

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ДЕСТКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ,
ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ
РОССИЙСКО-БЕЛОРУССКАЯ КООПЕРАТИВНАЯ ГРУППА ПО ИССЛЕДОВАНИЮ
ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

ALL-MB 2008

Руководитель протокола:

д.м.н., профессор А.И. Каракунский тел. +7 926 218 8409
+7 901 545 0395

E-mail: aikarat@mail.ru

Координатор: к.м.н. Ю.В.Румянцева

E-mail: j.roumiantseva@niidg.ru

Регистрация, раномизация пациентов: И.В.Кулакова, С.Лагойко

Кооперативная группа: 8-926-218-89-17;

Тел/факс: (495) 935-25-77

E-mail: mbstudy@niidg.ru

ПРОМЕЖУТОЧНАЯ ВЕРСИЯ ОТ 03.03.2008

© Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, 2008

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Протокол утвержден ученым советом и этической комиссией ФГУ ФНКЦ ДГОИ.

Руководитель ALL-MB-2008

д.м.н., проф. Александр Исаакович Карабунский

Координатор ALL-MB-2008

к.м.н. Юлия Васильевна Румянцева

**Кооперативная группа по изучению ОЛЛ у детей
(Мультицентровая группа)**

E-mail: mbstudy@niidg.ru

Телефоны: **8-926-218-89-17; (095) 936-25-77**

факс: **(095) 935-55-10; 935-25-77**

Почтовый адрес: 117997, ГСП-7, Ленинский проспект, 117, ФГУ ФНКЦ ДГОИ

Данный протокол является исследовательским и предназначен для выполнения только в клиниках-участниках исследования.

Для клиник, не участвующих в данном исследовании, можно рекомендовать протоколы с установленными и хорошо известными конечными результатами, например ALL-MB-91 или протоколы группы BFM (ALL-BFM-90 или ALL-BFM-95).

1. Введение

Основные изменения в дизайне исследования ALL-MB 2008

1. **Новая стратификация на группы риска.** Исходя из результатов исследований ALL-MB 91 и ALL-MB 2002 с целью уменьшения токсичности для одной группы пациентов и увеличения эффективности химиотерапии для другой группы было решено перераспределить больных между различными группами риска.
2. **Дополнительные люмбальные пункции для больных из группы стандартного риска.** Исходя из значительного улучшения результатов лечения и уменьшения частоты рецидивов у больных группы промежуточного риска, которые не были рандомизированы на высокие дозы метотрексата, но тем не менее получили три дополнительных интракальвальных введения препаратов во время первой консолидации, было решено ввести три дополнительные люмбальные пункции с целью усиления профилактики ЦНС-лейкемии в первой консолидации и для больных стандартного риска.
3. **Введения лейковорина после каждой люмбальной пункции.** Учитывая существенное увеличение количества интракальвальных введений особенно у больных промежуточного риска, для уменьшения риска острой и отсроченной нейротоксичности решено после каждого интракального введения метотрексата двухкратно через 24 и 30 часов вводить по 5мг/м² лейковорина. Данный режим проведения интракальной терапии давно применяется в различных американских протоколах в частности в протоколе TOTAL_STUDY_XV под руководством известного американского учёного Пуи.
4. **Отказ от редукции дозы меркаптопурина в первой консолидации у больных группы промежуточного риска, рандомизированных на ветвь с высокими дозами метотрексата.** По современным представлениям проведение адекватной терапии меркаптопурином в ранние сроки после индукции является очень важным фактором в профилактике именно ранних рецидивов ОЛЛ. Осутствие преимуществ использования высоких доз метотрексата у этих больных в исследовании ALL-MB 2002 могут быть связаны именно с редукцией дозы 6-меркаптопурина во время их проведения с 50мг/м² до 25мг².
5. **Лечение больных высокого риска по протоколам ALL BFM 2000 и EsPhALL**

2. ALL-MB 2008

2.1. Вопросы и задачи исследования ALL-MB 2008

1. Приведет ли применение ПЭГ-аспарагиназы с первых дней индукции к более раннему достижению ремиссии, улучшению ответа на 8 и 15 день терапии и, как следствие, к сокращению длительности аплазии, уменьшению частоты тяжелых инфекций и снижению ранней смертности?
2. Позволит ли применение ПЭГ-аспарагиназы в индукции у больных стандартного риска полностью отказаться от введения антрациклинов и уменьшить миелотоксичность терапии?
3. Приведёт ли применение 9 введений ПЭГ-аспарагиназы в дозе 1000 Ед/м² вместо 18 введений аспарагиназы E.coli в дозе 5 000 Ед/м² в терапии консолидации у больных стандартной группы риска к улучшению общей и бессобытийной выживаемости за счёт уменьшения риска рецидивов и снижения токсичности?
4. Приведет ли применение высоких доз метотрексата (2 г/м² за 24 часа) в консолидации I у больных с промежуточной группой риска к уменьшению частоты нейрорецидивов и к увеличению бессобытийной и общей выживаемости?
5. Возможен ли полный отказ от проведения краинального облучения у больных промежуточной группы риска? У отдельных подгрупп пациентов? Достаточно ли для контроля нейролейкемии у таких больных введение дополнительных лумбальных пункций в терапии консолидации?
6. Приведет ли новая стратификация на группы риска к улучшению общей и бессобытийной выживаемости?

2.2 Общая терапевтическая концепция

Пациенты с ОЛЛ в возрасте до 1 года получают терапию согласно протоколу ALL-MLL Baby.

Все пациенты в возрасте от 0 до 18 лет получают терапию в зависимости от группы риска (см. стр.). Группа риска определяется инициально и повторно оценивается на 36 день терапии.

Пациенты стандартной группы риска получают индукцию, консолидацию 1, консолидацию 2, консолидацию 3 и поддерживающую терапию. Пациенты, подлежащие рандомизации (см. стр.), рандомизируются дважды – перед началом индукции и перед началом консолидации 1. У пациентов, находящихся под наблюдением, выбор терапевтического рукава зависит от решения конкретной клиники по согласованию с руководителем протокола.

Пациенты промежуточной группы риска получают индукцию, консолидацию 1, консолидацию 2, консолидацию 3 и поддерживающую терапию. Для части больных (в зависимости от рукава рандомизации) предусмотрено краинальное облучение. Пациенты, подлежащие рандомизации (см. стр.), рандомизируются трижды – перед началом индукции, перед началом консолидации 1 и перед началом консолидации 2. У пациентов, находящихся под наблюдением, выбор терапевтического рукава зависит от решения конкретной клиники по согласованию с руководителем протокола.

Пациенты высокой группы риска получают индукцию, 6 блоков высокодозной терапии, II протокол, краинальное облучение и поддерживающую терапию согласно режиму химиотерапии для пациентов высокой группы риска ALL-BFM 2000. Пациенты с наличием транслокации $t(9;22)$ (Ph^{+} -ALL) получают терапию согласно протоколу EsPhALL с дополнительным введением иматиниба (Gleevec[®], Glivec[®])

2.3. Условия включения клиники в кооперативное исследование

1. Полное выполнение плана обследования.
2. Выполнение санитарно-гигиенических мероприятий (мытье рук жидким мылом, регулярная смена белья и т.д.).
3. Строгое соблюдение основных принципов сопроводительной терапии, изложенных в протоколе.
4. Своевременная регистрация всех пациентов с ОЛЛ.

2.4. Критерии включения пациентов в исследование

В данное исследование входят дети, страдающие ОЛЛ, который был диагностирован или подтвержден в одной из клиник России, принимающих участие в этом исследовании. При этом для каждого конкретного случая в момент постановки диагноза должны соблюдаться следующие критерии:

1. Возраст в момент постановки диагноза от 1 до 18 лет.
2. Начало индукционной терапии внутри временного промежутка рекрутационной фазы исследования.
3. Диагноз ОЛЛ доказан при проведении морфологического, цитохимического и иммунологического анализа опухолевых клеток костного мозга (см. раздел Диагностика). Пациенты с В-клеточным (Бёркитт) ОЛЛ исключаются из данного исследования.
4. Согласие родителей (опекунов) пациента на лечение в одной из клиник, входящих в настоящее мультицентровое исследование.

Наличие синдрома Дауна не является основанием для не включения пациента в исследование.

2.5. Регистрация пациентов

Все пациенты, для которых вышеназванные критерии выполняются, должны быть обязательно зарегистрированы кооперативной группой ФНКЦ ДГОИ и с момента регистрации считаются пациентами,ключенными в исследование. Пациенты в возрасте до 1 года должны быть также зарегистрированы координаторами протокола ALL-MLL-Baby (Екатеринбург). Последующее исключение какого-либо пациента из анализа возможно только тогда, когда диагноз ОЛЛ оказался ошибочным.

В свою очередь все больные, попавшие в исследование, разделяются на протокольные случаи и случаи, находящиеся под наблюдением.

Пациентами под наблюдением являются те пациенты программы, для которых верен хотя бы один из ниже перечисленных критериев:

- если ОЛЛ у них – вторая злокачественная опухоль;
- если заболевание представляет собой рецидив ранее не диагностированного и, соответственно, неадекватно леченного ОЛЛ;
- если имеется тяжелое сопутствующее заболевание, которое существенно затрудняет проведение химиотерапии по протоколу (многочисленные пороки развития, пороки сердца, болезни обмена веществ и др.);
- если имеется отсутствие важных исходных данных, необходимых для точного проведения цитостатической терапии в соответствии с конкретным протоколом химиотерапии (дифференциальный диагноз ОЛЛ-ОМЛ невозможен; стратификация в соответствии с группой риска невозможна);
- если больной лечился до этого цитостатическими препаратами;
- если имелись отклонения в терапии, не предусмотренные протоколом и не обусловленные побочными действиями лечения и/или осложнениями течения заболевания (отказ от существенных частей программы пациентами или их родителями, включая изменение протокола врачами без удовлетворительных медицинских обоснований). Терапевтическим отклонением (нарушением) считается:
 - а) отклонение кумулятивной дозы одного или нескольких цитостатиков от соответствующей на 20% и более;
 - б) отклонение дозы облучения ЦНС от соответствующей на 10% и более (для больных промежуточной и высокой групп риска);
 - с) увеличение длительности отдельной фазы протокола (индукция, консолидация 1,2 или 3) или суммарной продолжительности общей терапии от соответствующей на 20% и более.

Любые изменения терапии, обусловленные токсичностью терапии, не являются основанием для исключения больного из исследования и снятия с программы.

- если смерть больного наступила до постановки диагноза ОЛЛ и начала терапии по протоколу.

Протокольными пациентами являются все те пациенты, включенные в исследование, у которых ни одного из указанных выше критериев зарегистрировано не было.

Вне зависимости от того, является ли пациент протокольным или находится под наблюдением, вся необходимая информация о пациенте (см. стр. и Приложение – регистрационные формы) должна своевременно предоставляться в кооперативную группу протокола.

Все пациенты клиник, входящих в мультицентровое исследование, которые соответствуют вышеописанным критериям о включении в исследование, должны быть не позже 3-х суток от момента поступления в клинику (2-х суток от момента постановки диагноза ОЛП) зарегистрированы группой рандомизированного исследования ФНКЦ ДГОИ. Первичное сообщение может быть передано устно по телефону или по электронной почте (предпочтительнее). В течение 7 дней от момента постановки диагноза необходимо заполнить и передать в мультицентровую группу (факс) регистрационную форму на данного пациента

2.6. Рандомизация пациентов

Рандомизации подлежат только протокольные пациенты. Решение о том, является ли данный пациент протокольным или нет, иными словами – рандомизировать его или нет, принимается руководителем протокола совместно с координатором, статистиком и врачами конкретной клиники.

1. Рандомизация №1 – перед началом индукции:

Все пациенты, подлежащие рандомизации, должны сразу после постановки диагноза и получения всех необходимых данных для первичной стратификации на группы риска должны быть рандомизированы кооперативной группой.

Пациенты стандартной группы риска рандомизируются на три рукава:

- на рукав «ПЭГ «нет»//DNR «да»»
- на рукав «ПЭГ «да»//DNR «нет»»
- на рукав «ПЭГ «да»//DNR «да»»

Пациенты промежуточной группы риска рандомизируются на два рукава:

- на рукав «ПЭГ «да»//DNR «да»»
- на рукав «ПЭГ «нет»//DNR «да»»

2. Рандомизация №2 – перед началом консолидации 1:

В течение 2-х дней после наступления 36 дня терапии центр повторно связывается с кооперативной группой исследования и, в случае достижения пациентом ремиссии немедленно проводится рандомизация на одну из ветвей исследования в зависимости от группы риска, а при отсутствии ремиссии больной переводится в группу высокого риска.

Пациенты стандартной группы риска рандомизируются на два рукава:

- на рукав с ASP-COLI MEDAC 5 000 Ед/м²
- на рукав с PEG-ASP 1 000 Ед/м²

Пациенты промежуточной группы риска рандомизируются на два рукава:

- на рукав с низкими дозами МТХ
- на рукав с высокими дозами МТХ

3. Рандомизация №3 – перед началом консолидации 2:

Пациенты промежуточной группы риска рандомизируются еще раз – перед началом консолидации 2:

- на рукав с введением шести дополнительных лумбальных пункций и отсутствием краинального облучения
- на рукав с проведением краинального облучения в дозе 18 Гр

2.7. Представление информации при первичной регистрации и в процессе лечения

При регистрации пациента необходимо сообщить следующие данные пациента: ФИО, дом. адрес, дом. телефон (или любой контактный тел.: родственники, школа, работа родителей и пр.), национальность, дата рождения, дата поступления, дата диагноза, иммунофенотип/FAB, уровень инициального лейкоцитоза (максимальное значение), размеры печени и селезенки (в см.), наличие/отсутствие поражения средостения и ЦНС, результаты молекулярно-генетического/цитогенетического исследования.

Если какие-то исследования на момент первого сообщения о пациенте находятся в работе – это не является препятствием для регистрации, их можно сообщить позже. Однако, для проведения первой рандомизации необходимо определение группы риска пациента. Адекватная стратификация на группы риска возможна только в случае наличия результатов всех проведенных исследований. Поэтому для проведения рандомизации необходимо сообщить все перечисленные выше данные (кроме молекулярно-генетического исследования).

Если рентгенограмма грудной клетки в норме – можно ее не описывать, но для диагностики поражения средостения необходимо проведение рентгенографии грудной клетки в двух проекциях – прямой и правой боковой, в сомнительных случаях необходимо проводить компьютерную томографию грудной клетки. Все случаи диагностики поражения средостения при наличии В-линейной иммунологии подлежат обязательному референсу в Москве.

При отсутствии поражения ЦНС описание ликворограммы не требуется, но при наличии бластов в ликворе – обязательно описание цитопрепарата с подсчетом клеток. Цитопрепараты ликвора не должны уничтожаться ввиду того, что может понадобиться их референтный пересмотр.

Помимо краткого заключения о результатах иммунофенотипирования бластных клеток, необходимо предоставить копию (факс, электронная почта) результатов данного анализа с перечислением всех исследованных антигенов и процента экспрессии.

При второй рандомизации (36-38 дни терапии) необходимо сообщить: даты начала и окончания индукции; бласты на 8 день предварительной фазы (абс. кол-во/мкл периферической крови), бластные клетки на 15 день индукции (% в КМ), размеры печени и селезенки (см) на 15 день терапии, бластные клетки на 36 день индукции (% в КМ).

В случае отсутствия ремиссии у пациента на 36 день терапии необходимо немедленно сообщить об этом в Мультицентровую группу.

Аналогичная информация должна быть предоставлена и у пациентов, находящихся под наблюдением (не рандомизирующихся).

В процессе лечения необходимо сообщать следующие данные (см. Приложение – регистрационные формы):

- Для пациентов SRG – даты начала и окончания консолидаций и поддерживающей терапии.
- Для пациентов ImRG – даты начала и окончания консолидаций, лучевой терапии (если получал) и поддерживающей терапии.
- Для пациентов HRG – дата достижения ремиссии; даты начала и окончания HR-блоков, II Протокола, лучевой терапии, поддерживающей терапии; проводилась ли ТКМ и ее результат.
- Для всех пациентов - даты рецидива, смерти, потери из-под наблюдения и другие события (см. определения событий).
- Для всех пациентов – случаи регистрации аллергических реакций на химиопрепараты и изменения протокольной терапии в связи с этим.
- Для всех пациентов – случаи изменения терапии по любой причине

2.8. Диагностический этап

Диагностический период не должен занимать более 2-х суток и состоит из:

- Первичного осмотра больного с оценкой инфекционного статуса и инфекционного анамнеза, состояния гемодинамики, состояния сознания и неврологического статуса, и, конечно, с описанием патологических изменений, связанных с основным заболеванием.
- Обеспечения венозного доступа и забора крови для исследования основных биохимических показателей и для цитологического анализа
- Проведения рентгенографии грудной клетки в прямой и правой боковой проекции
- Проведения пункции костного мозга и забора костного мозга на цитологическое, цитохимическое, иммунологическое и молекулярно-биологическое исследования.
- Проведение лумбальной пункции с забором ликвора для цитологического исследования
- УЗИ органов брюшной полости;
- ЭКГ, ЭХО-КГ; ЭЭГ.
- Серологические (вирусологические) исследования: HbS-Ag, anti-HCV, CMV
- Проведения компьютерной томографии или МРТ головного мозга без и с контрастированием

В первые 2 часа с момента поступления больного с подозрением на ОЛЛ в отделение, перед собственно диагностикой ОЛЛ, должны быть выполнены следующие мероприятия:

1. Рентгенография грудной клетки в прямой и правой боковой проекции
2. Постановка периферического микрокатетера и обеспечение надёжного венозного доступа через периферическую вену.

3. Забор периферической крови для проведения клинического анализа (количество лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула) и для определения в экспресс-лаборатории ключевых биохимических показателей (мочевины, креатинина, электролитов, общего белка, билирубина, глюкозы)
4. 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 непосредственно самим медперсоналом, но не родителями.
5. При наличии лихорадки, инфекционных очагов – немедленное внутривенное введение двух антибиотиков широкого спектра действия в максимальных разовых дозах. Как правило, используется пиперациллин (тазоцин, пиприл) или тикарциллин (тиментин) или цефтриаксон (лонгацеф) + тобрамицин, нетромицин или амикацин. В случаях выраженной интоксикации, нарушения гемодинамики, поражения лёгких, инфекционных очагов в брюшной полости – необходимым в качестве антибиотиков первой линии является применение карбапенемов (тиенам, меронем) или цефалоспоринов последнего поколения (максипим, фортум). Цефалоспорины ранних поколений, такие как цефамезин, цефазолин или клафоран в силу их узкого спектра действия и недостаточной активности против грамотрицательной флоры и, прежде всего против синегнойной палочки не являются антибиотиками, пригодными для применения у онкогематологических больных. Применение комбинации амоксициллин + гентамицин в качестве антибиотиков первой линии возможно только лишь в случаях неосложнённой инфекции, протекающей без признаков интоксикации и инфекционных очагов и отсутствия предыдущих госпитализаций и инфекционного анамнеза. Окончательное решение о выборе конкретного антибиотика остаётся за лечащим врачом и основывается на данных анамнеза, клинической картине и эпидемиологической ситуации в отделении и, конечно, результатах бактериологических исследований.

6. В случае выраженной анемии ($Hb < 80 \text{ г/л}$; а в случае наличия инфекции, одышки, тахикардии, гипотонии при $Hb < 100 \text{ г/л}$) – немедленная трансфузия эритроцитарной массы.
7. При наличии геморрагического синдрома, и при наличии тромбоцитопении $< 50.000/\text{мм}^3$ (учитывая необходимость проведения первой лumbальной пункции и, как правило, катетеризации центральной вены уже в ближайшие сутки) – трансфузия тромбоконцентратса.

2.8.1. Первичный осмотр больного

Наряду с определением и планированием инициальных диагностических мероприятий должно быть произведено четкое определение тактики и объема сопроводительной терапии:

1. Оценка инфекционного статуса пациента

В первую очередь необходим сбор эпидемиологического анамнеза семьи: условия проживания, санитарно-гигиенический уровень окружения, наличие хронических инфекционных заболеваний у близких родственников (например, кандидоз у матери, кожные грибковые заболевания, угревая сыпь, состояние полости рта и кишечника контактных лиц). Очень важно уточнить, откуда поступил больной: из дома или из других лечебных учреждений. Если больной в последнее время лечился в других больницах, обязательно нужно выяснить все детали терапии, в особенности противоинфекционной терапии, а также наличие или отсутствие различных лечебно-диагностических манипуляций, таких как катетеризация, наркоз, интубация, ИВЛ. Все эти манипуляции являются высоким фактором риска по развитию грамотрицательной и грибковой инфекции. Уже просто знание этой информации может определять первую комбинацию антибиотиков.

Должен быть проведён тщательный осмотр кожи и слизистых, перианальной области. Все системы и органы во время этого осмотра должны быть оценены, прежде всего, с точки зрения наличия или отсутствия в них очагов инфекции, так как при получении неблагоприятных данных эпидемиологического анамнеза, а также в случае длительной лихорадки, наличия очагов инфекции и тем более нестабильной гемодинамики, одышки у ребенка антибактериальная терапия должна начинаться немедленно и быть

сразу максимально агрессивной. Основная задача такой терапии – снижение ранней летальности путём предупреждения развития септического шока. Выбор первичной комбинации антибиотиков определяется лечащим врачом исходя из конкретной клинической картины с учётом уже хорошо известного мирового опыта лечения инфекций у онкогематологических больных. Помимо выбора первичной комбинации антибиотиков необходимо учитывать вероятность грибковой инфицированности пациента с целью своевременного начала интенсивной противогрибковой терапии (амфотерицин Б). Такая тактика позволяет эффективно провести период индукции ремиссии и избежать в дальнейшем перерывов в ПХТ, связанных с инфекционными осложнениями.

Индукционная терапия должна начинаться только тогда, когда у врачей существует уверенность в том, что ребенок контролируется с точки зрения инфекции. В случае, если статус пациента по основному заболеванию не требует экстренного начала химиотерапии (большинство пациентов), начало индукции лучше отложить на несколько дней до купирования инфекции и стабилизации состояния пациента.

В дальнейшем необходим детальный ежедневный осмотр пациента для контроля достаточности антибактериальной, инфузационной и заместительной терапии. Диурез должны контролировать медицинские сестры 4 раза в сутки, оценивая непосредственно объём выделенной мочи. При оценке диуреза опираться на записи родителей нельзя!!!

С самого начала необходимо добиться высокого уровня личной гигиены пациента и его родителей. Это требует большого количества времени, терпения и настойчивости со стороны лечащего врача, зав. отделением, старшей медсестры.

Необходимо помнить, что в большинстве случаев неудачи и перерывы в индукционной ПХТ связаны не просто с дефектами сопроводительной терапии, а с нарушением элементарных правил санитарно-эпидемического режима и наблюдения за больным, и ведут к ухудшению прогноза долгосрочной выживаемости пациента.

2. Пальпация селезенки

Размеры селезенки определяются в момент поступления пациента в клинику и затем ежедневно. Учитывается максимальный размер до начала специфической терапии.

