

Главный внештатный специалист детский
гематолог Минздрава России
Президент Национального общества
детских гематологов онкологов России
академик РАН, д.м.н., профессор



 А.Г. Румянцев

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
по диагностике и лечению острого лимфобластного лейкоза у детей и
подростков

Издание официальное

Москва
2015

Настоящие Федеральные клинические рекомендации разработаны в соответствии с Национальным Стандартом Российской Федерации Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии ГОСТ Р 56034-2014 «Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения», Москва, Стандартинформ, 2014.

Сведения о стандарте

1 РАЗРАБОТАН: Общественная организация Национальное общество детских гематологов, онкологов; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

2 АВТОРЫ: Румянцев А.Г., Масчан А.А., Румянцева Ю.В., Карачунский А.И.

СОДЕРЖАНИЕ

Оглавление

1	Область применения	6
2	Нормативные ссылки.....	6
3	Общие положения.....	7
3.1	Общие вопросы.....	8
3.2	Клиническая картина и дифференциальный диагноз	8
3.3	Общие подходы (принципы) к диагностике острого лимфобластного лейкоза.....	9
3.4	Критерии диагноза.....	12
3.5	Классификация и стратификация на группы риска	14
3.6	Общие подходы (принципы) к терапии острого лимфобластного лейкоза	15
3.7	Условия, необходимые для проведения оптимальной терапии	18
3.8	Диспансерное наблюдение и реабилитация	20
3.9	Литература	Ошибка! Закладка не определена.
4	Характеристика требований	23
4.1	Модель пациента 1.....	23
4.1.1	Критерии и признаки, определяющие модель пациента	23
4.1.2	Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента	23
4.1.3.	Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели пациента.....	26
4.1.4.	Требования к лекарственной помощи стационарной	29
4.1.5	Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов.....	30
4.1.6	Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации	35
4.1.7	Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам	35
4.1.8	Характеристика мероприятий по уходу за пациентом	36
4.1.9	Требования к диетическим назначениям и ограничениям	38
4.1.10	Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи.....	38
4.1.11	Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола	38
4.1.12	Возможные исходы и их характеристика.....	39
4.2	Модель пациента 2.....	39
4.2.1	Критерии и признаки, определяющие модель пациента	40
4.2.2	Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента.....	40
4.2.3	Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели пациента	42
4.2.4	Требования к лекарственной помощи стационарной.....	45
4.2.5	Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов	46
4.2.6	Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации	48
4.2.7	Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам	49
4.2.8	Характеристика мероприятий по уходу за пациентом.....	49
4.2.9	Требования к диетическим назначениям и ограничениям	49
4.2.10	Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи.....	50
4.2.11	Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола.....	50
4.2.12	Возможные исходы и их характеристика	50
4.3	Модель пациента 3.....	51
4.3.1	Критерии и признаки, определяющие модель пациента	51

4.3.2	Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента.....	51
4.3.3	Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели пациента	52
4.3.4	Требования к лекарственной помощи стационарной.....	53
4.3.5	Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов	53
4.3.6	Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации.....	54
4.3.7	Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам	54
4.3.8	Характеристика мероприятий по уходу за пациентом.....	55
4.3.9	Требования к диетическим назначениям и ограничениям	55
4.3.10	Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи.....	55
4.3.11	Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола.....	56
4.3.12	Возможные исходы и их характеристика	56
4.4	Модель пациента 4.....	56
4.4.1	Критерии и признаки, определяющие модель пациента	57
4.4.2	Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента.....	57
4.4.3	Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели пациента	58
4.4.4	Требования к лекарственной помощи стационарной.....	59
4.4.5	Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов	60
4.4.6	Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации.....	63
4.4.7	Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам	63
4.4.8	Характеристика мероприятий по уходу за пациентом.....	64
4.4.9	Требования к диетическим назначениям и ограничениям	65
4.4.10	Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи.....	65
4.4.11	Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола.....	66
4.4.12	Возможные исходы и их характеристика	66
5.	Графическое, схематическое и табличное представления протокола	66
6	Мониторирование протокола	67
6.1	Критерии и методология мониторинга и оценки эффективности выполнения протокола	67
6.2.	Принципы рандомизации	67
6.3	Порядок оценки и документирования побочных эффектов и развития осложнений.....	67
6.4	Промежуточная сценка и внесение изменений в протокол	68
6.5	Порядок и исключения пациентов из мониторинга	68
6.6.	Параметры оценки качества жизни при выполнении протокола.....	68
6.7	Оценка стоимости выполнения протокола и цены качества.....	68
6.8	Сравнение результатов	68
6.9	Порядок формирования отчета.....	68

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ)

Диагностика и лечение острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков

Clinical recommendations (Protocols for patient's cure). Diagnosis and treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia.

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает клинические рекомендации (протоколы лечения) по диагностике и лечению острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков (далее – протоколы), определяющих объем и показатели качества выполнения медицинской помощи больному при подозрении/наличии острого лимфобластного лейкоза.

Настоящий стандарт предназначен для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использована нормативная ссылка на следующий стандарт:

ГОСТ Р 56034 – 2014. Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения.

Издание официальное

Примечание – При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования – на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодно издаваемому информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по соответствующим ежемесячно издаваемым информационным указателям, опубликованным в текущем году. Если ссылочный документ заменен (изменен), то при пользовании настоящим стандартом следует руководствоваться замененным (измененным) документом. Если ссылочный документ отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Общие положения

Протокол ведения больных «Диагностика и лечение острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков» разработан для решений следующих задач:

- определения алгоритмов диагностики и лечения пациентов с сотрым лимфобластным лейкозом;
- унификации расчетов затрат на медицинскую помощь, разработки программ обязательного медицинского страхования и тарифов на медицинские услуги;
- осуществления контроля объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицинской организации, в том числе в рамках государственных гарантий обеспечения граждан бесплатной медицинской помощью.

В настоящем стандарте используется унифицированная шкала оценки убедительности доказательств применения медицинских технологий в соответствии с ГОСТ Р 56034 – 2014.

Ответственные исполнители:

- Карачунский Александр Исаакович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора – директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
- Румянцева Юлия Васильевна – доктор медицинских наук, зав. отделом исследования лимфопролиферативных заболеваний ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Рецензирование, обсуждение содержания рекомендаций проходило на сайте НОДГО, заседаниях мультицентровой группы, национальных совещаниях и съездах в 2012-2014 гг.

3.1 Общие вопросы

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 своём естественном течении неизбежно приводящее к фатальному исходу. ОЛЛ составляет около 25 % от всех злокачественных опухолей у больных в возрасте до 18 лет и является самым частым онкологическим заболеванием детского возраста. Заболеваемость составляет около 4 на 100 000 детского населения. Пик заболеваемости ОЛЛ у детей приходится на дошкольный возраст (2 – 5 лет при медиане 4,7 года). Несколько чаще болеют мальчики – 1,4:1. Поскольку ОЛЛ является «первично диссеминированным» онкологическим заболеванием, так как с самого начала опухолевые лимфобласты циркулируют в крови, то основным методом лечения является полихимиотерапия, проводимая в рамках терапевтических программ или протоколов.

3.2 Клиническая картина и дифференциальный диагноз

Длительность анамнеза заболевания от момента появления первых клинических признаков до морфологической верификации диагноза составляет от нескольких недель до нескольких месяцев. 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 и с поражением кожи.

Дифференциальный диагноз в ряде случаев может проводиться:

- С инфекциями прежде всего вирусной (инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирус, Parvo B19, аденовирус, а также бактериальной (токсоплазмоз) этиологии
- С неоплазиями в костном мозге (острый миелобластный лейкоз, лимфомы, миелодисплазии)
- Метастатическими поражениями костного мозга (нейробластома, рабдомиосаркома, саркома Юинга)

- Аутоимунными и ревматологическими заболеваниями (апластические анемии, ревматоидный артрит, системная красная волчанка)

3.3 Общие подходы (принципы) к диагностике острого лимфобластного лейкоза

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.

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 селезёнки, 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
- Проведение 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

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:

Признаки	Баллы
Ядерно-цитоплазматическое отношение высокое более чем в 75% клеток*	+ 1
Ядерно-цитоплазматическое отношение низкое более чем в 25% клеток	- 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 (уровень убедительности доказательства 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 (уровень убедительности доказательства А-В).

Цитохимическое исследование опухолевых клеток является важным для дифференциальной диагностики с другими вариантами лейкемии. Две цитохимических реакции должны обязательно проводится для инициальной диагностики лейкемии – реакция на миелопероксидазу и реакция на неспецифическую эстеразу. Остальные реакции, включая исследование гликогена, определение кислой фосфатазы, анализ на TdT (терминальная дезокситрансфераза) и другие в силу развития методов проточной мультипараметрической цитометрии своё значение потеряли (уровень убедительности доказательства А-В).

Мультипараметрическая проточная цитометрия, проводимая, прежде всего, с целью точного определения иммунофенотипа лейкемического 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 (уровень убедительности доказательства А-В). Различные иммунофенотипические варианты болезни представлены в таблице:

Имунофенотипическая 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 (VI)	Нет экспрессии других маркеров
«Common»-ОЛЛ (VII)	CD10 ⁺
Пре-В-ОЛЛ (VIII)	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 лейкемических клеток должно включать в себя кариотипирование и исследование методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) для выявления характерных перестроек. Исследование методом ПЦР для выявления основных транслокаций также необходимо проводить всем больным. 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)(q21;q23) у детей младше года (уровень убедительности доказательства А-В). Определение других транслокаций желательно особенно в рамках мультицентровых клинических исследований, однако их клиническое значение для принятия терапевтических решений остаётся неясным.

3.4 Критерии диагноза

Диагноз ОЛЛ ставится на основании обнаружения в пунктате костного мозга более 25% лейкемических 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 маркёров нелимфоидных клеток-предшественников

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:

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

Критерии достижения полной ремиссии (CR):

- менее/равно 5% бластных клеток в регенерирующем костном мозге;

- периферическая кровь с признаками регенерации, бластных клеток нет;
- отсутствие экстрамедуллярного поражения.

Диагноз рецидива ОЛЛ:

Костномозговой рецидив: изолированный КМР диагностируется при обнаружении в костном мозге 25% и более лимфобластов, без одновременного поражения ЦНС и/или другого экстрамедуллярного 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, миндалине. 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 лейкоцитарной 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:

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

3.5 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*, Ph+-ALL
- t (11q23)/*MLL* реаранжировка
- t (1;19)(q23;p13), *E2A/PBX1*
- t(12;21)(p12;q22), *ETV6/RUNX1*

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.

Прогностические факторы, влияющие на исход терапии ОЛЛ (Pinkel D., 1995)

Фактор риска	Благоприятный	Неблагоприятный
Возраст	Старше 1 г и младше 9 лет	Младше 1 г и старше 9 лет
Пол	Женский	Мужской

Лейкоцитоз при диагнозе	Менее 50 000/мкл	Больше или равно 50000/мкл
ДНК индекс	Больше 1,16	Меньше или равно 1,16
Количество хромосом в бластах	Более 50	Меньше 45, особенно 24-38
Ответ на 8 день лечения	Нет бластов в крови	Есть бласты в крови
ЦНС-статус	ЦНС1	Нейролейкемия
Цитогенетика	Трисомии 4 и 10	t[4;11], t[9;22]
Молекулярная генетика	TEL/AML1	Рearранжировка MLL
Иммунофенотип	В-предшественники	T-клеточный

3.6 Общие подходы (принципы) к терапии острого лимфобластного лейкоза

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:

Современное лечение ОЛЛ состоит из нескольких основных фаз: индукция ремиссии с помощью 3 и более агентов, вводимых в течение 4-6 недель, мультиагентная консолидация («закрепление») ремиссии и поддерживающая терапия, как правило, антимаетаболитами в течение 2-3 лет (уровень убедительности доказательства А-В). Основные элементы и возможные используемые химиопрепараты представлены в таблице:

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	DEXA, L-ASP, доксорубин (DOX), VCR, ARA-C, CPM,
Поддерживающая терапия	6-MP, MTX.

