



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ

П Р И К А З

14 04 2017

Донецк

№ 607

Об утверждении унифицированных клинических протоколов
медицинской помощи «Острый миелоидный лейкоз у детей»,
«Острый лимфобластный лейкоз у детей»

С целью обеспечения единых, современных, научно обоснованных подходов к стандартизации медицинской помощи с позиций доказательной медицины, руководствуясь пунктом 12 части 1 статьи 6, частью 3 статьи 32 Закона Донецкой Народной Республики «О здравоохранении», подпунктами 7.12, 7.14, 7.19, пунктами 11, 13 Положения о Министерстве здравоохранения Донецкой Народной Республики, утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 10 января 2015 года № 1-33, в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики от 08 декабря 2015 года № 012.1/628 «О разработке медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи в системе Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики», зарегистрированного в Министерстве юстиции Донецкой Народной Республики 23 декабря 2015 года под регистрационным № 848,

ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Утвердить:
 - 1.1. Унифицированный клинический протокол медицинской помощи «Острый миелоидный лейкоз у детей», прилагается.
 - 1.2. Унифицированный клинический протокол медицинской помощи «Острый лимфобластный лейкоз у детей», прилагается.
2. Руководителям органов и учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики обеспечить:
 - 2.1. Соблюдение утвержденных пунктом 1 настоящего приказа унифицированных клинических протоколов медицинской помощи.
 - 2.2. Разработку и внедрение локальных протоколов оказания медицинской помощи на основе утвержденных пунктом 1 настоящего приказа унифицированных клинических протоколов медицинской помощи, в

соответствии с приказом Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики от 27 января 2016 года №100 «Об утверждении Методики разработки и внедрения локальных протоколов оказания медицинской помощи в учреждениях здравоохранения Донецкой Народной Республики», зарегистрированного в Министерстве юстиции Донецкой Народной Республики 09 февраля 2016 года под регистрационным № 981.

3. Ответственность за исполнение настоящего приказа возложить на руководителей органов, учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики.

4. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на директора Департамента организации оказания медицинской помощи Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики Китик Л.И.

5. Настоящий приказ вступает в силу с 01 мая 2017 года.

И.о. министра



А.А. Оприщенко

УТВЕРЖДЕН
Приказом Министерства
здравоохранения Донецкой
Народной Республики
14.04.2017 № 607

**УНИФИЦИРОВАННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
«ОСТРЫЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ У ДЕТЕЙ»**

Перечень сокращений

МКБ-10	Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем Всемирной организации здравоохранения десятого пересмотра
ОМЛ	Острый миелоидный лейкоз
ЦНС	Центральная нервная система
ВПВ	Верхняя полая вена
ЭКГ	Электрокардиография
ЭХОКГ	Эхокардиографическое исследование
ЭЭГ	Электроэнцефалография
СКТ	Спиральная компьютерная томография
ОГК	Органы грудной клетки
ОБП	Органы брюшной полости
ОЗП	Органы забрюшинного пространства
МРТ	Магнитно-резонансная томография
ЛП	Люмбальная пункция
ТСГК	Трансплантации стволовых гемопоэтических клеток
ЛДГ	Лактатдегидрогеназа
КМП	Костно-мозговая пункция

I. ПАСПОРТНАЯ ЧАСТЬ

1.1. Название унифицированного клинического протокола.

Острый миелоидный лейкоз у детей

1.2. Диагноз. Коды МКБ-10: С 92.0

1.3. Цель протокола: установление единых требований к порядку диагностики и лечения пациентов детского возраста с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ).

1.4. Протокол предназначен для применения в системе Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики. Разработан для врачей специализированного отделения детской гематологии и химиотерапии.

1.5. Дата разработки протокола: октябрь 2016 года.

1.6. Дата следующего пересмотра: октябрь 2019 года.

1.7. Список разработчиков протокола:

№ п/п	ФИО	Должность	Место работы	Примечание
1.	Марченко Екатерина Николаевна	Асс. кафедры педиатрии	Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького МЗ ДНР, Учебно-научный институт последипломного образования, кафедра педиатрии	Врач- гематолог детский высшей категории
2.	Коломенская Светлана Анатольевна	Зав. ООГД ИНВХ им. В.К. Гусака	ИНВХ им. В.К.Гусака	Врач – гематолог детский высшей категории
3.	Семигина Ольга Михайловна	Врач-гематолог детский	ИНВХ им. В.К.Гусака	Врач – гематолог детский первой категории
4.	Юлдашева Светлана Александровна	Врач-гематолог детский	ИНВХ им. В.К.Гусака	Врач- гематолог детский высшей категории

Согласовано рабочей группой по разработке медико-

технологических документов по стандартизации медицинской помощи в системе Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики по профилю «Педиатрия»:

№ пп	Фамилия, имя, отчество	Место работы
1.	Лянник Виктория Александровна	Ведущий специалист отдела оказания медицинской помощи детскому населению Департамента организации медицинской помощи Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, председатель Рабочей группы
2.	Лиховид Елена Александровна	Врач-методист Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий МЗ ДНР, главный внештатный специалист по вопросам детской инвалидности и амбулаторно-поликлинической помощи детям Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, заместитель председателя Рабочей группы
3.	Прохоров Евгений Викторович	Заведующий кафедрой педиатрии № 1 Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького МЗ ДНР, доктор медицинских наук
4.	Прилуцкий Александр Сергеевич	Заведующий кафедрой клинической иммунологии, аллергологии, эндокринологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького МЗ ДНР, главный внештатный клинический иммунолог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, доктор медицинских наук
5.	Бобровицкая Антонина Ивановна	Профессор кафедры инфекционных болезней Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького МЗ ДНР, доктор медицинских наук, главный внештатный детский инфекционист Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
6.	Линчевский Георгий Леонидович	Доцент кафедры педиатрии, неонатологии ФИПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького МЗ ДНР, кандидат медицинских наук
7.	Головко Ольга Кузьминична	Доцент кафедры педиатрии, неонатологии ФИПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького МЗ ДНР, кандидат медицинских наук
8.	Щербинин Александр Владимирович	Заведующий кафедрой детской хирургии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького МЗ ДНР, главный внештатный детский хирург Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, кандидат медицинских наук
9.	Островский Игорь Максимович	Доцент кафедры педиатрии № 1 Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького МЗ ДНР, главный внештатный детский гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, кандидат медицинских наук
10.	Челпан Людмила Леонидовна	Доцент кафедры педиатрии №1 Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького МЗ ДНР, главный внештатный детский кардиоревматолог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, кандидат медицинских наук

11.	Бессонов Дмитрий Анатольевич	Заместитель генерального директора по неонатологии Донецкого республиканского центра охраны материнства и детства МЗ ДНР, главный внештатный неонатолог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
12.	Москаленко Марина Анатольевна	Врач-невролог неврологического отделения Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
13.	Кренида Оксана Алексеевна	Заведующий поликлиникой Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
14.	Проخورова Людмила Михайловна	Заведующий отделением неврологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, главный внештатный детский невролог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
15.	Садеков Игорь Андреевич	Заведующий неврологическим отделением Детского клинического центра г. Макеевки
16.	Гриневиц Елена Васильевна	Заведующий детским неврологическим отделением КУ «ГДБ № 5 г. Донецка»
17.	Конов Владислав Геннадиевич	Заведующий детским отделением кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака МЗ ДНР, главный внештатный детский кардиохирург Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
18.	Иноземцев Игорь Николаевич	Заведующий отделением плановой хирургии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, главный внештатный детский онколог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
19.	Андреев Павел Владимирович	Доцент кафедры отоларингологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, главный внештатный детский сурдолог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, кандидат медицинских наук
20.	Федоренко Андрей Евгеньевич	Заведующий отделением отоларингологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, главный внештатный детский отоларинголог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
21.	Легкая Наталья Михайловна	Врач-нефролог Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, главный внештатный детский нефролог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
22.	Панова Надежда Ивановна	Заведующий отделением Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
23.	Ленарт Татьяна Витальевна	Заведующий отделением пульмонологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, главный внештатный детский пульмонолог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
24.	Караван Марина Васильевна	Заместитель главного врача ТМО «Семья и здоровье» г. Горловки
25.	Бухтияров Эдуард Вальтерович	Заведующий детским отделением КУ «ЦГКБ № 3 г. Донецка»
26.	Перетяцько Вероника Викторовна	Врач-эндокринолог Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
27.	Зиборова Юлия Владимировна	Врач-аллерголог Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР

28.	Бабина Марина Леонидовна	Врач-иммунолог Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
29.	Хилинская Инна Викторовна	Врач-инфекционист Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
30.	Котлубей Галина Владимировна	Заведующий отделением детской офтальмологии КУ «ЦГКБ № 20 г. Донецка», главный внештатный детский офтальмолог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
31.	Власова Наталья Анатольевна	Заведующий детским отделением Республиканской клинической психиатрической больницы МЗ ДНР, главный внештатный детский психиатр Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
32.	Хода Сергей Иванович	Главный врач КУ «Городская детская стоматология», главный внештатный детский стоматолог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
33.	Чурилина Алла Константиновна	Врач-методист Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий МЗ ДНР, главный внештатный специалист по вопросам первичной и реабилитационной помощи детям Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
34.	Мухлынина Наталья Евгеньевна	Врач-статистик Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий МЗ ДНР, главный внештатный специалист по координации работы с детьми-сиротами и детьми, оставленными без родительского попечения Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
35.	Саркисян Геннадий Рубенович	Заведующий урологическим отделением КУ «ЦГКБ № 6 г. Донецка»
36.	Веселая Евгения Николаевна	Врач-фтизиатр диспансерного отделения Республиканской клинической туберкулезной больницы МЗ ДНР, главный внештатный детский фтизиатр Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
37.	Анастасов Андрей Герасимович	Заведующий анестезиологическим отделением Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, профессор кафедры хирургии, детской хирургии и анестезиологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького МЗ ДНР, главный внештатный детский анестезиолог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, доктор медицинских наук
38.	Коломенская Светлана Анатольевна	Заведующий отделением детской гематологии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака МЗ ДНР, главный внештатный детский гематолог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
39.	Ивнева Светлана Владимировна	Заведующий детским отделением Республиканского клинического дерматовенерологического центра МЗ ДНР, главный внештатный детский дерматовенеролог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики

40.	Абдуллин Рафаэль Фатяхдинович	Заведующий отделением патологической анатомии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, главный внештатный детский патологоанатом Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
41.	Ткалич Людмила Владимировна	Заведующий физиотерапевтическим отделением Донецкого клинического территориального медицинского объединения МЗ ДНР, главный внештатный специалист по лечебной физкультуре и спортивной медицине Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
42.	Юхно Татьяна Дмитриевна	Заведующий отделением рентгенодиагностики Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
43.	Евтушенко Лилия Филипповна	Врач функциональной диагностики Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
44.	Воропаев Владимир Николаевич	Заведующий детским отделением № 2 Республиканского травматологического центра
45.	Колесникова Татьяна Ивановна	Заведующий клинико-диагностической лабораторией Донецкого клинического территориального медицинского объединения МЗ ДНР, главный специалист по лабораторной диагностике Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
46.	Овчинникова Елена Александровна	Директор Республиканского специализированного центра медицинской генетики и пренатальной диагностики МЗ ДНР, главный внештатный специалист по генетике и пренатальной диагностике Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
47.	Лепихов Петр Александрович	Главный врач Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
48.	Харагезов Артем Маркович	Заведующий урологическим отделением Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
49.	Шкурко Татьяна Михайловна	Заведующий амбулаторией ЦПМСП г. Докучаевска
50.	Ганина Лариса Викторовна	Заведующий детским отделением Центральной городской больницы г. Снежное
51.	Жильцов Валерий Иванович	Заместитель главного врача Центральной городской больницы г. Харцызска
52.	Куприненко Ольга Ивановна	Заведующий амбулаторией ЦПМСП г. Шахтерска
53.	Стороженко Татьяна Ивановна	Главный врач ЦПМСП Шахтерского района
54.	Трубина Надежда Ивановна	Заведующий детским отделением Центральной районной больницы пгт. Старобешево

П.ОБЩАЯ ЧАСТЬ

Нозологическая группа: острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)

Код по МКБ: С92.0

Нозологические единицы:

М0 – острый миелоидный лейкоз с минимальной дифференцировкой

М1 – острый миелоидный лейкоз без созревания

М2 – острый миелоидный лейкоз ОМЛ с созреванием

М3 – острый промиелоцитарный лейкоз

М4 – острый миеломоноцитарный лейкоз

М5 – острый монобластный и острый моноцитарный лейкоз

М6 – острый эрироидный лейкоз

М7 – острый мегакариоцитарный лейкоз

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

ОМЛ – это гетерогенная группа злокачественных заболеваний гемопоэтической ткани, при котором происходит клональная экспансия аномальных предшественников миелопоэза в костном мозге, крови, печени, селезенке и, реже в некроветворных органах.

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

ОМЛ составляет около 20% острых лейкозов у детей, ежегодно заболевают 0,5 – 0,7/100.000 детей в год. В абсолютном большинстве случаев ОМЛ является спорадическим заболеванием, причиной которого являются многоэтапные кооперирующие мутации (точечные, аномалии числа копий, транслокации) в гемопоэтических клетках-предшественниках, результатом которых является прекращение линейной гематологической дифференцировки и неконтролируемая пролиферация злокачественных аналогов миелоидных предшественников. У небольшой части пациентов ОМЛ является результатом эволюции предлейкемических врожденных и наследственных синдромов (транзиторный миелопротеративный синдром у пациентов с синдромом Дауна, анемия Фанкони, нейрофиброматоз типа II, тяжелая врожденная нейтропения, врожденная тромбоцитопения/тромбоцитопатия со склонностью к развитию ОМЛ), приобретенной апластической анемии и некоторых других синдромов. Программы лечения ОМЛ у детей с de novo основаны на применении интенсивной

полихимиотерапии (ПХТ), которая для больных с неблагоприятным прогнозом должна быть увенчана трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Подход к проведению аллогенной трансплантации у пациентов промежуточного риска окончательно не решен. Для пациентов с ОМЛ и синдромом Дауна разработаны высокоэффективные режимы со сниженной токсичностью.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Клиника ОМЛ неспецифична. Чаще всего болезнь проявляется с анемического и умеренного кожного геморрагического синдрома, возможны интоксикация и лихорадка, связанные со вторичными инфекциями. Увеличение печени, селезенки и лимфатических узлов регистрируется у 30% – 50% пациентов. Окультное лейкемическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) отмечается у 5 – 10% детей; клинические проявления со стороны ЦНС встречаются редко, в основном в виде нарушения функции черепно-мозговых нервов или общемозговой симптоматики при опухолевой форме ЦНС-поражения. Для детей первого года жизни характерно быстрое развитие органомегалии и лимфаденопатии. Возможны симптомы, обусловленные экстрамедуллярным поражением различной локализации – боли в костях и суставах, инфильтрация кожи и слизистых, наиболее характерны хлоромы ротовой полости, мягких тканей орбит, головы. В дебюте болезни могут быть как лейкопения, так и повышенный лейкоцитоз, вплоть до экстремально высоких цифр, циркуляция лейкемических клеток в крови не является облигатной. Тромбоцитопения встречается часто, но ее отсутствие не отвергает диагноза ОМЛ.

Дифференцировать ОМЛ необходимо со следующими заболеваниями:

1. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)
2. Острый лейкоз неопределенной линии дифференцировки
3. Миелодиспластический синдром (МДС)
4. Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз
5. Хронический миелоидный лейкоз
6. Лейкемоидные реакции миелоидного типа при генерализованных инфекциях
7. Апластическая анемия
8. Злокачественные новообразования негемопоэтической природы (нейробластома, рабдомиосаркома), особенно при наличии экстрамедуллярных поражений.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз ОМЛ базируется на морфологических, иммунологических, хромосомных и молекулярно-генетических характеристиках лейкемических клеток.

Анамнез учитывается давность заболевания, предшествовавшие

ему гематологические расстройства, анамнез химиотерапии или облучения по поводу других опухолей, а также семейный анамнез. Предшествующие диагнозу в течение более 3 месяцев геморрагический синдром, анемия, рекуррентные инфекции без морфологического подтверждения миелодисплазии не являются основанием для диагноза вторичного ОМЛ.

Физикальное обследование. Необходимо оценка тяжести состояния и прогноз на ближайшее время; следует выявить признаки самого лейкоза и возможных инфекционных и геморрагических осложнений. Необходимо оценить: общее состояние больного; наличие лихорадки; клинические признаки анемии; геморрагический синдром на коже и слизистых; лейкоэмическую инфильтрацию кожи, слизистых, лимфоузлов, печени, селезёнки; признаки внутреннего кровотечения; неврологический статус – общую и очаговую симптоматику.

Лабораторные исследования. Исследование аспирата костного мозга является необходимым для диагностики ОМЛ. Трепанобиопсия кости не входит в число необходимых обязательных исследований, поскольку не несет дополнительной прогностической или диагностической информации, и может выполняться только в тех случаях, когда аспирация затруднена (так называемая «сухая пункция»), либо полученный аспират малоклеточный или разведён периферической кровью.