Пальпация селезенки производится методом поверхностной пальпации в положении больного лежа на спине, на кушетке с низким изголовьем, его руки вытянуты вдоль туловища, ноги также вытянуты. Врач сидит справа от больного лицом к нему. Вначале путем перкуссии определяют предполагаемое место нахождения передненижнего края селезенки. Затем приступают к пальпации. Левая рука врача располагается на левой половине грудной клетки больного между VII и X ребрами по подмышечной линии и несколько сдавливает ее, ограничивая движения при дыхании. Правая рука врача со слегка согнутыми пальцами располагается на переднебоковой поверхности брюшной стенки больного у предполагаемого места расположения передненижнего края селезенки. Затем на выдохе правая рука врача слегка вдавливает брюшную стенку; далее в момент вдоха селезенка, смещаясь вниз опускающейся диафрагмой, своим краем упирается в пальцы врача (если она доступна пальпации, и она проводится правильно). Если край селезенки не ощущается, рука врача постепенно смещается в направлении снизу вверх, постепенно приближаясь к краю реберной дуги. Местонахождение нижнего края селезенки отмечается маркером на коже. И затем с помощью сантиметра (обязательно!) измеряется расстояние от края реберной дуги до этой отметки по среднеключичной линии.

Следует помнить, что при длительной и глубокой пальпации, селезенка может рефлекторно сокращаться и ее размеры в таком случае будут определены ошибочно. Поэтому определение размеров селезенки в момент диагностики должно проводиться опытным врачом и достаточно быстро.

2.8.2. Пункция костного мозга.

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 приготовить не менее 20-ти мазков костного мозга (из каждой точки) и не менее 7 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 производились из сгустков. Приготовление мазков из сгустков костного мозга бессмысленно вследствие их абсолютной неинформативности и приводит к большому количеству артефактов.

2.8.3. Первичная люмбальная пункция.

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 проведения.

Точная диагностика инициального поражения ЦНС возможна только путем анализа цитопрепарата первичного ликвора, изготовленного на цитоцентрифуге. Препараты ликвора необходимо сохранять в архиве, т.к. в случае сомнительных ситуаций может потребоваться референтный пересмотр стекол.

Терапия ОЛЛ начинается именно с LP. **Инициальный уровень лейкоцитоза при этом не имеет никакого значения и не является противопоказанием для проведения LP.**

Глубокая тромбоцитопения не должна быть основанием для отказа от проведения люмбальной пункции. В случае низкого количества тромбоцитов необходимо проводить заместительные трансфузии тромбоконцентратата перед проведением люмбальной пункции, приготовленного с применением современных технологий и полученных от одного донора.

При проведении первой LP критически важны следующие моменты:

1. Контроль за уровнем тромбоцитов и, при необходимости, адекватное замещение тромбоконцентратом (уровень тромбоцитов должен быть не менее 50.000/мкл).
2. LP (в особенности первая) должны проводиться исключительно под наркозом (профилактика травматичной люмбальной пункции).

3. Первая LP должна проводиться наиболее опытным врачом отделения (профилактика травматичной лумбальной пункции)

Профилактика химического арахноидита, проявляющегося в виде так называемого функционного 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 (что часто путают с винкристиновой токсичностью) должна проводиться следующим образом:

1. 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 LP для ребёнка старше 3-х лет не может быть меньше 7,5 мл. При этом крайне желательно использовать уже готовые фармакологические формы метотрексата (Lederle, Ebewe или пр-ва Чехия) и цитозин-арабинозида (Alexan), предназначенные специально для LP. Использование препаратов из флаконов, предназначенных для проведения высокодозной химиотерапии, не рекомендуется из-за большого количества наполнителя (стабилизатора) и связанного с этим повышенного риска развития химического арахноидита.
2. После LP пациент должен находиться на функциональной кровати в положении Тренделенбурга (с опущенным головным концом) под углом 45° не менее двух часов. Это критически важно для адекватной профилактики нейролейкемии, т.к. при выполнении этого условия концентрация химиопрепаратов в желудочках мозга (которые обычно являются местом реализации нейрорецидива) возрастает в 10 раз и практически сравнивается с концентрацией химиопрепаратов в ликворных пространствах спинного мозга.

Затем можно перевести пациента в горизонтальное положение (но без подушки!), в котором больной должен находится еще около 4-6 часов (профилактика химического арахноидита).

Общий наркоз и катетеризация центральной вены

Как правило, общий наркоз проводится с целью обезболивания для проведения костно-мозговой, лумбальной пункций и постановки центрального венозного катетера. Он абсолютно показан для этих манипуляций у всех больных независимо от возраста, так как снижает риск травматизации и существенно уменьшает негативное их влияние на психологическое состояние

ребёнка. Исключением могут являться случаи, когда общий наркоз несет в себе опасность для жизни ребенка (например, при большой опухолевой массе в средостении). В этих ситуациях показано экстренное начало предварительной фазы стероидными гормонами с добавлением в случае необходимости 2-х – 3-х введений циклофосфана ($200 \text{ мг}/\text{м}^2$). Диагностические мероприятия проводятся через сутки – двое после снятия угрожающих для жизни симптомов компрессии и/или лейкостаза. Во всех таких случаях необходимо советоваться с руководителем протокола.

Накануне проведения катетеризации центральной вены ребёнок должен быть тщательно вымыт в ванне или под душем с применением антибактериального мыла. Примерно за 30-60 минут до начала манипуляции на область катетеризации должны быть наложены тампоны, пропитанные раствором органического йода (браунол, бета-изодон и т.д.). Это необходимо для профилактики инфицирования центрального венозного катетера.

Установка центрального венозного катетера должна производиться только в условиях операционной.

Должны использоваться только центральные катетеры из тефлона производства известных западных фирм (например, Braun «Certofix»).

Применение отечественных катетеров из полиэтилена в силу их высокой тромбогенности и риска развития катетерной инфекции запрещается.

Смена катетера по леске запрещается.

Диагностика острого лимфобластного лейкоза

Диагноз ОЛЛ ставится при наличии более 25% бластных клеток в костном мозге пациентов на основании их морфологического и цитохимического исследования.

- Морфологическая диагностика. При ОЛЛ, согласно Франко-Америко-Британской системе классификации (FAB), бластные клетки имеют морфологию L1 или L2. **L3 морфологию имеют клетки лимфомы/лейкемии Беркитта, и такие пациенты рандомизации и лечению по протоколу ALL-MB-2008 не подлежат!** Другими важными дифференциально-диагностическими признаками лимфомы/лейкемии Беркитта являются экспрессия типичных маркеров – поверхностных иммуноглобулинов на бластных клетках и обнаружение хромосомных транслокаций t(8;14), t(8;22), t (2;8).
- Цитохимическое исследование является абсолютно обязательным и не может быть заменено иммунофенотипированием клеток костного мозга или молекулярно-биологическими методами исследования. Причём необходима постановка всей панели цитохимических реакций: окраска мазков на миелопероксидазу, судан черный (липиды), гликоген (PAS), кислую фосфатазу а-нафтилацетатэстеразу (неспецифическую эстеразу) с тестом на ингибирование фторидом натрия.
- В исследовании ALL-MB 2008 **проведение иммунофенотипического исследования является абсолютно обязательным и необходимо для правильной диагностики ОЛЛ и точной стратификации на группы риска.** Необходимо ещё раз подчеркнуть, что иммунофенотипирование опухолевых клеток костного мозга никак не может заменить проведения полноценного цитохимического исследования.
- Молекулярно-генетическое исследование с определением транслокаций t9;22 (рН+ ОЛЛ) и t4;11(MLL-лейкоз) является обязательным для выявления больных высокой группы риска и может быть осуществлено по договорённости в Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАМН (Москва), либо в лабораториях молекулярной диагностики онкогематологических центров в Екатеринбурге и Минске.

3. ОПИСАНИЕ ТЕРАПИИ ALL MB 2008

3.1. Общие положения терапии

1. При подозрении на ОЛЛ необходимо наладить надежный центральный или периферический венозный доступ и сразу начать инфузционную терапию из расчета 3 литра на квадратный метр поверхности тела в сутки (р-р глюкозы 5%: физ.р-р = 1:1). При этом СРАЗУ необходим контроль диуреза с определением pH каждой порции мочи. Параллельно должна быть проведена коррекция электролитов, обязательно определение общего белка, мочевины, креатинина. Применение специфической терапии без надежного венозного доступа, постоянной круглосуточной инфузии с контролем диуреза и биохимических показателей является абсолютно недопустимым.
2. Во время проведения индукционной фазы лечения перерывы и временные сдвиги в терапии допустимы только в исключительных случаях или после консультации с руководителем Протокола. Лейкопения (агранулоцитоз) и/или тромбоцитопения сами по себе не являются достаточным основанием для прерывания химиотерапии в периоде индукции.
3. Ключевым моментом для успешного проведения периода индукции являются адекватные сопроводительные и, прежде всего противоинфекционные мероприятия (см. разделы Диагностический этап и Сопроводительная терапия).
4. Детальный ежедневный осмотр пациента для контроля достаточности антибактериальной, инфузационной и заместительной терапии.
5. Поддержание высокого уровня личной гигиены пациента и его родителей.
6. Своевременный перевод больного на амбулаторное лечение.

Необходимо помнить, что в подавляющем большинстве случаев неудачи и перерывы в индукционной терапии связаны с дефектами сопроводительной терапии.

3.2. Опухоль средостения, поражение яичек, поражение скелета

3.2.1. Опухоль переднего средостения

Диагноз опухолевой массы в переднем средостении ставится по прямому и правому боковому рентгеновским снимкам грудной клетки. 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 средостения прямой и правый боковой снимки должны быть повторены на 36 день для констатации ремиссии.

Все больные с массой (опухолью) в переднем средостении относятся к промежуточной группе риска (ImRG). Если остаточная опухоль составляет на 36 день терапии < 30% от исходного размера, тогда терапия должна быть продолжена по соответствующему протоколу. Если остаточная опухоль составляет на 36 день терапии > 30% от исходного размера или после первоначального уменьшения опухоли отмечается её повторный рост, то тогда данный больной переводится в группу высокого риска.

В случае В-линейного ОЛЛ поражение переднего средостения крайне маловероятно, т.к. опухолевая масса в переднем средостении обычно является маркером Т-клеточного ОЛЛ. При доказанной В-линейной иммунологии и отсутствии других факторов риска «расширение переднего средостения» (как иногда расценивают рентгенологи естественную тимомегалию у детей до 3 лет) не может быть основанием для стратификации пациента в ImRG – необходим референтный пересмотр рентгеновских снимков. Увеличение внутригрудных лимфоузлов (на боковом снимке – обычно среднее средостение) не является основанием для перевода больных в промежуточную группу риска.

3.2.2. Одностороннее/двустороннее инициальное поражение яичек

Наличие инициального поражения яичек не является фактором риска ОЛЛ и не влияет на стратификацию пациента в группу риска.

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 по группе риска, терапия проводится согласно соответствующей группе риска. При полной нормализации размеров яичек при пальпации и по данным УЗИ

никакого облучения яичек не предусмотрено. Если после 1-ой фазы консолидации сомнительные клинические данные остаются, дальнейшие действия должны быть согласованы с руководителем Протокола.

3.2.3. Инициальное поражение скелета

Исходные данные должны быть, по-возможности, документированы с помощью рентгенографии, сцинтиграфии и/или МРТ. Показанием для этих исследований служат локальные изменения и/или боли. На 36 день терапии должен быть проведён R-графический и/или, по-возможности, МРТ контроль. Однако маловероятно ожидать к этому моменту полного исчезновения выявленных рентгенологически костных дефектов, важно зарегистрировать положительную динамику. Если же зарегистрировано появление новых очагов или увеличение старых, показан кюретаж соответствующего очага с последующим морфологическим исследованием материала.

Контроль (R-графия, МРТ – по показаниям) необходимо проводить 1 раз в 3 месяца на 1-м году терапии, затем – 1 раз в 6 месяцев.

3.3. Инициальные неотложные ситуации

3.3.1. Гиперлейкоцитоз

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

1. Острый синдром распада опухоли, как вследствие спонтанного распада опухолевых клеток, так и вследствие начала циторедуктивной терапии.
2. Лейкостаз в мелких сосудах и капиллярах, в особенности, в головном мозге и в лёгких.
3. Геморрагические осложнения.

Циторедуктивная терапия должна начинаться с очень небольших доз дексаметазона, и в дальнейшем определяется скоростью падения лейкоцитоза, диурезом и изменениями уровня мочевины и креатинина в сыворотке (см. главу «Индукционная терапия»). Профилактика и терапия острого синдрома лизиса опухоли описываются в главе «Сопроводительная терапия».

Для предупреждения угрожающего жизни лейкостаза и с целью уменьшения общего количества клеток должна проводиться гидратация с точным контролем диуреза и баланса ($3000 - 5000 \text{ мл}/\text{м}^2/24 \text{ часа}$). Рекомендуется ограничение трансфузий эритроцитов до разрешения данной ситуации: уровень гемоглобина не должен превышать 80 г/л. При тромбоцитах менее $20\,000/\text{мм}^3$ – трансфузии тромбоцитов.

3.3.2. Показания для заменных трансфузий или для лейкафереза

Показания для заменных трансфузий или лейкафереза не могут и не должны быть жёстко регламентированными. Они могут быть определены только индивидуально. Решающим доводом в пользу проведения лейкафереза служит не столько количество лейкоцитов, сколько конкретная клиническая ситуация. При наличии лёгочной (гипоксия!) и/или церебральной симптоматики показания для проведения лейкафереза появляются гораздо раньше. С другой стороны, при отсутствии симптоматики и быстром ответе на стероиды, пациентов даже с очень высоким уровнем лейкоцитов можно успешно лечить консервативно. При лейкоцитозе менее $500\,000/\text{мм}^3$, как правило, достаточно регулируемой циторедукции дексаметазоном. При наличии показаний, проведение заменных трансфузий крови у маленьких детей предпочтительнее лейкафереза.

3.3.3. Опухоль в средостении с компрессией трахеи и синдромом верхней полой вены, наличие жидкости в перикарде

При наличии выраженной дыхательной недостаточности, кроме анализа крови, никакие другие инвазивные диагностические процедуры проводиться не должны. Если имеется большое количество жидкости в плевральной полости, она должна быть под местной анестезией осторожно удалена. Причем дренаж на длительный срок оставлять не нужно. При критическом объёме жидкости в полости перикарда показано его дренирование. Жидкость, получаемая из дренажей, используется для цитологической диагностики. Во всех этих ситуациях циторедуктивная терапия стероидными гормонами начинается немедленно. Если респираторная симптоматика плохо купируется на фоне гормональной терапии, показано дополнительное введение циклофосфана $100 - 200 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$. Увеличение доз определяется клинической картиной. Предупреждение острого синдрома лизиса опухоли описано в главе «Сопроводительная терапия». Полная диагностика (КМП/LP) проводится после

стабилизации клинического состояния. Как правило, это становится возможным через день – два после начала циторедуктивной терапии.

3.3.4. Инициальная олиго/анурия

Инициальная олиго/анурия может быть обусловлена двумя различными состояниями: либо урятной нефропатией, либо обструкцией мочевыводящих путей. Дифференциальная диагностика этих состояний строится на основе УЗИ почек и мочевыводящих путей, определения уровней мочевины, креатинина и мочевой кислоты в крови.

При уже имеющейся гиперкалиемии (калий > 5,6 ммоль/л) необходимо применение лактулозы или других слабительных средств (предупреждение запоров), инфузия раствора глюкозы (1 г/кг) с добавлением инсулина (0,3 Ед/кг) в течение 30 минут до гемодиализа; при изменениях на ЭКГ – медленное внутривенное введение 10% глюконата кальция 0,5-1-2 мл/кг (опасность брадикардии!) и NaHCO_3 2 ммоль/кг.

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

Если причиной олиго/анурии является инфильтрация почек или обструкция мочевыводящих путей, то тогда одновременно с гемодиализом должна быть начата циторедуктивная терапия стероидными гормонами (дексаметазон или медрол). Стероиды, из-за своей высокой способности связываться с белками сыворотки, [не диализуются](#).

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

⇒ Профилактику и терапию синдрома острого лизиса опухоли см. в главе «Сопроводительная терапия».

3.3.5. Тяжелые инфекции

Тяжёлые инфекции в диагностический и индукционный периоды, в связи с отсутствием нормального кроветворения и достаточного гранулоцитарного пулла, могут принимать угрожающее для жизни течение с нарастанием гипотонии, прогрессированием интоксикации и, без применения экстренных

адекватных мер, могут быстро привести больного к гибели. Детальное описание методов профилактики и лечения тяжёлых инфекций в период полихимиотерапии дано в главах «Диагностический этап» и «Сопроводительная терапия».

3.4. Дозирование и приготовление препаратов для полихимиотерапии

Дозирование медикаментов как для внутривенного, так и для перорального применения осуществляется исключительно на площадь тела пациентов. У грудных детей доза препаратов составляет в первые шесть месяцев жизни 2/3 (две трети), а с седьмого по двенадцатый месяцы жизни 3/4 (три четверти) от дозы, вычисленной в соответствии с поверхностью тела.

Каждый раз перед началом нового этапа терапии (индукция, консолидация 1, консолидация 2, консолидация 3, поддерживающая терапия) вновь определяется площадь поверхности тела и соответственно пересчитываются дозы препаратов.

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

Обязателен врачебный контроль приготовленных сестрой для парентерального введения цитостатических препаратов. Для уменьшения вероятности ошибки и облегчения контроля все препараты для парентерального применения должны разводиться в соответствии с требованиями, представленными в специальной таблице разведений. Парентеральное введение таких препаратов, как винкристин и даунорубицин (рубомицин), и пункция периферических вен для этого должны производиться врачом или опытной сестрой в обязательном присутствии врача. Такие препараты как дексаметазон и 6-меркаптурин в период нахождения больного в отделении должны приниматься ребёнком только в присутствии дежурной медсестры.

3.5. Документирование терапии

В «Приложении 6» представлены терапевтические схемы всех этапов терапии для каждой группы риска и для каждой ветви рандомизации. Терапевтические схемы предназначены для вклеивания в историю болезни. В них необходимо отмечать массу тела, рост и площадь поверхности тела пациента на каждом этапе, даты начала и окончания каждого этапа, даты введений химиопрепаратов и реальные дозы введенных химиопрепаратов. Копии данных схем на каждого пациента должны предоставляться в кооперативную группу.

3.6. Группы риска

Исследование ALL-MB-2008 предусматривает распределение пациентов на три группы риска: **группа стандартного риска (SRG), группа промежуточного риска (ImRG) и группа высокого риска (HRG)**.

Группа риска определяется в момент диагностики и повторно оценивается при получении результатов молекулярно-генетического исследования и на 36 день терапии. Определение группы риска проводится врачами конкретной клиники и согласовывается с координатором и/или руководителем исследования.

Распределение по группам риска производится согласно следующим критериям:

1. Инициальный лейкоцитоз (если имеется несколько анализов крови, например, в выписке и при поступлении в клинику, то для распределения выбирается анализ крови с максимальным количеством лейкоцитов).
2. Инициальные размеры селезенки
3. Инициальное поражение центральной нервной системы.
4. Результаты иммунофенотипирования бластных клеток костного мозга
5. Наличие транслокаций t(4;11) и t(9;22).
6. Достижение ремиссии на 36-й день терапии.

Исходя из опыта предыдущих исследований, надо иметь в виду, что точное определение группы риска очень важно для того, чтобы пациент получил максимально адекватный режим химиотерапии с достаточной эффективностью, но при этом не имеющий чрезмерной токсичности. Поэтому так важно проведение всех необходимых для адекватной стратификации обследований (см. стр.). Протокол для стандартной группы риска должны получать только те пациенты, у которых известны все инициальные данные и проведены все необходимые обследования. Если информация по какому-либо пункту отсутствует (например, не проведено иммунофенотипирование, первичная люмбальная пункция и т.д.), пациент **не может быть отнесен к группе стандартного риска**. Такие пациенты должны получать терапию согласно программе для промежуточной группы риска, а ответственность за то, что пациент получает, возможно не адекватную, и слишком токсичную терапию, ложится в таком случае на врачей конкретной клиники.

3.6.1. Группа стандартного риска (SRG)

К этой группе относятся пациенты в возрасте более 1 года, если у них:

1. Инициальный лейкоцитоз менее 30 000/мкл.
2. Нет инициального поражения ЦНС
3. Размеры селезенки менее 4 см
4. Нет pre Т/Т-иммунологии
5. Нет транслокаций t(4;11) и/или t(9;22).
6. Ремиссия достигнута к 36-му дню терапии.

Для того, чтобы данный случай был определён в группу стандартного риска – SRG, **должны выполняться все 6 критериев**. Если информация по какому-либо пункту отсутствует, пациент не может быть отнесен к группе стандартного риска.

3.6.2. Группа промежуточного риска (ImRG)

К этой группе относятся пациенты в возрасте более 1 года, без t(4;11) и/или t(9;22), достигшие ремиссии на 36-й день терапии, для которых верен хотя бы один из ниже приведенных критериев:

1. Инициальный лейкоцитоз 30 000/мкл и более.
2. Размеры селезенки ≥ 4 см
3. Инициальное поражение ЦНС.
4. Pre Т/Т-иммунология.

Каждого критерия в отдельности достаточно для того, чтобы данный случай был определён в группу промежуточного риска – ImRG.

Пациенты, которые вследствие отсутствия информации относительно ключевых позиций диагностики, не могут быть отнесены к группе стандартного риска, должны получать терапию согласно плану для промежуточной группы риска.

3.6.3. Группа высокого риска (HRG)

К этой группе относятся пациенты, для которых верен хотя бы один из ниже приведенных критериев:

1. Наличие t(4;11).
2. Наличие t(9;22).
3. Инициальный лейкоцитоз 100 000/мкл и более при В-линейной иммунологии
4. Отсутствие ремиссии на 36-й день терапии.

Каждого критерия в отдельности достаточно для того, чтобы данный случай был определён в группу высокого риска – HRG. Терапия группы высокого риска описана в отдельной главе. При этом пациенты с наличием транслокации t(9;22) получают терапию по отдельной ветви протокола.

Вторая рандомизация (перед началом консолидации I) проводится среди пациентов стандартной и промежуточной группы риска в случае достижении ремиссии на 36-й день терапии.

3.7. Терапевтические планы

3.7.1. Терапевтический план для SRG

Пациенты, определённые в терапевтическую группу SRG, получают индукционную терапию согласно одному из рукавов рандомизации:

- с введением DNR 45 мг/м² на 8 день терапии (без ПЭГ),
- с введением ПЭГ-аспарагиназы 1 000 ЕД/м² на 3 день терапии (без DNR)
- с введением ПЭГ-аспарагиназы 1 000 ЕД/м² на 3 день терапии и DNR 45 мг/м² на 8 день терапии.