Обязательным компонентом является профилактика и лечение нейролейкемии (уровень убедительности доказательства А-В): Основными методами профилактики и лечения нейролейкемии являются интратекальное введение химиопрепаратов (метотрексат, цитозар, преднизолон) в возрастных дозировках и краниальное облучение в ранние сроки от начала лечения. Краниальное облучение имеет непосредственные и отдаленные побочные эффекты,

поэтому в современных протоколах оно используется только для небольшой четко выделенной подгруппы пациентов промежуточного/высокого риска.

Лечение больных высокого риска

Пациенты, определенные в группу высокого риска, по завершении индукционной терапии, получают интенсивную высокодозную полихимиотерапию, представляющую как правило, короткие последовательные курсы интенсивной ПХТ – «блоки» (уровень убедительности доказательства А-В), затем краниальное облучение и поддерживающую терапию. В зависимости от наличия показаний, совместимого донора и достижения CR, пациентам проводится трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в максимально ранние сроки.

Основные принципы ведения пациентов группы высокого риска:

- Терапия должна начинаться как можно быстрее, что особенно важно для первых трех терапевтических элементов (уровень убедительности доказательства А-В).
- Временные промежутки между элементами определяются выходом из аплазии, общим состоянием пациента и объективно регистрируемой органной токсичностью.
- Минимальный промежуток между началом двух последовательных терапевтических элементов составляет 21 день.
- Гематологические показатели перед началом каждого элемента (за исключением первого) более:
 - Гранулоциты – 200 в мкл
 - Тромбоциты – 50000 в мкл
- Терапевтический элемент не должен прерываться.
- Редукция доз не предусмотрена. В случае необходимости сроки введения конкретного препарата сдвигаются или он отменяется.
- Кроме гематологических параметров необходимо слежение за общим состоянием пациента и органной токсичностью.
- Необходим перерасчет площади поверхности тела пациента перед началом каждого терапевтического элемента.

- Сопроводительная терапия G-CSF только в случае развития серьёзной инфекции, так как было показано, что необоснованное применение G-CSF может увеличивать риск рецидивов (уровень убедительности доказательства В-С).

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при ОЛЛ у детей.

Проведение ТГСК показано всем больным высокого риска в 1-ой ремиссии и больным с рецидивами ОЛЛ (за исключением пациентов с поздними изолированными экстрамедуллярными рецидивами) при условии обнаружения родственного полностью совместимого (HLA-типирование высокого разрешения) донора. Поэтому всем пациентам HLA-типирование и инициация поиска донора должны проводиться сразу после стратификации пациентов в группу высокого риска.

Абсолютными показания к трансплантации костного мозга при ОЛЛ у детей считаются (уровень убедительности доказательства А-В):

1. При первичном ОЛЛ:
 - a. Отсутствие ремиссии на 33/36 сутки индукционной терапии
 - b. Транслокация (9;22)(q34;q11) или *BCR/ABL*
 - c. Транслокация (4;11)(q21;q23) или *MLL/AF4*
2. При возникновении рецидива болезни
 - a. Ранние и очень ранние рецидивы любой локализации (группы S3 и S4)
 - b. Поздние изолированные костномозговые рецидивы (часть больных из группы S2)
 - c. Все рецидивы Т-клеточного ОЛЛ

Пациентам, не достигшим ремиссии после проведения индукционной терапии, облигатно показана аллогенная ТГСК любого типа (в зависимости от доступности доноров и от технических возможностей).

Лучевая терапия

Большое значение имеет охватывание площадью облучения всего мозгового черепа и обязательно трех верхних сегментов шейного отдела позвоночника. Особое внимание следует обратить на то, чтобы были охвачены ретроорбитальные области, основание черепа, а также глубоко лежащие участки в области средней черепной ямки. Ежедневная доза должна составлять в первый день 1 Гр, в последующие - 1,7 Гр. Облучать следует 5 дней в неделю до достижения соответствующей общей дозы. Общая продолжительность облучения зависит

от индивидуально получаемых лучевых доз. Краниальное облучение должно выполняться на линейном γ -ускорителе.

3.7 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.

- Центральный венозный катетер. Пациентам с ОЛЛ предпочтительна установка тefлоновых ЦВК длительного стояния.
- При использовании периферических вен предпочтительна катетеризация вен тыла кисти.
- 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.

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

Требования к условиям содержания и уходу

- Уход за ротовой полостью: 4 раза в день полоскание полости рта дезинфицирующими растворами (например, водным раствором хлоргексидина 0,05%, раствором Braunol или Betaisodon), 1-2 раза в день обработка полости рта вяжущими средствами (Kamillosan).
- тщательный, но щадящий уход за зубами и деснами; использование только мягких зубных щёток или ротового душа; при тромбоцитопении или ранимых слизистых использование зубных щёток должно быть исключено, вместо этого обработка рта раствором хлоргексамеда и вяжущими средствами.
- при дефектах слизистой полости рта: исключить использование зубных щёток
- Профилактика запоров и пареза кишечника: При запорах лактулёза per os (или другие слабительные препараты), если возможно - очистительная клизма.
- Дезинфекция кожи: ежедневное мытье под душем или обтирание водным раствором хлоргексидина, обработка мацераций и повреждений раствором бриллиантовой зелени.
- Необходима ежедневная дезинфекция места пребывания больного с помощью дезрастворов, бактерицидных ламп, при наличии агранулоцитоза – ежедневная смена постельного и нательного белья.

- Обязательна личная гигиена родителей и посетителей, мытье рук персонала при входе в палату (бокс).
- Желательно наличие в палатах воздухоочистителей

Требования к интенсивной терапии

При лечении больного с ОЛЛ необходимо быть готовыми к развитию тяжелых осложнений требующих безотлагательной интенсивной терапии. Необходимо наличие в структуре ЛПУ, 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.

ЛПУ, 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, ЛОР-врача, Обязательно наличие цитологической, иммунологической, бактериологической, биохимической и экспресс-лаборатории.

3.8 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.

- 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.
- 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.
- 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.

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

Основные положения при развитии других заболеваний.

- 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.
- 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.

- Не желательна на период проведения интенсивной терапии.
- Ограничена эпидемиологической ситуацией и клинико-лабораторным статусом пациента в период проведения поддерживающей терапии.
- 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.

1.

4 Характеристика требований

4.1 Модель пациента 1. Дети и подростки (1-18 лет) с острым лимфобластным лейкозом, I острый период, фаза индукции ремиссии.

Обязательная составляющая модели	Описание составляющей
Нозологическая форма	Острый лимфобластный лейкоз
Стадия заболевания	I острый период
Фаза заболевания	Индукция ремиссии
Осложнения	Без осложнений
Код по МКБ-10	C91.0

4.1.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента.

Все пациенты с впервые установленным диагнозом острого лимфобластного лейкоза в возрасте 1-18 лет.

Диагноз ОЛЛ доказан путем морфологического, цитохимического и иммунологического анализа опухолевых клеток костного мозга.

4.1.2 Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента

1. Перечень медицинских услуг (МУ) согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» для диагностики в стационаре представлен в таблице 1:

Условия оказания МУ: стационарные

Функциональное назначение МУ: диагностика заболеваний

Таблица 1. Диагностика в стационаре.

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения
B01.009.001	Прием (осмотр, консультация) врача-детского онколога первичный	1	1
B01.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	1	1
B01.029.001	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	1	1
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	1
B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	1

A09.05.032	Исследование уровня общего кальция в крови	1	1
A09.05.206	Исследование уровня ионизированного кальция в крови	1	1
A09.05.033	Исследование уровня неорганического фосфора в крови	1	1
A09.05.018	Исследование уровня мочевой кислоты в крови	1	1
A09.05.039	Исследование уровня лактатдегидрогеназы в крови	1	1
A09.05.039.001	Исследование фракций лактатдегидрогеназы	1	1
A09.05.045	Исследование уровня амилазы в крови	1	1
A09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	1	1
B03.016.006	Анализ мочи общий	1	1
B03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1	1
A08.05.001	Цитологическое исследование мазка костного мозга (подсчет формулы костного мозга)	1	1
A08.05.012	Цитохимическое исследование препарата костного мозга	1	1
A08.30.005	Цитофлуометрия проточная	1	1
A12.05.013	Цитогенетическое исследование (кариотип)	1	1
A08.30.008	Молекулярно-биологическое исследование мутации генов в тканях	1	1
A12.05.056.001	Идентификация генов методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH)	1	1
A09.23.001	Цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости	1	1
A09.23.002	Определение крови в спинномозговой жидкости	1	1
A09.23.003	Исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости	1	1
A09.23.004	Исследование уровня белка в спинномозговой жидкости	1	1
A12.05.005	Определение основных групп крови (A, B, 0)	1	1
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	1	1
A12.05.007	Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy	0,2	1
B03.052.001	Комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов	1	1
A06.11.001	Рентгенография средостения	1	1
A06.09.007	Рентгенография легких	1	1
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	1
A05.23.001	Электроэнцефалография	1	1
A06.23.004	Компьютерная томография головы с контрастированием структур головного мозга	1	1
A06.09.005	Компьютерная томография органов грудной полости	0,1	1
B01.003.004	Анестезиологическое пособие (включая	1	1

	раннее послеоперационное ведение		
A11.23.001	Спинномозговая пункция	1	1
A11.23.002	Введение лекарственных препаратов в спинномозговой канал	1	1
A11.05.002	Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции	1	1

2. Перечень медицинских услуг (МУ) согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» для контроля лечения представлен в таблице 2:

Условия оказания МУ: стационарные

Функциональное назначение МУ: лечение заболеваний

Таблица 2. Диагностические МУ для контроля лечения.

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения
B01.009.003	Ежедневный осмотр врачом-детским онкологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1	40
B01.003.003	Суточное наблюдение врачом-анестезиологом-реаниматологом	0,05	10
B01.023.002	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный	0,1	4
B01.029.002	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный	0,1	4
B01.003.002	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом повторный	1	5
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	30
B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	22
A09.05.045	Исследование уровня амилазы в крови	1	10
B03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1	6
B03.016.006	Анализ мочи общий	1	6
A09.28.017	Определение концентрации водородных ионов (рН) мочи	1	28
A08.05.001	Цитологическое исследование мазка костного мозга (подсчет формулы костного мозга)	1	2
A09.23.001	Цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости	1	5
A09.23.002	Определение крови в спинномозговой жидкости	1	5
A09.23.003	Исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости	1	5
A09.23.004	Исследование уровня белка в спинномозговой жидкости	1	5
B03.052.001	Комплексное ультразвуковое	1	2

	исследование внутренних органов		
A06.11.001	Рентгенография средостения	0,1	2
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	2
A06.23.004	Компьютерная томография головы с контрастированием структур головного мозга	0,01	2
A05.02.001.001	Электромиография игольчатая	0,1	2
A06.09.007	Рентгенография легких	0,1	2
A06.09.005	Компьютерная томография органов грудной полости	0,1	1
A11.12.001	Катетеризация подключичной и других центральных вен	1	1
B01.003.004	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение	1	5
A11.23.001	Спинномозговая пункция	1	5
A11.23.002	Введение лекарственных препаратов в спинномозговой канал	1	5
A11.23.006	Получение ликвора из желудочков мозга	0,01	5
A11.23.004	Введение лекарственных препаратов в структуры головного мозга	0,01	5
A11.05.002	Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции	1	2

4.1.3. Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели пациента

Диагностический период не должен занимать более 2-х суток.

В первые два часа с момента поступления больного с подозрением на ОЛЛ в отделение, перед собственно диагностикой ОЛЛ, должны быть выполнены следующие мероприятия:

- Рентгенография грудной клетки в прямой и правой боковой проекции
- Обеспечение надёжного венозного доступа.
- Забор периферической крови для проведения клинического анализа и для определения ключевых биохимических показателей
- Подключение инфузии из расчёта 3 литра/м², глюкоза: физ. раствор – 1:1, без калия (до получения результатов из экспресс-лаборатории) + сода 7,5% из расчёта 30-60 мл на литр инфузии, и с последующей оценкой диуреза каждые 6 часов.
- Измерение диуреза каждые 6 часов и контроль рН мочи.
- В случае выраженной анемии (Hb<80 г/л; а в случае наличия инфекции, одышки, тахикардии, гипотонии при Hb<100 г/л) – немедленная трансфузия эритроцитарной массы.
- При наличии геморрагического синдрома, и при наличии тромбоцитопении <50×10⁹/л (учитывая необходимость проведения первой люмбальной пункции и,

как правило, катетеризации центральной вены уже в ближайшие сутки) – трансфузия тромбоконцентрата, полученного методом цитафереза от одного донора.