Общий клинический анализ крови. Необходимо исследовать уровень гемоглобина, количество эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, лейкоцитарную формулу. Лейкоцитарная формула обязательно должна быть подсчитана цитологом вручную; данные автоматического подсчёта не являются достаточными.

Аспирация костного мозга.

Пункция костного мозга должна быть произведена специальными костномозговыми иглами достаточного диаметра как минимум из двух различных анатомических точек (верхние задние или передние гребни подвздошных костей, у детей до года могут пунктироваться бугристость большеберцовой кости и пяточная кость). Из каждой точки необходимо получить не менее 6-7 мл костного мозга. Материал, полученный из каждой точки, распределяется следующим образом:

- Приготавливается не менее 10 препаратов на предметных стёклах
- 2-2,5 мл помещается в пробирку с ЭДТА для кариотипирования
- 1,5 мл помещается в пробирку с ЭДТА для проведения молекулярно-генетического исследования
- 2 мл помещается в пробирку с ЭДТА для проведения иммунофенотипирования

Морфологическое исследование клеток костного мозга. Один-два препарата окрашиваются азур-эозином по методу Giemsa, на них проводится морфологическое исследование с подсчётом количества форменных элементов.

Цитохимическое исследование клеток костного мозга. Необходимо исследовать цитохимические реакции клеток костного мозга на миелопероксидазу, судан, α -нафтилацетатэстеразу с добавлением фторида натрия и без. К дополнительным реакциям относится реакция на хлорацетатэстеразу.

Миелопероксидаза: Положительная реакция на миелопероксидазу в 3% лейкемических клеток является обязательным признаком для диагностики ОМЛ, кроме ОМЛ с минимальной дифференцировкой и острого мегакариоцитарного лейкоза. Выраженность реакции и характер распределения МПО(+) – материала зависят от варианта ОМЛ.

Чёрный судан: клетки миелоидного ростка позитивны; моноциты и часть монобластов слабоположительны; палочки Ауэра положительны. Хлорацетатэстераза (специфическая эстераза): положительна в нейтрофильном ростке; палочки Ауэра положительны; иногда положительная реакция может наблюдаться при монобластном лейкозе; Альфа-нафтилацетатэстераза (неспецифическая эстераза): положительное диффузно-гранулярное окрашивание моноцитов, монобластов, гистиоцитов, мегакариоцитов, тромбоцитов; фторид натрия ингибирует реакцию в моноцитах, и не ингибирует в миелоидных, лимфоидных и гистиоцитарных клетках, а также в мегакариоцитах и тромбоцитах.

Имунофенотипирование методом проточной цитометрии.

Для исследования необходимы клетки нативного костного мозга в растворе антикоагулянта ЭДТА. Реакция прямой иммунофлюоресценции и анализ на проточном цитофлуориметре должны быть проведены не позднее, чем через сутки после взятия материала. Исследуемая панель должна включать следующие маркеры: CD34, CD13, CD33, CD19, CD41, CD61, CD7, CD14, CD15, CD4, CD56, CD11b, HLA-DR, внутриклеточная МПО. Дополнительно должны исследоваться лимфоидные маркеры CD7, CD2, CD3 (в цитоплазме), CD79a, CD22.

Хромосомный анализ клеток костного мозга. Необходимо исследовать не менее 25 метафаз, в которых производится подсчёт хромосом и оценка их структуры.

Молекулярно-генетическое исследование клеток костного мозга. Исследование проводится методом мультплексной ПЦР. Минимальный набор маркёров содержит AML/ETO, CBFB β -MYH11, PML-RAR α , MLL/AF4, MLL/AF9, MLL/ELL, MLL/AF1q, MLL/AF6, MLL/MLL. Также методом прямого сиквенирования рекомендуется исследовать активирующие мутации генов Flt-3 и C-kit.

Исследование цереброспинальной жидкости. При инициальном лейкоцитозе в крови $100 \times 10^9/\text{л}$ и более проведение пункции откладывается до редукции лейкоцитов до уровня $50 \times 10^9/\text{л}$ – во избежание получения ложного диагноза нейрорлейкоза из-за контаминации ликвора бластами периферической крови. Анализ ликвора включает: подсчет количества клеток в одном микролитре;

приготовление цитопрепарата, исследование морфологических свойства клеток; биохимическое исследование с определением уровня белка и глюкозы.

Коагулограмма. Должна включать уровень фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, МНО и D-димеры.

HLA-типирование больного и членов его семьи с целью поиска донора для ТГСК проводится после восстановления гемопоэза после I блока химиотерапии.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Диагноз ОМЛ ставится на основании обнаружения в пунктате костного мозга или в периферической крови не менее 20% бластных клеток, либо не зависимо от процентного содержания бластных клеток при наличии патогномичных для ОМЛ хромосомных $t(8;21)$ (q22; q22) AML/ETO, $t(15;17)$ (q12; q11-12) PML/RAR- α , $inv(16)$ или $t(16;16)$ (p12; q23) CBF/MYH11, $t(1;22)$. Диагноз de novo ОМЛ правомочен, если в анамнезе нет указаний на предшествующие конституциональные расстройства, миелодиспластические и миелопролиферативные заболевания, а также на экспозицию потенциально лейкемогенных факторов – облучения и химиотерапии.

Нейролейкоз: более 5 клеток в 1 мкл цереброспинальной жидкости при наличии любого количества бластов и/или симптомы поражения черепно-мозговых нервов являются диагностическими критериями инициального нейролейкоза.

Хлорома: (гранулоцитарная саркома, экстрамедуллярная миелоидная опухоль, миелоидная саркома): опухолевое образование, в котором присутствуют миелоидные бласты с созреванием или без него, расположенное в любом органе или ткани вне костного мозга, печени, селезенки и лимфатических узлов. Хлорома может присутствовать как изолированное образование de novo, её обнаружение должно расцениваться как эквивалент диагноза ОМЛ и лечение должно проводиться по протоколу лечения ОМЛ соответствующей цитогенетической группы. Наиболее часто изолированные хлоромы выявляются при CBF (core binding factor) – лейкомиях $t(8;21)$ (q22; q22) AML/ETO и $inv(16)$ CBF/MYH11. Практически всегда при отсутствии цитологического поражения костного мозга (т.е. невозможности выявить лейкемическое поражение при световой микроскопии) молекулярно-биологическими методами выявляется т.н. минимальное диссеминирование поражение.

Морфологическая классификация ОМЛ предложенная франко-американско-британской группой FAB (French-American-British cooperative group) продолжает достаточно широко использоваться в практике, несмотря на ее низкую ценность в отношении выделения групп пациентов, требующих риск-адаптированной терапии. Современный вариант FAB-классификации представлен в таблице 1.

Таблица 1. FAB-классификация ОМЛ

AML-M0	Отсутствие созревания, МРО<3%, но есть иммунологические маркеры миелоидной дифференцировки
AML-M1	Бласты >90% от незритроидных клеток, МРО>3%
AML-M2	> 10% миелоидных клеток имеют черты созревания от промиелоцитов до более зрелых форм, моноциты <20%
AML-M3	Доминирующие клетки – промиелоциты с выраженной атипией
AML-M3v	Доминирующие клетки – крупные моноцитоидные промиелоциты с мелкими или отсутствующими азурофильными гранулами, но подобно классическому ОПЛ с резко положительной реакцией на МРО и судан
AML-M4	Миеломоноцитарные бластные клетки с моноцитарным компонентом >20%, но <80%, или костный мозг характерный для М2, но с моноцитозом периферической крови $\geq 5 \times 10^9/\text{л}$
AML-M4Eo	Вариант М4 с атипичными эозинофилами (>5%)
AML-M5a	>80% монобластов в костном мозге
AML-M5b	>80% монобластов, промоноцитов и моноцитов в костном мозге
AML-M6	>50% ядродержащих клеток в костном мозге – эритробласты и более 30% от незритроидных клеток – бласты. Бласты, как правило, миелоидной линии дифференцировки.
AML-M7	Бластные клетки недифференцированные, не экспрессирующие миелоидных и лимфоидных маркеров, экспрессирующие CD41+, CD61+. Иногда бласты имеют морфологические черты аномальных мегакариобластов с резидуальной «отшнуровкой» тромбоцитов.
Примечание: МРО - миелопероксидаза	

Фенотипические характеристики миелоидных лейкозных клеток согласно экспрессии кластеров дифференцировки (cluster of differentiation, CD), используемые в диагностике ОМЛ, приведены в таблице 2.

Таблица 2. Наиболее существенные кластеры дифференцировки (CD) антигенов, используемые при диагностике ОМЛ

Антиген	Клетки	Диагностическое значение
1	2	3
CD13	Ранние общие предшественники гранулоцитов и моноцитов	Экспрессия в большинстве случаев ОМЛ

	и созревающих клеток этой линии	
CD14	Зрелые моноциты (выраженная экспрессия), макрофаги, гранулоциты (умеренная экспрессия)	Экспрессия преимущественно при «зрелых» миеломоно-цитарных вариантах (M4, M5b)
CD15	Зрелые гранулоциты и моноциты, миелоидные и моноцитарные клетки, клетки Лангерганса	Экспрессия в 50% ОМЛ, может быть в 5% -10% ОЛЛ, особенно при пре-В варианте с t(4;11)
CD33	Миелоидные и моноцитарные клетки, ранние эритробласты, мегакариобласты	Экспрессия в большинстве случаев ОМЛ, коэкспрессия в 20 – 30% ОЛЛ
CD36	Мегакариоциты, тромбоциты, зрелые моноциты и макрофаги, эритроидные предшественники	Экспрессия преимущественно при M5, M6, M7
CD41	Мегакариоциты и тромбоциты	Экспрессия при M7
CD42	Мегакариоциты и тромбоциты	Экспрессия при M7
CD61	Мегакариоциты и тромбоциты	Экспрессия при M7
CD64	Моноциты и макрофаги, незрелые грануломоноцитарные предшественники, дендритические клетки	Экспрессия преимущественно при M5
CD65	Зрелые гранулоциты, миелоидные клетки, моноциты	Экспрессия в большинстве случаев ОМЛ, может быть в 5% - 10% ОЛЛ, особенно при пре-В варианте с t(4;11)
CD2	Тимические и зрелые Т-клетки, большинство НК-клеток	Экспрессия в 70 – 80% ОЛЛ (предшественники Т-клеток) и в 10% ОМЛ (особенно при M3 и M4Eo)
1	2	3
CD4	Тимоциты и зрелые Т-клетки (хелперы/индукторы), моноциты, макрофаги	Вариабельная экспрессия у пре-Т и зрелых предшественниках Т-клеток при ОЛЛ, при ОМЛ – в случае моноцитарных вариантах

CD7	N-клетки, NK-клетки, гемопоэтические стволовые клетки	Экспрессия практически на всех предшественниках Т-клеток при ОЛЛ и в 15% ОМЛ
CD19	Все стадии В-линейной дифференцировки – от минимальной до зрелых В-клеток; фолликулярные дендритические клетки	Экспрессия практически на всех предшественниках В-клеток при ОЛЛ и в некоторых случаях ОМЛ (особенно при М2 с t(8;21)
D24	Предшественники и зрелые В-клетки, нейтрофильные гранулоциты	Экспрессия более, чем на 90% предшественниках В-клеток при ОЛЛ и в некоторых случаях ОМЛ
CD79a	Предшественники и зрелые В-клетки, плазматические клетки	Экспрессия практически на всех предшественниках В-клеток при ОЛЛ и в некоторых случаях ОМЛ
CD56	NK-клетки	Экспрессия в некоторых случаях ОМЛ с t(8;21) и t(15;17)
CD34	Стволовые гемопоэтические клетки	Экспрессия на 60 - 70% предшественниках В-клеток при ОЛЛ, менее 10% Т-клеточных предшественников при ОЛЛ и в 40 – 50% ОМЛ
CD45	Практически все гемопоэтические клетки	Экспрессия на предшественников В-клеток (90%) при ОЛЛ и почти при всех ОМЛ

Критерии диагностики бифенотипического лейкоза (biphenotypic acute leukemia, BAL), согласно критериям Европейской группы по иммунофенотипированию лейкозов (EGIL) приведены в таблице 3. Основанием диагноза острого бифенотипического лейкоза является сумма баллов миелоидной линии дифференцировки на бластных клетках, равная или превышающая 2, в сочетании с не менее, чем 2 баллами одного из лимфоидных маркёров.

Таблица 3. Система оценки иммунологических маркеров для дифференциальной диагностики острого бифенотипического лейкоза

Кол-во баллов	В-линейные маркеры	Т-линейные маркеры	Миелоидные маркеры
2	CytCD79a	CD3(Cyt/m)	MPO
	CytIgM	TCR α/β	
	CytCD22	TCR γ/δ	
		CD2	CD13

1	CD19	CD5	CD33
	CD20	CD8	CD65
	CD10	CD10	CD117
0,5	TdT	TdT	CD14
	CD24	CD7	CD15
		CD1a	CD64

Сокращения: Сyt – цитоплазматический, m – мембранный; TCR – Т-клеточный рецептор; MPO – миелопероксидаза; TdT – терминальная дезоксирибонуклеотидил-трансфераза.

Следует подчеркнуть, что в последние годы термин “бифенотипический лейкоз” используется все реже и рекомендуемым термином является “лейкоз с двунаправленной дифференцировкой”. Единого подхода к терапии таких лейкозов нет и стратегии терапии должна выбираться на основании анализа всего комплекса морфологических, цитохимических, иммунофенотипических, хромосомных и молекулярно-генетических маркеров.

Генетические характеристики используются для верификации диагноза и стратификации по группам риска. При ОМЛ описано более 100 аномалий, наиболее существенные из которых представлены в таблице 4.

Таблица 4. Цитогенетические и молекулярно-генетические характеристики различных морфологических вариантов ОМЛ у детей и взрослых (Ch.–H. Pui, 2006)

Аномалии генотипа	Частота у детей, %	Частота у взрослых, %	Наиболее частые варианты FAB	Аномальные транскрипты
t(8;21)(q22;q22)	12	6	M2, M1	<i>CBFA2(AML1 ETO, RUNX1)</i>
inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)	6	8	M4Eo	<i>CBFB-MYH11</i>
t(15;17)(q22;q12-21)	9	10	M3	<i>PML-RARα</i>
t(5;17)(q32;q12)	<1	<1	вариант M3	<i>NPM-RARα</i>
t(11;17)(q23;q21)	<1	<1	вариант M3	<i>PLZF-RARα</i>
t(11;17)(q13;q21)	<1	<1	вариант M3	<i>NUMA-RARα</i>
dup(17)(q21.3-q23)	<1	<1	вариант M3	<i>STAT5b-RARα</i>
-7/del(7q)	5	8	M2, M4	неизвестен
-5/del(5q)	3	7	различные	неизвестен

t(1;22)(p13;q13)	1	0	M7	<i>RBM15-MLK</i>
t(3;5)(q25.1;q34)	1	1	различные	<i>NPM-MLF1</i>
inv(3)(q21;q26)/t(3;3)	1	1	различные	<i>RPN1-EV11</i>
t(11q23;V)	18	5	M4, M5	варианты <i>MLL</i>
t(9;11)(p22;q23)	7	2	M4, M5	<i>MLLT3(AF9)</i>
t(6;9)(p23;q34)	1	<1	M2, M4	<i>DEK-NUP214</i>
<i>MLL</i> парциальная тандемная дупликация	<1	6 - 11	различные	<i>MLL</i>
<i>Flt3</i> внутренняя тандемная дупликация	10 - 15	20 - 30	различные	<i>Flt3</i>
<i>Flt3</i> точечная мутация	различная	5 - 10	различные	<i>Flt3</i>
<i>NPM1</i> мутация	2 - 8	27 - 35	различные	<i>NPM1</i>
<i>CEBPA</i> мутация	различная	11	различные	<i>CEBPA</i>
<i>RAS</i> мутация	3	30	различные	<i>RAS</i>
<i>KIT</i> мутация, делеция, вставка	различная	<10	различные	<i>KIT</i>

Современная классификация ОМЛ Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) 2008 года подразделяет ОМЛ на 6 основных категорий, которые представлены в таблице 5.