В случае достижения ремиссии пациенты рандомизируются повторно и, в зависимости от рукава рандомизации, получают консолидации S1, S2, S3

- с L-ASP COLI MEDAC 5 000 Ед./м² или
- с PEG-ASP 1 000 Ед./м²,

и поддерживающую терапию.

3.7.2. Терапевтический план для ImRG

Пациенты, определённые в терапевтическую группу ImRG, рандомизируются и получают индукционную терапию в зависимости от рукава рандомизации:

- с введением с введением ПЭГ-аспарагиназы 1 000 ЕД/м² на 3 день терапии
- без введения ПЭГ-аспарагиназы 1 000 ЕД/м² на 3 день терапии.

DNR пациентам промежуточной группы риска вводится на 8 и 22 дни терапии независимо от рандомизации.

В случае достижения ремиссии пациенты рандомизируются повторно и получают следующую терапию:

Консолидация 1 (S1): в зависимости от рукава рандомизации

- Метотрексат в дозе 30 мг/м² №6
- Метотрексат в дозе 2000 мг/м²/24 ч. №3;

Консолидация 2 (S2) и консолидация 3 (S3) – Метотрексат в дозе 30 мг/м² (независимо от рандомизации).

Перед началом консолидации 2 пациенты ImRG рандомизируются в третий раз:

- Одна группа получает консолидацию 2 (S2), консолидацию 3 (S3),, краинальное облучение и поддерживающую терапию
- Вторая группа получает консолидацию 2 (S2), консолидацию 3 (S3) с дополнительными люмбальными пункциями (всего 6, по три в каждой консолидации) и поддерживающую терапию. Краинальное облучение у этой группы пациентов не проводится.

3.7.3. Терапевтический план для HRG

Пациентам, определённым в терапевтическую группу HRG после индукции проводится лечение в соответствии с режимом химиотерапии для высокого риска ALL-BFM 2000. Данное лечение состоит из последовательно проводимых терапевтических блоков HR-1, HR-2, HR-3, и по показаниям включает в себя аллогенную трансплантацию костного мозга. В случае достижения ремиссии ТКМ возможна уже после 3-го блока интенсивной высокодозной терапии. Если проведение ТКМ по каким-то причинам, например финансовым, невозможно, то показано продолжение высокодозной полихимиотерапии до шести блоков и проведение протокола II, аналогичных таковым в протоколе ALL-BFM 2000. После протокола II пациенты получают краинальное облучение с последующей поддерживающей терапией.

Пациенты с наличием транслокации t(9;22) получают терапию согласно протоколу EsPhALL с дополнительным введением иматиниба.

Для любого терапевтического элемента в приложении имеются терапевтические планы

Независимо от группы риска всем больным и членам их семей показано HLA – типирование для выявления потенциальных доноров костного мозга.

Пациенты в возрасте до 1 года

Все пациенты в возрасте до 1 года получают терапию согласно протоколу MLL-Baby.

3.8. Индукционная терапия для пациентов стандартной группы риска

Перед началом индукции все пациенты стандартной группы риска (SRG) рандомизируются на 3 группы (ветви):

- индукция с введением DNR в дозе $45 \text{ мг}/\text{м}^2$ на 8 день терапии (без PEG-ASP)
- индукция с введением PEG-ASP в дозе $1\,000 \text{ Ед}/\text{м}^2$ на 3 день терапии (DNR на 8 день не вводится)
- индукция с введением PEG-ASP в дозе $1\,000 \text{ Ед}/\text{м}^2$ на 3 день терапии и введением DNR в дозе $45 \text{ мг}/\text{м}^2$ на 8 день терапии.

В остальном три рукава индукции абсолютно идентичны. Схема терапии индукции для пациентов SRG представлена на рис.4.

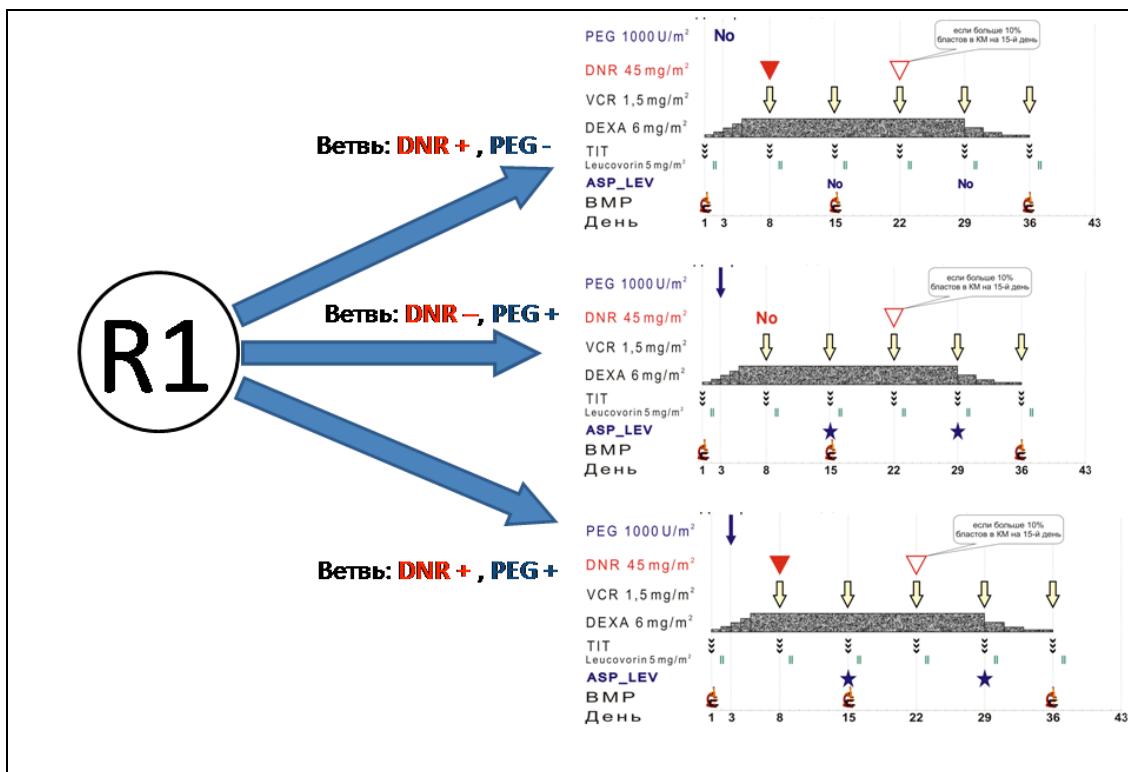


Рис.4. Схема терапии индукции для пациентов SRG.

3.8.1. Ветвь терапии с введением PEG-аспарагиназы и рубомицина

Схема терапии представлена на рис. 5.

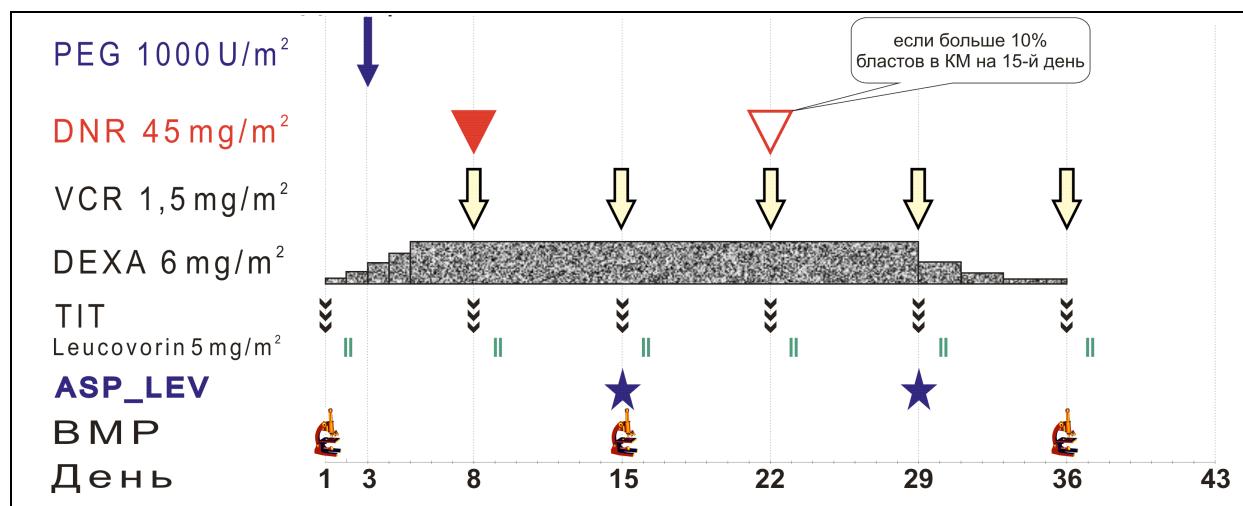


Рис. 5. Схема индукционной терапии для пациентов SRG, рандомизированных на ветвь с введением PEG-ASP и DNR.

Предварительная фаза – дни с 1-го по 7-ой

DEXA (дексаметазон): Дексаметазон – 6 мг/м²/сут per os в 2 приёма (введения) в день с интервалом соответственно в 12 часов. В редких случаях невозможности приема дексаметазона per os он может некоторое время вводится внутривенно. Доза дексаметазона в первые дни зависит от общей массы опухоли и конкретной клинической ситуации, и составляет обычно $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{3}$ от полной терапевтической дозы препарата.

При наличии большой массы лейкемических клеток и/или выраженной органомегалии первая доза дексаметазона для профилактики синдрома острого лизиса опухоли должна составлять 0,5-1-1,5 мг/м². В дальнейшем, исходя из клинического ответа (редукция количества лейкемических клеток/уменьшение органомегалии), лабораторных параметров (мочевая кислота, креатинин, мочевина, электролиты, фосфат) и диуреза, полная терапевтическая доза дексаметазона должна быть достигнута не позднее 5-го дня от начала терапии. При этом если на предварительной фазе у пациента продолжается увеличение лейкоцитоза, а мочевина и креатинин, соответственно, не проявляют тенденции к росту, то полную терапевтическую дозу можно достигнуть 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 замедлена. В общем случае к седьмому дню проведения

циторедуктивной предварительной фазы кумулятивная доза дексаметазона должна составлять не менее $21 \text{ мг}/\text{м}^2$.

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.

PEG-ASP (ПЭГ-аспарагиназа): PEG-аспарагиназа вводится в дозе $1\,000 \text{ Ед}/\text{м}^2$ на 3 день терапии внутривенно в 200 мл физ. р-ра за 1 час.

При наличии тест систем, предоставленных фирмой MEDAC на 15-ый и 29-ый дни индукции производится определение активности аспарагиназы в сыворотке крови больного.

Основная фаза: дни с 8-го по 28-ой

8 день терапии: На 8-ой день терапии необходимо сделать общий анализ крови с обязательным подсчетом количества бластных клеток в 1 мм^3 периферической крови до 1-го введения винкристина и рубомицина.

DEXA (дексаметазон): дексаметазон в дозе $6 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$. принимается регос ежедневно в два приема с интервалом в 12 часов с 8-го по 28-й дни. С 29 дня терапии начинается снижение дозы дексаметазона: 29-31 дни – $3 \text{ мг}/\text{м}^2$, 32-34 дни – $1,5 \text{ мг}/\text{м}^2$, 35-36 дни – $0,75 \text{ мг}/\text{м}^2$; далее дексаметазон отменяется полностью.

VCR (винкристин): Винкристин в дозе $1,5 \text{ мг}/\text{м}^2$ (максимальная доза 2 мг) вводится внутривенно струйно в 8, 15, 22, 29 и 36-ой дни. 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) 5-ое введение винкристина может быть отменено.

Применение интраконазола (орунгал) или вориконазола (вифенду) вследствие риска резкого усиления токсичности винкристина в период индукции противопоказано.

DNR (рубомицин): Рубомицин (Даунорубицин) в дозе 45 мг/м² вводится внутривенно капельно за 6 часов на 8 день терапии. Введение препарата на 22-ой день терапии проводится только у пациентов, у которых обнаружено более 10% бластных клеток в костном мозге на 15-ый день лечения.

Перед первым и последующими введениями рубомицина следует сделать ЭКГ и ЭХО-КГ.

MTX/ARA-C/PRED интракальмально: Интракальмальные введения З-мя препаратами проводятся в 0/1, 8, 15, 22, 29 и 36-ой дни лечения. Первая лумбальная пункция перед началом циторедуктивной фазы должна проводиться опытным врачом только под общим наркозом с целью снижения риска травматичности и механического заноса бластных клеток периферической крови в ЦНС. Исключением могут являться случаи, когда общий наркоз несет в себе опасность для жизни ребенка. **После каждой лумбальной пункции двукратно через 24 и 30 часов вводится лейковорин в дозе 5мг/м² per os (если есть таблетки) или внутривенно струйно.**

Дозирование препаратов для интракальмальной терапии проводится соответственно возрасту:

| Возраст | MTX (мг) | ARA-C (мг) | PRED (мг) |
|--------------------|----------|------------|-----------|
| Менее 1 года | 6 | 16 | 6 |
| От 1 года до 2 лет | 8 | 20 | 8 |
| От 2 лет до 3 лет | 10 | 26 | 10 |
| Старше 3 лет | 12 | 30 | 12 |

При тромбоцитопении менее 40 000/мм³ предварительно проводится трансфузия тромбоконцентратса.

Костномозговая пункция: Пункции костного мозга производятся в 0/1, 15 и 36-ой дни. После пункции костного мозга на 36 день в случае достижения ремиссии проводится рандомизация на один из 2-х рукавов консолидации: L-аспарагиназа COLI MEDAC 5 000 ЕД/м² или PEG-аспарагиназа 1 000 ЕД/м². При отсутствии ремиссии на 36 день терапии пациент переводится в группу высокого риска.

3.8.2. Ветвь терапии с введением PEG-аспарагиназы (без рубомицина)

Схема терапии представлена на рис. 6.

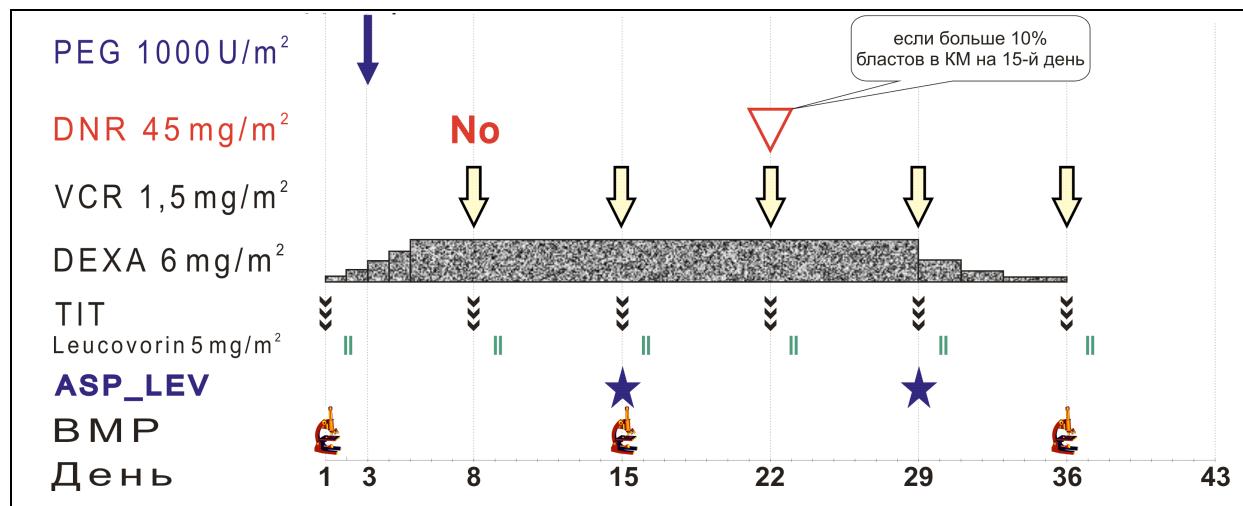


Рис. 6. Схема индукционной терапии для пациентов SRG, рандомизированных на ветвь с введением PEG-ASP без использования DNR.

DNR (рубомицин): Рубомицин (Даунорубицин) на 8 день терапии **не вводится**. Введение препарата на 22-ой день терапии (внутривенно капельно за 6 часов в дозе 45 мг/м²) проводится только у пациентов, у которых обнаружено более 10% бластных клеток в костном мозге на 15-ый день лечения.

Перед первым введением рубомицина следует сделать ЭКГ и ЭХО-КГ.

В остальном терапия для пациентов SRG данной ветви рандомизации не отличается от вышеописанной (см. описание терапии для рукава «PEG+DNR+») в отношении применения дексаметазона, винクリстина, ПЭГ-аспарагиназы и интракраниальных введений 3-х препаратов.

Контроль ответа опухоли на терапию также проводится на 8 день (ОАК), 15-й и 36-й день (костный мозг).

3.8.3. Ветвь терапии с введением DNR (без PEG-ASP)

Схема терапии представлена на рис. 7.

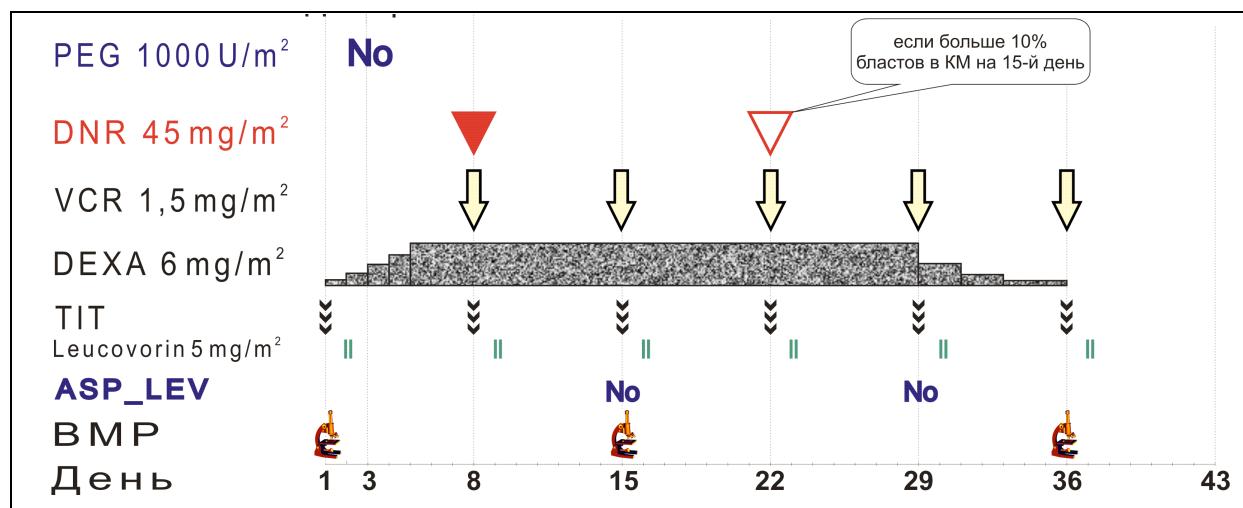


Рис. 7. Схема индукционной терапии для пациентов стандартной группы риска, рандомизированных на ветвь с введением DNR без PEG аспарагиназы.

PEG-ASP (ПЭГ-аспарагиназа): PEG-аспарагиназа на 3 день индукционной терапии не вводится.

В остальном терапия для пациентов стандартной группы риска данной ветви рандомизации не отличается от вышеописанной (см. описание терапии для рукава «PEG+DNR+») в отношении применения дексаметазона, винクリстина, рубомицина и интракальвальных введений 3-х препаратов.

Контроль ответа опухоли на терапию также проводится на 8 день (ОАК), 15-й и 36-й день (костный мозг).

3.9. Индукционная терапия для пациентов промежуточной группы риска

Перед началом индукции все пациенты промежуточной группы риска (ImRG) рандомизируются на 2 группы (ветви):

- индуциция с введением PEG-ASP в дозе 1 000 Ед/м² на 3 день терапии
- индуциция без использования PEG-ASP

В остальном два рукава индукции абсолютно идентичны. Общая схема терапии индукции для пациентов промежуточной группы риска представлена на рис.8.

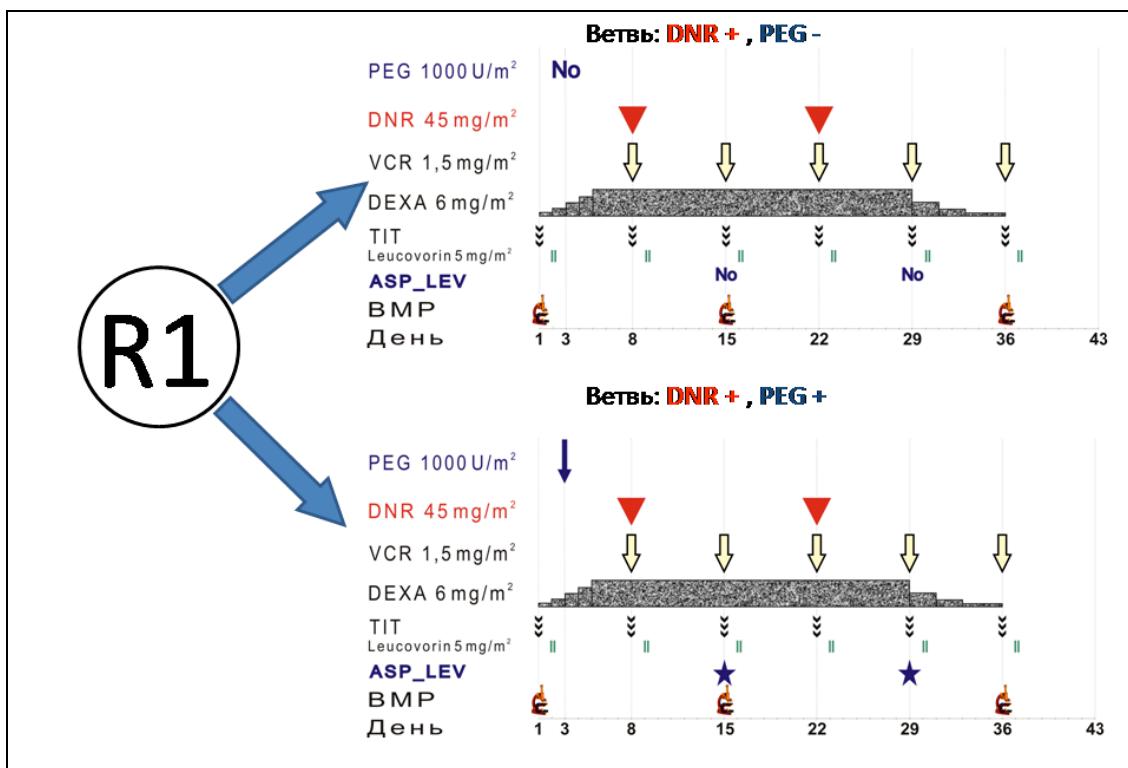


Рис.8. Схема терапии индукции для пациентов промежуточной группы риска.

Индукционная терапия группы промежуточного риска в основном соответствует индукционной терапии группы стандартного риска, но изменены дозы цитозара для интракротального введения (см. ниже) и введено обязательное второе введение рубомицина 45 мг/м² на 22 день терапии в каждом случае, независимо от результата исследования костного мозга на 15 день.

