концентрации фосфатов в крови. Однако, постоянно держать рН мочи на уровне 7,5 нельзя в связи с опасностью кристаллизации гипоксантина.
- При гиперкалиемии:
 

при  $\text{K} > 6$  ммоль/л:

  - подготовить пациента к гемодиализу и перевести в соответствующий центр с возможностью проведения гемодиализа;
  - как неотложное мероприятие: декстроза 1 г/кг + инсулин 0,3 Ед/кг, инфузией свыше 30 минут (это приводит только к перераспределению  $\text{K}^+$  внутрь клетки, а через 2-4 часа распределение  $\text{K}^+$  возвращается к исходному). Следовательно, это только выигрыш во времени для подготовки к гемодиализу;
  - при ЭКГ-изменениях: глюконат кальция 10% 0,5-1-2 мл/кг внутривенно медленно (опасность брадикардии) +  $\text{NaHCO}_3$  2 ммоль/кг внутривенно струйно;

**NB!** при  $\text{K} > 7$  ммоль/л: гемодиализ, и при возможности трансвенозный сердечный регулятор ритма.
- При гиперфосфатемии:
 

( $\text{P}^{++} > 1,5$   $\mu\text{mol/l}$  или 3 мг/100 мл)

  - увеличить объем инфузии до 5.000 мл/м<sup>2</sup>/сутки;
  - рН мочи не должен быть более 7,0;
  - назначить aluminium hydroxid - 0,1 г/кг р.о. (для связывания фосфатов пищи);
  - при гипокальциемии - введение кальция показано только при развитии симптомов гипокальциемии (из-за выпадения в осадок фосфата кальция). Глюконат кальция 10% 0,5-1-2 мл/кг в/в, медленно (мониторинг, опасность развития брадикардии);
  - если фосфат  $> 10$  мг/100 мл (5  $\mu\text{mol/l}$ ) или фосфат кальция  $> 6,0$  ммоль/л – на гемодиализ.
- При гипокальциемии:
 

Коррекция проводится только при появлении клинических симптомов гипокальциемии :

  - глюконат кальция 10% 0,5 -1 мл/кг внутривенно, медленно (монитор! опасность брадикардии);

– контроль концентрации  $Mg^{++}$  ! При гипомагниемии: коррекция магния 0,2-0,8 мэкв/кг в сутки длительной внутривенной инфузией (25% раствор сернокислой магнезии 0,1-0,4 мл/кг в сутки).

• При олиго/анурии:

Отделение мочи менее  $50 \text{ мл/м}^2$  в час, несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме  $130-200 \text{ мл/м}^2$  в час. “Обычное” определение  $< 5 \text{ мл/м}^2$  в час к данной ситуации не применимо. Быстрое возрастание особенно  $K^+$  при ожидании “выполнения” такого определения может привести к летальному исходу. Диурез оценивается вместе с объёмом реально вводимой жидкости.

– УЗИ: Обструкция мочевыводящих путей? Инфильтрация почек?

– лаборатория:  $K^+$ ,  $Ca^{++}$ , мочевиная кислота, фосфат.

– моча: кристаллы уратов? Кристаллы фосфата кальция?

– терапия: гемодиализ! самое позднее при подъёме  $K^+ > 6 \text{ mmol/L}$ .

• Показания к гемодиализу

–  $K^+ > 7 \text{ mmol/L}$  или подъём  $> 6 \text{ mmol/L}$ , несмотря на достаточную инфузионную терапию и диуретики;

– фосфат  $> 10 \text{ мг/100 мл}$  (5 ммоль/л) или продукт  $Ca \times P > 6,0 \text{ ммоль/л}$ ;

– отделение мочи менее  $50 \text{ мл/м}^2$  в час, несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме  $130-200 \text{ мл/м}^2$  в час;

– двусторонняя высокая или полная обструкция мочевыводящих путей.