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 ещё до её начала. Точная диагностика инициального поражения ЦНС возможна только путем приготовления цитопрепарата первичного ликвора на цитоцентрифуге. Оседание клеток ликвора на стекло естественным путём требует больше времени, что неизбежно приводит к деформации клеток, появлению артефактов и неправильной интерпретации данных. Необходим контроль уровня тромбоцитов и, при необходимости, адекватное замещение тромбоконцентратом (уровень тромбоцитов должен быть не менее 50 000/мкл). Инициальный уровень лейкоцитоза при этом не имеет никакого значения и не является противопоказанием для проведения люмбальной пункции.

Профилактика химического арахноидита, проявляющегося в виде так называемого пункционного синдрома (синдрома раздражения конского хвоста) с нарушением чувствительности, появлением парестезий, нарушением ликвородинамики в нижнем отделе спинного мозга (сухие пункции за счёт склерозирования), иногда и в виде двигательных нарушений должна проводиться следующим образом:

- В 1 мл раствора, предназначенного для введения в спинномозговой канал, должно быть не более 2,5 мг метотрексата. Таким образом, общий объем раствора трех препаратов для введения в спинномозговой канал для ребёнка старше 3-х лет не может быть меньше 7,5 мл. При этом крайне желательно использовать уже готовые фармакологические формы, предназначенные специально для эндolumбальных введений.
- После пункции пациент должен находиться на функциональной кровати в положении Тренделенбурга (с опущенным головным концом) под углом 45° не менее двух часов. Затем можно перевести пациента в горизонтальное положение (но без подушки!), в котором больной должен находиться еще около 4-6 часов.

Диагноз опухолевой массы в переднем средостении ставится по прямому и правому боковому рентгеновским снимкам грудной клетки. В случае ее выявления показано также проведение компьютерной томографии органов грудной полости. Прямой и правый боковой рентгеновские снимки грудной клетки должны быть сделаны одновременно и до начала циторедуктивной фазы. В случае инициального поражения переднего средостения рентгенография и КТ должны быть повторены по окончании индукции для констатации ремиссии или определения остаточного объема опухоли.

Диагноз инициального поражения яичек устанавливается на основании клинических данных и УЗИ. Биопсия яичка при подозрении на инициальное поражение не показана. Односторонняя или двухсторонняя орхиэктомия не предусмотрена. Инициальное поражение яичек не влияет на стратификацию, терапия проводится согласно соответствующей терапевтической группе.

Оценка эффективности терапии проводится на 8, 15 день и по окончании индукции. На 8 день оценивается количество бластных клеток в периферической крови после циторедуктивной профазы. На 15 день – количество бластных клеток в костном мозге. По окончании индукционной терапии оценивается достижение ремиссии – количество бластных клеток в костном мозге, наличие/сохранение экстрамедуллярных очагов. Ликвор оценивается каждый раз при проведении люмбальной пункции.

4.1.4. Требования к лекарственной помощи стационарной

Требования к лекарственной помощи стационарной представлены в заполненной форме, показанной на Рисунке 4.1.

Фармако-терапевтическая группа	АТХ под-группа	Непатентованное наименование	Частота назначения	Ориентировочная дневная доза (ОДД)	Эквивалентная курсовая доза (ЭКД)
Противоопухолевые, иммунодепрессивные и сопутствующие средства			1		
	Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы		1		
		Винкристин	1	1,5 мг	7,5 мг
		Даунорубицин	1	45 мг	120 мг
		Аспарагиназа	0,4	10000 ЕД	80000 ЕД
		Пэгаспаргаза	0,6	1000 ЕД	1000 ЕД
		Иматиниб	0,02	300 мг	7500 мг
	Гормональные препараты для системного использования		1		
		Преднизолон	0,4	60 мг	1680 мг
	Дексаметазон	0,6	6 мг	168 мг	
Анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, средства для лечения ревматических заболеваний и подагры			1		
	Препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы		1		
		Аллопуринол	1	300 мг	3000 мг
Средства, применяемые для профилактики и лечения инфекций			1		
	Противомикробные препараты для системного использования		1		
		Ко-тримоксазол (Сульфаметоксазол + Триметоприм)	1	960 мг	24000 мг
Растворы, электролиты, средства коррекции кислотного равновесия, средства питания			1		
	Плазмозамещающие и перфузионные растворы		1		
		Натрия хлорид	1	27000 мг	600000 мг
		Натрия гидрокарбонат	1	14500 мг	100000 мг
		Эритроцель фильтрованная	0,9	250 мл	1500 мл
		Тромбоконтрат аферезный	0,8	6 доз	36 доз
		Свежезамороженная плазма	0,4	250 мл	1000 мл

Рисунок 4.1. Приведенные в форме дозы препаратов являются усредненной величиной. ОДД и ЭКД рассчитаны для «стандартного» пациента с площадью поверхности тела 1 м² при использовании наиболее распространенных в России протоколов групп ВФМ или Москва-Берлин.

4.1.5 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов

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 (уровень убедительности доказательства А). 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.

В России проводится лечение по протоколам группы BFM (ALL-BFM-95 или ALL-BFM-2000) или группы Москва-Берлин (ALL-MB-2002 или ALL-MB-2008). Протоколы индукции ремиссии, как правило, совпадают для всех групп риска в пределах выбранной терапевтической программы. 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.

Начало терапии – это курс индукции ремиссии, состоящей из базовых препаратов, эффективных в отношении ОЛЛ (глюкокортикостероиды, винкристин, антрациклины, аспарагиназа), вводимых в течение 4-6 недель (уровень убедительности доказательства А-В).

В протоколах серии BFM индукция ремиссии состоит из 4 недель терапии преднизолоном, 4-х введений винкристина, 8 введений аспарагиназы и 4-х введений даунорубицина в дозе 30 мг/м². В протоколах Москва-Берлин в качестве базового стероида используется дексаметазон, также предусмотрены 5 введений винкристина, 2 введения даунорубицина в дозе 45 мг/м², одно введение ПЭГ-аспарагиназы в дозе 1000 мг/м².

Принципы проведения индукционной терапии одинаковы для всех терапевтических протоколов.

Наличие центрального венозного катетера, обеспечивающего возможность мониторинга ЦВД, частых заборов крови и высокую скорость введения жидкостей является абсолютно необходимым на начальных этапах терапии.

При наличии большой массы лейкоэмических клеток и/или выраженной органомегалии первая доза глюкокортикостероидов для профилактики синдрома острого лизиса опухоли (СОЛ) должна составлять $\frac{1}{10} - \frac{1}{6}$ от суточной дозы. В дальнейшем, исходя из клинического ответа (редукция количества лейкоэмических клеток/уменьшение органомегалии), лабораторных параметров (мочевая кислота, креатинин, мочевины, электролиты, фосфат) и

диуреза, обычно полная терапевтическая доза глюкокортикостероидов достигается не позднее 5-го дня от начала терапии. При этом если на предварительной фазе у пациента продолжается увеличение лейкоцитоза, а мочевины и креатинин, соответственно, не проявляют тенденции к росту, то полную терапевтическую дозу необходимо набирать быстрее уже к 3-му дню (обязателен контроль мочевины и креатинина каждые 12 часов и диуреза – каждые 6 часов).

Если же происходит бурный распад опухоли, то скорость набора дозы глюкокортикоида должна быть резко замедлена. В случае быстрого нарастания креатинина, резкого падения лейкоцитоза в сочетании с мутной мочой, одно и более введений гормонов могут и должны быть пропущены. Поэтому, кумулятивная доза глюкокортикостероида к седьмому дню проведения циторедуктивной предварительной фазы, обычно указываемая в протоколе VFM или MB, верна только в случае отсутствия СОЛ.

Однако, во избежание осложнений в каждом случае, необходимо проводить тщательный контроль общего состояния пациента, динамики уровня лейкоцитов, диуреза каждые 6 ч., мочевины, креатинина и электролитов – каждые 12 ч. На основании этих данных необходимо проводить коррекцию терапии предварительной фазы.

Синдром острого лизиса опухоли (СОЛ) – это комплекс метаболических расстройств в результате массивного распада опухолевых клеток и высвобождения в плазму и периферические ткани внутриклеточного содержимого и метаболитов. В основе патофизиологии и клинической картины СОЛ лежат нарушения метаболизма и экскреции калия, кальция, фосфатов и мочевой кислоты. Наиболее часто СОЛ развивается в течение первых 4-х дней после начала ПХТ, однако, описаны случаи и более позднего, до седьмого дня, дебюта синдрома. Степень риска развития СОЛ зависит от инициальной массы опухоли, состояния пациента на момент начала химиотерапии и индивидуальных особенностей метаболизма.

При разрушении опухолевых клеток образуются следующие основные субстанции, которые выводятся исключительно почками: продукты распада пурина – ксантин, гипоксантин и мочевая кислота; калий и фосфат. При превышении порога растворимости ксантин, гипоксантин и мочевая кислота могут кристаллизоваться в почечных канальцах и собирательных трубочках. Фосфат, соединяясь с кальцием, образует фосфат кальция и выпадает как в почечных канальцах, так и в концевых капиллярах тканей, следствием чего являются гипокальциемия, олиго/анурия и тканевые некрозы.

Гиперкалиемиа является наиболее опасным осложнением синдрома острого лизиса опухоли. Гиперкалиемиа (уровень сывороточного калия ≥ 6 ммоль/л) вызывает нейромышечные нарушения и опасна развитием нарушений сердечного ритма, вплоть до асистолии. Если после проведения профилактических/терапевтических мероприятий уровень калия повышается или при предшествующей гиперкалиемии не происходит его быстрого снижения, то угрожающее состояние может развиваться в течение нескольких ближайших часов.

Гипрефосфатемия определяется как уровень фосфора в крови ≥ 2.1 ммоль/л у детей и ≥ 1.45 ммоль/л – у взрослых. Результатом является повышенное связывание фосфатами ионов кальция с развитием гипокальциемии, проявляющейся тетанией. Кроме этого, кристаллы фосфата кальция могут откладываться в собирательной системе почек с развитием обструктивной уропатии и паренхиматозных органах.

К важнейшим мерам профилактики СОЛ относятся адекватная гидратация, защелачивание мочи, предупреждение и коррекция гиперурикемии, а также борьба с электролитными нарушениями:

- Если перед началом циторедуктивной терапии наблюдается повышение уровня мочевой кислоты и/или калия, и/или фосфатов, и/или креатинина, то мероприятия по нормализации этих показателей должны быть проведены до начала циторедуктивной терапии. Однако начало этой терапии не должно откладываться более чем на 24 часа.
- Инфузионная терапия в режиме гипергидратации и форсированного диуреза, который позволяет обеспечить повышенный почечный кровоток и снизить риск кристаллообразования в результате снижения концентрации уратов и фосфатов в моче. Стандартной нагрузкой является 3000 мл/м^2 , а у детей весом менее 10 кг – 200 мл/кг жидкости в сутки. Базисный раствор для инфузии состоит из 5% глюкозы и 0,9% NaCl в соотношении 1:1. Инициальная инфузия – без калия. Однако в дальнейшем должна проводиться коррекция электролитов в соответствии с данными биохимических анализов.
- Главным мероприятием является иницирование и поддержание высокого диуреза – $100\text{-}250 \text{ мл/м}^2/\text{час}$. Если этого удастся добиться, то метаболические нарушения бывают редко. При недостаточном мочеиспускании – лазикс $1\text{-}10 \text{ мг/кг}$ в сутки внутривенно или инфузией, при сопутствующей гипопротеинемии, даже

умеренной, – альбумин, при необходимости – допамин 3-5 мкг/кг/мин. Если адекватного диуреза, несмотря на достаточный объём инфузии, применение различных мочегонных средств добиться не удастся, то должны быть своевременно сделаны все необходимые приготовления к гемодиализу. Причиной олиго/анурии в этом случае является распространённое опухолевое поражение почек и/или обструкция опухолью (лимфомой) нисходящих мочевых путей, либо развитие тяжёлой уратной или кальциево-фосфатной нефропатии, либо комбинация этих патологических состояний.