3.9.1. Ветвь терапии с введением PEG-аспарагиназы

Схема терапии представлена на рис. 9.

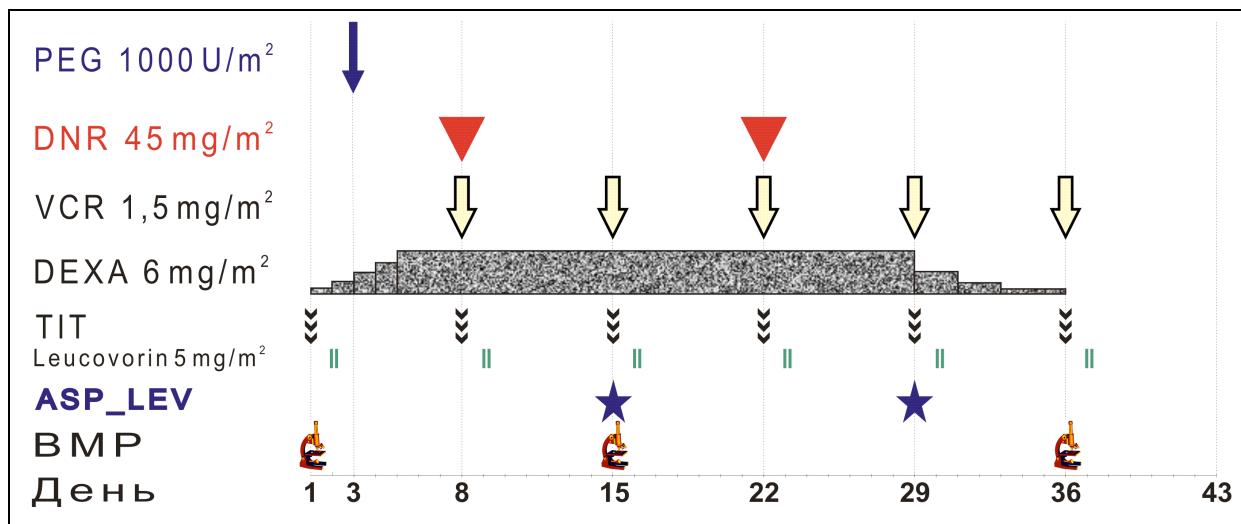


Рис. 9. Схема индукционной терапии для пациентов промежуточной группы риска, рандомизированных на ветвь с введением PEG-ASP.

Предварительная фаза – дни с 1-го по 7-ой

DEXA (дексаметазон): Дексаметазон – 6 мг/м²/сут per os в 2 приёма (введения) в день с интервалом соответственно в 12 часов. В редких случаях невозможности приема дексаметазона per os он может некоторое время вводиться внутривенно. Подбор стартовой дозы дексаметазона в зависимости от различных клинических ситуаций детально описан в главе «индукционная терапия для группы стандартного риска».

PEG-ASP (ПЭГ-аспарагиназа): PEG-аспарагиназа вводится в дозе 1 000 Ед/м² на 3 день терапии внутривенно в 200 мл физ. р-ра за 1 час.

При наличии тест систем, предоставленных фирмой MEDAC на 15-ый и 29-ый дни индукции производится определение активности аспарагиназы в сыворотке крови больного.

Основная фаза: дни с 8-го по 28-ой

8 день терапии: На 8-ой день терапии необходимо сделать общий анализ крови с обязательным подсчетом количества бластных клеток в 1 мм³ периферической крови до 1-го введения винкристина и рубомицина.

DEXA (дексаметазон): дексаметазон в дозе 6 мг/м²/сут. принимается per os ежедневно в два или три приема с интервалом в 8 или 12 часов с 8-го по 28-й дни. С 29 дня терапии начинается снижение дозы дексаметазона: 29-31 дни – 3 мг/м², 32-34 дни – 1,5 мг/м², 35-36 дни – 0,75 мг/м²; далее дексаметазон отменяется полностью.

VCR (винкристин): Винкристин в дозе 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) вводится внутривенно струйно в 8, 15, 22, 29 и 36-ой дни. 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) 5-ое введение винкристина может быть отменено.

Применение интраконазола (орунгала) или вориконазола (вифенда) вследствие риска резкого усиления токсичности винкристина в периоде индукции противопоказано.

DNR (рубомицин): Рубомицин (Даунорубицин) в дозе 45 мг/м² вводится внутривенно капельно за 6 часов на 8 и 22 дни терапии. Перед первым и последующими введениями рубомицина следует сделать ЭКГ и ЭХО-КГ.

MTX/ARA-C/PRED интрапекально: Интрапекальные введения З-мя препаратами проводятся в 0/1, 8, 15, 22, 29 и 36-ой дни лечения. Первая лумбальная пункция перед началом циторедуктивной фазы должна проводиться опытным врачом только под общим наркозом с целью снижения риска травматичности и механического заноса бластных клеток периферической крови в ЦНС. Исключением могут являться случаи, когда общий наркоз несет в себе опасность для жизни ребенка. **После каждой лумбальной пункции двукратно через 24 и 30 часов вводится лейковорин в дозе 5мг/м² per os (если есть таблетки) или внутривенно струйно.**

Дозирование препаратов для интракраниальной терапии проводится соответственно возрасту:

| Возраст | MTX (мг) | ARA-C (мг) | PRED (мг) |
|--------------------|----------|------------|-----------|
| Менее 1 года | 6 | 20 | 6 |
| От 1 года до 2 лет | 8 | 30 | 8 |
| От 2 лет до 3 лет | 10 | 40 | 10 |
| Старше 3 лет | 12 | 50 | 12 |

При тромбоцитопении менее $40\,000/\text{мм}^3$ предварительно проводится трансфузия тромбоконцентрата.

Костномозговая пункция: Пункции костного мозга производятся в 0/1, 15 и 36-ой дни. После пункции костного мозга на 36 день в случае достижения ремиссии проводится рандомизация на один из 2-х рукавов консолидации: низкие дозы метотрексата (Low Dose MTX) – 30 mg/m^2 или высокие дозы метотрексата (HDMTX) – $2\,000\text{ mg/m}^2$. При отсутствии ремиссии на 36 день терапии пациент переводится в группу высокого риска.

3.9.2. Ветвь терапии без применения PEG-аспарагиназы

Схема терапии представлена на рис. 10.

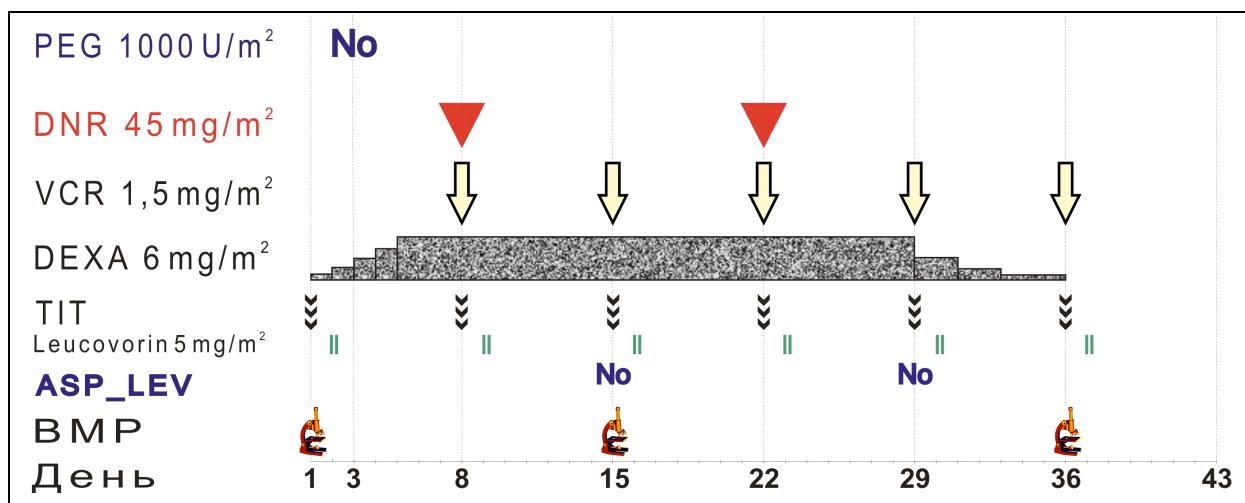


Рис. 10. Схема индукционной терапии для пациентов промежуточной группы риска, рандомизированных на ветвь без введения PEG-ASP.

PEG-ASP (ПЭГ-аспарагиназа): PEG-аспарагиназа на 3 день индукционной терапии не вводится.

В остальном терапия для пациентов промежуточной группы риска данной ветви рандомизации не отличается от вышеописанной (см. описание терапии для рукава «PEG+») в отношении применения дексаметазона, винкристина, рубомицина и интракраниальных введений 3-х препаратов.

Контроль ответа опухоли на терапию также проводится на 8 день (ОАК), 15-й и 36-й день (костный мозг).

3.10. Консолидация для пациентов стандартной группы риска

Все пациенты стандартной группы риска (SRG) после достижения ремиссии на 36 день индукции рандомизируются на 2 группы:

- консолидация ASP-COLI MEDAC 5 000 ЕД/м² еженедельно.
- консолидация PEG-ASP 1 000 ЕД/м² 1 раз в 2 недели.

Консолидация состоит из 3-х фаз: S-1, S-2 и S-3. Каждая фаза представляет собой 6-ти недельную терапию 6-меркаптопурином, метотрексатом и L-аспарагиназой с последующей 2-х недельной реиндукцией винкристин+дексаметазон. На фазе S-1 введены 3 дополнительных интракраниальных введения.

Общая схема терапии консолидации представлена на рис. 11.

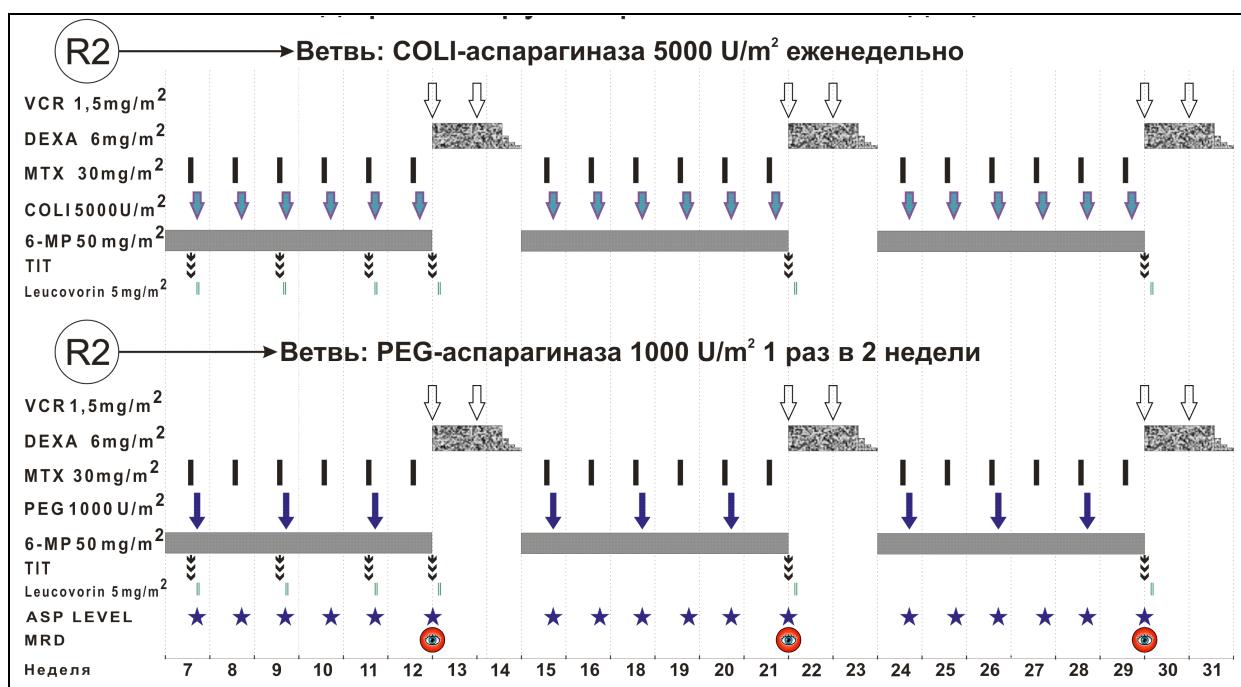


Рис. 11. Общая схема терапии консолидации для пациентов SRG.

Начало консолидации возможно только при соблюдении следующих условий:

- полная ремиссия;
- удовлетворительное общее состояние;
- отсутствие тяжелой инфекции;
- лейкоциты более 2 500/мкл;
- гранулоциты более 750/мкл;
- тромбоциты более 70 000/мкл.
- уровень общего билирубина менее 40 мкмоль/л (*L-аспарагиназу и 6-МП при уровне общего билирубина 40 мкмоль/л и выше не вводить!*)

Дни введений предлагаются как вариант, лечащий врач вправе выбирать сам наиболее удобные дни на протяжении текущей недели, главное – соблюдать недельные интервалы.

3.10.1. Ветвь терапии с введением L-аспарагиназы COLI MEDAC

Детали терапии с использованием аспарагиназы COLI MEDAC в консолидации представлены на рис. 12, 13 и 14.

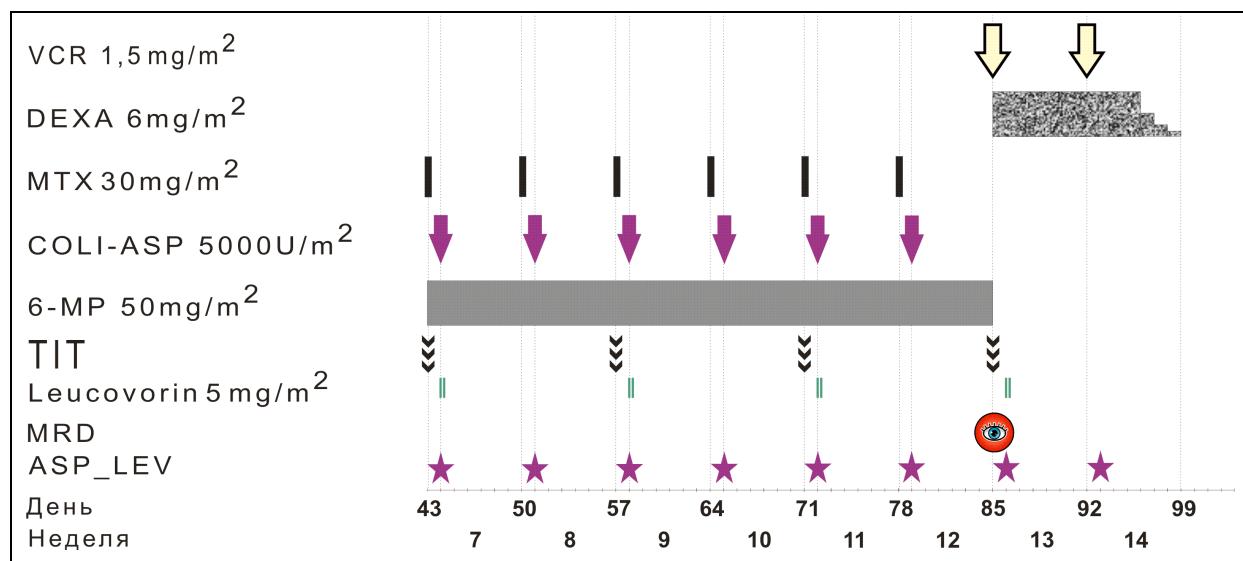


Рис. 12 Консолидация I для пациентов стандартной группы риска, рандомизированных на ветвь терапии с введением COLI-ASP.

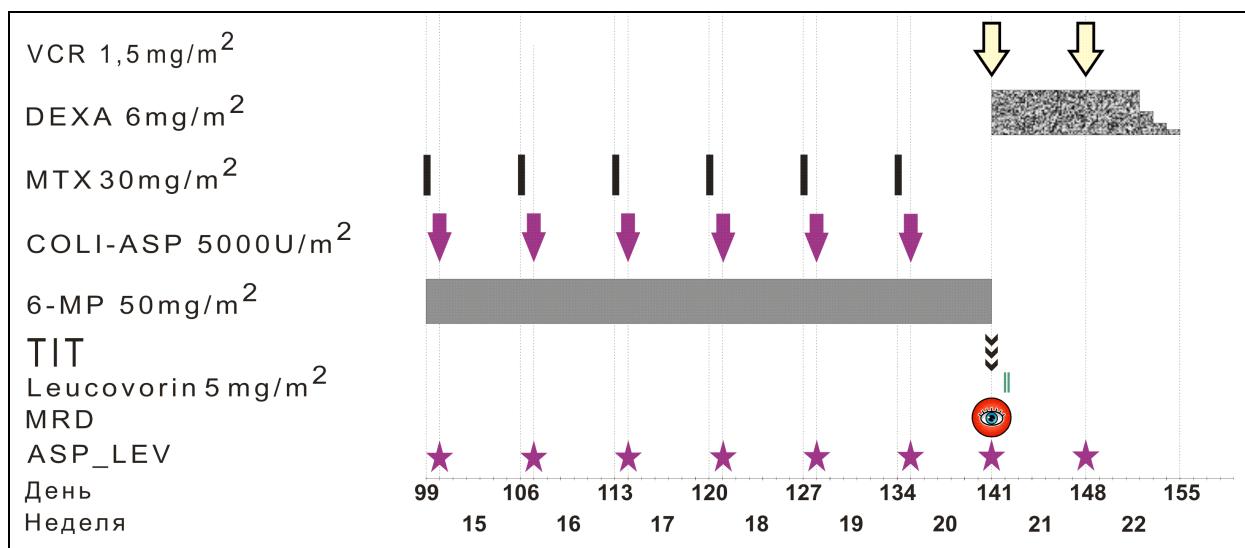


Рис. 13 Консолидация II для пациентов стандартной группы риска, рандомизированных на ветвь терапии с введением COLI-ASP.

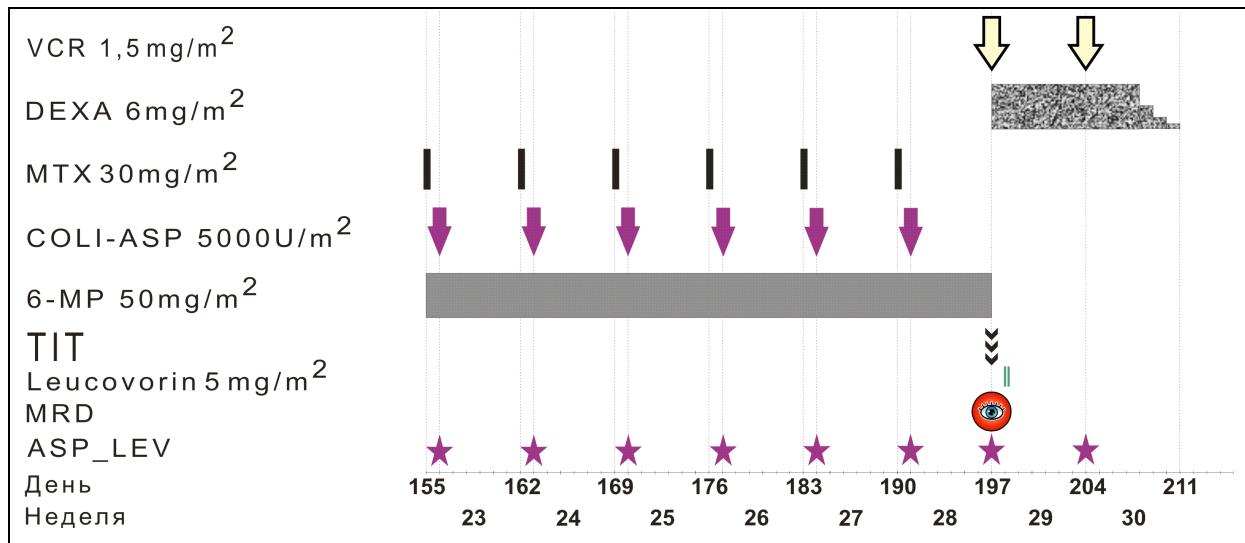


Рис. 14 Консолидация III для пациентов стандартной группы риска,, рандомизированных на ветвь терапии с введением COLI-ASP.

6-MP (6-меркаптопурин): 50 mg/m^2 в день per os ежедневно с 7-ой недели (43 день) по 12-ю неделю (84 день) включительно (фаза S-1), с 15-ой недели (99 день) по 20-ю неделю (140 день) включительно (фаза S-2), с 23-ей недели (155 день) по 28-ю неделю (196 день) включительно (фаза S-3). Препарат принимается в 18^{00} часов, натощак, молоком не запивать. Указанная выше доза 6-MP является стартовой (100%) → необходима регулярная корректировка дозы в зависимости от количества лейкоцитов в анализе крови (см. ниже).

MTX (Метотрексат): 30 mg/m^2 внутримышечно 1 раз в неделю с 7-ой недели по 12-ю включительно – 43, 50, 57, 64, 71, 78-ой дни (фаза S-1), с 15 недели по 20 включительно – 99, 106, 113, 120, 127, 134-ый дни (фаза S-2), с 23 недели по 28 включительно – 155, 162, 169, 176, 183, 190-ый дни (фаза S-3).

МТХ вводится на сутки раньше L-аспарагиназы. Доза МТХ корректируется в зависимости от уровня лейкоцитов в периферической крови.

У некоторых детей на фоне применения МТХ развивается глубокий дефицит фолатов в организме с характерными изменениями кожи и слизистых, с длительными периодами лейкопении, резко затрудняющий проведение полихимиотерапии, с нарастанием анемии, требующей заместительной терапии. Эта ситуация подтверждается обнаружением мегалобластоидности кроветворения путем определения индекса MCV >100 fl (Mean Corpuscular Volume – средний клеточный объем) с помощью автоматического анализатора крови, либо пункцией костного мозга. В этих случаях целесообразно применение курсов лейковорина в дозе 10 мг/м² начиная с 24-го часа после введения Мтх, с приемом через каждые 6 часов, всего 4-6 раз, и/или уменьшение дозы метотрексата до 15-20 мг/м². Не следует, однако, забывать о необходимости дифференциальной диагностики с цитомегаловирусной и грибковой инфекцией.

Обязательным условием проведения консолидации является своевременная коррекция дозировки 6-меркаптопурина и метотрексата в зависимости от количества лейкоцитов:

| Количество лейкоцитов в мкл | Доза 6-МР и МТХ |
|-----------------------------|-----------------|
| Менее 1000 | 0% |
| От 1000 до 2000 | 50% |
| От 2000 до 3000 | 100% |
| Более 3000 | 150% |
| Лимфоциты менее 300 в мкл | 50% |

L-ASP (L-аспарагиназа): ASP-COLI MEDAC в дозе 5 000ЕД/м² вводится внутримышечно 1 раз в неделю ровно через сутки после введения метотрексата, с 7 недели по 12 включительно – 44, 51, 58, 65, 72, 79-й дни (фаза S1), с 15 недели по 20 включительно – 100, 107, 114, 121, 128, 135-й дни (фаза S2), с 23 недели по 28 включительно – 156, 163, 170, 177, 184, 191-й дни (фаза S3). При наличии тест систем, предоставленных фирмой MEDAC перед каждым введением аспарагиназы производится определение активности данного препарата в сыворотке крови больного.