Таблица 5. Классификация ОМЛ 2008 года согласно рекомендациям ВОЗ [Swerdlow S. H., 2008]

<p>ОМЛ с характерными цитогенетическими аномалиями</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ОМЛ с t(8;21)(q22;q22); RUNX1 – RUNX1T1 2. ОМЛ с аномальной эозинофилией костного мозга, inv(16)/(16;16)(p13;q22); CBF/MYH11 3. ОПЛ* с t(15;17)(q22;q12); PML/RARα и его варианты 4. ОМЛ с t(9;11)(p2;q23); MLLT3-MLL 5. ОМЛ с t(6;9); DEK-NUP214 6. ОМЛ с inv(3)(q21;26.2) или t(3;3)(q21;26.2); RPN-EVI 7. ОМЛ (мегакариобластный) с t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1 □ ОМЛ с мутацией NPM1 8. ОМЛ с мутацией CEBPA
<p>ОМЛ с мультилинейной дисплазией</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ОМЛ, развившийся на фоне МДС или миелопролиферативного заболевания 2. ОМЛ, развившийся без предшествовавшего МДС
<p>ОМЛ, обусловленный предшествовавшей химиотерапией</p>

1. ОМЛ, обусловленный экспозицией алкилирующих агентов
2. ОМЛ, обусловленный экспозицией ингибиторов топоизомераз II типа
3. ОМЛ, обусловленный экспозицией других препаратов

ОМЛ, не относящийся к вышеперечисленным категориям

1. ОМЛ с минимальной дифференцировкой
2. ОМЛ без созревания ОМЛ с созреванием
3. Острый миеломоноцитарный лейкоз
4. Острый монобластный и острый моноцитарный лейкоз
5. Острый эрироидный лейкоз
6. Острый мегакариоцитарный лейкоз
7. Острый базофильный лейкоз
8. Острый панмиелоз с миелофиброзом

* ОПЛ – острый промиелоцитарный лейкоз

Современные представления о прогнозе ОМЛ у детей практически полностью базируются на цитогенетических, молекулярных характеристиках ОМЛ, также ответе на индукционную химиотерапию (таб. 6).

Самый благоприятный прогноз при адекватном лечении отличает пациентов с промиелоцитарным лейкозом с $t(15;17)(p21;q11)$ и транскриптом PML-RAR α . Риск рецидива у этих пациентов составляет менее 10%. Группу благоприятного прогноза, с риском рецидива менее 30% формируют пациенты с ОМЛ с $t(8;21)(q22;q22)$ и транскриптом AML/ETO, $inv(16)(p13;q22)$ или $t(16;16)(p13;q22)$ с транскриптом CBF β -MYH11. Параметры так называемого «промежуточного прогноза»: +8; нормальный кариотип; M5 лейкозы с $t(9;11)(q22;q23)$ и другие aberrации, не являющиеся «благоприятными» и «неблагоприятными». К неблагоприятным прогностическим признакам относятся: $inv(3)$; $-5/5q-$; $-7/7q-$ и $11q23$ (кроме 9;11). Необходимо отметить, что негативное влияние на прогноз, в том числе у больных с благоприятными цитогенетическими аномалиями, оказывают активирующие мутации III класса тирозин-киназ c-kit и Flt-3. Напротив, мутация в 12 экзоне гена нуклеофосмина NPM1 оказывает положительное влияние на прогноз, в том числе и у больных с мутацией Flt-3.

Таблица 6. Цитогенетические характеристики прогноза ОМЛ
(Giles F.J., 2002)

Цитогенетические aberrации	Химерный ген	Генетическая и биологическая модификация прогноза
1	2	3
Благоприятный прогноз		

(8;21)(q22;q22)	AML/ETO	FLT-3/ITD 9% del(9q) + сложные транслокации
inv(16)(p13;q22) t(16;16)(p13;q22)	CBFB-MYH11	FLT-3/ITD 7%
t(15;17)(p21;q11)	PML-Rальфа	FLT-3/ITD 37%
Варианты t(11;17)(p23;q11) t(5;17)(p32;q11) t(11;17)(p13;q11)	PLZF- RARальфа NPM- RARальфа NuMA- RARальфа	
Промежуточный прогноз		
+8		FLT-3/ITD 28%
t(9;11)(q22;q23)	MLL/AF9	FLT-3/ITD 0%
Нормальный кариотип	MLL	FLT-3/ITD 34% MLL- ITD 10%
Другие аберрации, не являющиеся «благоприятными» и «неблагоприятными»		FLT-3/ITD 20 - 30%
1	2	3
Неблагоприятный прогноз		
11q23	MLL	FLT-3/ITD 0%
t(6;9)(q23;q34)	DEK-CAN	inv(3)(q21;q26)
t(3;3)(q21;q26)	EV11	FLT-3/ITD 17%
-5/5q-		FLT-3/ITD 0%

Существенным прогностическим фактором является также ответ на первый курс индукционной терапии. Те пациенты, которые достигли редукции бластов в костном мозге до уровня 5 - 15% через 2 недели от начала индукции, имеют более высокую вероятность долгосрочной выживаемости.

ТЕРАПИЯ.

Терапевтическая стратегия.

Лечение ОМЛ у детей основано на интенсивной полихимиотерапии, которая должна быть дополнена трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от HLA-геноидентичного родственного или альтернативного (неродственного, гаплоидентичного) донора у пациентов группы высокого риска рецидива.

Необходимость трансплантации у пациентов группы промежуточного риска продолжает дискутироваться; она показана только при наличии HLA-геноидентичного сиблинга.

Важнейшим этапом терапии является “индукции ремиссии”, по результатом которой ожидается восстановление нормального анализа крови, исчезновение органомегалии и экстрамедуллярных поражений и снижения содержания лейкемических клеток в крови менее 5%. Базовыми препаратами индукционных режимов всех без исключения протоколов лечения ОМЛ являются цитозин-арабинозид и антрациклины. Часто к этим препаратам добавляются этопозид или 6-тиогуанин. После достижения ремиссии и восстановления гемопоэза следует относительно короткая (не более 4-х курсов) консолидирующая терапия, основанная на промежуточных/высоких дозах цитозин-арабинозида (2 – 6 г/м²/сутки в течение 3-5 дней).

В лечении ОМЛ с 1990 года традиционно применяются адаптированные протоколы немецкой группы BFM (Berlin-Frankfurt-Munster). Протокол 1998 года исследовался в Германии в течение 5 лет, в настоящее время это исследование завершено и стали известными его отделенные результаты. У 424 пациентов оценены вероятность достижения ремиссии, общая выживаемость (overall survival, OS), неосложненная выживаемость (event-free-survival, EFS) и безрецидивная выживаемость (relapse-free-survival, RFS). Результаты приведены в таблице 7.

Терапевтическая схема приведена в разделе «Описание лечения».

Таблица 7. Результаты терапии по протоколу AML-BFM-98

	Достижение ремиссии, %	Вероятность OS в течение 4 лет, %	Вероятность EFS в течение 4 лет, %	Вероятность RFS в течение 4 лет, %
Все пациенты	90	67	55	61
Стандартный риск	91	78	65	71
Высокий риск	87	55	40	46

EFS – бессобытийная выживаемость, OS-общая выживаемость, RFS-

безрецидивная выживаемость.

Исследование AML-BFM-98, которое было призвано сравнить эффективность ранней “синхронизирующей” шестинедельной постремиссионной терапии стандартными дозами цитозин-арабинозида, преднизолона, 6-тиогуанина, циклофосфида и доксорубина с двумя “блоками” высокодозного цитозара с этопозидом и митоксантроном, показало, что при одинаковой эффективности, частота инфекционных осложнений в группе длительной терапии была выше. В связи с этим группа BFM отказалась от 6-недельной консолидации, использовавшейся в последовательных протоколах в течение 20 лет, в пользу короткой высокодозной терапии.

Описание лечения.

Терапия по модифицированной версии протокола AML-BFM-98 показана детям с первичным ОМЛ. Пациенты со вторичными ОМЛ также могут получать это лечение, однако для них может потребоваться индивидуальная коррекция протокола. У детей с ОМЛ, развившимся на фоне синдрома Дауна токсичность высоких доз антрациклинов в сочетании с высокими дозами цитозин-арабинозида гораздо выше, чем у пациентов без синдрома Дауна; поэтому они должны получать лечение по специальному адаптированному протоколу.

Таблица 8. Модифицированная версия протокола AML-BFM-98 (ветвь блоковой высокодозной терапии). Дизайн протокола

Индукция ремиссии АИЕ: Препарат	Дни введения	Доза, кратность, метод введения
Ага-С	1-2	100 mg/m ² /сутки постоянной инфузией
Ага-С	3 - 8	100 mg/m ² 30-минутной инфузией каждые 12 часов
Идарубицин	3-5	12 mg/m ² 60-минутной инфузией перед Ага-С
Этопозид	6-8	150 mg/m ² 2-часовой инфузией инфузией перед Ага-С
Ага-С	1	интратекально в возрастной дозировке

Таблица 9. НАМ:

Препарат	Дни введения	Доза, кратность, метод введения
----------	--------------	---------------------------------

Ara-C	1-3	3000 mg/m ² / каждые 12 часов 3-х часовой инфузией
Митоксантрон	3,4	10 mg/m ² 60-минутной инфузией
Ara-C	1	интратекально в возрастной дозировке

Таблица 10. АІ:

Препарат	Дни введения	Доза, кратность, метод введения
Ara-C	1-4	500 mg/m ² постоянной инфузией
Идарубицин	3,5	7 mg/m ² 60-минутной инфузией
Ara-C	1	интратекально в возрастной дозировке

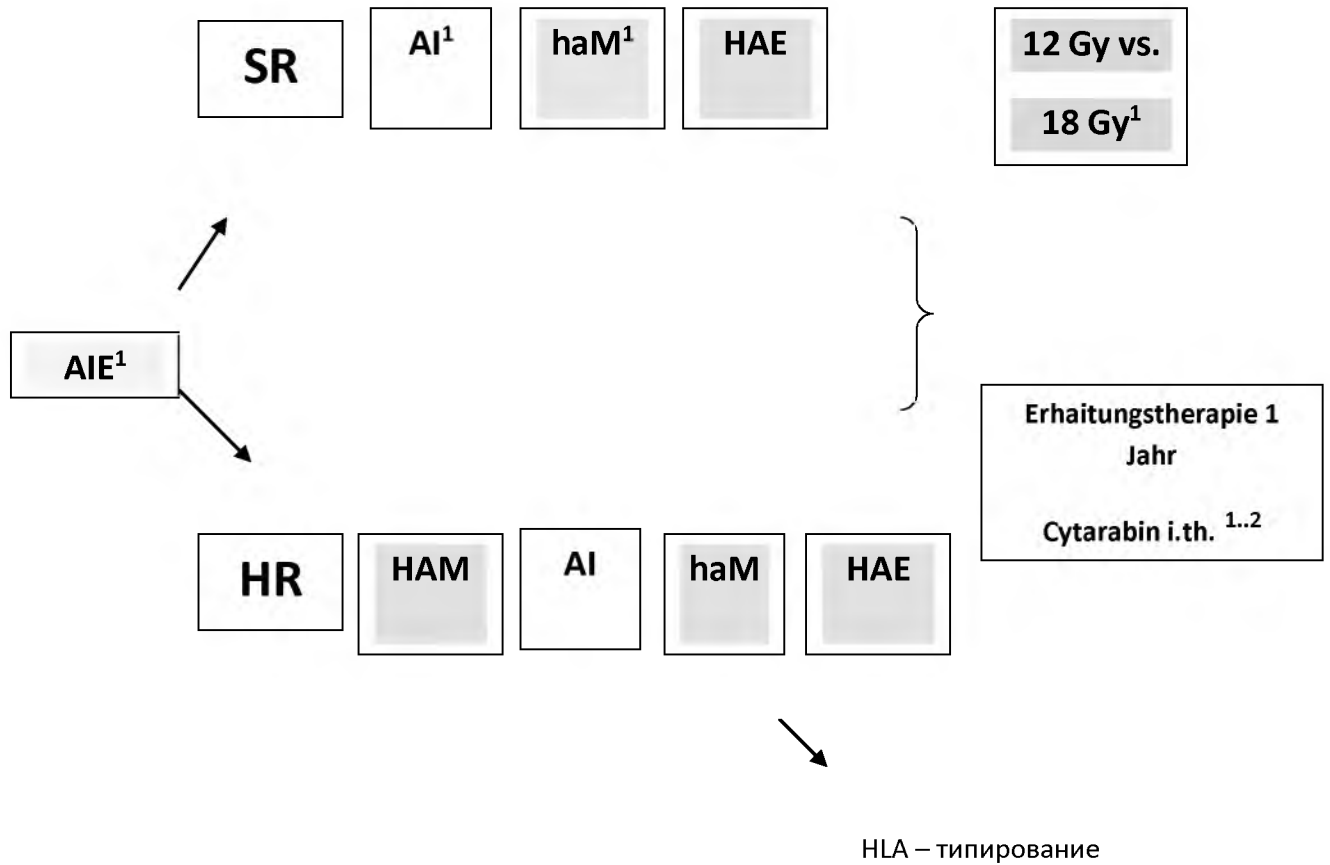
Таблица 11. haM:

Препарат	Дни введения	Доза, кратность, метод введения
Ara-C	1-3	1000 mg/m ² / каждые 12 часов 3-х часовой инфузией
Митоксантрон	3,4	10 mg/m ² 60-минутной инфузией
Ara-C	1	интратекально в возрастной дозировке

Таблица 12. НАЕ:

Препарат	Дни введения	Доза, кратность, метод введения
Ara-C	1-3	3000 mg/m ² / каждые 12 часов 3-х часовой инфузией
Этопозид	2-5	125 mg/m ² 2-часовой инфузией
Ara-C	1	интратекально в возрастной дозировке

AML-BFM-1998 Interim



↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
День 1-й	15-й	21-28	42-56	88	≈ 112	≈ 140	
MRD	MRD	MRD	MRD	MRD	MRD ^a	MRD ^a	
					Doku	Doku	Doku

A: ARA-C; Cytarabin

I: Idarubicin

E: Etoposid-Phosphat

HA: Hochdosis Cytarabin

M: Mitoxantron

HAE: Hochdosis Cytarabin/ Etoposid-Phosphat

R: Randomisierung

SR: Standardrisikogruppe

HR: Hochrisikogruppe

MRD: Minimal residual disease

KMP: Knochenmarkpunktion

Doku: obligatorische Dokumentation Des Therapieelements

Таблица 8. Модифицированная версия протокола AML-BFM-98 (ветвь блоковой высокодозной терапии). Дизайн протокола

Индукция ремиссии АІЕ: Препарат	Дни введения	Доза, кратность, метод введения
Ага-С	1-2	100 mg/m ² /сутки постоянной инфузией
Ага-С	3 - 8	100 mg/m ² 30-минутной инфузией каждые 12 часов
Идарубицин	3-5	12 mg/m ² 60-минутной инфузией перед Ага-С
Этопозид	6-8	150 mg/m ² 2-часовой инфузией инфузией перед Ага-С
Ага-С	1	интратекально в возрастной дозировке

Таблица 9. НАМ:

Препарат	Дни введения	Доза, кратность, метод введения
Ага-С	1-3	3000 mg/m ² / каждые 12 часов 3-х часовой инфузией
Митоксантрон	3,4	10 mg/m ² 60-минутной инфузией
Ага-С	1	интратекально в возрастной дозировке

Таблица 10. АІ:

Препарат	Дни введения	Доза, кратность, метод введения
Ага-С	1-4	500 mg/m ² постоянной инфузией
Идарубицин	3,5	7 mg/m ² 60-минутной инфузией
Ага-С	1	интратекально в возрастной дозировке

Таблица 11. haM:

Препарат	Дни введения	Доза, кратность, метод введения
Ага-С	1-3	1000 mg/m ² / каждые 12 часов 3-х часовой инфузией
Митоксантрон	3,4	10 mg/m ² 60-минутной инфузией

Ara-C	1	интратекально в возрастной дозировке
-------	---	--------------------------------------

Таблица 12. НАЕ:

Препарат	Дни введения	Доза, кратность, метод введения
Ara-C	1-3	3000 mg/m ² / каждые 12 часов 3-х часовой инфузией
Этопозид	2-5	125 mg/m ² 2-часовой инфузией
Ara-C	1	интратекально в возрастной дозировке

ОМЛ вариант FAB М3

Пациенты с ОМЛ вариант FAB М3 относятся к пациентам стандартной группы риска (даже при числе бластов в костном мозге на 15-е сутки >5%).

Протокол проводится без применения G-CSF с 15-х суток (от начала индукции АИЕ).

Пациенты с FAB М3 не получают блоки НАМ (исключения см. ниже), только интенсификацию HD Ara-C/VP16.

Консолидация – без применения винкристина, т.к. миелопероксидаза участвует в метаболизме винкристина и инактивирует данную субстанцию. Пероксидаза-позитивные клетки (бласты М3) являются винкристин-резистентными.

Пациенты с положительным результатом MRD(PML/RAR-α) после интенсификации HD Ara-C/VP16 подлежат аллогенной трансплантации костного мозга от HLA – совместимого семейного донора в первой комплексной ремиссии. Если донор отсутствует, эти пациенты получают блок НАМ и далее последующую химиотерапию с одновременным назначением ATRA до получения отрицательного MRD – результата.

Вариант М3 FAB является наиболее прогностически благоприятным. Однако изначально существует высокая вероятность гибели пациента из-за развития нарушений в системе гемостаза (ДВС – синдром, геморрагический инсульт и др.). Благодаря применению ретиноидов стало возможным стимулировать дифференцировку атипичных промиелоцитов и, в связи с этим, снизить опасность геморрагических осложнений.