### **Профилактика и лечение инфекционных осложнений**

В момент постановки диагноза до начала химиотерапии желательно сделать:

– бактериологическое исследование крови, стула, экссудатов, мазков с кожи и слизистых;

– серологические (вирусологические) исследования на Varizella-Zoster, Herpes Simplex, CMV, корь, EBV, гепатиты А,В,С,Д, ВИЧ, кандиду, аспергиллы;

– С-реактивный белок и/или прокальцитонин.

Мониторинг этих показателей крайне желателен в течение всего периода индукции (если есть возможность), а в дальнейшем по показаниям.

При росте трансаминаз необходимо сделать следующие серологические (вирусологические) исследования с целью исключения вирусного поражения печени: CMV, EBV, Гепатиты А, В, С.

– Котримоксазол 3 раза в неделю (понедельник, вторник, среда) в один прием в дозе 5 мг/кг по триметоприму или 20 мг/кг по сульфаметоксазолу per os – в течение всего периода лечения обязательно.

– Уход за ротовой полостью: 6-10 раз в день полоскание полости рта дезинфицирующими растворами.

– Тщательный, но щадящий уход за зубами и деснами; ограничение использования даже мягких зубных щёток; рекомендуется отдавать предпочтение ротовому душу; при тромбоцитопении или ранимых слизистых использование зубных щёток должно быть исключено, вместо этого необходима дополнительная обработка рта вяжущими средствами.

– Профилактика запоров и пареза кишечника: возникновение запоров и пареза кишечника благоприятствует росту бактерий и грибов в толстом кишечнике и инвазии их в слизистые, особенно при повреждении последних цитостатиками. Следовательно, необходимо уделять самое пристальное внимание ежедневной дефекации и обеспечить у больного пластичный кал. При запорах: лактулоза внутрь (или другие слабительные препараты), если возможно - очистительная клизма.

– Дезинфекция кожи: ежедневное мытье под душем или обтирание водным раствором хлоргексидина, обработка мацераций и повреждений раствором бриллиантовой зелени.

– необходима ежедневная дезинфекция места пребывания больного с помощью дезрастворов при наличии агранулоцитоза – ежедневная смена постельного и нательного белья.

– обязательна личная гигиена родителей и посетителей, мытье рук персонала при входе в палату (бокс).

– желателен наличие в палатах воздухоочистителей.

Лихорадкой у больного с нейтропенией (нейтрофилов  $< 500/\text{мкл}$ ) считается однократное повышение базальной температуры тела  $> 38,5^{\circ}\text{C}$  или несколько подъемов (3 - 4 раза в сутки) до  $38^{\circ}\text{C}$ . Принимая во внимание высокий риск фатального исхода у больного с инфекцией, лихорадку у такого пациента с нейтропенией, развившую в ходе миелосупрессивной полихимиотерапии, следует расценивать как наличие инфекции, что требует немедленного начала эмпирической антибактериальной терапии и проведения обследования с целью уточнения характера инфекции.

Диагностические мероприятия при лихорадке включают следующие обследования:

- осмотр места стояния катетера, оценка длительности его нахождения и его функционирования (проходимость в обе стороны и пр.);
- определение содержания С-реактивного белка и/или прокальцитонина в динамике количественным методом;
- многократные бактериологические исследования:
- культура крови (аэробы, анаэробы, грибы), этом забор крови производится из катетера и периферической вены;
- мазки из ануса, носоглотки, иногда из поражений кожи;
- моча из средней порции струи (количество и культура микроорганизмов, а также наличие *Candida albicans*);
- копрокультура;
- определение антител к Herpes Simplex и цитомегаловирусу (Ig M);
- выявление вирусов из различных мест повреждения, мочи, кала;
- рентгенография грудной клетки, компьютерная томография лёгких и КТ и/или МРТ исследование органов брюшной полости, головного мозга и придаточных пазух для выявления очагов инфекции;
- диагностическая люмбальная пункция (при необходимости).