У некоторых больных при применении L-ASP возникают кожная сыпь, тошнота и рвота, снижение аппетита, гипоальбуминемия. Терапевтические мероприятия описаны в главе «Сопроводительная терапия». В случае

невозможности дальнейшего применения L-ASP (анафилактические реакции, бронхоспазм) показано применение PEG- аспарагиназы в дозе 1 000 ЕД/м² 1 раз в неделю. В случае возникновения аллергических реакций на PEG-аспарагиназу возможны 2 варианта:

1. Пациент получил 12 и более введений L-ASP (COLI + PEG) → в этом случае дальнейшее применение PEG-ASP просто прекращается.
2. Пациент получил менее 12 введений L-ASP (COLI + PEG) → в этом случае дальнейшее применение PEG-ASP также прекращается. Вместо оставшейся консолидации с L-ASP и реиндукциями больной получает консолидирующую терапию высокими дозами метотрексата: фаза S1 для ImRG (описание см. далее), и далее получает поддерживающую терапию, При этом продолжительность поддерживающей терапии удлиняется таким образом, чтобы общая длительность лечения была не менее 2 лет.

Все случаи аллергических реакций на аспарагиназу, отмены препарата должны немедленно сообщаться в центр рандомизации. Прекращение введения L-аспарагиназы обсуждается с руководителем протокола.

В случаях временной отмены 6-MP и метотрексата или уменьшения их доз в связи с лейкопенией (нейтропенией) терапия L-ASP продолжается без перерывов, однако этот период в общую продолжительность лечения не засчитывается.

MTX/ARA-C/PRED интракальвально: интракальвальные введения 3-мя препаратами проводятся на фазе S-1 четыре раза (7, 9, 11 и 13 недели – 43, 57, 71 и 85-й дни). На фазах S-2 и S-3 интракальвальные введения проводятся только в период реиндукции (21 и 29 неделя – 141 и 197 дней, соответственно), в первый день реиндукции. *После каждой люмбальной пункции двукратно через 24 и 30 часов вводится лейковорин в дозе 5мг/м² per os (если есть таблетки) или внутривенно струйно.* Дозирование препаратов проводится соответственно возрасту пациента:

| Возраст | MTX (мг) | ARA-C (мг) | PRED (мг) |
|--------------------|----------|------------|-----------|
| Менее 1 года | 6 | 16 | 6 |
| От 1 года до 2 лет | 8 | 20 | 8 |

| | | | |
|-------------------|----|----|----|
| От 2 лет до 3 лет | 10 | 26 | 10 |
| Старше 3 лет | 12 | 30 | 12 |

Реиндукции дексаметазон/винкристин проводятся через каждые 6 недель консолидации. Перед началом реиндукции должны быть соблюдены следующие требования:

- удовлетворительное общее состояние;
- отсутствие тяжелой инфекции;
- отсутствие признаков тяжёлой периферической и вегетативной нейропатии (нормальные стул и диурез);
- лейкоциты более $2.500/\text{мм}^3$;
- гранулоциты более $500/\text{мм}^3$;
- тромбоциты более $70.000/\text{мм}^3$.

В случае развития тяжелой нейропатии (боли в конечностях, запоры, атония мочевого пузыря) необходимо сокращение дозы VCR до 70-50% от долженствующей или даже его отмена. ***В таких случаях обязателен контакт с руководителем Протокола.***

DEXA (дексаметазон): В дозе $6 \text{ мг}/\text{м}^2 \text{ per os}$ ежедневно на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней – недели 13-14 (85–98 дни), 21-22 недели (141-154 дни), 29-30 недели (197–210 дни). Суточная доза препарата распределяется на 2-3 приема с интервалом 8-12 часов.

VCR (винкристин): В дозе $1,5 \text{ мг}/\text{м}^2$ (максимальная доза 2 мг) вводится внутривенно 1 раз в неделю (в 1-й и 8-й дни реиндукции), недели 13-14 (85, 92 дни), 21-22 недели (141, 148 дни), 29-30 недели (197, 204 дни).

Применение интроконазола (орунгал) или вориконазола (вифенд) вследствие риска резкого усиления токсичности винкристина в период реиндукции противопоказано.

По окончании консолидирующей терапии на 31 неделе должна быть сделана контрольная пункция костного мозга в целях документального подтверждения ремиссии. Поддерживающая терапия для группы стандартного риска начинается с 31 недели.

3.10.2. Ветвь терапии с введением PEG-ASP 1000мг/м² 1 раз в 2 недели

Детали терапии больных, рандомизированных на ветвь с PEG-аспарагиназой в консолидации, представлены на рис. 15, 16 и 17.

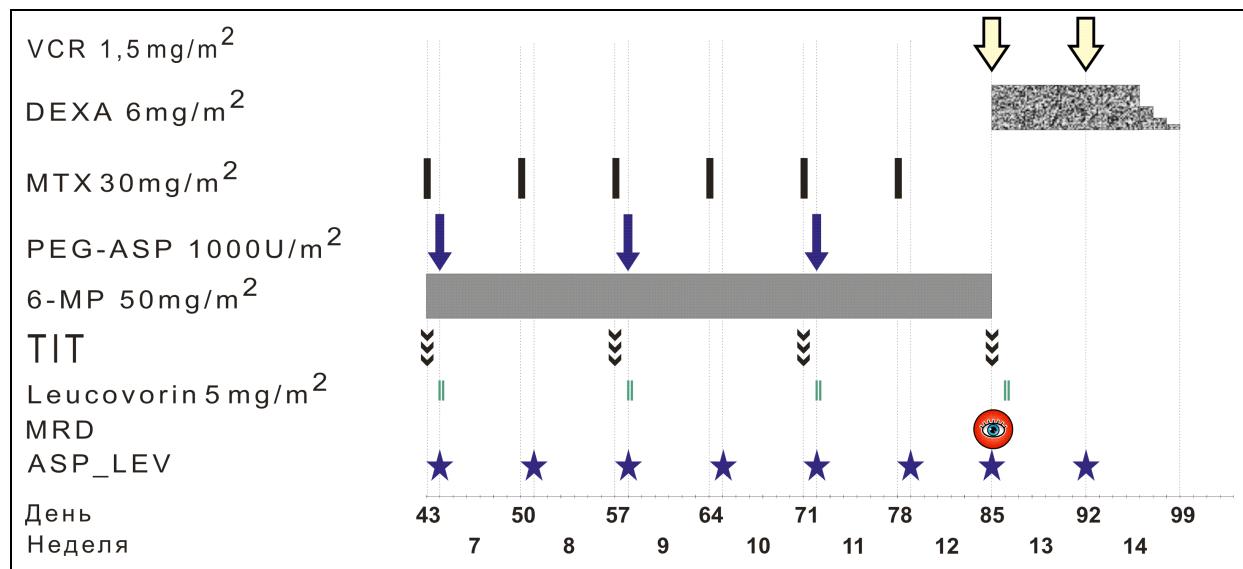


Рис. 15 Консолидация I для пациентов стандартной группы риска,, рандомизированных на ветвь терапии с введением PEG-ASP.

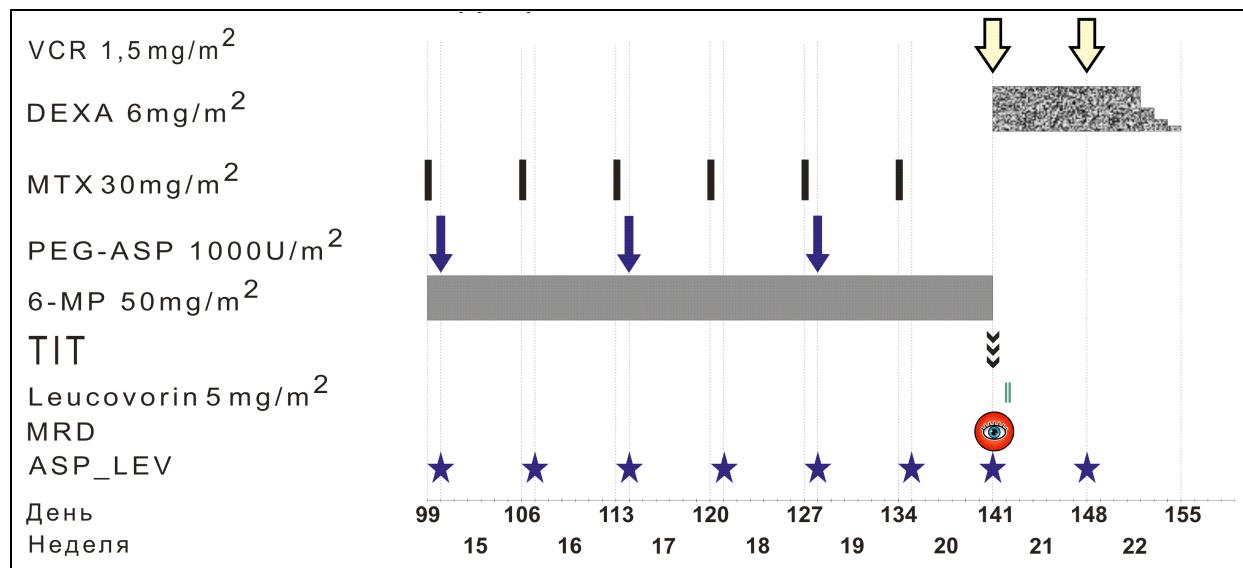


Рис. 16 Консолидация II для пациентов стандартной группы риска,, рандомизированных на ветвь терапии с введением PEG-ASP.

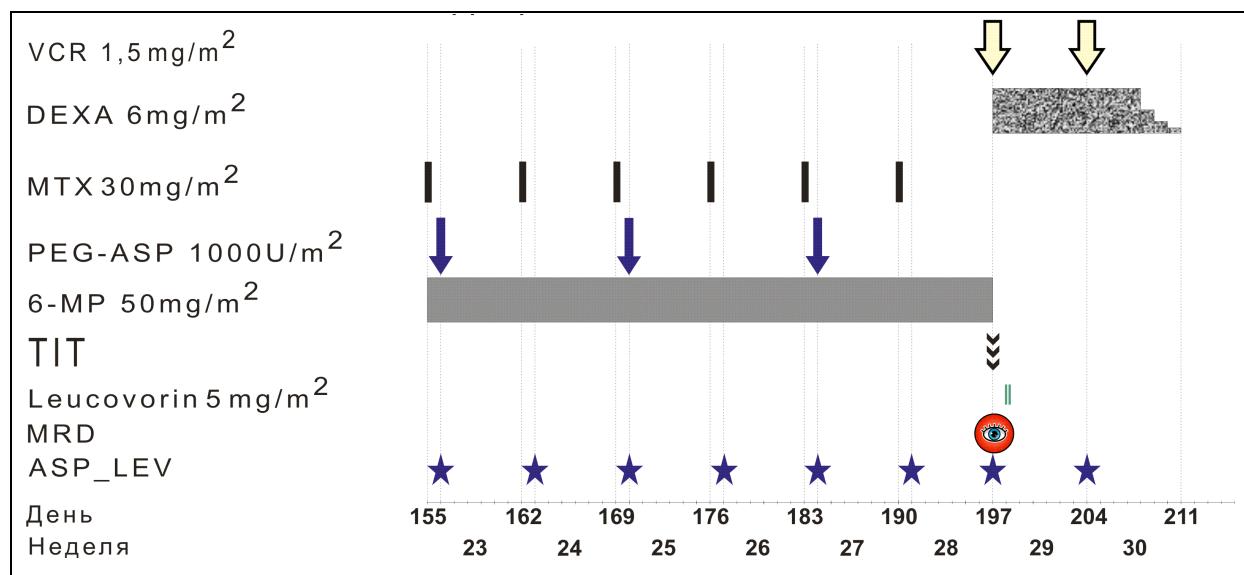


Рис. 17 Консолидация III для пациентов стандартной группы риска,, рандомизированных на ветвь терапии с введением PEG-ASP.

PEG-ASP (PEG-аспарагиназа): PEG-аспарагиназа в дозе 1 000ЕД/м² вводится 1 раз в 2 недели ровно через сутки после введения метотрексата на 7, 9, 11 недели – 44, 58, 72-й дни (фаза S1), 15, 17, 19 недели – 100, 114, 128-й дни (фаза S2), 23, 25, 27 недели – 156, 170, 184-й дни (фаза S3). При наличии тест систем, предоставленных фирмой MEDAC на перед каждым введением PEG-аспарагиназы, а также 1 раз в неделю между введениями, производится определение активности данного препарата в сыворотке крови больного.

В случае возникновения аллергических реакций на PEG- аспарагиназу возможны 2 варианта:

3. Пациент получил 12 и более введений аспарагиназы → в этом случае дальнейшее применение PEG-ASP просто прекращается.
4. Пациент получил менее 12 введений аспарагиназы → в этом случае дальнейшее применение PEG-ASP также прекращается. Вместо оставшейся консолидации с PEG-ASP и реиндукциями больной получает консолидирующую терапию высокими дозами метотрексата: фаза S1 для ImRG (описание см. далее), и далее получает поддерживающую терапию. При этом продолжительность поддерживающей терапии удлиняется таким образом, чтобы общая длительность лечения была не менее 2 лет.

Все случаи аллергических реакций на аспарагиназу, отмены препарата должны немедленно сообщаться в центр рандомизации.

Прекращение введения PEG-аспарагиназы обсуждается с руководителем протокола.

В случаях временной отмены 6-MP и метотрексата или уменьшения их доз в связи с лейкопенией (нейтропенией) терапия L-ASP продолжается без перерывов, однако этот период в общую продолжительность лечения не засчитывается.

В остальном терапия для пациентов стандартной группы риска данной ветви рандомизации не отличается от вышеописанной (см. описание терапии для рукава «Coli-ASP») в отношении применения 6-меркаптопурина, метотрексата, дексаметазона, винクリстина и интракраниальных введений 3-х препаратов.

3.11. Консолидация для пациентов промежуточной группы риска

Перед началом консолидации все пациенты промежуточной группы риска (ImRG) рандомизируются на 2 группы для проведения консолидации №1:

- консолидация S1 с низкими дозами МТХ 30 мг/м² №6
- консолидация S1 с высокими дозами МТХ 2000 мг/м² за 24 часа №3

Консолидация состоит из 3-х фаз S-1, S-2 и S-3. Также, как и в консолидации для больных SRG, для больных ImRG каждая фаза представляет собой 6-ти недельную терапию 6-меркаптопурином, метотрексатом и L-аспарагиназой, с последующей 2-х недельной реиндукцией – DEXA+VCR+i.th.введение 3-х препаратов.

Отличия от SRG заключаются в следующем:

1. Добавлены 5 введений рубомицина (даунорубицина) в дозе 30 мг/м²
2. Применена более высокая доза цитозара для интракраниальных введений
3. У больных, рандомизированных на рукав HDMTX, на 7, 9, 11 неделях проводятся HDMTX одновременно с интракраниальным введением цитостатиков, а в/м введение МТХ 30 мг/м² на консолидации 1 (S1) полностью отменяются.
4. У части больных (в зависимости от рандомизации №3) предусмотрены 6 дополнительных лумбальных пункций с введением трех препаратов (три на S2 и три – на S3).

5. После завершения последнего курса реиндукции у части пациентов (в зависимости от рандомизации) проводится краинальное облучение.

Начало консолидации возможно только при соблюдении следующих условий:

- полная ремиссия;
- удовлетворительное общее состояние;
- отсутствие тяжелой инфекции;
- лейкоциты более $2\ 500/\text{мм}^3$;
- гранулоциты более $750/\text{мм}^3$;
- тромбоциты более $70\ 000/\text{мм}^3$
- уровень общего билирубина менее $40\ \mu\text{мкм}/\text{л}$ (*L-аспарагиназу и 6-МП при уровне общего билирубина $40\ \mu\text{мкм}/\text{л}$ и выше не вводить!*)

Общая схема терапии консолидации для пациентов промежуточной группы риска представлена на рис. 18.

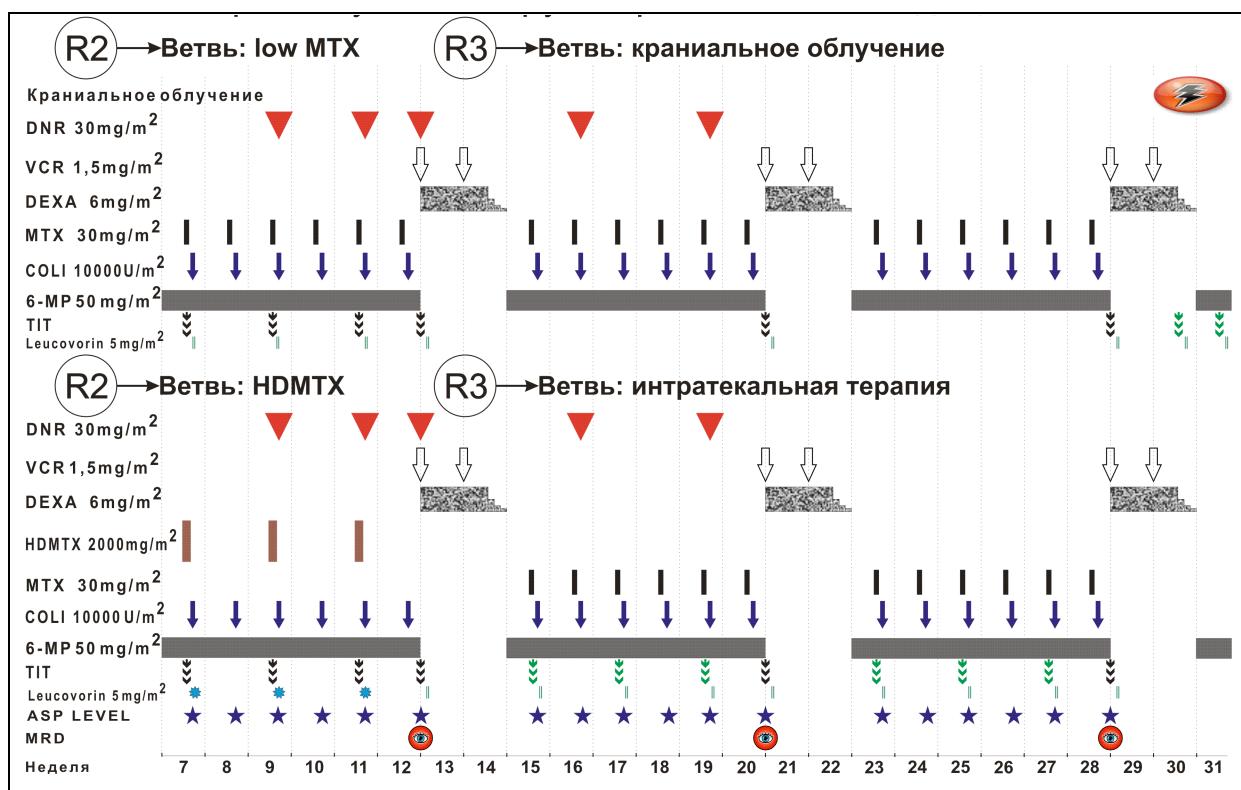


Рис. 18. Общая схема терапии консолидации для пациентов промежуточной группы риска.

После окончания консолидации 1 (S1) у всех пациентов ImRG (независимо от дозы МТХ в консолидации 1) проводится рандомизация №3 (проведение S2 и S3):

- на рукав с введением шести дополнительных лумбальных пункций (три – на S2 и три – на S3) и отсутствием краинального облучения
- на рукав с проведением краинального облучения в дозе 18 Гр

3.11.1. Ветвь терапии с использованием высоких доз метотрексата

Консолидация I (фаза S-1)

Детали терапии консолидации промежуточного риска с применением высоких доз метотрексата представлена на рис. 19.

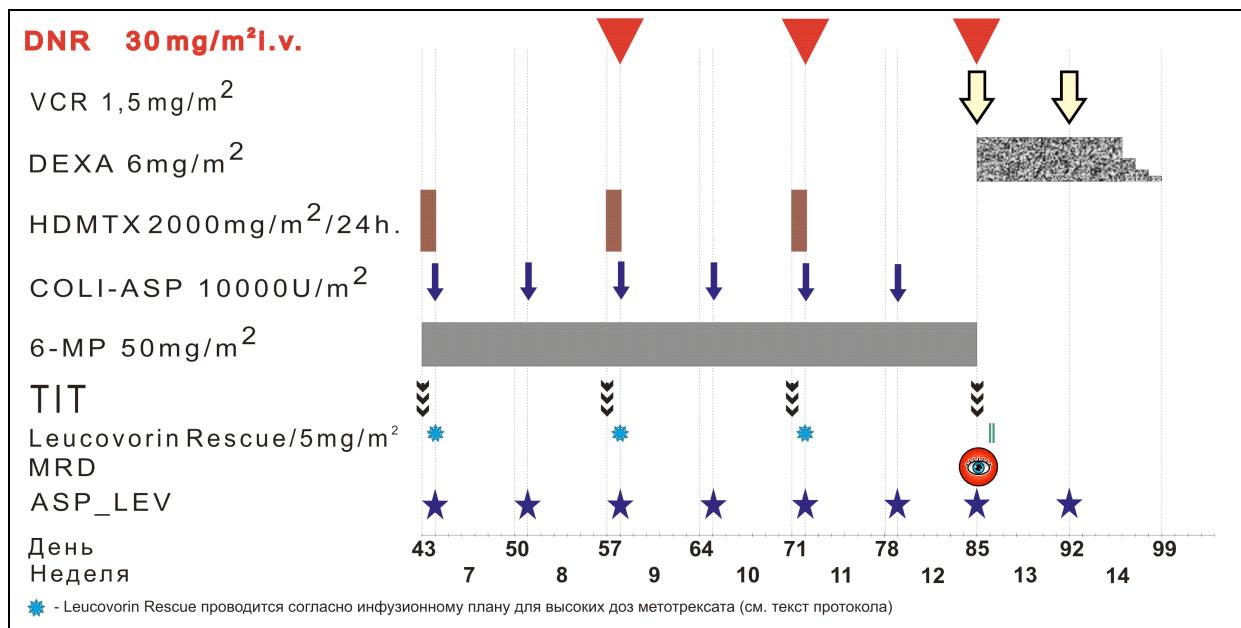


Рис. 19. Схема терапии консолидации I (S-1) для пациентов ImRG, рандомизированных на получение высоких доз метотрексата.

DNR (рубомицин (даунорубицин)): в дозе 30 мг/м² вводится внутривенно капельно за 6 часов на 58 и 72 дни (недели 9 и 11), в один день с введением L-ASP и через сутки после проведения высокодозного метотрексата.