- Всем пациентам в первые дни терапии (5-8 дней) показано назначение аллопуринола в дозе 10 мг/кг в сутки в 2-3 приема (max – 500 мг/сутки). Аллопуринол тормозит распад ксантина и гипоксантина до мочевой кислоты путем ингибирования ксантиноксидазы, снижая образование уратов в сыворотке крови.
- Учитывая более низкую растворимость мочевой кислоты в кислой среде, необходимо обеспечить поддержание нейтрального или слабощелочного pH мочи: NaHCO_3 60 ммоль на литр инфузии (60 мл 7,5% раствора соды, либо 100-120 мл 4% раствора соды) добавить к постоянной инфузии (или 100-200 ммоль/м²/сутки параллельной инфузией). Регулирование необходимого объёма NaHCO_3 соответственно pH мочи. Но щелочная среда, напротив, благоприятствует выпадению в осадок фосфата кальция. Кроме того, при $\text{pH} > 7,5$ может кристаллизоваться гипоксантин. Следовательно, перезащелачивание мочи тоже может благоприятствовать выпадению продуктов клеточного распада. Значение pH мочи 6,0-6,5 является идеальным! При этом сохраняется достаточная растворимость для мочевой кислоты и ксантина и отсутствует опасность образования фосфорно-кальциевых конкрементов.

Всем пациентам с ОЛЛ, получающим ПХТ показана универсальная профилактика пневмоцистной пневмонии триметоприм/сульфаметоксазолом на протяжении всего периода лечения: Ко-тримоксазол (Сульфаметоксазол + Триметоприм) 3 раза в неделю в один прием в дозе 5 мг/кг по триметоприму или 20 мг/кг по сульфаметоксазолу per os.

При развитии признаков тяжелой винкристиновой токсичности (серьезные нарушения стула, парез кишечника, развитие тяжелой полинейропатии с ограничением двигательной активности или при развитии синдрома неадекватной секреции АДГ) следующее введение

винкристина может быть отменено (возможно снижение дозы на $\frac{1}{3}$). Применение итраконазола или вориконазола (вифенд) вследствие риска резкого усиления токсичности винкристина в периоде индукции противопоказано.

В любом протоколе лечения ОЛЛ одним из важнейших компонентов является интратекальная терапия. Принципы проведения люмбальных пункций с введением препаратов в спинномозговой канал изложены в пункте 4.1.3.

Особую терапевтическую группу составляют пациенты с Ph+-ОЛЛ (с наличием t(9;22) или BCR/ABL), традиционно отличающиеся плохим прогнозом, связанным с плохим ответом на индукционную терапию и высокой частотой рецидивов. Учитывая имеющиеся на сегодняшний день данные проведенных международных исследований, говорящие о высокой эффективности использования у таких пациентов ингибиторов тирозинкиназ параллельно со стандартной ПХТ, в этой группе больных с 15 дня индукционной терапии добавляется ежедневный прием иматиниба в дозе 300 мг/м² (уровень убедительности доказательства В-С).

Трансфузионная терапия:

- Во всех случаях, исключая пневмонию и дыхательную недостаточность, переливание эритромаcсы должно производиться при содержании гемоглобина ниже 70 г/л и гематокрите менее 0,3 или при наличии клинических симптомов анемического синдрома (сонливость, тахикардия, одышка). Доза переливаемой эритромаcсы – 10 мл/кг. При развитии инфекции эритромаcса переливается при снижении гемоглобина ниже 100 г/л.
- Трансфузия тромбоцитов при отсутствии осложнений программного лечения проводится при снижении уровня тромбоцитов ниже 15 000 – 20 000/мм³. Количество переливаемых тромбоцитов составляет 1 доза на 10 кг веса (4-6 доз на 1,5 м² площади поверхности тела), при этом в 1 дозе тромбомаcсы должно содержаться $0,5-0,7 \times 10^{11}$ тромбоцитов. При необходимости выполнения инвазивных манипуляций тромбомаcса переливается в случае, если тромбоцитов менее 40 000-50 000 тыс/мкл. В настоящее время правилом является использование тромбоцитов, полученных от одного донора путём сепарации крови на специальных приборах сепараторах (Гемонетикс, Фрезениус). Использование для

онкогематологических больных тромбоцитов, полученных путём старого плазмафереза на мешках и от многих доноров является абсолютно недопустимым, так эффективность такой трансфузии тромбоцитов чрезвычайно мала, а риск осложнений резко возрастает.

4.1.6 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации

Индукция ремиссии у пациентов с ОЛЛ должна проводиться в стационарных условиях. При лечении больного с ОЛЛ необходимо быть готовыми к развитию тяжелых осложнений требующих безотлагательной интенсивной терапии. Необходимо наличие в структуре ЛПУ, 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.

Режим определяется индивидуально с учетом текущего состояния пациента и наличия осложнений. В общем случае должны соблюдаться стандартные рекомендации по профилактике инфекционных осложнений: избегать потенциальных источников инфекции; тщательное соблюдение правил личной гигиены (см. пункт 4.1.8); ежедневная дезинфекция места пребывания больного с помощью дезрастворов, бактерицидных ламп, при наличии агранулоцитоза – ежедневная смена постельного и нательного белья, желательна наличие в палатах воздухоочистителей; диета (см. пункт 4.1.9). В период тромбоцитопении избегать травмоопасных ситуаций.

4.1.7 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Перечень медицинских услуг ухода за пациентом согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» представлен в таблице:

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения
A14.12.001	Уход за сосудистым катетером	1	40
A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	0,2	10
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных	1	40

	препаратов		
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	0,5	10
A11.12.013	Взятие крови из центральной вены	1	35
A02.30.001	Термометрия общая	1	80
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1	80
A02.01.001	Измерение массы тела	1	2
A11.28.014	Сбор мочи для лабораторного исследования	1	5
A02.03.005	Измерение роста	1	2
B03.003.005	Суточное наблюдение реанимационного пациента	0,05	10

4.1.8 Характеристика мероприятий по уходу за пациентом

Инфекции – самое частое осложнение химиотерапии и продолжают оставаться главной причиной смертности. Поэтому, для адекватного проведения терапии ОЛЛ необходимо тщательное выполнение правил по уходу за пациентом, направленных на предупреждение развития и своевременное выявление инфекционных осложнений:

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

- Обязательна личная гигиена родителей и посетителей, мытье рук персонала при входе в палату (бокс).
- Желательно наличие в палатах воздухоочистителей
- Ежедневная термометрия (частота определяется клиническим состоянием и фазой терапии)

Адекватный уход за катетером предполагает постоянный тренинг медперсонала. Основным принципом при этом является выполнение девиза: стерильность, стерильность и ещё раз стерильность. Инфекции и тромбоз являются основными причинами потери катетеров, причём инфекция из внутреннего просвета катетера встречается чаще, чем инфекция места выхода катетера. Ассоциированная с катетером бактериемия – наиболее частое осложнение, встречающееся с частотой 3-9 эпизодов на 1000 дней имплантации катетера. Следовательно, уменьшение риска инфекционных эпизодов является наиболее важной проблемой для уменьшения индивидуальных последствий применения катетеров для больных (в том числе летальности и эндокардита), а также стоимости лечения.

Одним из эффективных подходов в профилактике катетерных инфекций является использование природной аминокислоты циклотауролидина при закрытии катетера после промывки (так называемый формат «Antibiotic lock»). Циклотауролидин цитрат, содержащий гепарин, является оптимальным средством уменьшения риска катетер-ассоциированных инфекций, поскольку обладает антимикробной активностью. Он обеспечивает проходимость катетера за счет 4% цитрата и гепарина (100 МЕ/мл). Циклотауролидин оказывает своё антимикробное действие за счет связывания метильной группы, находящейся в положении С-1, с нуклеофильными центрами микробных молекул и таким образом обеспечивает широкий спектр активности в отношении бактерий и грибов, включая мультирезистентные штаммы, такие как MRSA, VRE и *Mycobacterium chelonae*. Он не обладает системной токсичностью и, при попадании в кровяное русло, быстро подвергается деградации до физиологической аминокислоты таурина.

Поэтому циклотауролидин-Нер100 может использоваться в качестве стандартной «заглушки» для катетера, с целью снижения риска инфекции и обеспечения проходимости катетера, в случае, если устройство для сосудистого доступа не планируют использовать в течение 4 часов (уровень убедительности доказательства В-С).

4.1.9 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

В период индукции, вся пища, за исключением свежих фруктов и овощей, должна подвергаться термической обработке. Запрещаются копчености и сырокопчености. Запрещены любые кисломолочные продукты с живыми культурами. Разрешаются свежие фрукты и овощи в твердой неповрежденной кожуре, которые должны быть вымыты в теплой воде с мылом. Запрещены персики, абрикосы, киви, ягоды, цитрусовые, виноград, дыни, арбузы. Для питья использовать только бутилированную или кипяченую воду.

4.1.10 Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи

Информированное добровольное согласие пациент (родители/законные представители пациента) дают в письменном виде.

Пациенту (родителям/законным представителям) следует объяснить:

- Необходимость проведения химиотерапии, прогноз без соответствующей терапии
- Прогноз при проведении адекватной терапии, возможность развития рефрактерного заболевания
- Действие химиотерапии (уничтожение лейкозных клеток, восстановление нарушенной функции костного мозга, необходимость в комбинации определенных фаз химиотерапии)
- Возможные побочные эффекты химиотерапии, осложнения терапии
- Необходимость и правила режима, диеты
- Необходимость катетеризации центральной вены
- Необходимость трансфузий препаратов крови, возможных осложнениях трансфузий

4.1.11 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола

Протокол для данной модели пациента перестает действовать по окончании индукционной терапии. Дальнейшая терапия ОЛЛ проводится в соответствии с требованиями

настоящего протокола для других моделей пациента (см. соответствующие разделы). При развитии осложнений медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями протокола ведения больных с соответствующим заболеванием/синдромом.

4.1.12 Возможные исходы и их характеристика

Возможные исходы и их характеристика представлены в таблице:

Наименование исхода	Частота развития исхода, %	Критерии и признаки исхода при данной модели пациента	Ориентировочное время достижения исхода, дней	Преимственность и этапность оказания медицинской помощи при данном исходе
Достижение клинико-гематологической ремиссии	96,5-97,5	≤5% бластных клеток в регенерирующем костном мозге; отсутствие экстрамедуллярных проявлений лейкемии	35-40	Пациент продолжает терапию по выбранному протоколу (модель пациента 2)
Отсутствие эффекта/прогрессирование	0,5	>5% бластов в костном мозге; сохранение/появление экстрамедуллярных проявлений лейкемии	35-40	Пациент ведется по протоколу для ОЛЛ высокого риска (модель пациента 3)
Летальный исход	2-3	Наступление смерти	1-40	—

4.2 Модель пациента 2. Дети и подростки (1-18 лет) с острым лимфобластным лейкозом, группы стандартного и промежуточного риска, I клинико-гематологическая ремиссия, фаза консолидации ремиссии.

Обязательная составляющая модели	Описание составляющей
Нозологическая форма	Острый лимфобластный лейкоз
Стадия заболевания	I клинико-гематологическая ремиссия
Фаза заболевания	Консолидация ремиссии
Осложнения	Без осложнений
Код по МКБ-10	C91.0

4.2.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента.

Пациенты с впервые установленным диагнозом острого лимфобластного лейкоза в возрасте 1-18 лет, группы стандартного и промежуточного риска, находящиеся в I клинико-гематологической ремиссии, получившие терапию индукции.

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.

Для данной модели пациента принципиальным является отсутствие критериев лейкемии высокого риска:

- Нет t(4;11)
- Ремиссия достигнута после индукционной терапии
- Хороший ранний ответ на терапию: <1000 бластных клеток в мкл периферической крови на 8 день терапии (для протоколов BFM)

Особую терапевтическую группу составляют пациенты с Ph+-ОЛЛ (с наличием t(9;22) или BCR/ABL), традиционно относившиеся к группе высокого риска. До недавнего времени стандартом терапии для таких пациентов была интенсивная высокодозная ХТ с последующим проведением ТГСК при условии достижения ремиссии. Однако, учитывая имеющиеся на сегодняшний день данные проведенных международных исследований, более эффективным для таких пациентов является использование постоянного приема ингибиторов тирозинкиназ на фоне химиотерапии сниженной интенсивности (уровень убедительности доказательства В-С).