Рекомендации по ATRA – терапии.

Сразу после установления диагноза FAB М3 (FAB М3у) препарат назначается в суточной дозе 25mg/m² per os во время еды в 2 приема с дня (-3) (параллельно с циторедукцией, но не более чем за 3-е суток до начала интенсивной фазы) до момента достижения ремиссии (≈день 28 – 45 от начала химиотерапии).

Начало интенсивной индукционной химиотерапии:

- АИЕ на 4-е сутки при инициальном числе лейкоцитов до 6 000/мкл после 3-х дневной АТРА – терапии.

Число лейкоцитов на фоне применения АТРА может повыситься уже на 2 – 3 день свыше 10 000/мкл;

- при инициальном числе лейкоцитов свыше 6 000/мкл химиотерапия начинается поле одного дня АТРА – терапии;

- при инициальном лейкоцитозе свыше 15 000/мкл АТРА – терапия начинается одновременно с химиотерапией.

Эти меры предосторожности необходимы, так как АТРА может привести к гиперлейкоцитозу и развитию лейкостаза.

Побочные действия терапии АТРА:

(наблюдения, проводившиеся до настоящего времени, указывают на то, что у детей по сравнению со взрослыми, чаще развиваются побочные эффекты): головные боли, сухость кожи (эритема), утомляемость, артралгии, оссалгии, гипертриглицеридемия, повышение уровня трансаминаз, лимфаденопатия, ларингостеноз, синдром гипервитаминоза А (тошнота, рвота, хейлит, сухость кожи).

Синдром ретиноевой кислоты

Лихорадка, легочные инфильтраты, плевральный и перикардиальный выпот, повреждение почек, сердечная недостаточность. Этот синдром чаще наблюдается с 8 – 10 суток от начала курса лечения. При развитии синдрома проводится немедленная отмена АТРА, в терапию добавляется дексаметазон 20мг/м²/сут. минимальным сроком до 3 дней. Профилактика возникновения синдрома ретиноевой кислоты проводится витамином Е (дети до 10 лет – 400мг/сут.; после 10 лет – 800мг/сут.).

Гиперлейкоцитоз (меры предосторожности см. выше).

Преимущества лечения АТРА при FAB M3.

АТРА обеспечивает высокий процент ремиссий без химиотерапии, однако не может самостоятельно обеспечить излечение при промиелоцитарной лейкемии.

Гиперлейкоцитоз и АТРА-синдром являются существенным побочным эффектом и должны быть приняты во внимание.

В результате комбинированного назначения АТРА и химиотерапии качество и длительность ремиссии улучшаются. Дополнительно возможно при помощи АТРА лечение MRD.

Терапевтическая стратегия для FAB M3.

Пациенты с промиелоцитарной лейкемией имеют хороший прогноз при условии достижения полной ремиссии. Основной проблемой является кровоизлияние в течение первых 4-х недель. NB! Терапия АТРА в сочетании

с индукционной химиотерапией требует достаточного и своевременного замещения дефицита тромбоцитов тромбоконцентратом.

Пациенты с ОМЛ FAB М3 относятся к стандартной группе риска независимо от ответа на 15-й сутки от начала терапии (даже при уровне бластов в костном мозге > 15%).

Из объема терапии исключается блок НАМ и проводится одна интенсификация HD Ara-C/VP16. Из объема химиотерапии консолидации исключается винкристин.

Инициально WBC < 6 000/мкл*		АТРА 25мг/м ² /сут. В 2 приема за 3-е суток до начала х/т до достижения ремиссии, ≈30-45сут.
Инициально WBC > 6 000/мкл*		АТРА 25мг/м ² /сут. В 2 приема за 1 сутки до начала х/т
Инициально WBC > 15 000/мкл*		АТРА 25мг/м ² /сут. В 2 приема одновременно с началом х/т
* уровень лейкоцитов может повыситься > 10 000/мкл на 2 или 3 сут. от начала химиотерапии		
15 сутки от начала х/т	Бласты в к/м	Терапия не прерывается
28-42сутки от начала х/т	≤ 5% бластов в к/м, отсутствие t°, тяжелых осложнений	Консолидация без АТРА
28-42 сутки от начала х/т	> 5% бластов в к/м	Консолидация + АТРА (при фебрилитете только АТРА)
56-70 сутки от начала х/т	> 5% бластов в к/м < 5% бластов в к/м	х/т с АТРА х/т без АТРА
После интенсификации HD Ara-C/VP16	Бласты в к/м	НАМ, затем аллогенная трансплантация ПСКК от HLA-совместимого родственного донора
После НАМ	Бласты в к/м	Если отсутствует донор, возобновляется АТРА и х/т.

Учитываемые бласты в костном мозге – атипичные промиелоциты с палочками Ауэра.

Если после интенсификации HD Ara-C/VP16 или позже, при сохранении к/м ремиссии, MRD (PML/RAR- α) позитивна, возобновляется ATRA и химиотерапия (HAM). Если MRD (PML/RAR- α) позитивна через 6-8 месяцев и есть HLA – совместимый родственный донор – проводится аллогенная трансплантация ПСКК.

ОМЛ при Даун-синдроме.

Заболееваемость ОЛ у детей с Даун-синдромом (сД) в 20 раз больше в сравнении с детьми без данного синдрома. У детей с синдромом Дауна до 4-х летнего возраста преобладают миелоидные формы лейкоemий, особенно FAB вариант M7. Часто идет речь о прелейкемических формах с небольшим процентом бластов в костном мозге. И следующий феномен, о котором стало известно в последнее время, касается хорошего ответа на терапию. Это объясняется усиленным образованием цитозинарабинозидтрифосфата в лейкоемических бластах. По результатам Педиатрической Онкологической Группы (POG) и CCSG прогноз был достоверно лучше, чем у детей с ОМЛ из группы сравнения без сД. В соответствии с этими результатами более нет необходимости у детей с сД отказываться от химиотерапии. Так как летальность пациентов с сД в результате инфекционных осложнений относительно высока, обязательно должны быть приняты во внимание достаточная регенерация гемопоэза и более длительные перерывы в терапии.

Особые правила:

Пациенты данной группы особо чувствительны к цитостатикам, высоко угрожаемы по развитию инфекционных осложнений. Протокольная терапия в данном случае (имеет свои особенности) редуцируется:

- индукция АIE – снижение дозы Ida до 8мг/м²
- блок HAM не проводится
- консолидация – снижение дозы Ida до 5мг/м²
- ЦНС – терапия и профилактика i.th.Ara-C – в соответствии с

Протоколом.

Краниальное облучение не проводится!

Транзиторная миелопролиферация (лейкемоидная реакция). У новорожденных с сД имеющих ТМП специфическая химиотерапия ОМЛ не показана, проводятся только сопроводительные терапевтические мероприятия.

Профилактика осложнений, связанных с легочным и церебральным лейкостазом при инициальном гиперлейкоцитозе. Данное осложнение наиболее характерно для пациентов с вариантами M4 и M5 и инициальным лейкоцитозом более 50x10⁹/л и с вариантами M1 и M2 с инициальным лейкоцитозом >100x10⁹/л, хотя может развиваться и при существенно более низких показателях лейкоцитоза. В этой группе пациентов назначение полных доз цитозин-арабинозида сопряжено с резким возрастанием риска лейкостаза, вследствие этого

таким пациентов показано либо проведение лейкоцитафереза (заменного переливания у пациентов до 3-х летнего возраста), либо медикаментозной циторедукции.

Наиболее эффективным средством редукции лейкоцитоза является проведение аппаратного лейкоцитафереза или, у детей до 3-х лет, заменного переливания крови. В то же время, риск лейкостаза остается резко повышенным даже после редукции и даже нормализации лейкоцитоза.

Медикаментозная циторедукция может включать, согласно практике группы ВФМ, 6-меркаптопурин в дозе 40 мг/м² в сутки в сочетании с гидроксимочевинной в дозе 1500 мг/м² в сутки и назначаться до снижения лейкоцитоза ниже 50x10⁹/л.

Опыт ФНКЦ ДГОИ свидетельствует об эффективности циторедукции сниженными дозами этопозида и даунорубицина без цитозин-арабинозида. Даунорубин (22,5 мг/м²/сутки) и VP-16 (50 мг/м²/сутки) вводятся постоянной инфузией до тех пор, пока уровень лейкоцитов не достигнет 50x10⁹/л, но не более 3-х суток. Далее проводится индукция цитозин-арабинозидом с дозами антрациклина и VP-16, из которых вычтена суммарная доза этих препаратов, полученных на фазе циторедукции. Кроме того, на протяжении циторедуктивной фазы применяется дексаметазон внутривенно струйно в дозе 10 мг/м²/сутки (разделить на 3 введения). В течение всего курса циторедукции не следует проводить заместительные трансфузии эритроцитов, если уровень гемоглобина не снижается ниже 70 г/л.

При инициальном лейкоцитозе 100x10⁹/л и более люмбальная пункция проводится не в первый день индукции, а только после редукции лейкоцитов до уровня 50x10⁹/л – во избежание получения ложного диагноза нейролейкоза из-за контаминации ликвора бластами периферической крови.

ТГСК: при наличии HLA-совместимого родственного донора все пациенты, кроме относящихся к группе благоприятного прогноза, должны быть трансплантированы в первой ремиссии после трёх блоков консолидирующей терапии. Трансплантация проводится только в специализированных центрах, куда информация о пациентах должна направляться заблаговременно.

Терапия ЦНС. Состоит из интратекальных введений Ara-C в возрастной дозировке и краниального облучения. Дозы приведены в таблице 13.

Таблица 13. Дозы Ara-C для интратекального введения в зависимости от возраста

Возраст	Доза, мг
Меньше 1 года	20
1 – 2 года	26

2 – 3 года	34
Старше 3 лет	40

Профилактическая терапия (без инициального поражения ЦНС).

Инtrateкальные введения Ara-C: 5 введений перед началом каждого блока терапии и после окончания последнего блока и восстановления гемопоэза ещё 2 введения с интервалом в 1 месяц. Профилактическое краниальное облучение (только пациентам с inv(16)) - 12 Gy. Проводится как минимум через 4 недели после окончания последнего блока при восстановлении гемопоэза. Два последних введения Ara-C должны быть проведены во время облучения с интервалом 2 недели. Профилактическое облучение проводится детям старше 3 лет. Терапия при инициальном поражении ЦНС. Инtrateкальные введения Ara-C проводятся 1 раз в неделю до тех пор, пока ликвор не будет санирован, но не менее 3 раз. Затем введения Ara-C в спинно-мозговой канал продолжают по такой же схеме, как в профилактическом лечении, то есть перед началом каждого блока химиотерапии и после окончания последнего блока и восстановления гемопоэза ещё 2 введения с интервалом в 1 месяц. Краниальное облучение при первичном поражении ЦНС. Проводится только тем пациентам, которые не достигли санации ликвора после 3 инtrateкальных введений Ara-C. Доза облучения в этом случае составляет 18 Gy.

Краниальное облучение проводится при помощи кобальтовой пушки или линейного ускорителя. При этом в поле облучения должен попасть весь нейрокраниум, включая верхнюю часть шейного отдела позвоночника до С2 включительно, ретробульбарное пространство и всё основание черепа, особое внимание следует уделить средней мозговой ямке, часто оказывающейся лежащей глубже общего уровня; попадание в область облучения челюстных суставов не должно влиять на конфигурацию поля. Ежедневная разовая доза составляет 1,5 Gy, таким образом в течение недели пациент получает 7,5 Gy. Общая продолжительность облучения составляет от 2 до 3 недель. Терапевтическое краниальное облучение проводится только детям старше 3 лет; спинальное облучение не производится никому. Пациентам, которым планируется ТГСК, облучение и 2 последних инtrateкальных введения Ara-C проводятся после трансплантации.

Последующее наблюдение.

После окончания терапии больной должен наблюдаться гематологом и педиатром. Рекомендуется проведение гемограммы 1 раз в месяц в течение 6 месяцев, затем один раз в 3-6 месяцев. Выполнение пункции костного мозга с подсчетом миелограммы планомерно не рекомендуется и проводится по клиническим показаниям.

Рефрактерный ОМЛ и рецидив.

В том случае, если после курса индукции у больного достигнута парциальная ремиссия, он должен продолжать лечение по протоколу. Рефрактерным является ОМЛ, при котором после 2 блоков химиотерапии (в данном случае после АІЕ и НАМ) сохраняется бластная инфильтрация в костном мозге более 5% или экстрамедуллярное поражение. В этом случае и при развитии рецидива пациент должен быть переведён на терапию флюдарабином, высокими дозами цитозин-арабинозида и антрациклином. (см приложение) При достижении ремиссии необходимо проведение курса аналогичной терапии без антрациклина и далее – проведение аллогенной трансплантации от HLA- геноидентичного или альтернативного донора. До начала химиотерапии рефрактерного или рецидивного ОМЛ необходимо проведение HLA-типирования пациента, сиблингов и родителей и направить данные в трансплантационный центр.

Лабораторный и клинический мониторинг.

Миелограмма.

После инициальной диагностической миелограммы контрольные исследования проводятся в 15 и 28 дни от начала лечения. Количество бластов в костном мозге на 15 день от начала индукции является критерием чувствительности лейкоэмических клеток к терапии, то есть важным прогностическим фактором. Если на 28 день у больного соблюдены все критерии достижения ремиссии (менее 5% бластов в костном мозге и восстановленный гемопоэз – $1,0 \times 10^9$ /л нейтрофилов и 100×10^9 /л тромбоцитов в крови) – статус ремиссии констатирован и следующая миелограмма может быть проведена перед началом III блока терапии, то есть перед АІ. Если какой-то из критериев на 28 день не выполнен, то назначается повторная миелограмма перед началом II блока терапии, то есть перед НАМ. Далее перед каждым курсом терапии и после окончания последнего блока и восстановления гемопоэза (контроль состояния ремиссии).

Гемограмма.

Выполняется не реже, чем через день во время индукции ремиссии и во время периодов аплазии, в остальное время - не реже двух раз в неделю.

Биохимия крови.

Выполняется не реже трех раз в неделю во время индукции, при наличии метаболических нарушений - гипонатриемия, гиперкалиемия, гипокальциемия, гиперурикемия - ежедневно или чаще; далее, во время периодов аплазии – 2 - 3 раза в неделю.

Вирусологическое исследование.

Маркеры гепатитов В и С исследуются при поступлении, далее

маркеры гепатита В – при изменении уровня трансаминаз в сыворотке, маркеры гепатита С – при изменении уровня трансаминаз, а также каждые 6 месяцев. Анти-CMV IgG исследуется при поступлении. В дальнейшем маркеры CMV-инфекции (IgM, антигенемия, PCR) – только по клиническим показаниям, а также перед аллогенной ТКМ.

ЭКГ и ЭхоКГ.

Выполняются перед началом haM.

Бактериология.

Посевы крови на микробиологическое исследование производятся в начале каждого эпизоде фебрильной лихорадки, то есть в момент озноба. Для посева необходима порция крови из центрального катетера не менее 10 мл в каждый флакон с питательной средой.

Микологические исследования.

При рефрактерной к антибактериальной терапии лихорадке и/или клинических указаниях на возможную грибковую инфекцию рекомендуется провести исследование уровня галактоманна в крови, повторные посевы крови и/или других биологических субстратов на специальную питательную среду и выполнить КТ-томографию грудной клетки.

Сопроводительная терапия.

Рекомендуется изоляция детей в отдельные боксы или палаты с принудительной вентиляцией под повышенным давлением. При невозможности оборудования таких помещений необходимы отдельные палаты или боксы с сантехническим оборудованием.

Курс индукции ремиссии (или циторедуктивной форфазы) должен быть начат немедленно по завершении диагностических мероприятий. Для начала всех последующих курсов консолидации ремиссии требуется выполнение следующих критериев: подтвержденный статус ремиссии, восстановленный гемопоэз ($1,0 \times 10^9/\text{л}$ нейтрофилов и $100 \times 10^9/\text{л}$ тромбоцитов в крови), отсутствие инфекций, общий удовлетворительный статус больного. При этом необходимо помнить, что увеличение промежутков между блоками химиотерапии, не обусловленное нарушениями клинического состояния больного, крайне нежелательно.

Проведение индукции ремиссии.

Инфузионная терапия: глюкоза 5% $3000 \text{ мл}/\text{м}^2/\text{сутки}$ + NaCl 10% $30 \text{ мл}/\text{м}^2 \text{ сутки}$ + NaHCO₃ 7,5% $40 - 60 \text{ мл}/\text{м}^2/\text{сутки}$. В начале индукции инфузия проводится без KCl при постоянном (2-4 раза в сутки) мониторинговании уровня K⁺ в сыворотке. В это время необходимо внимательно следить за балансом диуреза, при задержке мочи более $200 \text{ мл}/\text{м}^2$ в течение 6 часов показано введение фуросемида в разовой дозе 1

мг/кг.

Аллопуринол в дозе 10 мг/кг/сутки per os.