Рубомицин назначается при лейкоцитах более 2 000/мм³ и гранулоцитах более 750/мм³, при хорошем общем самочувствии и отсутствии каких-либо признаков инфекции.

Перед каждым введением препарата должны быть сделаны ЭКГ и ЭХО-КГ. При выраженном снижении вольтажа по данным ЭКГ или снижении

сократимости миокарда по данным ЭХО-КГ относительно исходных данных, дальнейшее применение рубомицина следует отменить.

6-MP (6-меркаптопурин): в дозе 50 мг/м² в сутки – с 43 по 84 день (7-12 недели). Препарат принимается в 18⁰⁰, натощак, молоком не запивать. При лейкоцитах <1000 в мкл – 6-MP отменяется.

L-ASP (L-аспарагиназа): ASP-COLI MEDAC в дозе 10 000 ЕД/м² вводится в/м на 44, 51, 58, 65, 72, 79 дни (недели 7-12) При этом на 7, 9 и 11 неделях введение осуществляется через сутки после окончания инфузии высокодозного метотрексата. При наличии тест систем, предоставленных фирмой MEDAC перед каждым введением аспарагиназы производится определение активности данного препарата в сыворотке крови больного.

В случае развития аллергических реакций см. разделы «Побочное действие L-аспарагиназы» и «Консолидация для пациентов стандартной группы риска».

HD-MTX (высокие дозы метотрексата): Метотрексат в дозе 2 г/м² за 24 часа вводится на 43, 57, 71 дни (7, 9, 11 недели). 1/5 общей дозы вводится болюсно внутривенно медленно за 3-5 минут. Для достижения максимально возможной пиковой концентрации метотрексата в ликворе лумбальная пункция с введением 3-х препаратов должна проводиться непосредственно после болюсного введения метотрексата. 4/5 общей дозы метотрексата вводится длительной инфузией за 24 часа. Параллельно проводится инфузционная терапия в объеме 3 л/м²/сут.

Предпосылки для начала терапии HD-MTX:

- удовлетворительное общее состояние больного;
- отсутствие тяжелой инфекции;
- нормальный клиренс по эндогенному креатинину;
- лейкоциты более 2.000/мм³;
- гранулоциты более 500/мм³;
- тромбоциты более 50.000/мм³.

Сопроводительная терапия HD-MTX:

- инфузионная терапия – см. приложение;
 - лейковорин: стандартные введения лейковорина осуществляются на

| | |
|--------|--|
| 42 час | Лейковорин <u>30 мг/м²</u> в/в MTX-spiegel |
| 48 час | Лейковорин 15 мг/м ² в/в MTX-spiegel |
| 54 час | Лейковорин 15 мг/м ² в/в |
| 60 час | Лейковорин 15 мг/м ² в/в |
| 66 час | Лейковорин 15 мг/м ² в/в |

- Концентрация лейковорина измеряется на 42 и 48 час от начала инфузии метотрексата:

На 42 часа он должна быть менее 1,0 μ М/л

Если концентрация метотрексата в сыворотке выше установленных значений – см. приложение.

MTX/ARA-C/PRED i.th.: интракальвные введения 3-мя препаратами проводятся немедленно после завершения введения вводной (1/5) дозы метотрексата (43, 57, 71 дни) и в день начала реиндукции (85 день). Дозирование препаратов проводится соответственно возрасту ребенка:

| Возраст | MTX (мг) | ARA-C (мг) | PRED (мг) |
|--------------------|-----------------|-------------------|------------------|
| Менее 1 года | 6 | 20 | 6 |
| От 1 года до 2 лет | 8 | 30 | 8 |
| От 2 лет до 3 лет | 10 | 40 | 10 |
| Старше 3 лет | 12 | 50 | 12 |

Реиндукция дексаметазон/винクリстин проводится через 6 недель консолидации (недели 13-14). Перед началом реиндукции должны быть соблюдены следующие требования:

- удовлетворительное общее состояние;

- отсутствие тяжелой инфекции;
- отсутствие признаков тяжёлой периферической и вегетативной нейропатии (нормальные стул и двигательная активность);
- лейкоциты более $2\ 500/\text{мм}^3$;
- гранулоциты более $750/\text{мм}^3$;
- тромбоциты более $70\ 000/\text{мм}^3$.

В случае тяжелой нейропатии (боли в конечностях, запоры, атония мочевого пузыря) необходимо сокращение дозы VCR до 70-50% от установленной или даже его отмена. ***В таких случаях обязателен контакт с руководителем Протокола.***

DEXA (Дексаметазон): В дозе $6\ \text{мг}/\text{м}^2$ per os ежедневно на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней, с 85 по 98 дни (недели 13-14). Суточная доза препарата распределяется на 2-3 приема с интервалом 8-12 часов.

VCR (Винкристин): В дозе $1,5\ \text{мг}/\text{м}^2$ (максимальная доза 2 мг) вводится внутривенно 1 раз в неделю на 85 и 92 дни.

Применение интроконазола (Орунгал) или вориконазола (вифенд) вследствие риска резкого усиления токсичности винкристина в период реиндукции противопоказано.

DNR (Рубомицин (Даунорубицин)): В дозе $30\ \text{мг}/\text{м}^2$ вводится внутривенно капельно за 6 часов на 85 день (13 неделя) в один день с введением винкристина и проведением лумбальной пункции.

Рубомицин назначается при лейкоцитах более $2\ 000/\text{мм}^3$ и гранулоцитах более $750/\text{мм}^3$, при хорошем общем самочувствии и отсутствии каких-либо признаков инфекции.

Перед каждым введением препарата должны быть сделаны ЭКГ и ЭХО-КГ. При выраженному снижении вольтажа по данным ЭКГ или снижении сократимости миокарда по данным ЭХО-КГ относительно исходных данных, дальнейшее применение рубомицина следует отменить.

3.11.2. Ветвь терапии с использованием низких доз метотрексата

Консолидация I (фаза S-1)

Детали терапии больных промежуточного риска, рандомизированных на ветвь с использованием низких доз метотрексата представлена на рис. 20.

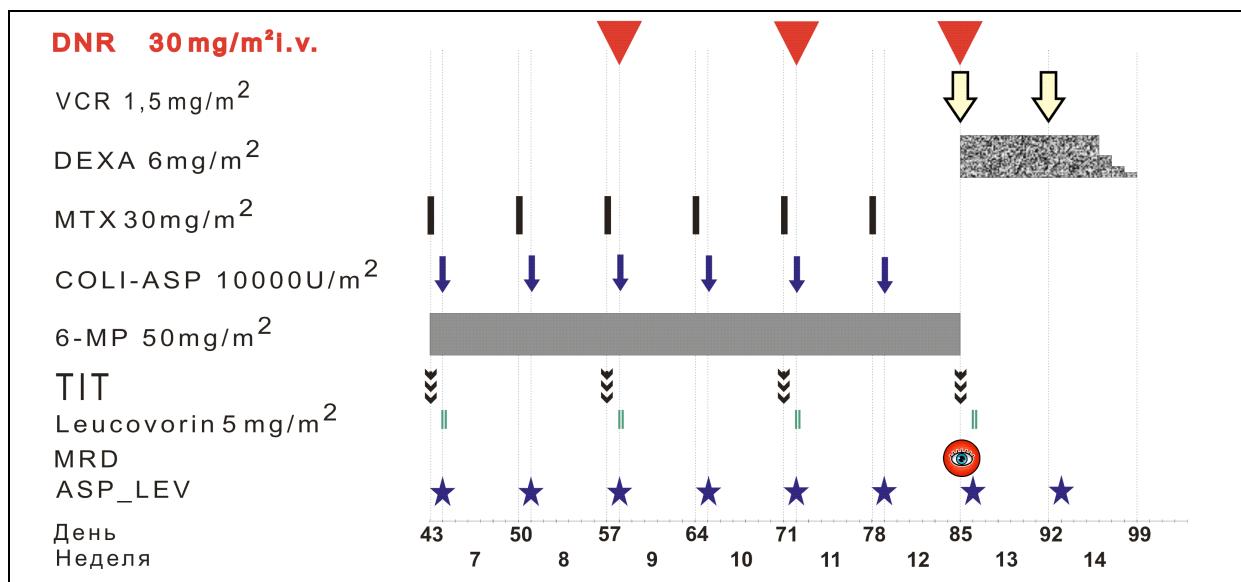


Рис. 20. Схема терапии консолидации I (S-1) для пациентов промежуточной группы риска, рандомизированных на получение низких доз метотрексата.

DNR (рубомицин (даунорубицин)): в дозе 30 мг/м² вводится внутривенно капельно за 6 часов на 58 и 72 дни (недели 9 и 11), в один день с введением аспарагиназы.

Рубомицин назначается при лейкоцитах более 2 000/мм³ и гранулоцитах более 750/мм³, при хорошем общем самочувствии и отсутствии каких-либо признаков инфекции.

Перед каждым введением препарата должны быть сделаны ЭКГ и ЭХО-КГ. При выраженному снижении вольтажа по данным ЭКГ или снижении сократимости миокарда по данным ЭХО-КГ относительно исходных данных, дальнейшее применение рубомицина следует отменить.

6-MP (6-меркаптопурин): в дозе 50 мг/м² в сутки – с 43 по 84 день (7-12 недели). Препарат принимается в 18⁰⁰, натощак, молоком не запивать.

Указанная выше доза 6-MP является стартовой (100%) → необходима регулярная коррекция дозы в зависимости от количества лейкоцитов в анализе крови (см. описание терапии консолидации для пациентов группы стандартного риска).

L-ASP (L-аспарагиназа): ASP-COLI MEDAC в дозе 10 000 ЕД/м² вводится в/м на 44, 51, 58, 65, 72, 79 дни (недели 7-12). При наличии тест систем, предоставленных фирмой MEDAC перед каждым введением аспарагиназы производится определение активности данного препарата в сыворотке крови больного.

В случае развития аллергических реакций см. разделы «Побочное действие L-аспарагиназы» и «Консолидация для пациентов стандартной группы риска».

MTX (Метотрексат): В дозе 30 мг/м² вводится в/м 1 раз в неделю – 43, 50, 57, 64, 71, 78-й дни (7, 8, 9, 10, 11, 12 недели). Доза МТХ является стартовой (100%) → необходима регулярная коррекция дозы в зависимости от количества лейкоцитов в анализе крови (см. описание терапии консолидации для пациентов группы стандартного риска).

MTX/ARA-C/PRED i.th.: интракальвные введения 3-мя препаратами проводятся в один день с введением метотрексата на 43, 57, 71 дни (7,9,11 неделя) и в день начала реиндукции (85 день; 13 неделя). **После каждой люмбальной пункции двукратно через 24 и 30 часов вводится лейковорин в дозе 5мг/м² per os (если есть таблетки) или внутривенно струйно.**

Дозирование препаратов для интракальвойной терапии проводится соответственно возрасту ребенка:

| Возраст | MTX (мг) | ARA-C (мг) | PRED (мг) |
|--------------------|----------|------------|-----------|
| Менее 1 года | 6 | 20 | 6 |
| От 1 года до 2 лет | 8 | 30 | 8 |
| От 2 лет до 3 лет | 10 | 40 | 10 |
| Старше 3 лет | 12 | 50 | 12 |

Реиндукция дексаметазон/винкристин проводится через 6 недель консолидации (недели 13-14). Перед началом реиндукции должны быть соблюдены следующие требования:

- удовлетворительное общее состояние;
- отсутствие тяжелой инфекции;
- отсутствие признаков тяжёлой периферической и вегетативной нейропатии (нормальные стул и двигательная активность);

- лейкоциты более $2\ 500/\text{мм}^3$;
- гранулоциты более $750/\text{мм}^3$;
- тромбоциты более $70\ 000/\text{мм}^3$.

В случае тяжелой нейропатии (боли в конечностях, запоры, атония мочевого пузыря) необходимо сокращение дозы VCR до 70-50% от долженствующей или даже его отмена. ***В таких случаях обязателен контакт с руководителем Протокола.***

DEXA (Дексаметазон): В дозе $6\ \text{мг}/\text{м}^2$ per os ежедневно на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней, с 85 по 98 дни (недели 13-14). Суточная доза препарата распределяется на 2-3 приема с интервалом 8-12 часов.

VCR (Винкристин): В дозе $1,5\ \text{мг}/\text{м}^2$ (максимальная доза 2 мг) вводится внутривенно 1 раз в неделю на 85 и 92 дни.

Применение интроконазола (Орунгала) вследствие риска резкого усиления токсичности винкристина в период реиндукции противопоказано.

DNR (Рубомицин (Даунорубицин)): В дозе $30\ \text{мг}/\text{м}^2$ вводится внутривенно капельно за 6 часов на 85 день (13 неделя) в один день с введением винкристина и проведением лумбальной пункции.

Рубомицин назначается при лейкоцитах более $2\ 000/\text{мм}^3$ и гранулоцитах более $750/\text{мм}^3$, при хорошем общем самочувствии и отсутствии каких-либо признаков инфекции.

Перед каждым введением препарата должны быть сделаны ЭКГ и ЭХО-КГ. При выраженному снижении вольтажа по данным ЭКГ или снижении сократимости миокарда по данным ЭХО-КГ относительно исходных данных, дальнейшее применение рубомицина следует отменить.

3.11.3. Ветвь терапии с введением дополнительных лумбальныхpunktций

Консолидация II (фаза S-2)

Детали терапии консолидации 2 у больных, рандомизированных на профилактику ЦНС-лейкемии лумбальными пунктциями только представлены на рис. 21.

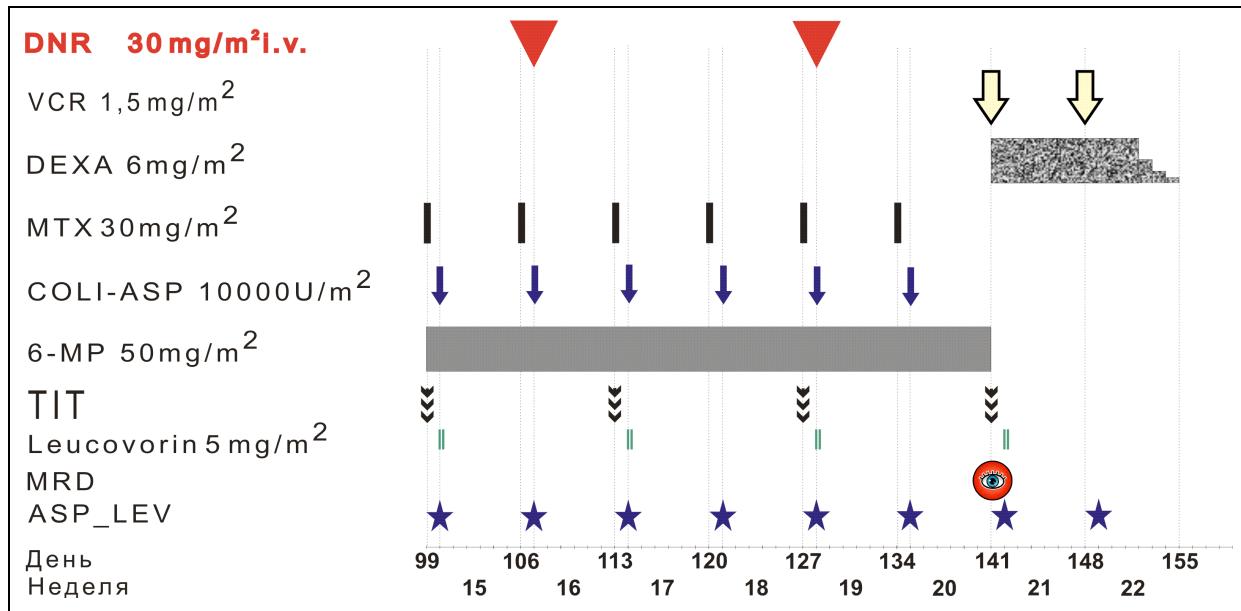


Рис.21. Схема терапии консолидации II для пациентов промежуточной группы риска, рандомизированных на интракраниальную профилактику ЦНС-лейкемии.

DNR (Рубомицин (Даунорубицин)): В дозе 30 мг/м² вводится внутривенно капельно за 6 часов на 107 и 128 дни (16 и 19 неделя).

Рубомицин назначается при лейкоцитах более 2 000/мм³ и гранулоцитах более 750/мм³, при хорошем общем самочувствии и отсутствии каких-либо признаков инфекции.

Перед каждым введением препарата должны быть сделаны ЭКГ и ЭХО-КГ. При выраженному снижении вольтажа по данным ЭКГ или снижении сократимости миокарда по данным ЭХО-КГ относительно исходных данных, дальнейшее применение рубомицина следует отменить.

MTX (Метотрексат): В дозе 30 мг/м² вводится внутримышечно 1 раз в неделю – 99, 106, 113, 120, 127, 134-й дни (недели 15-20).

Доза МТХ является стартовой (100%) → необходима регулярная коррекция дозы в зависимости от количества лейкоцитов в анализе крови (см. описание терапии консолидации для пациентов группы стандартного риска).

6-MP (6-меркаптопурин): В дозе 50 мг/м² в день с 99 по 140 день (недели 15-20). Препарат принимается в 18⁰⁰, натощак, молоком не запивать.

Указанная выше доза 6-MP является стартовой (100%) → необходима регулярная коррекция дозы в зависимости от количества лейкоцитов в анализе крови (см. описание терапии консолидации для пациентов группы стандартного риска).

L-ASP (L-аспарагиназа): ASP-COLI MEDAC в дозе 10 000 ЕД/м² вводится еженедельно в/м на 100, 107, 114, 121, 128, 135-й дни (15-20 недели). При наличии тест систем, предоставленных фирмой MEDAC перед каждым введением аспарагиназы производится определение активности данного препарата в сыворотке крови больного.

В случае развития аллергических реакций см. разделы «Побочное действие L-аспарагиназы» и «Консолидация для пациентов стандартной группы риска».

Реиндукция дексаметазон/винクリстин проводится через 6 недель консолидации.

Перед началом реиндукции должны быть соблюдены следующие требования:

- удовлетворительное общее состояние;
- отсутствие тяжелой инфекции;
- отсутствие признаков тяжёлой периферической и вегетативной нейропатии (нормальные стул и диурез);
- лейкоциты более 2500/мм³;
- гранулоциты более 750/мм³;
- тромбоциты более 70 000/мм³.

В случае тяжелой нейропатии (боли в конечностях, запоры, атония мочевого пузыря) необходимо сокращение дозы VCR до 70-50% от существующей, или даже его отмена. **В таких случаях обязательен контакт с руководителем протокола.**

DEXA (Дексаметазон): В дозе 6 мг/м² per os принимается ежедневно на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней, с 141 по 154 дни. Суточная доза препарата распределяется на 2-3 приема с интервалом 8-12 часов.

VCR (Винкристин): В дозе 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) вводится внутривенно 1 раз в неделю на 141 и 148 день. **Применение итраконазола (Орунгала) вследствие риска резкого усиления токсичности винкристина в период реиндукции противопоказано.**

MTX/ARA-C/PRED i.th.: интракальвные введения 3-мя препаратами проводятся на фазе S-2 четыре раза (15, 17, 19 недели – 99, 113, 127 дни) и в день начала реиндукции (141 день; 21 неделя). **После каждой люмбальной пункции двукратно через 24 и 30 часов вводится лейковорин в дозе 5мг/м² per os (если есть таблетки) или внутривенно струйно.** Дозирование препаратов проводится соответственно возрасту ребенка:

| Возраст | MTX (мг) | ARA-C (мг) | PRED (мг) |
|--------------------|----------|------------|-----------|
| Менее 1 года | 6 | 20 | 6 |
| От 1 года до 2 лет | 8 | 30 | 8 |
| От 2 лет до 3 лет | 10 | 40 | 10 |
| Старше 3 лет | 12 | 50 | 12 |

Консолидация III (фаза S-3)

Схема терапии консолидации III у больных, рандомизированных на профилактику ЦНС-лейкемии только люмбальными пунктациями представлены на рис.22.

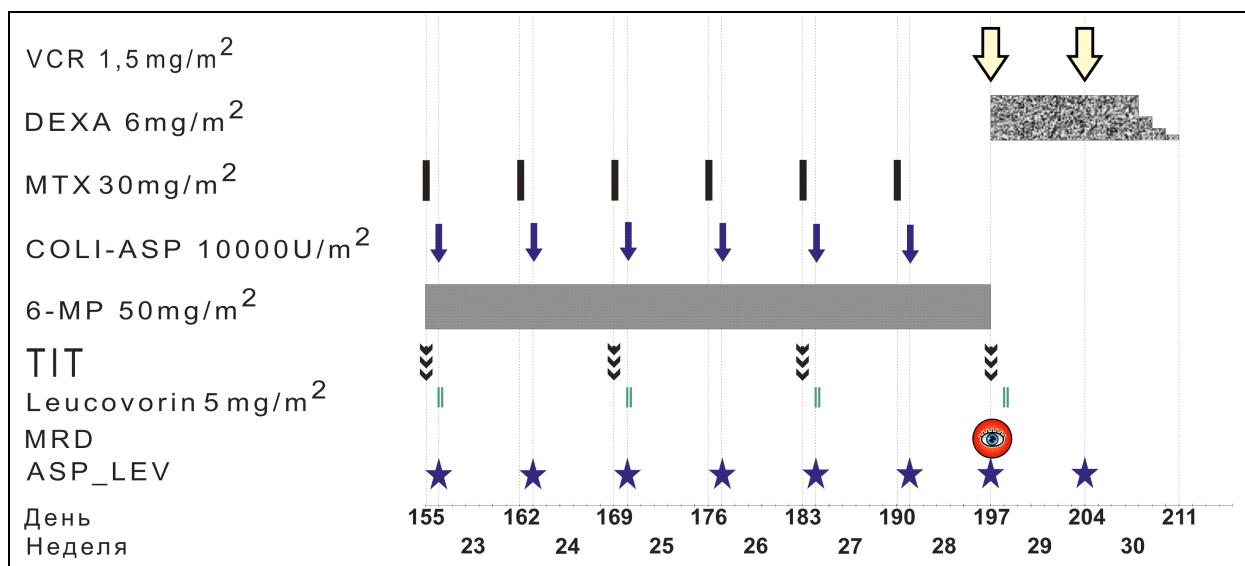


Рис.22. Схема терапии консолидации III для пациентов промежуточной группы риска, рандомизированных на интракальвную профилактику ЦНС-лейкемии.

Схема терапии консолидации (фаза S-3) не отличается от схемы фазы S-2 в отношении введения 6-MP, MTX, L-аспарагиназы, интракраниальных введений и проведения реиндукций (DEXA, VCR, интракраниальное введение). Введение DNR на фазе S-3 консолидации отсутствуют.

Краниальное облучение у этой группы пациентов не проводится.

MTX (Метотрексат): В дозе 30 мг/м² вводится внутримышечно 1 раз в неделю – 155, 162, 169, 176, 183, 190-й дни (недели 23-28).

Доза МТХ является стартовой (100%) → необходима регулярная коррекция дозы в зависимости от количества лейкоцитов в анализе крови (см. описание терапии консолидации для пациентов группы стандартного риска).