4.2.2 Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента

Перечень медицинских услуг (МУ) согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» для контроля лечения представлен в таблице:

Условия оказания МУ: стационарные

Функциональное назначение МУ: лечение заболеваний

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения
B01.009.002	Прием (осмотр, консультация) врача-детского онколога повторный	1	90
B01.023.002	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный	0,1	2
B01.029.002	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный	0,1	2
B01.003.002	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом повторный	1	12
B01.038.004	Осмотр (консультация) врачом-радиотерапевтом повторный	0,3	14
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	50
B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	35
A09.05.045	Исследование уровня амилазы в крови	1	35
B03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1	6
B03.016.006	Анализ мочи общий	1	14
A08.05.001	Цитологическое исследование мазка костного мозга (подсчет формулы костного мозга)	1	1
A09.23.001	Цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости	1	12
A09.23.002	Определение крови в спинномозговой жидкости	1	12
A09.23.003	Исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости	1	12
A09.23.004	Исследование уровня белка в спинномозговой жидкости	1	12
B03.052.001	Комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов	1	5
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	5
A05.02.001.001	Электромиография игольчатая	0,05	2
A06.09.007	Рентгенография легких	1	3
A11.12.001	Катетеризация подключичной и других центральных вен	1	1
B01.003.004	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	1	12
A11.23.001	Спинномозговая пункция	1	12
A11.23.002	Введение лекарственных препаратов в спинномозговой канал	1	12
A11.23.006	Получение ликвора из желудочков мозга	0,01	12
A11.23.004	Введение лекарственных препаратов в структуры головного мозга	0,01	12
A11.05.002	Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции	1	2
A09.05.035	Исследование уровня лекарственных препаратов в крови	0,4	20
A09.28.017	Определение концентрации водородных ионов (рН) мочи	0,4	48
A07.23.001	Дистанционная лучевая терапия при поражении центральной нервной	0,25	1

	системы и головного мозга		
A12.28.002	Исследование функции нефронов (клиренс)	0,4	4

4.2.3 Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели пациента

Терапия консолидации при отсутствии осложнений может проводиться в условиях стационарного одного дня. Если терапевтический протокол предусматривает использование высоких доз метотрексата (протоколы BFM), они должны проводиться в условиях круглосуточного стационара.

Консолидирующая терапия, как правило, состоит из нескольких фаз (протоколы MB: фазы S1, S2, S3; протоколы BFM – фаза II протокола I, протокол M, II протокол).

Перед началом каждого этапа обязательно исследование общего анализа крови, биохимического анализа крови. Перед проведением высоких доз метотрексата обязательно дополнительное исследование функции почек (клиренс по эндогенному креатинину). Площадь поверхности тела для расчета доз лекарственных препаратов пересчитывается заново перед началом каждой фазы консолидирующей терапии.

Перед началом консолидации проводится оценка статуса ремиссии (миелограмма – менее 5% бластных клеток; отсутствие экстрамедуллярных проявлений (в т.ч. нейролейкемии), допускается остаточная опухолевая масса в средостении (менее 30% от исходной)).

Повторная оценка статуса ремиссии проводится по окончании консолидирующей терапии перед началом поддерживающей терапии.

Условия начала отдельных этапов консолидации прописываются в каждом терапевтическом протоколе и могут несколько отличаться. Обязательным является сохранение клинико-гематологической ремиссии, отсутствие признаков инфекции и отсутствие цитопении в периферической крови. Ниже в качестве примера приведены условия начала отдельных этапов консолидирующей терапии по протоколам ALL-BFM-95 и ALL-MB-2002:

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

Условия для начала консолидации (фаза 2 протокола I):

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

Условия для начала протокола М:

- Отсутствие тяжелой инфекции
- Нормальный клиренс по эндогенному креатинину
- Лейкоциты ≥ 1500 в мкл
- Гранулоциты ≥ 500 в мкл
- Тромбоциты ≥ 50000 в мкл

Условия для начала протокола II:

- Отсутствие тяжелой инфекции
- Лейкоциты ≥ 2500 в мкл
- Гранулоциты ≥ 1000 в мкл
- Тромбоциты ≥ 100000 в мкл

Условия для начала фазы 2 протокола II

- Отсутствие тяжелой инфекции
- Уровень креатинина в плазме в пределах возрастной нормы
- Лейкоциты ≥ 2000 в мкл
- Гранулоциты ≥ 500 в мкл
- Тромбоциты ≥ 50000 в мкл

Условия для начала этапов лечения по протоколу ALL-MB 2002

Условия для начала консолидации

- полная ремиссия;
- удовлетворительное общее состояние;

- отсутствие тяжелой инфекции;
- лейкоциты более 3000/мкл;
- гранулоциты более 1000/мкл;
- тромбоциты более 100 000/мкл.

Условия для начала реиндукции

- удовлетворительное общее состояние;
- отсутствие тяжелой инфекции;
- отсутствие признаков тяжёлой нейропатии и удовлетворительное функционирование кишечника (ежедневный стул);
- лейкоциты более 2500/мм³;
- гранулоциты более 750/мм³;
- тромбоциты более 100 000/мм³.

Правила проведения люмбальных пункций и интратекального введения химиопрепаратов см. в пункте 4.1.3.

При проведении высоких доз метотрексата (HD-MTX) для достижения максимально возможной пиковой концентрации метотрексата в ликворе люмбальная пункция проводится сразу после внутривенного введения первой нагрузочной дозы препарата. На фоне проведения HD-MTX обязательно исследование концентрации метотрексата в крови для проведения адекватной сопроводительной терапии и своевременной профилактики и лечения возможных осложнений. Сроки и частота проведения исследований регламентируются выбранным терапевтическим протоколом.

У части больных (в зависимости от рекомендаций выбранного терапевтического протокола) по окончании консолидации проводится краниальное облучение, как правило, в дозе 12 Гр.

Большое значение имеет охватывание площадью облучения всего мозгового черепа и обязательно трех верхних сегментов шейного отдела позвоночника. Особое внимание следует обратить на то, чтобы были охвачены ретроорбитальные области, основание черепа, а также глубоко лежащие участки в области средней черепной ямки. Ежедневная доза должна составлять в первый день – 1 Гр, в последующие – 1,7 Гр. Облучать следует 5 дней в неделю

до достижения соответствующей общей дозы. Общая продолжительность облучения зависит от индивидуально получаемых лучевых доз.

4.2.4 Требования к лекарственной помощи стационарной

Требования к лекарственной помощи стационарной представлены в заполненной форме, показанной на Рисунке 4.2.

Фармако-терапевтическая группа	АТХ под-группа	Непатентованное наименование	Частота назначения	Ориентировочная дневная доза (ОДД)	Эквивалентная курсовая доза (ЭКД)
Противоопухолевые, иммунодепрессивные и сопутствующие средства			1		
	Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы		1		
		Винкристин	1	1,5 мг	9 мг
		Даунорубицин	0,6	30 мг	150 мг
		Доксорубицин	0,4	30 мг	120 мг
		Аспарагиназа	1	10000 ЕД	180000 ЕД
		Пэгаспаргаза	0,4	1000 ЕД	5000 ЕД
		Иматиниб	0,02	300 мг	50400 мг
		Меркаптопурин	1	50 мг	6300 мг
		Метотрексат	0,6	30 мг	540 мг
		Метотрексат	0,4	5000 мг	20000 мг
		Цитарабин	0,4	75 мг	1800 мг
		Циклофосфамид	0,4	1000 мг	3000 мг
		Гормональные препараты для системного использования		1	
		Дексаметазон	0,6	6 мг	210 мг
		Дексаметазон	0,4	10 мг	270 мг
Средства, применяемые для профилактики и лечения инфекций			1		
	Противомикробные препараты для системного использования		1		
		Ко-тримоксазол (Сульфаметоксазол + Триметоприм)	1	960 мг	70000 мг
Растворы, электролиты, средства коррекции кислотного равновесия, средства питания			1		
	Плазмозамещающие и перфузионные растворы		1		
		Натрия хлорид	1	20000 мг	450000 мг
		Калия хлорид	1	4500 мг	120000 мг
		Натрия гидрокарбонат	0,4	14500 мг	180000 мг
		Эритроцель фильтрованная	0,5	250 мл	1000 мл
		Тромбоконтрат аферезный	0,5	6 доз	30 доз
		Свежезамороженная плазма	0,2	250 мл	500 мл

Фармако-терапевтическая группа	АТХ под-группа	Непатентованное наименование	Частота назначения	Ориентировочная дневная доза (ОДД)	Эквивалентная курсовая доза (ЭКД)
Детоксицирующие средства, включая антидоты			0,4		
	Прочие лекарственные средства		0,4		
		Месна	0,4	1200 мг	3600 мг
		Кальция фолинат	0,4	15 мг	180 мг

Рисунок 4.2. Приведенные в форме дозы препаратов являются усредненной величиной. ОДД и ЭКД рассчитаны для «стандартного» пациента с площадью поверхности тела 1 м² при использовании наиболее распространенных в России протоколов групп BFM или Москва-Берлин.

4.2.5 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов

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 (уровень убедительности доказательства А).

В России проводится лечение по протоколам группы BFM (ALL-BFM-95 или ALL-BFM-2000) или группы Москва-Берлин (ALL-MB-2002 или ALL-MB-2008). 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.

Терапия консолидации, как правило, состоит из нескольких фаз. Условия начала отдельных этапов терапии консолидации изложены в пункте 4.2.3.

В протоколах серии Москва-Берлин терапия консолидации состоит из 3-х фаз, каждая из которых представляет собой шестинедельную ежедневную терапию 6-меркаптопурином с еженедельными введениями метотрексата и L-аспарагиназы; с последующей 2-х недельной реиндукцией (дексаметазон + винкристин + эндолюмбальное введение 3-х препаратов). Терапия группы промежуточного риска отличается дополнительными введениями даунорубицина и дозой L-аспарагиназы.

Обязательным условием проведения консолидации является своевременная коррекция дозировки 6-меркаптопурина (6-МР) и метотрексата в зависимости от количества лейкоцитов. Задачей является такая юстировка доз, прежде всего 6-МР, чтобы лейкоциты стабильно держались в пределах от 2 000 до 3 000/мкл, не допуская как развития аплазии, так

и увеличения лейкоцитов выше 3 000-3 500/мкл. При подборе доз особенно 6-MP следует стараться «играть на опережение», прогнозируя динамику изменения количества лейкоцитов в крови у конкретного больного, и, по возможности, не допуская перерывов в приёме 6-MP. Для этого в период юстировки дозы анализы крови должны проводиться не менее 3 раз в неделю. При снижении количества лейкоцитов необходимо быстрое снижение дозы 6-MP (иногда в 3-4-5 раз, и даже в 10 раз). С другой стороны, увеличение дозы 6-MP должно быть медленным и очень осторожным, изменение дозы препарата одновременно не более чем на 10%, максимум на 25%.

Обычно рекомендуют 6-MP принимать строго в 18⁰⁰ часов, натощак, молоком не запивать.

В протоколах группы VFM консолидация состоит из II фазы I протокола (циклофосфан, цитарабин, 6-MP), протокола M с высокими дозами метотрексата и II протокола (дексаметазон, винкристин, L-аспарагиназа, доксорубин, циклофосфан, цитарабин, 6-MP).

Высокие дозы метотрексата проводятся обязательно в стационаре. $1/10$ дозы метотрексата вводится в первые полчаса, оставшиеся $9/10$ – за 23,5 часа, люмбальная пункция с введением метотрексата интратекально проводится через 1 час после начала инфузии. Для уменьшения риска развития токсических осложнений обязательно проведение адекватной сопроводительной терапии: контроль концентрации метотрексата в крови и введения лейковорина в соответствующей дозе в оговоренные протоколом сроки; инфузионная терапия из расчета 3000 мл/м²/сут с добавлением NaHCO₃ (поддержание pH мочи >7,0).