Антиэметики. Стандартные и высокие дозы цитозин-арабинозида относятся к средне/высокоэметогенным режимам и требуют применения НТ5 – антагонистов на всем протяжении каждого курса химиотерапии.

Дозы НТ5 – антагонистов: ондансетрон 0,45 мг/кг/сутки на 3 введения; гранисетрон 0,04 мг/кг/сутки однократным введением (высшая суточная доза 6 мг); трописетрон 0,2 мг/кг/сутки (высшая суточная доза 5 мг).

Заместительные гемотрансфузии.

Эритроцитарная масса.

Гемоглобин поддерживается на уровне не менее 90 г/л - кроме случаев с инициальным лейкоцитозом более $50 \times 10^9/\text{л}$.

Тромбоконцентрат.

Для проведения индукции уровень тромбоцитов должен быть не менее $30 \times 10^9/\text{л}$.

Инвазивные манипуляции (люмбальные пункции, катетеризация центральной вены) требуют уровня тромбоцитов не менее $30 \times 10^9/\text{л}$.

В период аплазии кроветворения после любого курса полихимиотерапии, если нет кровотечений и/или инфекций с фебрильной лихорадкой - тромбоциты должны поддерживаться на уровне не менее $15 - 20 \times 10^9/\text{л}$.

При присоединении инфекций с фебрильной лихорадкой тромбоциты должны поддерживаться на уровне не менее $20 \times 10^9/\text{л}$.

Выраженная кровоточивость со слизистых, кровотечение в ЖКТ, легочное кровотечение, кровоизлияние в мозг – показания к трансфузии тромбоцитов при любых показателях тромбоцитов.

Свежезамороженная плазма. Трансфузии СЗП проводятся только при серьезных изменениях в коагулограмме: фибриноген менее 1 г/л, протромбиновый индекс менее 50%, АПТВ более 55 секунд.

Инфузионная терапия. Инфузионная терапия на всех курсах полихимиотерапии после индукции: глюкоза 5% $1500-2000 \text{ мл}/\text{м}^2/\text{сутки}$ + NaCl 10% 1 мл/кг/сутки + KCl 7,5% - 1 – 2 мл/кг/сутки (или по результатам уровня K^+ в сыворотке). При удовлетворительном общем статусе пациента инфузионная терапия отменяется на период после окончания введения цитостатиков в каждом блоке химиотерапии до начала нейтропенических осложнений.

Профилактика и лечение токсического кератоконъюнктивита. Применение высоких доз цитозин-арабинозида может вызывать токсический кератоконъюнктивит, возникающий из-за накопления препарата в слезной жидкости. Профилактические мероприятия заключаются в инстилляции официальных препаратов «искусственных слез» и 1% дексаметазона в физиологическом растворе каждые 4 часа на протяжении всех дней, когда применяются высокие дозы цитозин-арабинозида. Риск “цитозарового” кератоконъюнктивита при

проведении профилактики не превышает 1-2%, однако полностью не исключен. Клиника “цитозарового” кератоконъюнктивита неспецифична, хотя и характерна – боль в глазах, светобоязнь, блефароспазм, слизистая экссудация, которые появляются в среднем через 1-3 дня после окончания курса высоких доз цитозин-арабинозида. Специфического лечения нет – место назначаются противовоспалительные и антибактериальные препараты, системно – анальгетики. Медиана длительности кератоконъюнктивита – 3-4 дня, иногда встречаются затяжные случаи, длящиеся 7-8 дней.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Плановое назначение G-CSF не рекомендуется, особенно у пациентов с t(8;21) и inv 16. Применение G-CSF должно ограничиваться витальными показаниями, то есть у пациентов, находящихся в состоянии аплазии кроветворения при сепсисе или локальной тяжелой инфекцией, не контролируемой адекватной антимикробной терапией. Препараты G-CSF (филграстим или ленограстим) назначаются в дозе 5 мкг/кг/сутки и вводятся подкожно или внутривенно в течение 1 - 6 часов на физ р-ре + 2 мл 5-10% раствора альбумина.

Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ). Плановое назначение ВВИГ не рекомендуется. ВВИГ применяется при сепсисе (у пациентов в аплазии кроветворения и без таковой) и неконтролируемых адекватной антимикробной терапией бактериальной и/или грибковой инфекциях только у пациентов со снижением уровня общего IgG менее 5 г/л. Препараты ВВИГ назначаются в дозе 0.4 г/кг. Препарат вводится внутривенно со скоростью 100 мг/кг/час. Наличие реакций на введение в виде тошноты, головной боли, умеренной боли в животе, повышение температуры тела не выше 38° С не является поводом для прекращения инфузии, однако требует замедления скорости введения. В реальности, у пациентов с ОМЛ дефицита иммуноглобулинов не развивается вследствие неиммуносупрессивного характера получаемой химиотерапии.

Антибактериальная терапия. При возникновении признаков инфекции (очаговые поражения или лихорадка неясной этиологии) назначается эмпирическая антибактериальная терапия, то есть до получения результатов бактериологического исследования. Лихорадкой считается один эпизод аксиллярной температуры $\geq 38,00^{\circ}\text{C}$ или 3 эпизода субфебрильной лихорадки ($37,5^{\circ} - 38,0^{\circ}\text{C}$) в течение суток или один эпизод температуры $37,5^{\circ}-37,9^{\circ}\text{C}$ в течение часа и более.

При субфебрилитете – жаропонижающие не применять! После проведения бактериологических посевов (крови и из очагов инфекции, если таковые присутствуют) назначается цефалоспорин последнего поколения или имипенем/карбопенем+ ванкомицин 40 мг/кг в сутки на 3 введения. Применение ванкомицина в первой линии терапии обусловлено достаточно большой вероятностью развития респираторного дистресс-синдрома вследствие стрептококковой бактериемии после применения высоких доз цитозин-арабинозида. Если обнаружена нестабильность гемодинамики (гипотензия,

тахикардия) или клинические признаки сепсиса (потрясающие ознобы, очаги инфекции), рекомендуется назначение аминогликозида (амикацин, 15 - 20 мг/кг/сутки); вся суточная доза аминогликозида вводится однократно 1-часовой инфузией. Сразу после назначения первой комбинации антибиотиков оральная антибактериальная терапия прекращается. Инициальная терапия должна проводиться без изменений в течение 72-х часов, если не произошло стремительного ухудшения состояния больного и нет новых очагов. При получении результатов бактериологического исследования антибактериальная терапия модифицируется согласно чувствительности выявленных микроорганизмов к антибиотикам. В том случае, если посевы крови негативны, ванкомицин должен быть отменен после 5 - 7 суток его применения.

Противогрибковая терапия. Если на фоне комбинированной антибактериальной терапии не происходит купирования лихорадки в течение 4-5 суток, назначается КТ легких для решения вопроса о тактике противогрибковой терапии. При отсутствии легочного поражения, типичного для инвазивного микоза, вызванного плесневыми грибами, назначается эхинокандин (каспофунгин, анидулофунгин, микафунгин), при наличии такового – вориконазол внутривенно. Альтернативной системной противогрибковой терапией является липидный комплекс амфотерицина В. Стандартный амфотерицин В (амфотерицина В дезоксихолат) может назначаться только при отсутствии других препаратов и настоятельно не рекомендуется.

Рецидивы ОМЛ.

Прогноз пациентов с рецидивом ОМЛ за последние десять лет значительно улучшился за счет значительно более широкого применения различных видов аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток (ТГСК). Без проведения аллогенной ТГСК рецидивы ОМЛ неизлечимы, поэтому всем пациентам с рецидивом ОМЛ (а также их сиблингам и родителям) должно немедленно проводиться высокоточное HLA-типирование и планироваться аллогенная трансплантация через 3-4 месяца от момента диагностики рецидива. До проведения трансплантации пациенту необходимо провести 3 курса химиотерапии. Получение повторной ремиссии у пациентов с рецидивом ОМЛ рекомендуется с помощью флюдарабина, высоких доз цитозин-арабинозида и идарубицина (режим FLAI), консолидацию (2-й курс) аналогичным курсом без идарубицина (режим FLA) и промежуточными дозами цитозин-арабинозида и этопозидом (IAE). При наличии возможности трансплантация может выполняться после восстановления гемопоэза после курса FLA.

Таблица 14. Индукция 2-й ремиссии FLAI:

Препарат	Дни введения	Доза, кратность, метод введения
1	2	3
Флударабин	1-5	30 mg/m ² 1 раз в сутки инфузией 1 час
1	2	3
Ara-C	1 - 5	2000 mg/m ² 2-х часовой инфузией каждые 24 часов; старт – через 4 часа от начала инфузии флударабина
Идарубицин	1, 3, 5	12 mg/m ² 60-минутной инфузией перед Ara-C
Ara-C	1	интратекально в возрастной дозировке

Таблица 15. Консолидация 2-й ремиссии FLA:

Препарат	Дни введения	Доза, кратность, метод введения
Флударабин	1-5	30 mg/m ² 1 раз в сутки инфузией 1 час
Ara-C	1 - 5	2000 mg/m ² 2-х часовой инфузией каждые 24 часов; старт – через 4 часа от начала инфузии флударабина
Ara-C	1	интратекально в возрастной дозировке

Таблица 16. Консолидация 2-й ремиссии iAE:

Препарат	Дни введения	Доза, кратность, метод введения
Ara-C	1 - 5	500 mg/m ² в сутки суточной инфузией
Этопозид	1-5	100 mg/m ² в сутки 1-часовой инфузией
Ara-C	1	интратекально в возрастной дозировке

III. ИНДИКАТОРЫ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

№	Индикатор	Пороговое значение	Методика измерения (вычисления)	Фактор влияния
1	2	3	4	5
1	Наличие унифицированных протоколов оказания медицинской помощи по детской онкогематологии.	100%	Проверка наличия	Ответственное отношение к работе
2	Наличие локальных протоколов оказания медицинской помощи по детской онкогематологии.	100%	Проверка наличия	Ответственное отношение к работе, участие в создании этих протоколов
3	Своевременное прохождение курсов повышения квалификации.	Отсутствие пролонгации сроков	Проверка наличия сертификата	Своевременная подача заявки на кафедру педиатрии ФИПО
4	Адекватное использование доступных современных методов лабораторного и инструментального обследования.	Проведение иммуногистохимического исследования ткани опухоли и иммунофенотипирования костного мозга	По формуле расчета процентов	Соответствие протоколам
5	Участие в научных мероприятиях Республики и других стран.	Наличие сертификата	Проверка наличия	Гибкий график работы, заинтересованность руководства больницы
6	Наличие диспансерной группы по онкогематологии на обслуживаемой территории	Наличие списков больных	Проверка наличия	Добросовестное отношение к работе
7	диспансерные осмотры детей диспансерной группы;	90%	По формуле расчета процентов	Добросовестное отношение к работе
8	Безрецидивная	55-67%	По формуле	Ведение больных

<p>выживаемость в течение 4 лет для пациентов низкой и средней группы риска; Для пациентов высокой группы риска: - 4 -х - летняя бессобытийная выживаемость - общая выживаемость</p>	<p>55% (53-69%) 76% (68-82%).</p>	<p>расчета процентов</p>	<p>согласно протоколам</p>
---	--	--------------------------	----------------------------

Список использованной литературы:

1. Arber DA, Brunning RD, LeBeau MM, et al. Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2008:110–123.
 2. Arber DA, Brunning RD, Orazi A, et al. Acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2008:124–129.
 3. Arber DA, Brunning RD, Orazi A, et al. Acute myeloid leukemia, not otherwise specified. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2008:130–139.
- Google Scholar
4. Baumann I, Niemeyer CM, Brunning RD, et al. Myeloid proliferations related to Down syndrome. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008:142–144.
 5. Vardiman JW, Arber DA, Brunning RD, et al. Therapy-related myeloid neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4 ed. Lyon, France: IARC Press; 2008:127–129.
 6. Heerema-McKenney A, Arber DA. Acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009; 23:633–654.
 7. Szczepacski T, Harrison CJ, van Dongen JJ. Genetic aberrations in paediatric acute leukaemias and implications for management of patients. *Lancet Oncol.* 2010 Sep;11(9):880-9.
 8. Ross ME, Mahfouz R, Onciu M, et al. Gene expression profiling of pediatric acute myelogenous leukemia. *Blood.* 2004 Dec 1;104(12):3679-87.
 9. Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak MN, et al. The prognostic significance of early treatment response in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of the international study Relapsed AML 2001/01. *Haematologica.* 2014 Sep;99(9):1472-8. doi: 10.3324/haematol.2014.104182. Epub 2014 Apr 24.
 10. Kaspers GJ, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the International BFM Study Group. *J Clin Oncol.* 2013 Feb 10;31(5):599-607.
 11. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al. AML Committee of the International BFM Study Group. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2012 Oct 18;120(16):3187-205. doi: 10.1182/blood-2012-03-362608.
 12. Klusmann JH, Reinhardt D, Zimmermann M, et al. The role of

matched sibling donor allogeneic stem cell transplantation in pediatric high-risk acute myeloid leukemia: results from the AML-BFM 98 study. *Haematologica*. 2012 Jan;97(1):21-9.

13. Von Neuhoff C, Reinhardt D, Sander A, et al. Prognostic impact of specific chromosomal aberrations in a large group of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated uniformly according to trial AML-BFM 98. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 1;28(16):2682-9.

14. Ehlers S, Herbst C, Zimmermann M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) treatment of childhood acute myeloid leukemias that overexpress the differentiation-defective G-CSF receptor isoform IV is associated with a higher incidence of relapse. *J Clin Oncol*. 2010 May 20; 28(15):2591-7. doi: 10.1200/JCO.2009.25.9010.

15. Lehrnbecher T, Kaiser J, Varwig D, et al. Antifungal usage in children undergoing intensive treatment for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trial AML-BFM 93. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007 Oct;26(10):735-8.

16. Creutzig U, Zimmermann M, Lehrnbecher T, et al. Less toxicity by optimizing chemotherapy, but not by addition of granulocyte colony-stimulating factor in children and adolescents with acute myeloid leukemia: results of AML-BFM 98. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 20;24(27): 499-506.

17. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol*. 2004 Nov 1;22(21):4384-93.

18. Oberoi S, Lehrnbecher T, Phillips B, Oberoi S, Lehrnbecher T, Phillips B, Hitzler J, Ethier MC, Beyene J, Sung L. Leukapheresis and low-dose chemotherapy do not reduce early mortality in acute myeloid leukemia hyperleukocytosis: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Res*. 2014 Apr;38(4):460-8.

19. Haase R, Merkel N, Diwan O, Elsner K, Kramm CM. Leukapheresis and exchange transfusion in children with acute leukemia and hyperleukocytosis. A single center experience. *Klin Padiatr*. 2009 Nov-Dec;221(6):374-8.

20. Creutzig U, Ritter J, Budde M, Sutor A, Schellong G. Early deaths due to hemorrhage and leukostasis in childhood acute myelogenous leukemia. Associations with hyperleukocytosis and acute monocytic leukemia. *Cancer*. 1987 Dec 15;60(12):3071-9.

21. Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, et al. French LAME (Leucémie Aigue Myéloblastique Enfant) Cooperative Group. Treatment of childhood acute myeloblastic leukemia: dose intensification improves outcome and maintenance therapy is of no benefit-multicenter studies of the French LAME (Leucémie Aigue Myéloblastique Enfant) Cooperative Group. *Leukemia*. 2005 Dec;19(12):2082-9.

22. Dreyer ZE, Dinndorf PA, Camitta B, et al. Analysis of the role of hematopoietic stem-cell transplantation in infants with acute lymphoblastic leukemia in first remission and MLL gene rearrangements: a report from the

Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2011 Jan 10;29(2):214-22.

23. Ravindranath Y, Chang M, Steuber CP, et al. Pediatric Oncology Group. Pediatric Oncology Group (POG) studies of acute myeloid leukemia (AML): a review of four consecutive childhood AML trials conducted between 1981 and 2000. Leukemia. 2005 Dec;19(12):2101-16.

24. Nesbit ME Jr, Buckley JD, Feig SA, et al. Chemotherapy for induction of remission of childhood acute myeloid leukemia followed by marrow transplantation or multiagent chemotherapy: a report from the Childrens Cancer Group. J Clin Oncol. 1994 Jan;12(1):127-35.

25. Soares FA, Landell GA, Cardoso MC. Pulmonary leukostasis without hyperleukocytosis: a clinicopathologic study of 16 cases. Am J Hematol. 1992 May;40(1):28-32.

26. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению острого миелобластного лейкоза //ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им.Д.Рогачева» МЗ России, Нац.об-во детских гематологов, онкологов.- 2014, 30 с.