Предложено много инициальных антибактериальных режимов, эффективность которых в целом идентична. Общие положения:

- стартовая комбинация должна включать бета-лактамы широкого спектра с высокой «антисинегнойной» активностью в сочетании с амикацином.
- приемлемы следующие сочетания: цефтазидим+амикацин, тазоцин+амикацин или цефепим+амикацин; монотерапия, учитывая высокий риск поражения слизистых и бактериемии, должна быть редким исключением.
- при выборе стартовой комбинации антибиотиков необходимо учитывать: результаты повторных бактериологических исследований в данной клинике у других пациентов; длительность текущей нейтропении, предшествующий курс химиотерапии, инфекционный анамнез больного, предшествующие курсы антибиотиков и их эффективность;
- наряду с появлением лихорадки все остальные клинические данные: артериальная гипотензия, нестабильная гемодинамика → немедленно карбопенемы (меропенем (или имипенем/циластатин)) +аминогликозид (амикацин) +ванкомицин;
- длительно стоящий ЦВК и лихорадка после его промывания и/или не просто лихорадка, а потрясающие ознобы →ванкомицин уже в стартовой комбинации;
- клиника энтероколита с диареей: к инициальной комбинации – ванкомицин р.о. 20 мг/кг в сутки. Возможно назначение метронидазола (р.о. и/или в/в);
- тяжелый стоматит с воспалительными изменениями дёсен → пенициллин, клиндамицин в сочетании с бета-лактамом или меропенем (имипенем);
- характерная сыпь и/или наличие друз грибов в моче и/или характерные очаги в печени и селезёнке при сонографии→амфотерицин, вориконазол, каспофунгин, микафунгин;
- При инфекции мягких тканей (кроме промежности) рассмотреть вопрос о назначении линезолида.

Смена антибиотиков с учетом чувствительности выделенной флоры.

Адекватная инфузионная терапия с коррекцией электролитов и альбумина, заместительная терапия.

Эффективность стартовой антибактериальной терапии оценивать через 72 часа, однако всегда необходим повторный с интервалами 8-12 часов детальный осмотр такого больного с оценкой стабильности гемодинамики и степени интоксикации, появления новых инфекционных очагов. Антибактериальная терапия продолжается до разрешения нейтропении и полного разрешения всех инфекционных очагов.

При появлении признаков стоматита: к базовой терапии подключить флюконазол 6-12 мг/кг 1 раз в день через рот в течение 3-5 дней (в день введения винкристина не дается).

При появлении дефектов слизистой полости рта:

- исключить использование зубных щёток;
- при развитии распространённого грибкового стоматита показана системная терапия Амфотерицином В 1 мг/кг в течение 5-7 дней;
- полоскание с обезболивающими растворами.
- при подозрении на герпетическое поражение (сильные боли+гиперемия) - ацикловир 750 мг/м<sup>2</sup> в день в три приёма в/в капельно в течение часа 5-7 дней.



- при распространённых воспалении/некрозах периапикальных дёсен - противоанаэробные антибиотики (метронидазол, клиндамицин в комбинации с пиприлом).

При обоснованном подозрении или документации системной грибковой инфекции следует применить внутривенную терапию Амфотерицином В. Стартовая доза - 0,5 мг/кг в 1-ый день, на следующий день - полная терапевтическая доза - 1 мг/кг в день однократно. При применении Амфотерицина В необходимо контролировать функцию почек и делать биохимический анализ крови (электролиты, креатинин). Необходима постоянная коррекция калия до нормальных величин. Во время инфузии Амфотерицина В, а также в течение примерно 3-4 часов после инфузии могут наблюдаться реакции на введение препарата в виде лихорадки, потрясающего озноба, тахикардии, которые купируются промедолом и анальгетиками. При нарушении функции почек необходимо применять вориконазол, каспофунгин, микофунгин, позаконазол, итраконазол, липидные формы амфотерицина В.

При развитии симптомов пневмоцистной пневмонии (*Pneumocystis carinii*) (очень редко при проведении профилактики котримоксазолом), доза котримоксазола должна быть увеличена до 20 мг/кг/день по триметоприму в 2-4 введения/ день в/в капельно.