При введениях циклофосфана обязательно использование месны в дозе 400 мг/м² в часы 0, 4, 8 от начала инфузии циклофосфана.

При развитии признаков тяжелой винкристиновой токсичности (серьезные нарушения стула, парез кишечника, развитие тяжелой полинейропатии с ограничением двигательной активности или при развитии синдрома неадекватной секреции АДГ) следующее введение винкристина может быть отменено (возможно снижение дозы на $1/3$). Одновременное применение итраконазола или вориконазола (вифенд) и винкристина вследствие резкого усиления токсичности последнего противопоказано.

Всем пациентам с ОЛЛ, получающим ПХТ показана универсальная профилактика пневмоцистной пневмонии триметоприм/сульфаметоксазолом на протяжении всего периода лечения: Ко-тримоксазол (Сульфаметоксазол + Триметоприм) 3 раза в неделю в один прием в

дозе 5 мг/кг по триметоприму или 20 мг/кг по сульфаметоксазолу per os (кроме периодов проведения высокодозного метотрексата).

В любом протоколе лечения ОЛЛ одним из важнейших компонентов является интратекальная терапия. Принципы проведения люмбальных пункций с введением препаратов в спинномозговой канал изложены в пункте 4.1.3. Часть пациентов (в зависимости от выбранного терапевтического протокола) после окончания консолидирующей терапии получают краниальное облучение.

Особую терапевтическую группу составляют пациенты с Ph⁺-ОЛЛ (с наличием t(9;22) или BCR/ABL), традиционно отличающиеся плохим прогнозом, связанным с плохим ответом на индукционную терапию и высокой частотой рецидивов. Учитывая имеющиеся на сегодняшний день данные проведенных международных исследований, говорящие о высокой эффективности использования у таких пациентов ингибиторов тирозинкиназ параллельно со стандартной ПХТ, у этих пациентов добавляется ежедневный прием иматиниба в дозе 300 мг/м² (уровень убедительности доказательства В-С).

Принципы и правила трансфузионно-заместительной терапии аналогичны таковым, изложенным в пункте 4.1.5.

4.2.6 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации

Консолидация ремиссии у пациентов с ОЛЛ может проводиться в условиях стационарного одного дня. Если терапевтический протокол предусматривает использование высоких доз метотрексата (протоколы VFM), они должны проводиться в условиях круглосуточного стационара.

При лечении больного с ОЛЛ необходимо быть готовыми к развитию тяжелых осложнений требующих безотлагательной интенсивной терапии. Требования к наличию специалистов и лечебно-диагностических площадок см. пункты 3.7 и 4.1.6.

Режим определяется индивидуально с учетом текущего состояния пациента и наличия осложнений. В общем случае должны соблюдаться стандартные рекомендации по профилактике инфекционных осложнений: избегать потенциальных источников инфекции; тщательное соблюдение правил личной гигиены; ежедневная дезинфекция места пребывания

больного с помощью дезрастворов, бактерицидных ламп, при наличии агранулоцитоза – ежедневная смена постельного и нательного белья, желательное наличие в палатах воздухоочистителей; диета. В период тромбоцитопении избегать травмоопасных ситуаций.

4.2.7 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Перечень медицинских услуг ухода за пациентом согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» представлен в таблице:

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения
A14.12.001	Уход за сосудистым катетером	1	170
A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	0,5	10
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных препаратов	1	40
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	0,5	20
A11.12.013	Взятие крови из центральной вены	1	30
A02.30.001	Термометрия общая	1	170
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1	85
A02.01.001	Измерение массы тела	1	3
A11.28.014	Сбор мочи для лабораторного исследования	1	6
A02.03.005	Измерение роста	1	3
A11.02.002	Внутримышечное введение лекарственных препаратов	0,7	36

4.2.8 Характеристика мероприятий по уходу за пациентом

Мероприятия по уходу за пациентом аналогичны таковым, изложенным в пункте 4.1.8.

4.2.9 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

В период проведения химиотерапии, вся пища, за исключением свежих фруктов и овощей, должна подвергаться термической обработке. Запрещаются копчености и сырокопчености. Запрещены любые кисломолочные продукты с живыми культурами. Разрешаются свежие фрукты и овощи в твердой неповрежденной кожуре, которые должны быть вымыты в теплой воде с мылом. Запрещены персики, абрикосы, киви, ягоды,

цитрусовые, виноград, дыни, арбузы. Для питья использовать только бутилированную или кипяченую воду.

4.2.10 Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи

Особенности информированного добровольного согласия аналогичны таковым, изложенным в пункте 4.1.10.

4.2.11 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола

Протокол для данной модели пациента перестает действовать по окончании консолидирующей терапии. Далее проводится поддерживающая терапия (модель пациента 4). При развитии осложнений медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями протокола ведения больных с соответствующим заболеванием/синдромом.

4.2.12 Возможные исходы и их характеристика

Возможные исходы и их характеристика представлены в таблице:

Наименование исхода	Частота развития исхода, %	Критерии и признаки исхода при данной модели пациента	Ориентировочное время достижения исхода, дней	Преимственность и этапность оказания медицинской помощи при данном исходе
Сохранение клинико-гематологической ремиссии	93,0-95,5	≤5% бластных клеток в регенерирующем костном мозге; отсутствие экстрамедуллярных проявлений лейкемии	150-170	Пациент получает поддерживающую терапию (модель пациента 4)
Рецидив	1,5-2,0	>5% бластов в костном мозге и/или появление экстрамедуллярных проявлений лейкемии	30-170	Пациент ведется по протоколу для рецидивов ОЛЛ
Летальный исход	3-5	Наступление	0-170	—

		смерти		
--	--	--------	--	--

4.3 Модель пациента 3. Дети и подростки (1-18 лет) с острым лимфобластным лейкозом, I клинико-гематологическая ремиссия, фаза поддерживающей терапии.

Обязательная составляющая модели	Описание составляющей
Нозологическая форма	Острый лимфобластный лейкоз
Стадия заболевания	I клинико-гематологическая ремиссия
Фаза заболевания	Поддерживающая терапия
Осложнения	Без осложнений
Код по МКБ-10	C91.0

4.3.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента.

Все пациенты с впервые установленным диагнозом острого лимфобластного лейкоза в возрасте 1-18 лет, в I клинико-гематологической ремиссии, закончившие интенсивную часть терапии.

4.3.2 Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента

Перечень медицинских услуг (МУ) согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» для контроля лечения представлен в таблице:

Условия оказания МУ: амбулаторно-поликлинические

Функциональное назначение МУ: лечение заболеваний

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения
B01.009.002	Прием (осмотр, консультация) врача-детского онколога повторный	1	90
B01.003.002	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом повторный	1	4
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	90
B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	16
B03.016.006	Анализ мочи общий	1	6
A08.05.001	Цитологическое исследование мазка	1	1

	костного мозга (подсчет формулы костного мозга)		
A09.23.001	Цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости	1	3
A09.23.002	Определение крови в спинномозговой жидкости	1	3
A09.23.003	Исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости	1	3
A09.23.004	Исследование уровня белка в спинномозговой жидкости	1	3
B03.052.001	Комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов	1	4
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	4
A05.02.001.001	Электромиография игольчатая	0,03	1
B01.003.004	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение	1	4
A11.23.001	Спинномозговая пункция	1	3
A11.23.002	Введение лекарственных препаратов в спинномозговой канал	1	3
A11.23.006	Получение ликвора из желудочков мозга	0,01	3
A11.23.004	Введение лекарственных препаратов в структуры головного мозга	0,01	3
A11.05.002	Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции	1	1

4.3.3 Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели пациента

Поддерживающая терапия ОЛЛ при отсутствии осложнений проводится в амбулаторно-поликлинических условиях. Если терапевтический протокол предусматривает проведение реиндукций, они должны проводиться в условиях стационара одного дня.

Во время поддерживающей терапии общий анализ крови исследуется 1 р/нед, в период проведения реиндукций – 2 р/нед; УЗИ внутренних органов – 1 р/3 мес. По окончании поддерживающей терапии проводится пункция костного мозга с исследованием миелограммы для подтверждения состояния ремиссии.

Если терапевтический протокол предусматривает проведение люмбальных пункций с введением препаратов интратекально, они проводятся по общим правилам (см. пункт 4.1.3). Ликвор исследуется при каждой люмбальной пункции.

Условия начала поддерживающей терапии:

- полная ремиссия;
- удовлетворительное общее состояние;
- отсутствие тяжелой инфекции;
- лейкоциты более 2 000/мм³;

- гранулоциты более 500/мм³;
- тромбоциты более 50 000/мм³.

4.3.4 Требования к лекарственной помощи стационарной

Требования к лекарственной помощи стационарной представлены в заполненной форме, показанной на Рисунке 4.3.

Фармако-терапевтическая группа	АТХ под-группа	Непатентованное наименование	Частота назначения	Ориентировочная дневная доза (ОДД)	Эквивалентная курсовая доза (ЭКД)
Противоопухолевые, иммунодепрессивные и сопутствующие средства			1		
	Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы		1		
		Винкристин	1	1,5 мг	24 мг
		Иматиниб	0,02	300 мг	155400 мг
		Меркаптопурин	1	50 мг	20500 мг
		Метотрексат	1	30 мг	2200 мг
		Гормональные препараты для системного использования		1	
		Дексаметазон	0,6	6 мг	576 мг
Средства, применяемые для профилактики и лечения инфекций			1		
	Противомикробные препараты для системного использования		1		
		Ко-тримоксазол (Сульфаметоксазол + Триметоприм)	1	960 мг	210000 мг
Растворы, электролиты, средства коррекции кислотного равновесия, средства питания			1		
	Плазмозамещающие и перфузионные растворы		1		
		Натрия хлорид	0,6	4500 мг	72000 мг
		Калия хлорид	0,6	750 мг	12000 мг

Рисунок 4.3. Приведенные в форме дозы препаратов являются усредненной величиной. ОДД и ЭКД рассчитаны для «стандартного» пациента с площадью поверхности тела 1 м² при использовании наиболее распространенных в России протоколов групп ВФМ или Москва-Берлин.

4.3.5 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов

Поддерживающая терапия проводится до достижения общей длительности терапии 2 года.

Поддерживающая терапия состоит из ежедневного перорального приема 6-МР с еженедельным введением метотрексата (в/м или р/о в зависимости от терапевтического

протокола). Обязательным условием адекватного проведения поддерживающей терапии является своевременная коррекция дозировки 6-меркаптопурина (6-МР) и метотрексата в зависимости от количества лейкоцитов. Задачей является такая юстировка доз, прежде всего 6-МР, чтобы лейкоциты стабильно держались в пределах от 2 000 до 3 000/мкл, не допуская как развития аплазии, так и увеличения лейкоцитов выше 3 000-3 500/мкл.

Протоколы серии Москва-Берлин предусматривают также проведение реиндукций (дексаметазон + винкристин), каждые 6 недель поддерживающей терапии. На первых трех реиндукциях проводятся интратекальные введения 3-х химиопрепаратов. Больным, которым проводилось краниальное облучение, интратекально вводятся только 2 препарата – метотрексат не вводится.

Всем пациентам с ОЛЛ, получающим ПХТ показана универсальная профилактика пневмоцистной пневмонии триметоприм/сульфаметоксазолом на протяжении всего периода лечения: Ко-тримоксазол (Сульфаметоксазол + Триметоприм) 3 раза в неделю в один прием в дозе 5 мг/кг по триметоприму или 20 мг/кг по сульфаметоксазолу per os.

Пациенты с Ph⁺-ОЛЛ (с наличием t(9;22) или BCR/ABL) в течение всего курса поддерживающей терапии получают иматиниб ежедневно в дозе 300 мг/м² (уровень убедительности доказательства B-C).

4.3.6 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации

Поддерживающая терапия ОЛЛ при отсутствии осложнений проводится в амбулаторно-поликлинических условиях. Если терапевтический протокол предусматривает проведение реиндукций, они должны проводиться в условиях стационара одного дня.