И. о. министра



А.А. Оприщенко

ОДОБРЕНО
Экспертным советом по
стандартизации медицинской
помощи в системе Министерства
здравоохранения Донецкой
Народной Республики
24.01.2017 протокол № 6

УТВЕРЖДЕН
Приказом Министерства
здравоохранения Донецкой
Народной Республики
14.04.2017 № 607

**УНИФИЦИРОВАННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
«ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ У ДЕТЕЙ»**

Перечень сокращений

МКБ-10	Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем Всемирной организации здравоохранения десятого пересмотра
ОЛЛ	Острый лимфобластный лейкоз
ЦНС	Центральная нервная система
ВПВ	Верхняя полая вена
ЭКГ	Электрокардиография
ЭХОКГ	Эхокардиографическое исследование
ЭЭГ	Электроэнцефалография
СКТ	Спиральная компьютерная томография
ОГК	Органы грудной клетки
ОБП	Органы брюшной полости
ОЗП	Органы забрюшинного пространства
МРТ	Магнитно-резонансная томография
ЛП	Люмбальная пункция
ТСГК	Трансплантации стволовых гемопоэтических клеток
ЛДГ	Лактатдегидрогеназа
КМП	Костно-мозговая пункция

I. ПАСПОРТНАЯ ЧАСТЬ

1.1. Название унифицированного клинического протокола.

Острый лимфобластный лейкоз у детей

1.2. Диагноз. Коды МКБ-10: С 91

1.3. Цель протокола: установление единых требований к порядку диагностики и лечения пациентов детского возраста с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ).

1.4. Протокол предназначен для применения в системе Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики. Разработан для врачей специализированного отделения детской гематологии и химиотерапии.

1.5. Дата разработки протокола: октябрь 2016 года.

1.6. Дата следующего пересмотра: октябрь 2019 года.

1.7. Список разработчиков протокола:

№ п/п	ФИО	Должность	Место работы	Примечание
1.	Марченко Екатерина Николаевна	Асс. кафедры педиатрии	Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького МЗ ДНР, Учебно-научный институт последипломного образования, кафедра педиатрии	Врач-гематолог детский высшей категории
2.	Коломенская Светлана Анатольевна	Зав. ООГД ИНВХ им. В.К.Гусака	ИНВХ им. В.К.Гусака	Врач – гематолог детский высшей категории
3.	Семигина Ольга Михайловна	Врач-гематолог детский	ИНВХ им. В.К.Гусака	Врач – гематолог детский первой категории
4.	Юлдашева Светлана Александровна	Врач-гематолог детский	ИНВХ им. В.К.Гусака	Врач-гематолог детский высшей категории

Согласовано рабочей группой по разработке медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи в системе Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики по профилю «Педиатрия»:

№ пп	Фамилия, имя, отчество	Место работы
1.	Лянник Виктория Александровна	Ведущий специалист отдела оказания медицинской помощи детскому населению Департамента организации медицинской помощи Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, председатель Рабочей группы
2.	Лиховид Елена Александровна	Врач-методист Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий МЗ ДНР, главный внештатный специалист по вопросам детской инвалидности и амбулаторно-поликлинической помощи детям Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, заместитель председателя Рабочей группы
3.	Прохоров Евгений Викторович	Заведующий кафедрой педиатрии № 1 Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького МЗ ДНР, доктор медицинских наук
4.	Прилуцкий Александр Сергеевич	Заведующий кафедрой клинической иммунологии, аллергологии, эндокринологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького МЗ ДНР, главный внештатный клинический иммунолог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, доктор медицинских наук
5.	Бобровицкая Антонина Ивановна	Профессор кафедры инфекционных болезней Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького МЗ ДНР, доктор медицинских наук, главный внештатный детский инфекционист Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
6.	Линчевский Георгий Леонидович	Доцент кафедры педиатрии, неонатологии ФИПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького МЗ ДНР, кандидат медицинских наук
7.	Головко Ольга Кузьминична	Доцент кафедры педиатрии, неонатологии ФИПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького МЗ ДНР, кандидат медицинских наук
8.	Щербинин Александр Владимирович	Заведующий кафедрой детской хирургии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького МЗ ДНР, главный внештатный детский хирург Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, кандидат медицинских наук
9.	Островский Игорь Максимович	Доцент кафедры педиатрии № 1 Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького МЗ ДНР, главный внештатный детский гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, кандидат медицинских наук
10.	Челпан	Доцент кафедры педиатрии №1 Донецкого национального

	Людмила Леонидовна	медицинского университета им. М. Горького МЗ ДНР, главный внештатный детский кардиоревматолог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, кандидат медицинских наук
11.	Бессонов Дмитрий Анатольевич	Заместитель генерального директора по неонатологии Донецкого республиканского центра охраны материнства и детства МЗ ДНР, главный внештатный неонатолог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
12.	Москаленко Марина Анатольевна	Врач-невролог неврологического отделения Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
13.	Кренида Оксана Алексеевна	Заведующий поликлиникой Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
14.	Прохорова Людмила Михайловна	Заведующий отделением неврологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, главный внештатный детский невролог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
15.	Садеков Игорь Андреевич	Заведующий неврологическим отделением Детского клинического центра г. Макеевки
16.	Гриневич Елена Васильевна	Заведующий детским неврологическим отделением КУ «ГДБ № 5 г. Донецка»
17.	Конов Владислав Геннадиевич	Заведующий детским отделением кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака МЗ ДНР, главный внештатный детский кардиохирург Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
18.	Иноземцев Игорь Николаевич	Заведующий отделением плановой хирургии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, главный внештатный детский онколог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
19.	Андреев Павел Владимирович	Доцент кафедры отоларингологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, главный внештатный детский сурдолог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, кандидат медицинских наук
20.	Федоренко Андрей Евгеньевич	Заведующий отделением отоларингологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, главный внештатный детский отоларинголог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
21.	Легкая Наталья Михайловна	Врач-нефролог Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, главный внештатный детский нефролог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
22.	Панова Надежда Ивановна	Заведующий отделением Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
23.	Ленарт Татьяна Витальевна	Заведующий отделением пульмонологии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, главный внештатный детский пульмонолог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
24.	Караван Марина Васильевна	Заместитель главного врача ТМО «Семья и здоровье» г. Горловки

25.	Бухтияров Эдуард Вальтерович	Заведующий детским отделением КУ «ЦГКБ № 3 г. Донецка»
26.	Перетяцько Вероника Викторовна	Врач-эндокринолог Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
27.	Зиборова Юлия Владимировна	Врач-аллерголог Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
28.	Бабина Марина Леонидовна	Врач-иммунолог Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
29.	Хилинская Инна Викторовна	Врач-инфекционист Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
30.	Котлубей Галина Владимировна	Заведующий отделением детской офтальмологии КУ «ЦГКБ № 20 г. Донецка», главный внештатный детский офтальмолог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
31.	Власова Наталья Анатольевна	Заведующий детским отделением Республиканской клинической психиатрической больницы МЗ ДНР, главный внештатный детский психиатр Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
32.	Хода Сергей Иванович	Главный врач КУ «Городская детская стоматология», главный внештатный детский стоматолог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
33.	Чурилина Алла Константиновна	Врач-методист Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий МЗ ДНР, главный внештатный специалист по вопросам первичной и реабилитационной помощи детям Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
34.	Мухлынина Наталья Евгеньевна	Врач-статистик Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий МЗ ДНР, главный внештатный специалист по координации работы с детьми-сиротами и детьми, оставленными без родительского попечения Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
35.	Саркисян Геннадий Рубенович	Заведующий урологическим отделением КУ «ЦГКБ № 6 г. Донецка»
36.	Веселая Евгения Николаевна	Врач-фтизиатр диспансерного отделения Республиканской клинической туберкулезной больницы МЗ ДНР, главный внештатный детский фтизиатр Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
37.	Анастасов Андрей Герасимович	Заведующий анестезиологическим отделением Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, профессор кафедры хирургии, детской хирургии и анестезиологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького МЗ ДНР, главный внештатный детский анестезиолог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, доктор медицинских наук
38.	Коломенская Светлана Анатольевна	Заведующий отделением детской гематологии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака МЗ ДНР, главный внештатный детский гематолог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики

		Народной Республики
39.	Ивнева Светлана Владимировна	Заведующий детским отделением Республиканского клинического дерматовенерологического центра МЗ ДНР, главный внештатный детский дерматовенеролог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
40.	Абдуллин Рафаэль Фатяхдинович	Заведующий отделением патологической анатомии Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР, главный внештатный детский патологоанатом Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
41.	Ткалич Людмила Владимировна	Заведующий физиотерапевтическим отделением Донецкого клинического территориального медицинского объединения МЗ ДНР, главный внештатный специалист по лечебной физкультуре и спортивной медицине Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
42.	Юхно Татьяна Дмитриевна	Заведующий отделением рентгенодиагностики Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
43.	Евтушенко Лилия Филипповна	Врач функциональной диагностики Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
44.	Воропаев Владимир Николаевич	Заведующий детским отделением № 2 Республиканского травматологического центра
45.	Колесникова Татьяна Ивановна	Заведующий клинико-диагностической лабораторией Донецкого клинического территориального медицинского объединения МЗ ДНР, главный специалист по лабораторной диагностике Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
46.	Овчинникова Елена Александровна	Директор Республиканского специализированного центра медицинской генетики и пренатальной диагностики МЗ ДНР, главный внештатный специалист по генетике и пренатальной диагностике Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
47.	Лепихов Петр Александрович	Главный врач Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
48.	Харагезов Артем Маркович	Заведующий урологическим отделением Республиканской детской клинической больницы МЗ ДНР
49.	Шкурко Татьяна Михайловна	Заведующий амбулаторией ЦПМСП г. Докучаевска
50.	Ганина Лариса Викторовна	Заведующий детским отделением Центральной городской больницы г. Снежное
51.	Жильцов Валерий Иванович	Заместитель главного врача Центральной городской больницы г. Харцызска
52.	Куприненко Ольга Ивановна	Заведующий амбулаторией ЦПМСП г. Шахтерска
53.	Стороженко Татьяна Ивановна	Главный врач ЦПМСП Шахтерского района
54.	Трубина Надежда Ивановна	Заведующий детским отделением Центральной районной больницы пгт. Старобешево

ПОБЩАЯ ЧАСТЬ

Нозологическая группа: Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)

Код по МКБ-10 С 91

Определение, принципы диагностики.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – 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.

Диагностика:

Клиническая картина определяется степенью нарушения функций костного мозга в виде анемии, геморрагического синдрома и развитием инфекций различной степени тяжести; наличием опухолевой массы в виде органомегалии, большого количества опухолевых клеток в периферической крови, лимфоаденопатии и масс в средостении; в некоторых случаях с развитием болевого синдрома, связанного с поражением костей, с появлением клинических признаков поражения ЦНС, с поражением кожи у детей раннего возраста.

Верификация диагноза проводится с помощью цитологического и цитохимического исследования мазков костного мозга и периферической крови, мультипараметрической проточной цитофлуорометрии клеток костного мозга и цитогенетического и молекулярно-генетического анализа опухолевых лимфобластов (А-В).

Основные мероприятия в диагностический период:

Первичный осмотр больного с оценкой инфекционного статуса и инфекционного анамнеза, а также неврологического статуса, с клинической оценкой массы опухоли (размеры печени и селезенки, оценка опухолевого лейкоцитоза, массы в переднем средостении).

Обеспечение венозного доступа и забора крови для исследования основных биохимических показателей (мочевина, креатинин, электролиты, общий белок, билирубин, глюкоза) и для цитологического анализа

Проведение рентгенографии грудной клетки как в прямой, так и обязательно в правой боковой проекциях.

Проведение пункции костного мозга и забора костного мозга на цитологическое, цитохимическое, иммунологическое и молекулярно-биологическое исследования.

Проведение люмбальной пункции с забором ликвора для цитологического исследования

УЗИ органов брюшной полости; ЭКГ, ЭХО-КГ; ЭЭГ.

Серологические (вирусологические) исследования: HBs, anti-HCV, CMV
Проведения компьютерной томографии или МРТ головного мозга.

В случае выраженной анемии ($Hb < 80$ г/л; а в случае наличия инфекции, одышки, тахикардии, гипотонии при $Hb < 100$ г/л) – немедленная трансфузия эритроцитов.

При наличии геморрагического синдрома, и при наличии тромбоцитопении $< 50.000/\text{мм}^3$ (учитывая необходимость проведения первой люмбальной пункции и, как правило, катетеризации центральной вены уже в ближайшие сутки) – трансфузия тромбоцитов.

В случае лихорадки и/или очагов инфекции – немедленное назначение антибиотиков широкого спектра действия (как правило цефалоспорины 3-его поколения +амикацин)

Пункция костного мозга и люмбальная пункция

Костный мозг аспирируется из 3-х – 4-х анатомических точек. Для пункций используются передние и задние гребни крыльев подвздошных костей. Стернальная пункция вследствие высокого риска повреждения органов грудной клетки, в частности сердца с последующей его тампонадой, ЗАПРЕЩЕНА! Необходимо готовить не менее 7-10-ти мазков костного мозга (из каждой точки) и не менее 3 из них оставлять неокрашенными в архиве.

В некоторых случаях вследствие выраженной бластной гиперплазии получение костного мозга затруднено, либо очень быстро образуются сгустки. В таких случаях целесообразна предварительная промывка пункционной иглы раствором антикоагулянта, например, гепарина. Необходимо следить за тем, чтобы мазки не получались из сгустков.

Первая люмбальная пункция перед началом циторедуктивной фазы должна проводиться только опытным доктором под общим наркозом с целью снижения риска травматичности и механического заноса бластных клеток периферической крови в ЦНС. Она, как правило, является не только диагностической, но и лечебной, так как в подавляющем большинстве случаев диагноз лейкемии очевиден еще до ее начала. Точная диагностика инициального поражения ЦНС возможна только путем приготовления цитопрепарата первичного ликвора на цитоцентрифуге. Оседание клеток ликвора на стекло естественным путем требует больше времени, что неизбежно приводит к деформации клеток, появлению артефактов и неправильной интерпретации данных. Необходим контроль за уровнем тромбоцитов и, при необходимости, адекватное замещение тромбоцитами (уровень тромбоцитов должен быть не менее 50.000/мкл). Инициальный уровень лейкоцитоза при этом не имеет никакого значения и не является противопоказанием для проведения LP.

Морфологическая Классификация ОЛЛ базируется на предложениях Франко-Американо-Британской группы (FAB-группа). Согласно FAB-

классификации выделяют L1, L2 и L3 варианты ОЛЛ, которые определяют на основе суммарной значимости различных морфологических признаков (табл. 1).

Таблица 1. Значимость различных цитологических признаков опухолевых клеток в соответствии с FAB-классификацией острой лимфобластной лейкемии

Признаки	Баллы
Ядерно-цитоплазматическое отношение высокое более чем в 75%	+ 1
Ядерно-цитоплазматическое отношение низкое более чем в 25%	- 1
Ядрышки отсутствуют или незаметны более чем в 75% клеток	+ 1
Ядрышки имеются более чем в 25% клеток	- 1
Ядерная мембрана неровная менее чем в 25% клеток	0
Ядерная мембрана неровная более чем в 25% клеток	- 1
Большие клетки составляют менее 50% от числа всех клеток**	0
Большие клетки составляют более 50% от числа всех клеток	- 1

* Цитоплазма занимает <20% всей площади клетки.

** Диаметр этих клеток в 2 раза и более превышает диаметр малых лимфоцитов

Сумма баллов 0-2 соответствует варианту L1, сумма баллов 1-4 соответствует варианту L2. Вариант L3 характеризуется лимфобластами крупного размера со строго базофильной, вакуолизированной цитоплазмой, ядро округлой или овальной формы с нежно-сетчатым хроматином, содержит одну или несколько нуклеол.

Однако выделение различных цитологических вариантов ОЛЛ имеет ограниченное значение, так как они не коррелируют ни с иммунологическими и молекулярно-генетическими характеристиками, ни с ответом на химиотерапию и с прогнозом, и поэтому не могут использоваться для определения различных групп риска (А-В). Информативным цитологическое исследование является лишь для выделения более редкого цитологического варианта L3, представляющего собой совершенно другую нозологическую форму – лейкемию/лимфому типа Беркитта. Однако в этом случае результаты цитологического исследования необходимо обязательно подтвердить данными молекулярно-генетического анализа и мультипараметрической проточной цитометрии (А-В).

Цитохимическое исследование опухолевых клеток является важным для дифференциальной диагностики с другими вариантами лейкемии. Две цитохимических реакции должны обязательно проводиться для инициальной диагностики лейкемии – реакция на миелопероксидазу и реакция, на неспецифическую эстеразу, обязательной для диагностики лимфобластного варианта является реакция на гликоген или ШИК-реакция.

Мультипараметрическая проточная цитометрия, проводимая, прежде всего, с целью точного определения иммунофенотипа лейкомиического клона занимает центральное место в диагностике ОЛЛ, являясь очень важным и обязательным методом для диагностики различных вариантов ОЛЛ, для стратификации на группы риска и для последующего определения минимальной резидуальной болезни (А-В). Различные иммунофенотипические варианты болезни представлены в таб. 2.