Интерстициальное поражение легких или появление инфильтратов может быть вызвано также грибковой или кокковой инфекцией, легионеллой, микоплазмой. В соответствии с причиной инфекции назначается соответствующая антимикробная терапия.

При продолжительной нейтропении, появлении повторных эпизодов лихорадки и/или соответствующей симптоматике (например, при наличии глубоких язвенных поражений слизистой рта) необходимо учитывать возможность вирусной инфекции (*Herpes Simplex*, ветряная оспа, опоясывающий лишай). При наличии клинических проявлений назначается ацикловир 30 мг/кг в день в три приема внутривенно капельно за 1 час в течение 5 дней (минимально) до появления корочек на последних везикулах. В том случае, когда имеется значительное некротически-язвенное поражение слизистой полости рта и, пациент предъявляет жалобы на сильные боли во рту, отказывается из-за этого от приема пищи, необходимо обязательное обезболивание вплоть до применения наркотических анальгетиков.

Коррекция антимикробной терапии – по результатам микробиологических исследований.

При глубокой аплазии, риске развития септических осложнений пассивная иммунизация внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ).

#### **Профилактика поражений ЖКТ:**

Рекомендуется при проведении блоков ПХТ: либо  $H_2$  – блокаторы, либо ингибиторы протонной помпы. В перерывах ПХТ антацидную терапию применять только при наличии клинических показаний.

#### **Энтеральное и парентеральное питание у детей:**

Поддержание хорошего нутритивного статуса является важной частью поддерживающей терапии у детей получающих химиотерапию. Пациенты,

получающие полный объем питания, хорошо переносят лечение. Причины нутритивных проблем у онкологических пациентов:

- снижение аппетита;
- тошнота и рвота;
- мукозиты слизистой ротовой полости;
- извращение вкуса;
- сухость в ротовой полости, вследствие снижения секреции;
- мальабсорбции и диарее;
- запоры;
- отвращение к пище;
- стероидная терапи.;

Питание проводится энергетическими и протеиновыми напитками (молочные йогурты, соки, витаминные и минеральные добавки).

Энтеральное питание показано детям, которые потеряли больше 10% массы тела, также пациентам с большими опухолевыми «массами». Проводится через назогастральный зонд, при необходимости показана гастростомия. Преимущество энтерального питания, возможность продолжения кормления в домашних условиях, обученными родителями.

Применяются смеси для кормления, индивидуально, с учетом энергетической потребности пациента.

Парентеральное питание является вариантом выбора, ввиду длительного пребывания в стационаре и наличия центрального венозного доступа.

Выбор и назначение парентерального питания, проводится коллегиально с диетологами, реаниматологами и онкологами.

При развитии антибиотик ассоциированной диареи используются лактобактерии, бифидумбактерии. При упорной рвоте и тошноте показано применение противорвотных препаратов типа ондасетрон, тропистерон.

Поражения поджелудочной железы "аспарагиназный" панкреатит при применении аспарагиназы могут быть в виде нескольких клинических вариантов:

- упорный выраженный болевой синдром в области живота часто опоясывающего характера, тошнота, рвота, проявления интоксикации;
- повышение уровня амилазы крови/диастазы мочи (так называемый амилазосиндром);
- патологические изменения на КТ/МРТ (метод выбора), представляющие собой прежде всего увеличение размеров поджелудочной железы отек и даже очаги некроза. При этом для верификации панкреатита ультразвуковое исследование в силу субъективности метода является абсолютно недостаточным и никак не может заменить проведение КТ и/или МРТ.

Развитие такого панкреатита является основанием для полной отмены терапии аспарагиназы.

**Заместительная терапия** (согласно приказа №417 МЗ РК от 29.05.2015г «О внесении изменений и дополнений в некоторые приказы»)

**Адекватная анальгезия:**согласно приложения 3 к настоящему КП.