Режим определяется индивидуально с учетом текущего состояния пациента и наличия осложнений. В общем случае должны соблюдаться стандартные рекомендации по профилактике инфекционных осложнений: избегать потенциальных источников инфекции; тщательное соблюдение правил личной гигиены; диета.

4.3.7 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Перечень медицинских услуг ухода за пациентом согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» представлен в таблице:

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения
A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	0,6	16
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных препаратов	0,6	16
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	16
A02.30.001	Термометрия общая	1	32
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1	32
A02.01.001	Измерение массы тела	1	8
A11.28.014	Сбор мочи для лабораторного исследования	1	6
A02.03.005	Измерение роста	1	8
A11.02.002	Внутримышечное введение лекарственных препаратов	0,6	58

4.3.8 Характеристика мероприятий по уходу за пациентом

В период поддерживающей терапии должны соблюдаться стандартные рекомендации по профилактике инфекционных осложнений, правила личной гигиены (см. пункт 4.1.8). В период проведения реиндукций с дексаметазон обязательно ежедневное измерение артериального давления.

Пересчет площади поверхности тела производится перед каждой реиндукцией. При их отсутствии – 1 р/2 мес.

4.3.9 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

Диета аналогична таковой, изложенной в пунктах 4.1.9 и 4.2.9.

4.3.10 Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи

Особенности информированного добровольного согласия аналогичны таковым, изложенным в пункте 4.1.10.

4.3.11 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола

Протокол для данной модели пациента перестает действовать по окончании поддерживающей терапии. При развитии осложнений медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями протокола ведения больных с соответствующим заболеванием/синдромом.

4.3.12 Возможные исходы и их характеристика

Возможные исходы и их характеристика представлены в таблице:

Наименование исхода	Частота развития исхода, %	Критерии и признаки исхода при данной модели пациента	Ориентировочное время достижения исхода, дней	Преимственность и этапность оказания медицинской помощи при данном исходе
Сохранение клинико-гематологической ремиссии	96,0-97,0	≤5% бластных клеток в регенерирующем костном мозге; отсутствие экстрамедуллярных проявлений лейкемии	500-550	Пациент получает поддерживающую терапию (модель пациента 4)
Рецидив	2,5-3,0	>5% бластов в костном мозге и/или появление экстрамедуллярных проявлений лейкемии	0-550	Пациент ведется по протоколу для рецидивов ОЛЛ
Летальный исход	0,5-1	Наступление смерти	0-550	—

4.4 Модель пациента 4. Дети и подростки (1-18 лет) с острым лимфобластным лейкозом, группа высокого риска, фаза интенсивной высокодозной терапии.

Обязательная составляющая модели	Описание составляющей
Нозологическая форма	Острый лимфобластный лейкоз, группа высокого риска
Стадия заболевания	I острый период/ I клинико-гематологическая ремиссия

Фаза заболевания	Высокодозная терапия
Осложнения	Без осложнений
Код по МКБ-10	C91.0

4.4.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента.

Пациенты с впервые установленным диагнозом острого лимфобластного лейкоза в возрасте 1-18 лет, группа высокого риска, получившие индукционную терапию.

Критерии, на основании которых пациенты относятся к группе высокого риска, определяются выбранным терапевтическим протоколом. Как правило, к группе высокого риска относятся пациенты:

- Не достигшие ремиссии после проведения индукционной терапии
- Пациенты с наличием t(4;11)
- Плохой ранний ответ на терапию: ≥ 1000 бластных клеток в мкл периферической крови на 8 день терапии (для протоколов VFM)

4.4.2 Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента

Перечень медицинских услуг (МУ) согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» для контроля лечения представлен в таблице:

Условия оказания МУ: стационарные

Функциональное назначение МУ: лечение заболеваний

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения
B01.009.002	Прием (осмотр, консультация) врача-детского онколога повторный	1	130
B01.023.002	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный	0,3	3
B01.029.002	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный	0,3	3
B01.003.002	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом повторный	1	6
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	100
B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	70
A09.05.045	Исследование уровня амилазы в крови	1	70

B03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1	12
B03.016.006	Анализ мочи общий	1	12
A08.05.001	Цитологическое исследование мазка костного мозга (подсчет формулы костного мозга)	1	6
A09.23.001	Цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости	1	6
A09.23.002	Определение крови в спинномозговой жидкости	1	6
A09.23.003	Исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости	1	6
A09.23.004	Исследование уровня белка в спинномозговой жидкости	1	6
B03.052.001	Комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов	1	6
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	6
A06.09.007	Рентгенография легких	1	3
A11.12.001	Катетеризация подключичной и других центральных вен	1	1
B01.003.004	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение	1	6
A11.23.001	Спинномозговая пункция	1	6
A11.23.002	Введение лекарственных препаратов в спинномозговой канал	1	6
A11.23.006	Получение ликвора из желудочков мозга	0,01	6
A11.23.004	Введение лекарственных препаратов в структуры головного мозга	0,01	6
A11.05.002	Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции	1	6
A09.05.035	Исследование уровня лекарственных препаратов в крови	1	20
A09.28.017	Определение концентрации водородных ионов (рН) мочи	1	48
A12.28.002	Исследование функции нефронов (клиренс)	1	6
A12.05.010	Определение HLA-антигенов	1	1

4.4.3 Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели пациента

Терапия пациентов группы высокого риска проводится только в условиях круглосуточного стационара.

Перед началом каждого блока высокодозной химиотерапии обязательно исследование общего анализа крови, биохимического анализа крови, исследование функции почек (клиренс по эндогенному креатинину), регистрация ЭКГ. Площадь поверхности тела для расчета доз лекарственных препаратов пересчитывается заново перед началом каждого блока.

Оценка статуса ремиссии проводится перед началом каждого блока химиотерапии.

Условия начала HR-блока:

- Удовлетворительное общее состояние и отсутствие инфекции
- Креатинин/креа-клиренс в пределах возрастной нормы
- АЛТ/АСТ ≤ 5 возрастных норм, билирубин ≤ 3 -х возрастных норм
- РТТ $\leq 1,6$ х верхней границы возрастной нормы, фибриноген и антитромбин III $\geq 0,75$ х нижней границы возрастной нормы,
- Стабильный рост гранулоцитов и тромбоцитов
- Гранулоциты $\geq 200/\text{мм}^3$ (решающим является количество гранулоцитов, а не общее количество лейкоцитов); тромбоциты $\geq 50000/\text{мм}^3$

Правила проведения люмбальных пункций и интратекального введения химиопрепаратов см. в пункте 4.1.3.

При проведении высоких доз метотрексата (HD-MTX) для достижения максимально возможной пиковой концентрации метотрексата в ликворе люмбальная пункция проводится сразу после внутривенного введения первой нагрузочной дозы препарата. На фоне проведения HD-MTX обязательно исследование концентрации метотрексата в крови для проведения адекватной сопроводительной терапии и своевременной профилактики и лечения возможных осложнений. Сроки и частота проведения исследований регламентируются выбранным терапевтическим протоколом. Ликвор исследуется при каждой люмбальной пункции.

Проведение ТГСК показано всем больным высокого риска в 1-ой ремиссии. Поэтому всем пациентам НЛА-типирование и инициация поиска донора должны проводиться сразу после стратификации пациентов в группу высокого риска.

4.4.4 Требования к лекарственной помощи стационарной

Требования к лекарственной помощи стационарной представлены в заполненной форме, показанной на Рисунке 4.2.

Фармако-терапевтическая группа	АТХ под-группа	Непатентованное наименование	Частота назначения	Ориентировочная дневная доза (ОДД)	Эквивалентная курсовая доза (ЭКД)
---------------------------------------	-----------------------	-------------------------------------	---------------------------	-------------------------------------------	------------------------------------------

Фармако-терапевтическая группа	АТХ под-группа	Непатентованное наименование	Частота назначения	Ориентировочная дневная доза (ОДД)	Эквивалентная курсовая доза (ЭКД)
Противоопухолевые, иммунодепрессивные и сопутствующие средства			1		
	Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы		1		
		Винкристин	1	1,5 мг	12 мг
		Даунорубин	1	30 мг	60 мг
		Аспарагиназа	1	25000 ЕД	300000 ЕД
		Метотрексат	1	5000 мг	20000 мг
		Цитарабин	1	2000 мг	24000 мг
		Циклофосфамид	1	200 мг	2000 мг
		Ифосфамид	1	800 мг	8000 мг
		Этопозид	1	100 мг	1000 мг
	Гормональные препараты для системного использования		1		
		Дексаметазон	1	20 мг	600 мг
Средства, применяемые для профилактики и лечения инфекций			1		
	Противомикробные препараты для системного использования		1		
		Ко-тримоксазол (Сульфаметоксазол + Триметоприм)	1	960 мг	52000 мг
Растворы, электролиты, средства коррекции кислотного равновесия, средства питания			1		
	Плазмозамещающие и перфузионные растворы		1		
		Натрия хлорид	1	27000 мг	1134000 мг
		Калия хлорид	1	4500 мг	190000 мг
		Натрия гидрокарбонат	1	14500 мг	180000 мг
		Эритровзвесь фильтрованная	1	250 мл	3000 мл
		Тромбоконцентрат аферезный	1	6 доз	110 доз
		Свежесзамороженная плазма	1	250 мл	1500 мл
Детоксицирующие средства, включая антидоты			1		
	Прочие лекарственные средства		1		
		Месна	1	300 мг	11100 мг
		Кальция фолинат	1	15 мг	180 мг

Рисунок 4.2. Приведенные в форме дозы препаратов являются усредненной величиной. ОДД и ЭКД рассчитаны для «стандартного» пациента с площадью поверхности тела 1 м² при использовании наиболее распространенных в России протоколов групп ВФМ или Москва-Берлин.

4.4.5 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов

Пациенты, определенные в группу высокого риска, по завершении индукционной терапии, получают интенсивную высокодозную полихимиотерапию, представляющую, как правило, короткие последовательные курсы интенсивной ПХТ – «блоки» (уровень убедительности доказательства А-В). В зависимости от наличия показаний, совместимого донора и достижения ремиссии, пациентам проводится трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в максимально ранние сроки.

Терапия пациентов группы высокого риска проводится только в условиях круглосуточного стационара. Необходимо быть готовыми к развитию тяжелых осложнений требующих безотлагательной интенсивной терапии. Необходимо наличие в структуре ЛПУ, 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. ЛПУ, проводящее лечение таких пациентов 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, ЛОР-врача.

Основные принципы ведения пациентов группы высокого риска:

- Терапия должна начинаться как можно быстрее, что особенно важно для первых трех терапевтических элементов (уровень убедительности доказательства А-В).
- Временные промежутки между элементами определяются выходом из аплазии, общим состоянием пациента и объективно регистрируемой органной токсичностью.
- Минимальный промежуток между началом двух последовательных терапевтических элементов составляет 21 день.
- Гематологические показатели перед началом каждого элемента (за исключением первого) более: Гранулоциты – 200 в мкл; тромбоциты – 50000 в мкл
- Терапевтический элемент не должен прерываться.
- Редукция доз не предусмотрена. В случае необходимости сроки введения конкретного препарата сдвигаются или он отменяется.

- Кроме гематологических параметров необходимо слежение за общим состоянием пациента и органной токсичностью.
- Необходим перерасчет площади поверхности тела пациента перед началом каждого терапевтического элемента.
- Сопроводительная терапия G-CSF – только в случае развития серьезной инфекции, так как было показано, что необоснованное применение G-CSF может увеличивать риск рецидивов (уровень убедительности доказательства В-С).

В зависимости от наличия показаний, совместимого донора и достижения CR, пациентам группы высокого риска проводится трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в максимально ранние сроки.

Правила проведения отдельных элементов терапии регламентируются выбранным терапевтическим протоколом.

Высокие дозы метотрексата: $\frac{1}{10}$ дозы метотрексата вводится в первые полчаса, оставшиеся $\frac{9}{10}$ – за 23,5 часа, люмбальная пункция с введением метотрексата интратекально проводится через 1 час после начала инфузии. Для уменьшения риска развития токсических осложнений обязательно проведение адекватной сопроводительной терапии: контроль концентрации метотрексата в крови и введения лейковорина в соответствующей дозе в оговоренные протоколом сроки; инфузионная терапия из расчета 3000 мл/м²/сут с добавлением NaHCO₃ (поддержание pH мочи >7,0).