Таблица 2. Иммунофенотипическая классификация острой лимфобластной лейкемии по EGIL (Европейская группа иммунодиагностики лейкозов) 1995

В-ОЛЛ	
CD19 ⁺ и/или CD79a ⁺ и/или CD22cyt ⁺ Экспрессия не менее двух из трех пан-В-клеточных маркеров Большинство случаев TdT ⁺ и HLA-DR ⁺ , зрелый В-ОЛЛ часто TdT-	
Про-В-ОЛЛ (BI)	Нет экспрессии других маркеров
«Common»-ОЛЛ (BII)	CD10 ⁺
Пре-В-ОЛЛ (BIII)	Цитоплазматические IgM ⁺
Зрелый-В-ОЛЛ (BIV)	Цитоплазматические цепи каппа ⁺ или лямбда ⁺
Т-ОЛЛ	
CD3 ⁺ цитоплазматический или мембранный, большинство случаев: TdT ⁺ , HLA-DR ⁻ , CD34 ⁻ , но эти маркеры не играют роли в диагностике и классификации.	
Про-Т-ОЛЛ (TI)	CD7 ⁺
Пре-Т-ОЛЛ (TII)	CD2 ⁺ и/или CD5 ⁺ и/или CD8 ⁺
Кортикальный Т-ОЛЛ (TIII)	CD1a ⁺
Зрелый Т-ОЛЛ (TIV)	CD3mem ⁺ , CD1a-
Альфа/бета ⁺ Т-ОЛЛ (а)	TCRα/β ⁺
Гамма/дельта ⁺ Т-ОЛЛ (б)	TCRγ/δ ⁺

Цитогенетическое исследование метафаз в лейкомиических клетках является также обязательным методом исследования, необходимым для выявления неслучайных транслокаций, но должно обязательно

сопровождаться анализом ДНК лейкоэмических клеток как в интерфазных ядрах, так и в метафазе методом гибридизации ДНК с флюоресцентной меткой *in situ* (FISH) (A-B). Полимеразная цепная реакция (ПЦР), в частности с обратной транскриптазой, для определения неслучайных транслокаций является более дорогостоящим и громоздким методом исследования, чем FISH, но при этом менее надёжным, и может быть рекомендована лишь для крупных исследовательских центров. В настоящее время лишь две транслокации однозначно имеют клиническое значение – t(9;22)(q34;q11) или BCR-ABL при В-линейном ОЛЛ и t(4;11) у детей младше года (A-B). Определение других транслокаций желательно.

Критерии диагноза:

Диагноз ОЛЛ ставится на основании обнаружения в пунктате костного мозга более 25% лейкоэмических клеток, для которых с помощью мультипараметрической проточной цитометрии и данных цитохимии доказан один из вариантов лимфоидной дифференцировки бластных клеток и показано отсутствие активности миелопероксидазы и неспецифической эстеразы, как ключевых маркеров нелимфоидных клеток-предшественников, положительная реакция на гликоген в гранулярной форме.

Диагноз нейролейкоза (инициальное поражение ЦНС) ставится на основании наличия бластных клеток в ликворе и/или наличия парезов черепно-мозговых нервов, не связанных с другими заболеваниями или повреждениями и/или наличия образования в ЦНС или оболочках по данным КТ/МРТ. В результате анализа ликвора возможны следующие варианты (группа БФМ):

1. CNS1пункция не травматичная (< 10 RBC/μl), отсутствие лейкоэмических клеток
 2. CNS2пункция не травматична, ≤ 5 лейкоцитов/μl ,
 3. CNS3пункция не травматична, > 5 лейкоцитов/μl CSF, наличие лейкоэмических клеток после цитоцентрифугирования
 4. TLP⁺ - травматичная пункция с примесью лейкоэмических клеток
 5. TLP⁻ - травматичная пункция, отсутствие примеси лейкоэмических клеток
- Не понятен метод трактовки (по цитоспину?), у нас простой цитологический метод исследования ликвора.

Диагноз рецидива ОЛЛ:

Костномозговой рецидив: изолированный КМР диагностируется при обнаружении в костном мозге 25% и более лимфобластов, без одновременного поражения ЦНС и/или другого экстрамедулярного поражения. Одновременно увеличение печени, селезенки, лимфоузлов или миндалин допустимо при данном диагнозе.

ЦНС–рецидив: изолированный ЦНС-рецидив доказывается содержанием лимфобластов в ликворе при цитологическом исследовании, а также неврологическими симптомами, не связанными с другими

заболеваниями и повреждениями. При внутричерепном образовании на КТ/МРТ и при отсутствии бластов в ликворе, крови и костном мозге, для диагностирования изолированного рецидива ЦНС необходимо получить гистологическое подтверждение или провести однофотонную эмиссионную КТ головного мозга. В костном мозге число бластных клеток должно составлять менее 5%.

Тестикулярный рецидив: диагноз изолированного рецидива яичка диагностируется при появлении одно- или двустороннего безболезненного яичка и значительного увеличения его плотности при пальпации (объем яичка с отклонением от нормы более чем на 2 единицы, измеряемое орхидометром Прадер) и требует гистологического подтверждения манифестации ОЛЛ в одном или двух яичках. Диагноз изолированного рецидива яичка ставится только в том случае, когда в костном мозге менее 5% лимфобластов и нет поражения ЦНС.

Особые локализации рецидивов: первичный рецидив в коже, кости, орбите, средостении, изолированном лимфоузле, миндалинах. Поражение костного мозга (25% и более лимфобластов) представляют собой КМР с одновременным увеличением лимфоузлов и миндалин. Особые локализации рецидивов - это те, которые поражены изолированно от костного мозга, ЦНС или яичек. Для постановки диагноза рецидива особой локализации необходимо подтверждение с помощью биопсии. В случае рецидива в сетчатке достаточно обнаружения при офтальмологическом обследовании специфической картины лейкемической инфильтрации.

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

По времени возникновения рецидивы подразделяю на очень ранний, ранний и поздний:

Таблица 3. Распределение рецидивов ОЛЛ у детей по времени возникновения

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

Классификация и стратификация на группы риска:

Классификация острой лимфобластной лейкемии у детей согласно ВОЗ является общепринятой:

ОЛЛ из В-клеток предшественников - цитогенетические подгруппы:

- t(9;22)(q34;q11); BCR-ABL
- t(11 q23)/ MLL реаранжировка

- t (1;19)(q23;p13), E2A/BBX1
- t(12;21)(p12;q22), ETV/CBF α

ОЛЛ из Т-клеток предшественников

Стратификация на группы риска

Стратификация на группы риска предполагает определение подгрупп пациентов с более низким и более высоким риском развития рецидивов заболевания и проводится на основании прогностических факторов, определенных при диагностике. Различные терапевтические протоколы имеют несколько отличающиеся друг от друга критерии, определяющие группы риска, согласно которым пациенты получают различные варианты лечения, однако, в основном, больных разделяют на три группы риска: стандартный, промежуточный и высокий. Ниже в качестве примера изложены критерии распределения по группам риска согласно терапевтическим протоколам «ALL-BFM 95m» и «ALL-MB 2002».

Терапевтическая стратификация по протоколу ALL-BFM 95m:

1. Группа стандартного риска (SRG – standard risk).

Для отнесения пациента в группу стандартного риска необходимо выполнение всех четырех критериев:

- отсутствие критериев для группы высокого риска
- инициальный лейкоцитоз $< 20\ 000/\mu\text{kl}$
- отсутствие пре-Т/Т иммунологии и/или отсутствие поражения переднего средостения
- возраст >1 года, но <6 лет

2. Группа среднего риска (MRG – medium risk)

Для отнесения пациента в группу среднего риска необходимо отсутствие одного из критериев высокой группы риска и достаточно регистрации перечисленных критериев.

- инициальный лейкоз $\geq 20\ 000/\mu\text{kl}$
- возраст <1 года, или ≥ 6 лет
- пре-Т/Т иммунология и/или поражение переднего средостения

3. Группа высокого риска (HRG —high risk).

Для отнесения пациента в группу высокого риска достаточно наличия одного из перечисленных критериев:

- количество бластных клеток в крови $>1000/\text{мкл}$ на 8-ой день после 7-дневной предварительной терапии преднизолоном.
- отсутствие ремиссии на 33 сутки терапии.
- транслокация (9;22) или PCR/ABL
- транслокация (4;11) или MLL/AF4

Инициальный CNS статус не является стратификационным критерием

Терапевтическая стратификация в протоколах ALL-MB:

1. Группа стандартного риска (SRG – standard risk).

Для отнесения пациента в группу стандартного риска необходимо выполнение всех пяти критериев:

- инициальный лейкоцитоз менее 30.000/мкл.
- отсутствие инициального поражения ЦНС.
- отсутствие pre T/T-иммунологии и/или поражения средостения.
- размеры селезенки <4 см (поверхностная пальпация, ниже края реберной дуги)
- отсутствие критериев группы высокого риска

2. Группа промежуточного риска (ImRG – intermediate risk).

Для отнесения пациента в группу среднего риска необходимо отсутствие критериев высокой группы риска и достаточно регистрации одного из перечисленных критериев:

- инициальный лейкоцитоз 30.000/мкл и более.
- инициальное поражение ЦНС.
- pre T/T-иммунология ОЛЛ и/или увеличение средостения.
- размеры селезенки \geq 4 см (поверхностная пальпация, ниже края реберной дуги)

3. Группа высокого риска (HRG – high risk).

Для отнесения пациента в группу высокого риска достаточно наличия одного из перечисленных критериев

- отсутствие ремиссии на 36 сутки терапии.
- транслокация (9;22) или PCR/ABL
- транслокация (4;11) или MLL/AF4

Стратификация берется в качестве критерия только при выполнении данного протокола.

Ответ на предварительную фазу терапии стероидами на 8-ой день не является стратификационным критерием.

Дифференциальный диагноз:

Дифференциальный диагноз в ряде случаев может проводиться:

1. С инфекциями, прежде всего, вирусной (инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирус, Parvo B19, аденовирус), а также бактериальной (токсоплазмоз) этиологии
2. С другими неоплазиями в костном мозге (острый миелобластный лейкоз, лимфомы, миелодисплазии)
3. Метастатическими поражениями костного мозга (нейробластома, рабдомиосаркома, саркома Юинга)
4. Аутоиммунными и ревматологическими заболеваниями (апластические

анемии, ревматоидный артрит, системная красная волчанка)

Лечение ОЛЛ

Лечение острого лимфобластного лейкоза осуществляется при помощи комбинаций цитостатических препаратов, вводимых р/о, в/в и интратекально при строгом соблюдении дозы, длительности и времени введения согласно выбранному терапевтическому протоколу. Кроме того, для ряда пациентов в предусмотренных протоколом случаях проводится облучение центральной нервной системы. Терапия должна быть начата как можно раньше, однако для начала терапии необходимо быть полностью уверенным в диагнозе и установить объем поражения. Для проведения эффективного лечения необходима адекватная сопроводительная и заместительная терапия.

Принципиальные терапевтические компоненты:

Химиотерапия острого лимфобластного лейкоза у детей состоит из четырех основных элементов и комбинации следующих препаратов, представленных в таб.4 (А-В):

Таблица 4. Этапы химиотерапии ОЛЛ у детей

Элемент терапии	Набор химиопрепаратов
Индукционная терапия	Преднизолон (PRED) или дексаметазон (DEXA), винкристин (VCR), даунорубин (DNR), аспарагиназа (L-ASP), метотрексат (MTX), циклофосфамид (CPM), цитарабин (ARA-C), 6-меркаптопурин (6-MP).
Консолидирующая терапия	6-MP, MTX, L-ASP
Реиндукционная терапия	Дексаметазон (DEXA), L-ASP, доксорубин (DOX), VCR, ARA-C, CPM,
Поддерживающая терапия	6-MP, MTX.

Лечение ОЛЛ у детей проводится по протоколу ALL-BFM 95m, основные положения которого приводятся ниже.

Основные положения протокола ALL-BFM 95m

Модификация протокола заключается в использовании средних доз метотрексата – 1гр/м² за 24 часа вместо высоких доз MTX (5 гр за 24 часа) в оригинальном протоколе M.

Терапевтический план для пациентов стандартной и средней группы риска. Протокол I начинается с индукции (1 фаза) препаратами преднизолон (PRED) р.о. в 2-3 приема, винкристин (VCR) в/в струйно, даунорубин (DNR) в/в кап за 1 час, L-аспарагиназа (L-ASP) в/в кап за 1 час и метотрексат (MTX) в возрастной дозировке (интратекально). Консолидация (2 фаза) состоит из введений циклофосфамида (CP) в/в кап.

за 1 час с последующей суточной инфузией глюкозо-солевых растворов, цитозин-арабинозида (АРА-С) в/в стр., 6-меркаптопурина (6-МР) р.о. и метотрексата (МТХ) (интратекально) и продолжается в рамках Протокола М высокими дозами метотрексата и одновременно метотрексатом интратекально (1 г/м^2 за 24 часа с последующим «rescue» лейковорином, для Т-клеточного варианта ОЛЛ необходимы МТХ $5 \text{ г/м}^2 / 24$ часа) и 6-меркаптопурином р.о. ежедневно. Дальнейшая реинтенсификация осуществляется в рамках Протокола II с помощью препаратов дексаметазон р.о, винкристин в/в стр, адриамицин и L-аспарагиназа в/в кап за 1 час и в заключение циклофосфамид в/в кап за 1 час, цитозин-арабинозид в/в стр, 6-МП (6-меркаптопурин) р.о. и метотрексат интратекально. Больным средней группы риска в конце Протокола II проводится краниальное облучение 12 Гр. Поддерживающая терапия осуществляется с помощью 6-меркаптопурина р.о. 50 мг/м^2 и метотрексата 20 мг/м^2 р.о., с модификацией доз в зависимости от количества лейкоцитов и лимфоцитов в общем анализе крови.

Повторная стратификация пациентов осуществляется на 33 день оценкой костно- мозгового кроветворения (достигнута/ не достигнута к/м ремиссия). Пациенты высокой группы риска должны получать блоки высокодозной терапии. Лечение пациентов (см. Приложение) группы высокого риска предусматривает выполнение интенсивных элементов (блоков) химиотерапии в качестве консолидации / реиндукции ремиссии (блоки HR1, HR2 и HR3 - всего 3 или 6 блоков в зависимости от варианта протокольной схемы), за основу лечебного протокола приняты оригинальный протокол ALL-BFM-95, ALL-BFM-2000, ALL IC-BFM-2002.

У пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом (наличие неблагоприятных хромосомных аномалий, комбинации ряда прогностически угрожающих факторов и плохой ответ на стандартный объем химиотерапии) показано проведение аллогенной трансплантации в первой ремиссии заболевания: абсолютно показанной является аллогенная трансплантация костного мозга при наличии неблагоприятных хромосомных аномалий t (9; 22) и t (4; 11), а также при комбинации нескольких неблагоприятных факторов, включая Т-клеточный фенотип, плохой ответ на инициальную преднизолоновую профазу, и, безусловно, при отсутствии полной гематологической ремиссии после завершения I фазы(33 день) Протокола I.