6-MP (6-меркаптопурин): В дозе 50 мг/м² в день с 155 по 195 день (недели 23-28). Препарат принимается в 18⁰⁰, натощак, молоком не запивать.

Указанная выше доза 6-MP является стартовой (100%) → необходима регулярная коррекция дозы в зависимости от количества лейкоцитов в анализе крови (см. описание терапии консолидации для пациентов группы стандартного риска).

L-ASP (L-аспарагиназа): ASP-COLI MEDAC в дозе 10 000 ЕД/м² вводится еженедельно в/м на 156, 163, 170, 177, 184, 191-й день (23-28 недели). При наличии тест систем, предоставленных фирмой MEDAC перед каждым введением аспарагиназы производится определение активности данного препарата в сыворотке крови больного.

В случае развития аллергических реакций см. разделы «Побочное действие L-аспарагиназы» и «Консолидация для пациентов стандартной группы риска».

Реиндукция дексаметазон/винクリстин проводится через 6 недель консолидации.

Перед началом реиндукции должны быть соблюдены следующие требования:

- удовлетворительное общее состояние;
- отсутствие тяжелой инфекции;
- отсутствие признаков тяжёлой периферической и вегетативной нейропатии (нормальные стул и диурез);
- лейкоциты более 2500/мм³;

- гранулоциты более 750/мм³;
- тромбоциты более 70 000/мм³.

В случае тяжелой нейропатии (боли в конечностях, запоры, атония мочевого пузыря) необходимо сокращение дозы VCR до 70-50% от долженствующей, или даже его отмена. ***В таких случаях обязателен контакт с руководителем протокола.***

DEXA (Дексаметазон): В дозе 6 мг/м² per os принимается ежедневно на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней, с 197 по 210 дни. Суточная доза препарата распределяется на 2-3 приема с интервалом 8-12 часов.

VCR (Винкристин): В дозе 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) вводится внутривенно 1 раз в неделю на 197 и 204 день. *Применение итраконазола (Орунгал) или вориконазола (вифенд) вследствие риска резкого усиления токсичности винкристина в период реиндукции противопоказано.*

MTX/ARA-C/PRED i.th.: интрапекальные введения З-мя препаратами проводятся на фазе S-2 четыре раза (23, 25, 27 недели – 155, 169, 183 дни) и в день начала реиндукции (197 день; 29 неделя). *После каждой люмбальной пункции двукратно через 24 и 30 часов вводится лейковорин в дозе 5мг/м² per os (если есть таблетки) или внутривенно струйно.* Дозирование препаратов проводится соответственно возрасту ребенка:

| Возраст | MTX (мг) | ARA-C (мг) | PRED (мг) |
|--------------------|----------|------------|-----------|
| Менее 1 года | 6 | 20 | 6 |
| От 1 года до 2 лет | 8 | 30 | 8 |
| От 2 лет до 3 лет | 10 | 40 | 10 |
| Старше 3 лет | 12 | 50 | 12 |

3.11.4. Ветвь терапии с проведением краинального облучения

Консолидация II (фаза S-2)

Детали консолидации 2 у больных, рандомизированных на профилактику ЦНС-лейкемии с применением краинального облучения представлены на рис. 23.

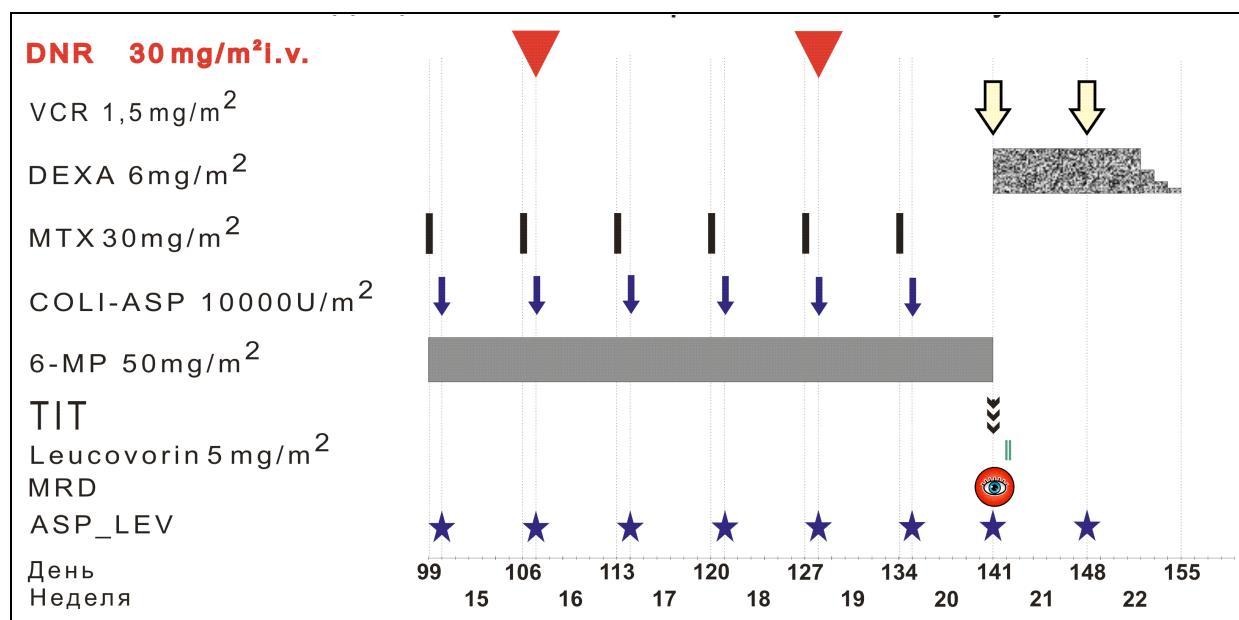


Рис.23. Схема терапии консолидации II для пациентов промежуточной группы риска, рандомизированных на ветвь с краинальным облучением.

DNR (Рубомицин (Даунорубицин)): В дозе 30 мг/м² вводится внутривенно капельно за 6 часов на 107 и 128 день (16 и 19 неделя).

Рубомицин назначается при лейкоцитах более 2 000/мм³ и гранулоцитах более 750/мм³, при хорошем общем самочувствии и отсутствии каких-либо признаков инфекции.

Перед каждым введением препарата должны быть сделаны ЭКГ и ЭХО-КГ. При выраженным снижении вольтажа по данным ЭКГ или снижении сократимости миокарда по данным ЭХО-КГ относительно исходных данных, дальнейшее применение рубомицина следует отменить.

MTX (Метотрексат): В дозе 30 мг/м² вводится внутримышечно 1 раз в неделю – 99, 106, 113, 120, 127, 134-й день (недели 15-20).

Доза MTX является стартовой (100%) → необходима регулярная коррекция дозы в зависимости от количества лейкоцитов в анализе крови (см. описание терапии консолидации для пациентов группы стандартного риска).

6-MP (6-меркаптопурин): В дозе 50 мг/м² в день с 99 по 140 день (недели 15-20). Препарат принимается в 18⁰⁰, натощак, молоком не запивать.

Указанная выше доза 6-MP является стартовой (100%) → необходима регулярная коррекция дозы в зависимости от количества лейкоцитов в анализе крови (см. описание терапии консолидации для пациентов группы стандартного риска).

L-ASP (L-аспарагиназа): ASP-COLI MEDAC в дозе 10 000 ЕД/м² вводится еженедельно в/м на 100, 107, 114, 121, 128, 135-й день (15-20 недели). При наличии тест систем, предоставленных фирмой MEDAC перед каждым введением аспарагиназы производится определение активности данного препарата в сыворотке крови больного.

В случае развития аллергических реакций см. разделы «Побочное действие L-аспарагиназы» и «Консолидация для пациентов стандартной группы риска».

Реиндукция дексаметазон/винクリстин проводится через 6 недель консолидации.

Перед началом реиндукции должны быть соблюдены следующие требования:

- удовлетворительное общее состояние;
- отсутствие тяжелой инфекции;
- отсутствие признаков тяжёлой периферической и вегетативной нейропатии (нормальные стул и диурез);
- лейкоциты более 2500/мм³;
- гранулоциты более 750/мм³;
- тромбоциты более 70 000/мм³.

В случае тяжелой нейропатии (боли в конечностях, запоры, атония мочевого пузыря) необходимо сокращение дозы VCR до 70-50% от существующей, или даже его отмена. **В таких случаях обязательен контакт с руководителем протокола.**

DEXA (Дексаметазон): В дозе 6 мг/м² per os принимается ежедневно на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней, с 141 по 154 дни. Суточная доза препарата распределяется на 2-3 приема с интервалом 8-12 часов.

VCR (Винкристин): В дозе $1,5 \text{ мг}/\text{м}^2$ (максимальная доза 2 мг) вводится внутривенно 1 раз в неделю на 141 и 148 день.

Применение итраконазола (Орунгал) и вориконазола (вифенд) вследствие риска резкого усиления токсичности винкристина в период реиндукции противопоказано.

MTX/ARA-C/PRED i.th.: интракраниальное введение 3-х препаратов проводится в первый день реиндукции – 21 неделя (141 день). **После каждой люмбальной пункции двукратно через 24 и 30 часов вводится лейковорин в дозе $5\text{мг}/\text{м}^2$ per os (если есть таблетки) или внутривенно струйно.**

Дозирование препаратов проводится соответственно возрасту:

| Возраст | MTX (мг) | ARA-C (мг) | PRED (мг) |
|--------------------|----------|------------|-----------|
| Менее 1 года | 6 | 20 | 6 |
| От 1 года до 2 лет | 8 | 30 | 8 |
| От 2 лет до 3 лет | 10 | 40 | 10 |
| Старше 3 лет | 12 | 50 | 12 |

Консолидация III (фаза S-3)

Детали терапии консолидации 3 у больных, рандомизированных на профилактику ЦНС-лейкемии с применением краинального облучения представлены на рис.24.

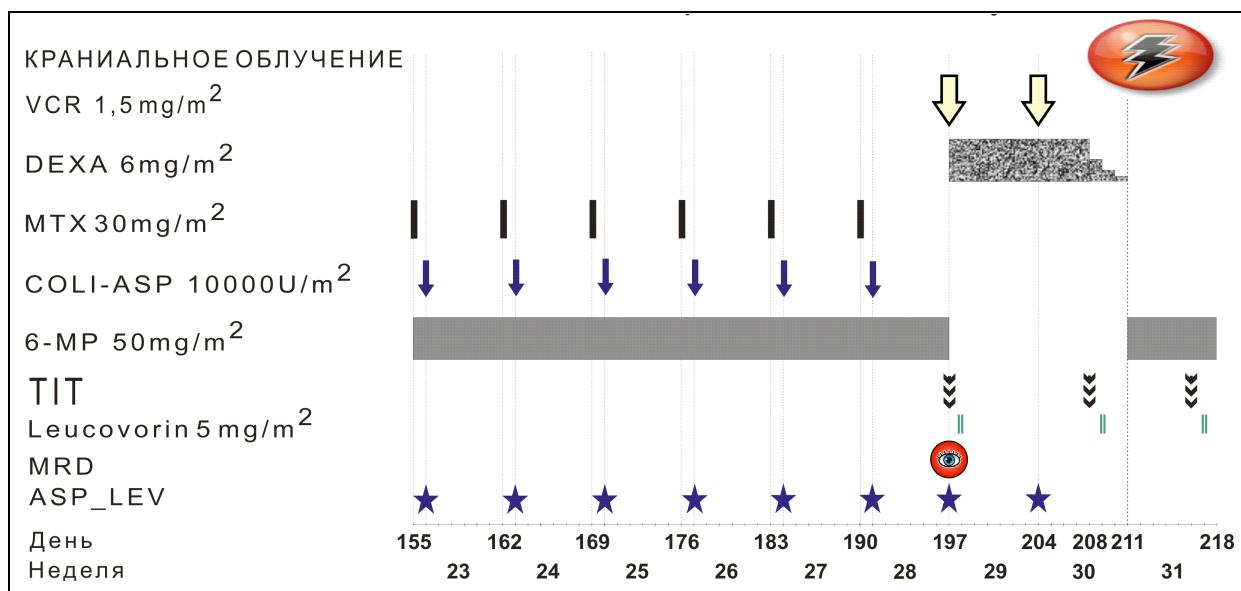


Рис.24. Схема терапии консолидации III для пациентов промежуточной группы риска, рандомизированных на ветвь с краинальным облучением.

Схема терапии консолидации (фаза S-3) не отличается от схемы фазы S-2 в отношении введения 6-MP, MTX, L-аспарагиназы и проведения реиндукций (DEXA, VCR, интракраниальное введение). Введение DNR на фазе S-3 консолидации отсутствуют.

После окончания консолидации у этих пациентов проводится краинальное облучение.

MTX (Метотрексат): В дозе 30 мг/м² вводится внутримышечно 1 раз в неделю – 155, 162, 169, 176, 183, 190-й день (недели 23-28).

Доза MTX является стартовой (100%) → необходима регулярная коррекция дозы в зависимости от количества лейкоцитов в анализе крови (см. описание терапии консолидации для пациентов группы стандартного риска).

6-MP (6-меркаптопурин): В дозе 50 мг/м² в день с 155 по 196 день (недели 23-28). Препарат принимается в 18⁰⁰, натощак, молоком не запивать.

Указанная выше доза 6-MP является стартовой (100%) → необходима регулярная коррекция дозы в зависимости от количества лейкоцитов в анализе крови (см. описание терапии консолидации для пациентов группы стандартного риска).

L-ASP (L-аспарагиназа): ASP-COLI MEDAC в дозе 10 000 ЕД/м² вводится еженедельно в/м на 156, 163, 170, 177, 184, 191-й день (23-28 недели). При наличии тест систем, предоставленных фирмой MEDAC перед каждым введением аспарагиназы производится определение активности данного препарата в сыворотке крови больного.

В случае развития аллергических реакций см. разделы «Побочное действие L-аспарагиназы» и «Консолидация для пациентов стандартной группы риска».

Реиндукция дексаметазон/винクリстин проводится через 6 недель консолидации.

Перед началом реиндукции должны быть соблюдены следующие требования:

- удовлетворительное общее состояние;
- отсутствие тяжелой инфекции;
- отсутствие признаков тяжёлой периферической и вегетативной нейропатии (нормальные стул и диурез);
- лейкоциты более 2500/мм³;

- гранулоциты более 750/мм³;
- тромбоциты более 70 000/мм³.

В случае тяжелой нейропатии (боли в конечностях, запоры, атония мочевого пузыря) необходимо сокращение дозы VCR до 70-50% от долженствующей, или даже его отмена. ***В таких случаях обязателен контакт с руководителем протокола.***

DEXA (Дексаметазон): В дозе 6 мг/м² per os принимается ежедневно на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней, с 197 по 210 дни. Суточная доза препарата распределяется на 2-3 приема с интервалом 8-12 часов.

VCR (Винкристин): В дозе 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) вводится внутривенно 1 раз в неделю на 197 и 204 день.

Применение имтраконазола (Орунгала) вследствие риска резкого усиления токсичности винкристина в период реиндукции противопоказано.

MTX/ARA-C/PRED i.th.: интракальмальное введение 3-х препаратов проводится в первый день реиндукции – 29 неделя (197 день), а также на 208 и 216 дни лечения во время проведения краинального облучения. ***После каждой люмбальной пункции двукратно через 24 и 30 часов вводится лейковорин в дозе 5мг/м² per os (если есть таблетки) или внутривенно струйно.*** Дозирование препаратов проводится соответственно возрасту:

| Возраст | MTX (мг) | ARA-C (мг) | PRED (мг) |
|--------------------|----------|------------|-----------|
| Менее 1 года | 6 | 20 | 6 |
| От 1 года до 2 лет | 8 | 30 | 8 |
| От 2 лет до 3 лет | 10 | 40 | 10 |
| Старше 3 лет | 12 | 50 | 12 |

3.12. Терапия группы высокого риска

3.12.1. Общие положения

Пациенты подлежат терапии по высокому риску в трех случаях:

- У пациента обнаружены транслокации $t(4;11)$ или $t(9;22)$.
- Инициальное количество лейкоцитов составило 100 000/мкл и более при доказанной В-линейной иммунологии.
- Пациент изначально был отнесен в группу стандартного или промежуточного риска, однако на 36й день терапии ремиссия не зарегистрирована.

Для пациентов, изначально отнесенных в группу стандартного или промежуточного риска, у которых на 36й день терапии ремиссия не зарегистрирована, индукционная терапия проводится в соответствии с инициально определенной группой риска. Если больной изначально был отнесен в группу стандартного или промежуточного риска, а в группу высокого риска попадет в связи с отсутствием ремиссии на 36-й день терапии, то, вероятнее всего, на 15-й день в костном мозге сохранится более 10% бластов, и введение рубомицина на 22-й день произойдет в соответствии с критериями соответствующей группы риска. Если у больного на 15-й день меньше 10% бластов в костном мозге и рубомицин на 22-й день введен не был, а на 36-й день ремиссии нет, то вводить дополнительно рубомицин не следует. Терапия блоками начинается на 36-й день протокола. Пациенты, не достигшие ремиссии, не подлежат дальнейшей рандомизации, и о факте отсутствия ремиссии следует немедленно сообщить координаторам Протокола.

Если пациент изначально относится к высокой группе риска, он получает индукционную терапию согласно протоколу для ImRG (ветвь без ПЭГ-аспарагиназы).

Всем больным группы высокого риска, не достигшим ремиссии на 36 день лечения или имеющих $t(9;22)$ показана аллогенная трансплантация костного мозга.

Для больных, стратифицированных в группу высокого риска в связи с В-линейным иммунофенотипом и инициальным гиперлейкоцитозом более 100 000 лейкоцитов в мкл, но достигших ремиссии на 36 день лечения, возможно проведение высокодозной химиотерапии блоками с последующим

проводением Протокола II и поддерживающей терапии. ТКМ для этих больных может обсуждаться лишь при наличии полностью совместимого родственного донора.

Самая ранняя точка проведения ТКМ - после 3-х блоков высокодозной полихимиотерапии. В случае невозможности проведения ТКМ возможно продолжение терапии блоками до 6, проведение II Протокола и далее – поддерживающей терапии.

Пациенты высокой группы риска получают терапию согласно ветви для высокого риска протокола ALL-BFM 2000.

Пациенты HRG, имеющие t(9;22) или BCR-ABL (Ph+ALL) получают терапию согласно протоколу EsPhALL с дополнительным введением иматиниба.

3.12.2. Принципы проведения терапии "блоками"

Для успешной терапии HR-блоками необходимо добиться стабильного состояния ребенка перед их началом: пациент должен быть активен, самостоятельно есть, иметь хорошее состояние слизистых оболочек и регулярный стул, должны полностью отсутствовать очаги инфекции.

Терапия должна проводиться в как можно более сжатые сроки, что особенно важно для первых трёх терапевтических элементов.

Временные промежутки между элементами определяются выходом из аплазии, общим состоянием пациентов и объективно регистрируемой органной токсичностью.

Костно-мозговые пункции должны проводиться перед началом каждого блока до момента регистрации ремиссии, дата достижения ремиссии должна быть сообщена в Мультицентровую группу.

Гематологические показатели перед началом каждого элемента (за исключением 1-го):

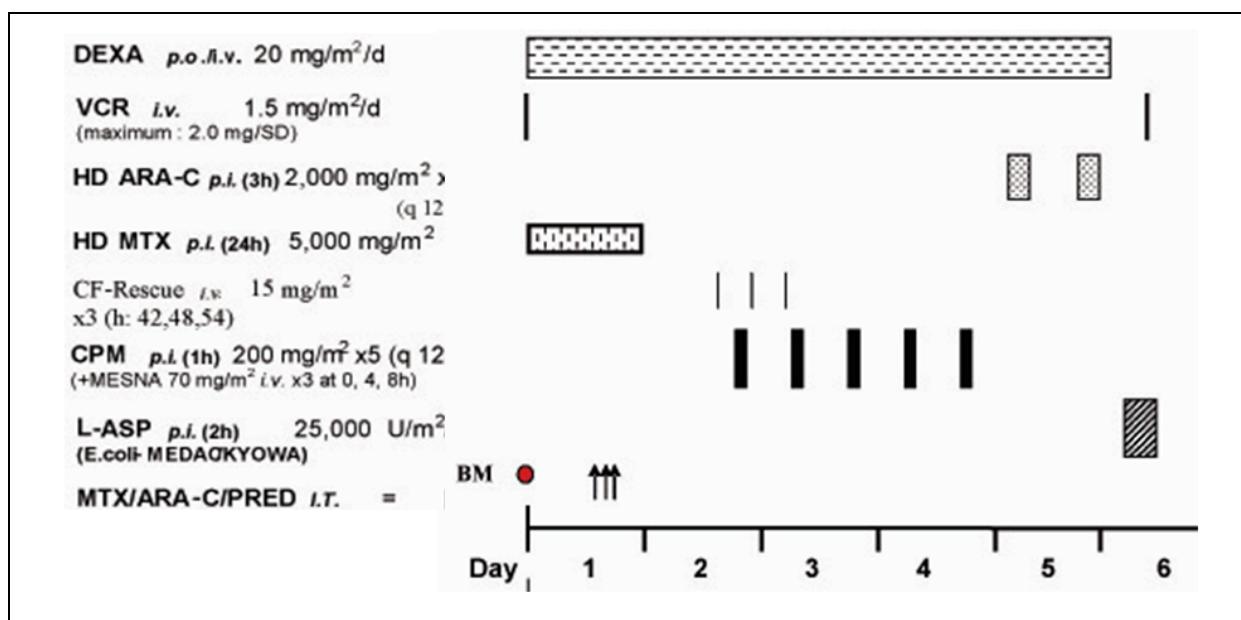
- Гранулоциты $> 200/\text{мм}^3$ (решающим является количество гранулоцитов, а не общее количество лейкоцитов);
- Тромбоциты $> 5.0000/\text{мм}^3$
- Уровень общего билирубина менее 40 мкмоль/л (L-аспарагиназу и 6-МП при уровне общего билирубина 40 мкмоль/л и выше не вводить!);
- Уровень трансаминаз должен быть меньше 5 возрастных норм

Начатый терапевтический элемент не должен по возможности прерываться. Редукция доз не предусматривается. В случае необходимости возможен сдвиг введения по времени или полный отказ от конкретного медикамента. Наряду с гематологическими параметрами важным является учёт общего состояния пациентов – поражение слизистых, органная токсичность (ЭХО-КГ!!!).

Обязателен пересчёт площади тела больного перед каждым блоком.

3.12.3. Терапевтические элементы для пациентов HRG

3.12.3.1. Блок HR-1



В случае развития винкристиновой нейропатии в периоде индукции первый блок может проводится без введения второго винкристина.

- DEXA: Дексаметазон - 20 мг/м² /сут, per/os или в/в, дни 1-5;
- VCR: Винкристин 1,5 мг/м² (максимально 2 мг) в/в струйно в дни 1 и 6;
- HD-ARA-C: Цитозар 2 г/м² в/в 3-х часовой инфузией с интервалом в 12 часов, 2 введения на день 5.