При введениях циклофосфана и ифосфамида обязательно использование месны (дозы и сроки введения регламентируются терапевтическим протоколом).

При развитии признаков тяжелой винкристиновой токсичности (серьезные нарушения стула, парез кишечника, развитие тяжелой полинейропатии с ограничением двигательной активности или при развитии синдрома неадекватной секреции АДГ) следующее введение винкристина может быть отменено (возможно снижение дозы на $\frac{1}{3}$). Одновременное применение итраконазола или вориконазола (вифенд) и винкристина вследствие резкого усиления токсичности последнего противопоказано.

Всем пациентам с ОЛЛ, получающим ПХТ показана универсальная профилактика пневмоцистной пневмонии триметоприм/сульфаметоксазолом на протяжении всего периода лечения: Ко-тримоксазол (Сульфаметоксазол + Триметоприм) 3 раза в неделю в один прием в

дозе 5 мг/кг по триметоприму или 20 мг/кг по сульфаметоксазолу per os (кроме периодов проведения высокодозного метотрексата).

Принципы проведения люмбальных пункций с введением препаратов в спинномозговой канал изложены в пункте 4.1.3.

Принципы и правила трансфузионно-заместительной терапии аналогичны таковым, изложенным в пункте 4.1.5.

4.4.6 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации

Терапия пациентов с ОЛЛ группы высокого риска должна проводиться в стационарных условиях. При лечении больного с ОЛЛ необходимо быть готовыми к развитию тяжелых осложнений требующих безотлагательной интенсивной терапии. Необходимо наличие в структуре ЛПУ, 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.

Режим определяется индивидуально с учетом текущего состояния пациента и наличия осложнений. В общем случае должны соблюдаться стандартные рекомендации по профилактике инфекционных осложнений: избегать потенциальных источников инфекции; тщательное соблюдение правил личной гигиены (см. пункт 4.4.8); ежедневная дезинфекция места пребывания больного с помощью дезрастворов, бактерицидных ламп, при наличии агранулоцитоза – ежедневная смена постельного и нательного белья, желательное наличие в палатах воздухоочистителей; диета (см. пункт 4.4.9). В период тромбоцитопении избегать травмоопасных ситуаций.

4.4.7 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Перечень медицинских услуг ухода за пациентом согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» представлен в таблице:

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения
A14.12.001	Уход за сосудистым катетером	1	130

A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	0,1	10
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных препаратов	1	80
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	0,5	20
A11.12.013	Взятие крови из центральной вены	1	100
A02.30.001	Термометрия общая	1	260
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1	260
A02.01.001	Измерение массы тела	1	6
A11.28.014	Сбор мочи для лабораторного исследования	1	6
A02.03.005	Измерение роста	1	6
B03.003.005	Суточное наблюдение реанимационного пациента	0,1	15

4.4.8 Характеристика мероприятий по уходу за пациентом

Инфекции – самое частое осложнение химиотерапии и продолжают оставаться главной причиной смертности. Поэтому, для адекватного проведения терапии ОЛЛ необходимо тщательное выполнение правил по уходу за пациентом, направленных на предупреждение развития и своевременное выявление инфекционных осложнений:

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

- Обязательна личная гигиена родителей и посетителей, мытье рук персонала при входе в палату (бокс).
- Желательно наличие в палатах воздухоочистителей
- Ежедневная термометрия (частота определяется клиническим состоянием и фазой терапии)

Правила ухода за сосудистым катетером изложены в пункте 4.1.8.

4.4.9 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

В период проведения химиотерапии, вся пища, за исключением свежих фруктов и овощей, должна подвергаться термической обработке. Запрещаются копчености и сырокопчености. Запрещены любые кисломолочные продукты с живыми культурами. Разрешаются свежие фрукты и овощи в твердой неповрежденной кожуре, которые должны быть вымыты в теплой воде с мылом. Запрещены персики, абрикосы, киви, ягоды, цитрусовые, виноград, дыни, арбузы. Для питья использовать только бутилированную или кипяченую воду.

4.4.10 Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи

Информированное добровольное согласие пациент (родители/законные представители пациента) дают в письменном виде.

Пациенту (родителям/законным представителям) следует объяснить:

- Необходимость проведения химиотерапии, прогноз без соответствующей терапии
- Прогноз при проведении адекватной терапии, возможность развития рефрактерного заболевания
- Действие химиотерапии (уничтожение лейкозных клеток, восстановление нарушенной функции костного мозга, необходимость в комбинации определенных фаз химиотерапии)
- Возможные побочные эффекты химиотерапии, осложнения терапии

- Необходимость и правила режима, диеты
- Необходимость катетеризации центральной вены
- Необходимость трансфузий препаратов крови, возможных осложнениях трансфузий

4.4.11 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола

Протокол для данной модели пациента перестает действовать после выполнения ТГСК (медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями протокола ТГСК), либо при диагностике рефрактерного заболевания, либо после выполнения всей программы терапии для пациентов высокого риска. При развитии осложнений медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями протокола ведения больных с соответствующим заболеванием/синдромом.

4.4.12 Возможные исходы и их характеристика

Возможные исходы и их характеристика представлены в таблице:

Наименование исхода	Частота развития исхода, %	Критерии и признаки исхода при данной модели пациента	Ориентировочное время достижения исхода, дней	Преимственность и этапность оказания медицинской помощи при данном исходе
Достижение/сохранение клинико-гематологической ремиссии		≤5% бластных клеток в регенерирующем костном мозге; отсутствие экстрамедуллярных проявлений лейкемии		Пациент продолжает терапию по выбранному протоколу (модель пациента 3)
Отсутствие эффекта/прогрессирование		>5% бластов в костном мозге; сохранение/появление экстрамедуллярных проявлений лейкемии		Пациент получает экспериментальную/паллиативную терапию
Летальный исход		Наступление смерти		—
ТГСК		Выполнение ТГСК		Пациент ведется по протоколу для ТГСК

5. Графическое, схематическое и табличное представления протокола

Не предусмотрены.

6 Мониторирование протокола

6.1 Критерии и методология мониторинга и оценки эффективности выполнения протокола

Мониторирование проводится в медицинских организациях, оказывающих стационарную педиатрическую помощь больным.

Учреждение, ответственное за мониторинг настоящего протокола, назначают в установленном порядке. Перечень медицинских учреждений, в которых проводят мониторинг настоящего протокола, определяет ежегодно учреждение, ответственное за мониторинг. Медицинские организации информируют о включении в перечень по мониторингу протокола письменно.

Мониторирование протокола включает в себя:

- сбор информации о ведении пациентов с диагностированным ОЛЛ;
- анализ полученных данных;
- составление отчета о результатах проведенного анализа;
- представление отчета в Федеральный орган исполнительной власти.

Исходными материалами при мониторинге являются:

- медицинская документация;
- тарифы на медицинские услуги;
- цены на лекарственные препараты.

При необходимости при мониторинге стандарта могут быть использованы и иные медицинские и немедицинские документы.

6.2. Принципы рандомизации

В настоящем протоколе рандомизация (медицинских учреждений, пациентов и т.д.) не предусмотрена.

6.3 Порядок оценки и документирования побочных эффектов и развития осложнений

Информацию о побочных эффектах лекарственных средств, возникших в процессе ведения больных, регистрируют в отчете.

6.4 Промежуточная сценка и внесение изменений в протокол

Оценка выполнения стандарта проводится один раз в год по результатам анализа сведений, полученных при мониторинговании. Внесение изменений в протокол проводится в случае получения информации при получении убедительных данных о необходимости изменений требований протокола обязательного уровня.

6.5 Порядок и исключения пациентов из мониторинга

Пациент считается включенным в мониторингование при установлении диагноза ОЛЛ. Исключение из мониторингования проводится в случае невозможности продолжения наблюдения.

В этом случае в отчете регистрируется причина исключения пациента из протокола.

6.6. Параметры оценки качества жизни при выполнении протокола

Оценка качества жизни пациента при выполнении настоящего протокола не предусмотрена.

6.7 Оценка стоимости выполнения протокола и цены качества

Расчет затрат на выполнение минимального объема медицинской помощи по протоколу проводят по формуле, утвержденной в установленном порядке. При оценке затрат учитываются все медицинские услуги, лекарственные средства, назначенные пациенту.

При включении в план оказания медицинской помощи услуг и лекарственных средств дополнительного ассортимента они включаются в рассчитываемую общую стоимость выполнения протокола.

6.8 Сравнение результатов

При мониторинговании стандарта ежегодно проводится сравнение результатов выполнения требований протокола.

6.9 Порядок формирования отчета

В ежегодный отчет о результатах мониторингования включаются количественные результаты, полученные при разработке медицинских карт, и их качественный анализ, выводы, предложения по актуализации протокола.

Отчет представляет в организацию, ответственную за мониторинг настоящего протокола.

Результаты отчета могут быть опубликованы в открытой печати.

Список литературы

1. Детская гематология. Клинические рекомендации / Под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. Авторы: Айзенберг В.Л., Балашов Д.Н., Биккулова Д.Ш., Вдовин В.В., Володин Н.Н., Демихов В.Г., Демихова Е.В., Евдокимова М.А., Жарков П.А., Журина, О.Н., Зозуля Н.И., Инякова Н.В., Карачунский А.И., Клипинина Н.В., Копылов К.Г., Кузминова Ж.А., Кумирова Э.В., Кумскова М.А., Лазарев В.В., Луговская С.А., Лукина Е.А., Лунякова Е.А., Масчан М.А., Морщакова Е.Ф., Мякова Н.В., Новичкова Г.А., Орлов А.Б., Панкратьева Л.Л., Полевиченко Е.В., Птушкин В.В., Румянцева Ю.В., Самочатова Е.В., Свиринов П.В., Сигарева И.А., Скворцова Ю.В., Скобин В.Б., Сметанина Н.С., Спиридонова Е.А., Стефаненко Е.А., Тарасова И.С., Хаин А.Е., Хамин И.Г., Харькин А.В., Хачатрян Л.А., Цветаева Н.В., Цыпин Л.Е., Чернов В.М., Щербина А.Ю., 3.9 Литература
2. Карачунский А.И. Современная стратегия терапии ОЛЛ у детей. Докт. дисс. М., 1999.
3. Мякова Н.В. Эффективность терапии и прогностические факторы в мультицентровом исследовании протокола ОЛЛ-БФМ-90М у детей с ОЛЛ. Докт. дисс., М., 2002.
4. Румянцева Ю.В. Риск-адаптированная терапия острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков в исследовании ALL-MB 2002. Докт. дисс., М., 2011
5. Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Румянцев А.Г. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России. Педиатрия, 2009; 87(4): 19-28
6. Pui C.H., ed. Treatment of acute leukemias. New directions for clinical research. New Jersey: Humana Press Inc.; 2003
7. Margolin JF, Poppack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology, 3rd ed. (Pizzo PA, Poppack DG, eds.), Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997.
8. Pui C-H. Toward a total cure for acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol, 2009; 27(31): 5121-5123.
9. Vrooman LM., Silverman LB. Childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors. Curr Opin Pediatr, 2009, 21: 1-8
10. 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

11. Müller H., Boos J. Use of L-asparaginase in childhood ALL. *Crit Rev Oncol Hematol*, 1998; 28: 97–113.
12. 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
13. A Karachunskiy, J Roumiantseva, S Lagoiko et al. Efficacy and toxicity of dexamethasone vs methylprednisolone – long-term results in more than 1000 patients from the Russian randomized multicentric trial ALL-MB 2002. *Leukemia* 2015, 29(9): 1955-8
14. Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, et al. Continuous dosing Imatinib with intensive chemotherapy gives equivalent outcomes to allogeneic BMT for Philadelphia chromosome-positive (Ph⁺) acute lymphoblastic leukemia (ALL) with longer term follow up: Updated Results of Children's Oncology Group (COG) AALL0031. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:788.
15. Leoni V, Biondi A. Tyrosine kinase inhibitors in BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 2015; 100(3): 295-299
16. Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1):61-73.
17. Pui CH, Evans WE. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*. 2013;50(3):185-96. Щукин В.В. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 656 с.