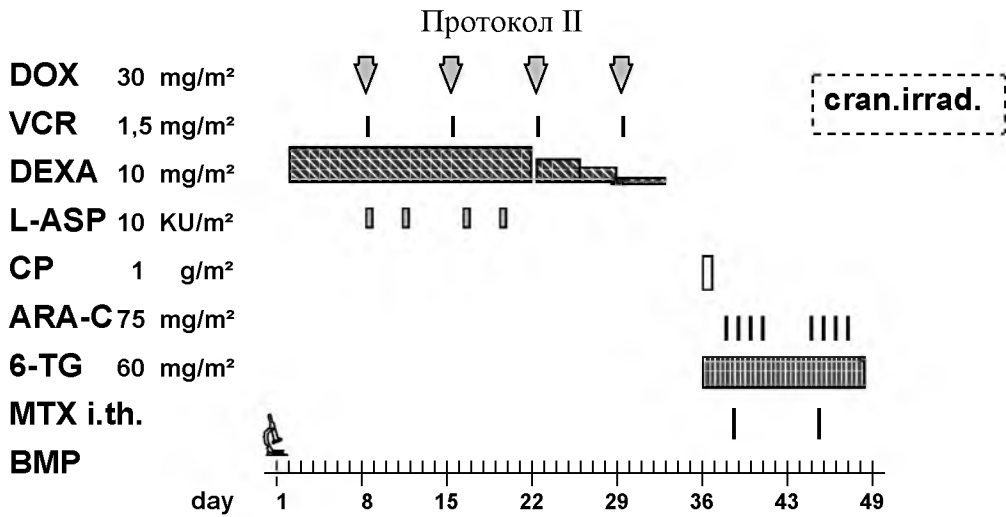
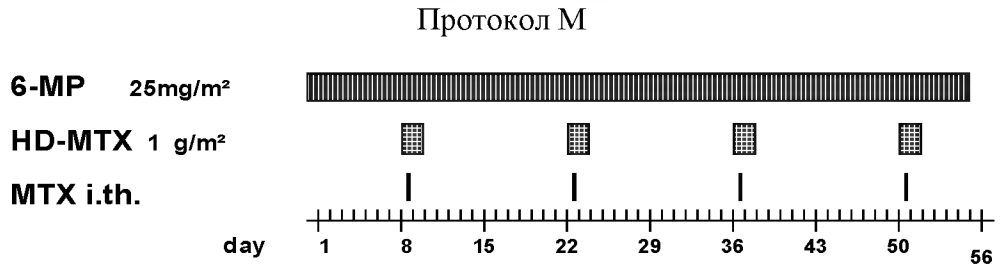
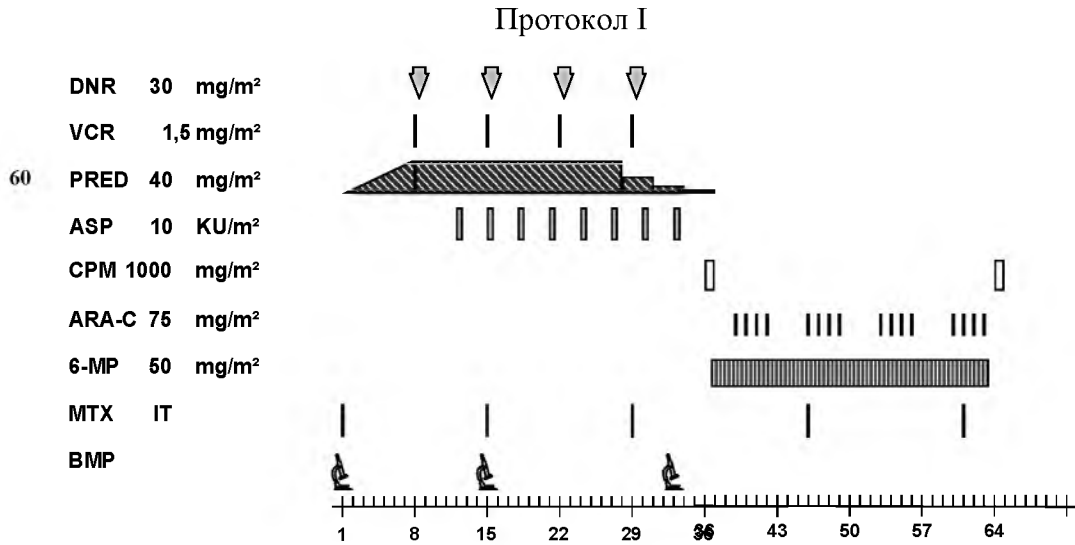
Лечение рецидива острого лимфобластного лейкоза

Основой лечения является современный противорецидивной протокол Rez-ALL-BFM (2003). Компонентами химиотерапевтического протокола является блоки F1, F2, R1 и R2 (стандарты терапии ОЛЛ Украины приказ МЗ Украины № 364 2005 год.)

Стандартами терапии рекомендован к работе протокол ALL IC-BFM-2002 т.к. протокол ALL-BFM-95m не учитывает в стратификации пациентов на группы риска цитогенетических исследований.

Общая продолжительность лечения по протоколу ALL-BFM 95m – 24 месяца.

Схема протокола ALL-BFM 95m



Условия для начала этапов лечения по протоколу ALL-BFM 95m

Условия для начала консолидации (фаза 2 протокола I):

1. Полная ремиссия по данным исследования костного мозга (<5% бластов в КМ)
2. При инициальном поражении ЦНС – полная ремиссия в ЦНС
3. При наличии поражения средостения – обратное развитие до уровня менее 30% исходного объема
4. Отсутствие тяжелой инфекции
5. Уровень креатинина в плазме в пределах возрастной нормы
6. Лейкоциты > 2000 в мкл
7. Гранулоциты > 500 в мкл
8. Тромбоциты > 50000 в мкл

Условия для второго введения циклофосфана (окончание протокола I):

1. Отсутствие тяжелой инфекции
2. Лейкоциты > 1000 в мкл • Гранулоциты > 300 в мкл
3. Тромбоциты > 50000 в мкл Условия для начала протокола M
4. Отсутствие тяжелой инфекции
5. Лейкоциты > 1500 в мкл
6. Гранулоциты > 500 в мкл
7. Тромбоциты > 50000 в мкл

Условия для начала протокола II:

1. Полная ремиссия по данным исследования костного мозга (<5% бластов в КМ)
2. Отсутствие тяжелой инфекции
3. Лейкоциты > 2500 в мкл
4. Гранулоциты > 1000 в мкл
5. Тромбоциты > 100000 в мкл

Условия для начала фазы 2 протокола II:

1. Отсутствие тяжелой инфекции
2. Уровень креатинина в плазме в пределах возрастной нормы
3. Лейкоциты > 2000 в мкл
4. Гранулоциты > 500 в мкл
5. Тромбоциты > 50000 в мкл

Условия, необходимые для проведения оптимальной терапии.

Требования к химиотерапии

Доза, сроки и длительность введения химиопрепаратов должны быть в строгом соответствии с выбранным терапевтическим протоколом. Замена препаратов, пропуски введения, изменение дозы, длительности или очередности введения препаратов не допускаются. Приготовление препаратов для введения должно производиться в вытяжном шкафу процедурной медицинской сестрой и контролироваться лечащим

врачом. Препараты, требующие длительного капельного введения должны дозироваться автоматическими нагнетательными устройствами. Введение всех химиопрепаратов осуществляется в центральный венозный катетер (ЦВК). Перед введением химиопрепаратов необходимо убедиться в правильности стояния ЦВК, проверив наличие обратного тока крови. При отсутствии обратного тока крови введение химиопрепаратов в ЦВК недопустимо. При вынужденном введении химиопрепаратов в периферические вены, предпочтительно введение в вены тыла кисти, а в случае введения винкристина это условие является обязательным. При лечении детей до 1 года и детей со значительным дефицитом массы тела, доза химиопрепаратов должна быть редуцирована в пропорции, определенной терапевтическим протоколом.

Требования к малым манипуляциям

Постановка ЦВК, пункция костного мозга и люмбальная пункция должны быть выполнены под общей анестезией. Возможно выполнение пункции костного мозга и люмбальной пункции без общей анестезии у детей старших возрастных групп по медицинским показаниям и при их согласии.

1. Центральный венозный катетер. Пациентам с ОЛЛ предпочтительна установка тефлоновых ЦВК длительного стояния.
2. При использовании периферических вен предпочтительна катетеризация вен тыла кисти.
3. Люмбальные пункции для введения химиопрепаратов необходимо проводить в условиях чистой манипуляционной. После введения препаратов пациент должен 2 часа находиться в положении лежа на животе с приподнятым каудальным концом позвоночника для адекватного доступа химиопрепаратов в ликворную систему головного мозга.

Требования к сопроводительной терапии

Для адекватного выполнения терапевтического протокола необходимо строгое соблюдение принципов сопроводительной терапии.

1. Профилактика синдрома лизиса опухоли.
2. Своевременное замещение препаратами крови.
3. Профилактика инфекций.
4. Адекватная интенсивная терапия развившейся инфекции.
5. Адекватное питание, при необходимости – парентеральное.
6. Тщательное соблюдение баланса жидкости (введенной-выведенной).
7. Антиэметическая профилактика и терапия.
8. Контроль и тщательный уход за ЦВК.
- 9.

Требования к условиям содержания и уходу

1. Уход за ротовой полостью: 4 раза в день полоскание полости рта дезинфицирующими растворами (например, водным раствором хлоргексидина 0,05%, раствором Braunol или Betaisodon), 1-2 раза в день обработка полости рта вяжущими средствами (Kamillosan).

2. Тщательный, но щадящий уход за зубами и деснами; использование только мягких зубных щеток или ротового душа; при тромбоцитопении или ранимых слизистых использование зубных щеток должно быть исключено, вместо этого обработка рта раствором хлоргексамеда и вяжущими средствами.

3. При дефектах слизистой полости рта: исключить использование зубных щеток.

4. Профилактика запоров и пареза кишечника: При запорах лактулеза per os (или другие слабительные препараты), если возможно - очистительная клизма.

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

6. Необходима ежедневная дезинфекция места пребывания больного с помощью дезрастворов, бактерицидных ламп, при наличии агранулоцитоза – ежедневная смена постельного и нательного белья.

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

8. Желательно наличие в палатах воздухоочистителей

Требования к интенсивной терапии

При лечении больного с ОЛЛ необходимо быть готовыми к развитию тяжелых осложнений требующих безотлагательной интенсивной терапии. Необходимо наличие в структуре учреждения здравоохранения, проводящего лечение ОЛЛ отделения или палаты интенсивной терапии, оснащенного всеми необходимыми препаратами и оборудованием для ведения больного с тяжелой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, септическим и др. видами шока, геморрагическим синдромом, почечной недостаточностью и др. Необходимо иметь возможность проведения экстракорпоральной детоксикации (гемодиализ), аппаратной ИВЛ.

Требования к наличию специалистов и лечебно-диагностических площадок смежных специальностей.

Учреждение здравоохранения, проводящее лечение пациента с ОЛЛ должно иметь в структуре отделение (палату) анестезиологии-реанимации, отделение хирургии, способное выполнять торакальные и абдоминальные операции любой степени сложности. Кроме того, необходимо иметь в штате эндокринолога, невропатолога, окулиста, отоларинголога, Обязательно наличие цитологической, иммунологической,

бактериологической, биохимической и экспресс-лаборатории.

Прогноз

Результат лечения в значительной степени зависит от инициальных прогностических факторов и своевременно и правильно проведенной терапии.

При строгом выполнении терапевтического протокола, адекватной сопроводительной терапии и терапии развивающихся осложнений, а также с учетом прогностических факторов, пятилетняя бессобытийная выживаемость больных ОЛЛ колеблется на уровне 60-80% и не различается при выполнении различных, проверенных в рандомизированных исследованиях терапевтических протоколах.

Диспансерное наблюдение и реабилитация

Условия передачи пациента педиатру (гематологу) по месту жительства.

Пациент передается педиатру (если есть должность – гематологу) по месту жительства при наличии полной ремиссии перед началом поддерживающей терапии. Поддерживающую терапию пациент получает по месту жительства. Педиатр (гематолог) по месту жительства руководствуется рекомендациями, данными специалистами учреждения, проводившего лечение.

Лабораторные исследования.

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

2. Биохимический анализ крови, включающий все позиции, определяемые при диагностике, до окончания поддерживающей терапии проводится 1 раз в 3 месяца. После окончания поддерживающей терапии – 1 раз в 6 месяцев.

3. Пункции костного мозга и люмбальная пункция проводятся только в случае появления подозрения на развитие рецидива заболевания.

Инструментальные исследования.

УЗИ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства до окончания поддерживающей терапии проводятся 1 раз в 3 месяца. После окончания поддерживающей терапии – 1 раз в 6 месяцев.

Периодичность контрольных осмотров специалистами смежных специальностей.

При передаче пациента педиатру (гематологу) по месту жительства необходимости в плановом осмотре специалистами смежных специальностей нет. В случае наличия у пациента патологии какой-либо системы органов, развившейся на фоне терапии и потребовавшей

вмешательства смежных специалистов, периодичность контрольных осмотров устанавливается индивидуально и определяется самим смежным специалистом.

Периодичность осмотра специалистами, проводившими терапию.

Гематолог, проводивший лечение, после начала поддерживающей терапии и передачи пациента педиатру (гематологу) по месту жительства осматривает пациента 1 раз в 3 месяца до окончания поддерживающей терапии, 1 раз в 6 месяцев после окончания поддерживающей терапии и при подозрении на развитие рецидива заболевания.

Вакцинация.

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

Основные положения при развитии других заболеваний.

1. Инфекции – тщательный мониторинг лейкоцитов крови, как можно более раннее начало комплексной антибактериальной терапии, при необходимости противовирусной и противогрибковой терапии, а также препаратов внутривенного иммуноглобулина при сепсисе и плохо контролируемой инфекции.

2. Травмы – мониторинг общего клинического анализа крови, так как переломы могут быть признаком рецидива заболевания.

Снятие пациента с диспансерного учета.

Пациент снимается с диспансерного учета при условии окончания поддерживающей терапии, наличие полной ремиссии, отсутствия сопутствующих заболеваний и по истечении 5 лет после окончания лечения.

Возможность пребывания в организованном коллективе.

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

Возможность нагрузок и занятий спортом.

- физические нагрузки не желательны в период проведения интенсивной терапии;

- ограничены клинико-лабораторным статусом пациента в период

проведения поддерживающей терапии;

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

Отношение к рождению детей.

Никаких ограничений нет. Риск развития ОЛЛ у потомства минимален.

III. ИНДИКАТОРЫ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

№	Индикатор	Пороговое значение	Методика измерения (вычисления)	Фактор влияния
1	2	3	4	5
1	Наличие унифицированных протоколов оказания медицинской помощи по детской онкогематологии.	100%	Проверка наличия	Ответственное отношение к работе
2	Наличие локальных протоколов оказания медицинской помощи по детской онкогематологии.	100%	Проверка наличия	Ответственное отношение к работе, участие в создании этих протоколов
3	Своевременное прохождение курсов повышения квалификации.	Отсутствие пролонгации сроков	Проверка наличия сертификата	Своевременная подача заявки на кафедру педиатрии ФИПО
4	Адекватное использование доступных современных методов лабораторного и инструментального обследования.	Проведение иммуногистохимического исследования ткани опухоли и иммунофенотипирования костного мозга	По формуле расчета процентов	Соответствие протоколам
5	Участие в научных мероприятиях Республики и других стран.	Наличие сертификата	Проверка наличия	Гибкий график работы, заинтересованность руководства

				больницы
6	Наличие диспансерной группы по онкогематологии на обслуживаемой территории	Наличие списков больных	Проверка наличия	Добросовестное отношение к работе
7	диспансерные осмотры детей диспансерной группы;	90%	По формуле расчета процентов	Добросовестное отношение к работе
8	Безрецидивная выживаемость в течение 5 лет для пациентов низкой и средней группы риска; Для пациентов высокой группы риска: - 3-х - летняя бессобытийная выживаемость - общая выживаемость	85% 61% (53-69%) 76% (68-82%).	По формуле расчета процентов	Ведение больных согласно протоколам

Список использованной литературы:

1. Карачунский А.И. Современная стратегия терапии ОЛЛ у детей. Докт. дисс. М., 1999.
2. Мякова Н.В. Эффективность терапии и прогностические факторы в мультицентровом исследовании протокола ОЛЛ-БФМ-90М у детей с ОЛЛ. Докт. дисс., М., 2002.
3. Румянцева Ю.В. Риск-адаптированная терапия острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков в исследовании ALL-MB 2002. Докт. дисс., М., 2011
4. Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Румянцев А.Г. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России. Педиатрия, 2009; 87(4): 19-28
5. Pui C.H., ed. Treatment of acute leukemias. New directions for clinical research. New Jersey: Humana Press Inc.; 2003
6. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 1996; 14:18–24
7. Bene M., Castoldi G., Knapp W., et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL) // Leukemia. - 1995. - Vol. 9, N 10. - P. 1783-1786.
8. Vardiman J., Thiele J., Arber D., et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes // Blood—2009.—Vol 111.— P.937-951.
9. Margolin JF, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology, 3rd ed. (Pizzo PA, Poplack DG, eds.), Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997.
10. Pui C-H. Toward a total cure for acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol, 2009; 27(31): 5121-5123.
11. Vrooman LM., Silverman LB. Childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors. Curr Opin Pediatr, 2009, 21: 1-8
12. Chessels JM., Harrison G., Lilleyman JS., et al. Continuing (maintenance) therapy in lymphoblastic leukemia: Lessons from MRC UKALL X. Br J haematol, 1997; 98: 945-951
13. Childhood ALL Collaborative Group. Beneficial and harmful effects of anthracyclines in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. Br J Haematol, 2009; 145: 376-388
14. Clarke M., Gaynon P., Hann I., et al. CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group Overview of 43 randomized trials. J Clin Oncol, 2003; 21: 1798-1809
15. Lin W-Y., Liu H-C., Yeh T-C., et al. Triple intrathecal therapy without cranial irradiation for central nervous system preventive therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood cancer, 2008; 50: 523-527
16. Pui C-H., Campana D., Pei D., et al. Treating childhood acute

lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. N Engl J Med, 2009; 360(26): 2730-2741

17. Мьller Н., Boos J. Use of L-asparaginase in childhood ALL. Crit Rev Oncol Hematol, 1998; 28: 97–113.

18. A.Karachunskiy, R.Herold, A. von Stackelberg, et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. [Leukemia](#). 2008, 22(6):1144-1153

19. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению острого лимфобластного лейкоза //ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им.Д.Рогачева» МЗ России, Нац.об-во детских гематологов, онкологов.- 2014, 23 с.

И. о. министра



А.А. Оприщенко

ОДОБРЕНО
Экспертным советом по
стандартизации медицинской
помощи в системе Министерства
здравоохранения Донецкой
Народной Республики
24.01.2017 протокол № 6