Сопроводительная терапия HD-ARA-C

- Инфузионная терапия - см. приложение;
 - противорвотные препараты перед каждым введением;
 - витамин В₆ 150 мг/м², в/в, перед каждым введением ARA-C;
 - глазные капли на основе дексаметазона или софрадекс х 4 р/сут.
- HD-MTX: Метотрексат 5 г/м² в/в за 24 часа в день 1

1/5 дозы вводится болюсно в/в струйно медленно за 3-5 мин. Сразу после болюсного введения метотрексата проводится лумбальная пункция.

4/5 дозы вводится за 24 часа

Сопроводительная терапия HD-MTX

-инфузионная терапия – см. приложение;

-лейковорин: стандартные введения лейковорина осуществляются на

| | |
|--------|--|
| 42 час | Лейковорин 30 мг/м ² в/в MTX-spiegel |
| 48 час | Лейковорин 15 мг/м ² в/в MTX-spiegel |
| 54 час | Лейковорин 15 мг/м ² в/в |
| 60 час | Лейковорин 15 мг/м ² в/в |
| 66 час | Лейковорин 15 мг/м ² в/в |

Концентрация метотрексата измеряется на 42 и 48 час от начала инфузии:

На 42 часа он должна быть менее 1,0 мкмоль/л

Если концентрация метотрексата в сыворотке выше установленных значений - см. приложение.

СРМ – циклофосфан 200мг/м² в/в капельно за 1 час + Месна 70 мг/м² перед каждым введением циклофосфана и через 4 и 8 часов от введения.

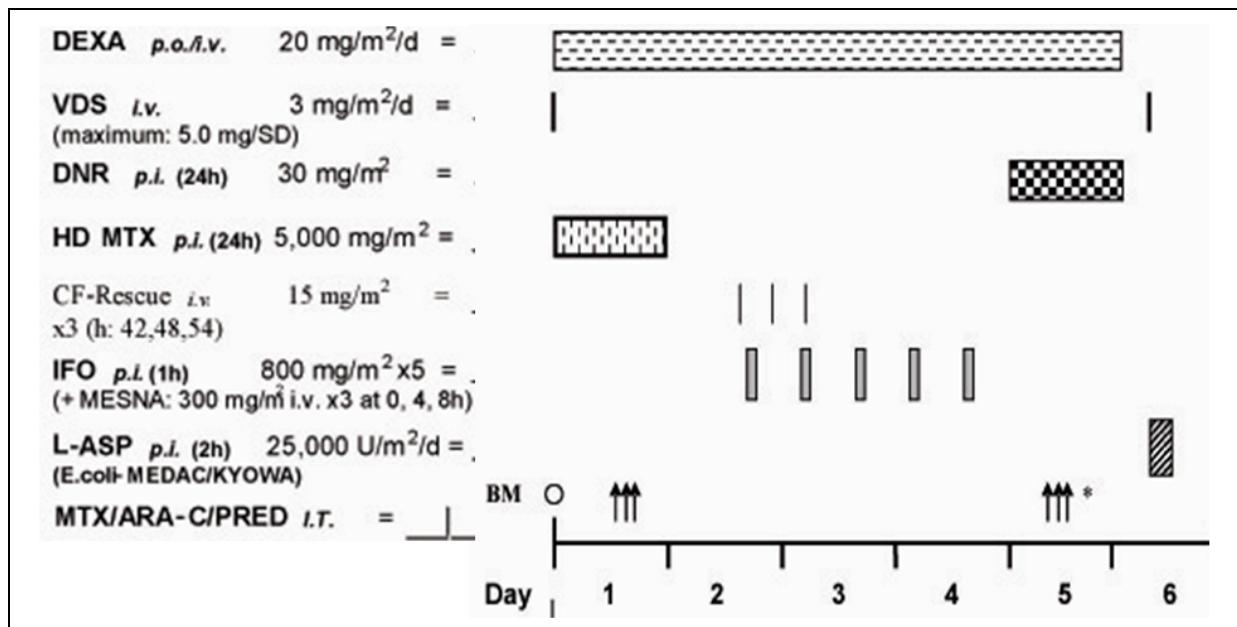
→ L-ASP: **ASP-COLI MEDAC** 25.000 Ед/м² в/в капельно за 1 час в дни 6 и 11.

→ MTX/ARA-C/PRED i/th : лумбальная пункция проводится непосредственно после болясного введения метотрексата.

Дозы препаратов:

| Возраст | Mtx | Ara-C | Pred |
|--------------|-------|-------|-------|
| < 1 года | 6 мг | 20 мг | 6 мг |
| 1 - 2 года | 8 мг | 30 мг | 8 мг |
| 2- 3 года | 10 мг | 40 мг | 10 мг |
| старше 3 лет | 12 мг | 50 мг | 12 мг |

3.12.3.3. Блок HR-2

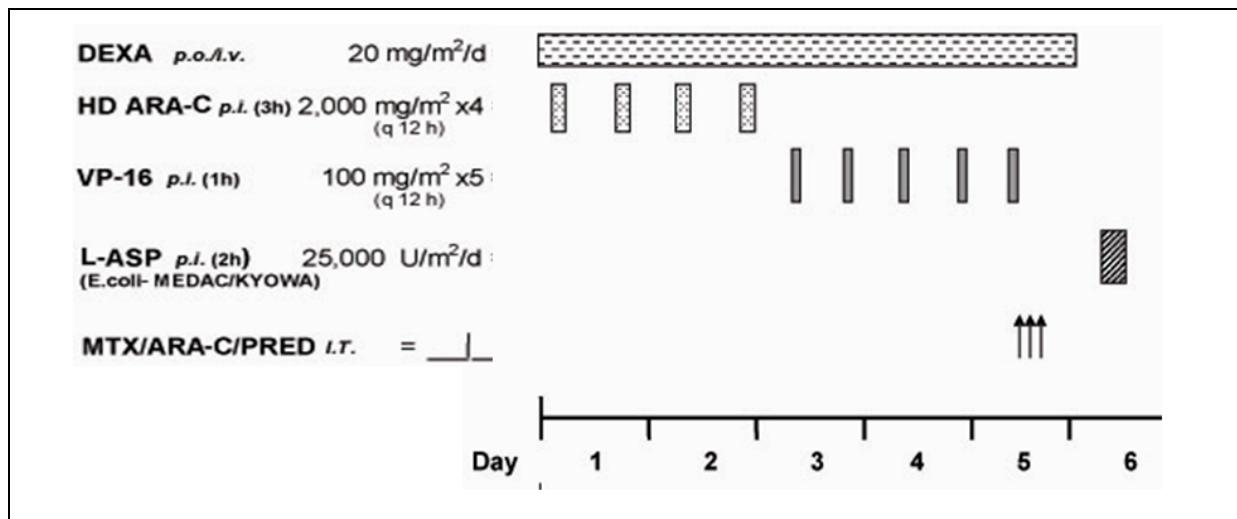


- DEXA: как в блоке HR-1
- VDS: 3 мг/м²/сут, но не более 2 мг, в/в день 1;
- DNR: Даунорубицин 30 мг/м², в/в капельно за 24 часа, день 5
- HDMTX: Метотрексат 5000/м² в/в за 24 часа в день 1 (как в блоке HR-1)
- IFO: Ифосфамид 800 мг/м²/сут. за 1 час, пятикратно дни 1-5 + Месна 300 мг/м² перед каждым введением ифосфамида и на 4 и 8 часов.
- L-asp: **ASP-COLI MEDAC 25.000 Ед/м² в/в капельно за 1 час в дни 6 и 11.**
- MTX/ARA-C/PRED i/t.: как в блоке HR-1, при инициальном поражении ЦНС на 5 день проводится вторая люмбальная пункция

Сопроводительная терапия:

инфузионная терапия в объеме 3 л/м²;
Месна (урометоксан) 150мг/м² перед каждым введением ифосфамида и на 4 и 8 часов после каждого введения ифосфамида.

3.12.3.3. Блок HR-3



→ DEXA, L-ASP, HD-ARA-C: как в блоке HR-1

→ VP-16 (этопозид) 100 mg/m² в/в за 1 час каждые 12 часов в дни 3, 4, 5 №5

Примеч.: для введения разводится 1:50 0,9% раствором NaCl. Если ребенок маленький и этот объем для него велик, то препарат вводится за 2 часа.

MTX/ARA-C/PRED i.th.: лумбальная пункция производится на 5 день
Дозы - см. блок HR-1

3.12.3.4. Трансплантация костного мозга

HLA-типирование

HLA-типирование должно проводится всем пациентам (независимо от группы риска) по достижении ремиссии. В случае отсутствия ремиссии HLA-типирование также должно производиться. Методика в каждом конкретном случае оговаривается с руководителем лаборатории в данной клинике.

Поиск донора

В случае отсутствия родственного HLA-совместимого донора для пациентов группы высокого риска должен проводиться поиск неродственного HLA-совместимого донора через международные регистры.

Отбор пациентов

В случае отсутствия родственного HLA-совместимого донора и наличия ремиссии может быть обсужден вопрос о проведении аутологичной трансплантации с последующей терапией IL-2.

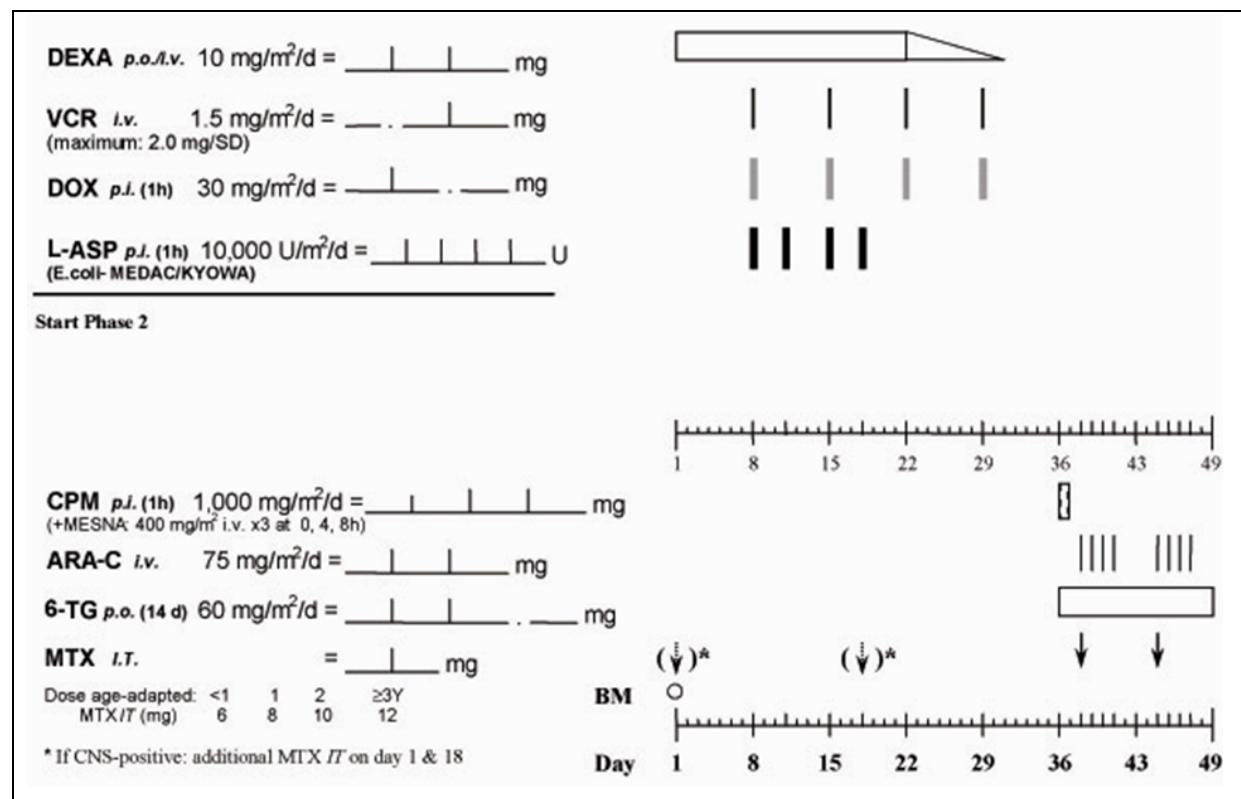
Только в крайнем случае при отсутствии материально-технических возможностей проведения трансплантации костного мозга возможно

проведение еще 3-х блоков высокодозной терапии, затем II протокол, краниальное облучение и поддерживающая терапия.

Режим кондиционирования

Режим кондиционирования в каждом конкретном случае должен обсуждаться с руководителем местного трансплантационного центра с учетом варианта трансплантации, наличия ремиссии, состояния больного и т.д.

3.12.3.1. II протокол



Необходимые условия для начала II протокола

- сохранение ремиссии
- хорошее общее состояние
- отсутствие тяжелых инфекций
- лейкоциты $\geq 2500/\text{мм}^3$
- гранулоциты $\geq 1000/\text{мм}^3$
- тромбоциты $\geq 100\,000/\text{мм}^3$
- уровень общего билирубина менее 40 мкм/л (L-аспарагиназу и 6-МП при уровне общего билирубина 40 мкм/л и выше не вводить!)

Фаза I

→ DEXA: дексаметазон 10 мг/м²/сут., р/o, дни с 1 по 21, затем постепенное снижение дозы в три приема (уменьшая на треть) с 22 дня

- VCR: винкристин 1,5 мг/м², в/в стр. (максимально 2 мг) в дни 8, 15, 22, 29
- DOX : доксорубицин 30 мг/м², в/в за 1 час, дни 8, 15, 22, 29
- COLI-аспарагиназа 10000 У/м², в/в кап за 1 час, дни 8, 12, 15 и 19

Фаза II

Необходимые условия для начала II фазы

-хорошее общее состояние

-отсутствие тяжелых инфекций

-лейкоциты ≥ 2000/мм³

-гранулоциты ≥ 500/мм³

-тромбоциты ≥ 50 000/мм³

Цитозаровые блоки начинаются при гранулоцитах > 500/мм³ и тромбоцитах > 30 000/мм³. Цитозаровый блок желательно не прерывать. Если он по каким- либо причинам прерывается или не проводится, 6-МП тоже отменяется.

- СРМ : циклофосфан 1000 мг/м², в/в за 1 час, на день 36

Сопроводительная терапия:

-инфузионная терапия в объеме 3 л/м²/ 24 часа;

-фуросемид 0,5 мг/кг в/в стр.: в часы 0, 6, 12 от начала инфузии циклофосфана

-Месна (урометоксан) 400 мг/м² в часы 0, 4, 8 от начала инфузии ифосфомида

- 6- TG: 6-тиогуанин 60 мг/м²/сут. р/о, с 36 по 49 день, всего 14 дней

- ARA-C : цитозар 75 мг/м²/сут, в/в стр., 2 4-х дневных блока, дни 38, 39 ,40, 41 и 45, 46, 47, 48.

- МТХ, преднизолон, цитозар i. th. лумбальная пункция в дни 38 и 45.

Дозы препарата:

| Возраст | Mtx | ARA-C | PRED |
|---------------|-------|-------|-------|
| < 1 года | 6 мг | 20 | 6 мг |
| ≥ 1 и < 2 лет | 8 мг | 30 | 8 мг |
| ≥ 2 и < 3 лет | 10 мг | 40 | 10 мг |
| ≥ 3 лет | 12 мг | 50 | 12 мг |

По окончании II протокола пациенты HRG получают поддерживающую терапию, аналогичную таковой у пациентов SRG и ImRG.

3.13. Краниальное облучение. (Промежуточная и высокая группы риска)

Лучевая терапия проводится у части пациентов промежуточной группы риска (в зависимости от рукава рандомизации) на 31-32 неделе Протокола, у пациентов высокой группы риска – после окончания Протокола II. **Доза облучения зависит от возраста пациентов, одинакова для пациентов ImRG и HRG.**

| Возраст | Доза |
|--------------------|-------|
| До 1 года | 0 Гр |
| От 1 года до 3 лет | 12 Гр |
| Старше 3 лет | 18 Гр |

В период облучения проводится 2 интракраниальных введений препаратов 1 раз в неделю, желательно перед перерывом в лучевой терапии (перед выходными днями), медикаменты и дозирование такие же, как и на индукционной фазе для группы промежуточного риска (см. описание интракраниальной терапии для больных промежуточной группы риска, рандомизированных на краниальное облучение)

Лучевая нагрузка и дозирование препаратов для интракраниального введения при инициальном поражении ЦНС ничем не отличаются от описанных выше.

6-MP (6-меркаптопурин): В дозе 50 мг/м² в день reg os принимается ежедневно на протяжении всего периода краниального облучения. Прием препарата в 18⁰⁰, натощак, молоком не запивать. Указанная выше доза 6-MP является стартовой → необходима регулярная корректировка дозы в зависимости от количества лейкоцитов в анализе крови.

После лучевой терапии метотрексат интракраниально больше не вводится (риск лейкоэнцефалопатии!).

Проведение облучения ЦНС

Важное 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.

3.14. Поддерживающая терапия протокола

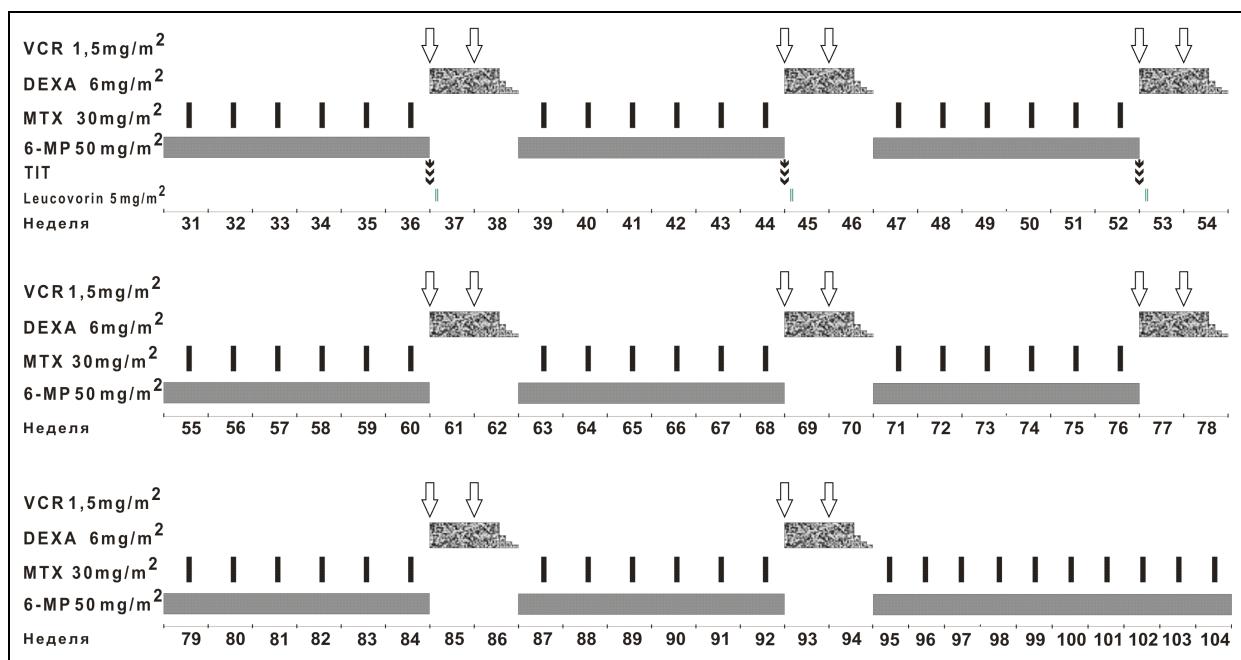


Рис. Общая схема поддерживающей терапии протокола.

Поддерживающая терапия начинается на 31 неделе протокола для пациентов стандартной и промежуточной групп риска, и после окончания II Протокола – для больных высокой группы риска, не получивших ТКМ. Поддерживающая терапия продолжается до достижения общей длительности лечения 2 года. Она состоит из 6-ти недельную терапию 6-меркаптурином и метотрексатом, с последующей 2-х недельной реиндукцией DEXA+VCR+1 i.th. введение 3-мя препаратами (интракальмальная терапия проводится только на 1-м году терапии по протоколу). Общая схема поддерживающей терапии представлена на рис..

Начало поддерживающей терапии возможно только при соблюдении следующих условий:

- полная ремиссия;
- удовлетворительное общее состояние;
- отсутствие тяжелой инфекции;
- лейкоциты более 2.500/мм³;
- гранулоциты более 750/мм³;
- тромбоциты более 70.000/мм³.

6-MP: 6-меркаптурин 50 мг/м² в день reg os ежедневно. Прием препарата в 18⁰⁰, натощак, молоком не запивать. Указанная выше доза 6-MP

является стартовой → необходима регулярная корректировка дозы в зависимости от количества лейкоцитов в анализе крови.

МТХ: Метотрексат 30 мг/м² внутримышечно 1 раз в неделю. У некоторых детей на фоне применения МТХ развивается глубокий дефицит фолатов в организме с характерными изменениями кожи и слизистых, с длительными периодами лейкопении, резко затрудняющий в принципе проведение полихимиотерапии, с нарастанием анемии, требующей заместительной терапии. Эта ситуация подтверждается обнаружением мегалобластоидности кроветворения путем определения индекса MCV >100fl (Mean Corpuscular Volume – средний клеточный объем) с помощью автоматического анализатора крови, либо пункцией костного мозга. В этих случаях целесообразно применение курсов фолиевой кислоты или лейковорина в дозе 10мг/м² начиная от 24-го часа после введения Мтх, с приемом через каждые 6 часов, всего 4-6 раз, и/или уменьшение дозы метотрексата до 15-20 мг/м². Не следует, однако забывать о необходимости дифференциальной диагностики с цитомегаловирусной и грибковой инфекцией.

Обязательным условием проведения поддерживающей терапии является своевременная коррекция дозировки 6-меркаптопурина и метотрексата в зависимости от количества лейкоцитов:

| кол-во лейкоцитов/мкл | доза 6-меркаптопурина и метотрексата |
|-------------------------|---|
| менее 1000 | 0% |
| от 1000 до 2000 | 50% |
| от 2000 до 3000 | 100% |
| более 3000 | 150% |
| лимфоциты менее 300/мкл | 50% |

DEXA/VCR: Реиндукции дексаметазон/винクリстин проводятся через каждые 6 недель поддерживающей терапии 6-MP и метотрексатом. Перед началом реиндукции должны быть соблюдены следующие требования:

- удовлетворительное общее состояние больного;

- отсутствие тяжелой инфекции;
- отсутствие признаков тяжёлой периферической и вегетативной нейропатии (нормальные стул и двигательная активность);
- лейкоциты более $2500/\text{мм}^3$;
- гранулоциты более $750/\text{мм}^3$;
- тромбоциты более $70\,000/\text{мм}^3$.

В случае тяжелой нейропатии (боли в конечностях, запоры, атония мочевого пузыря) необходимо сокращение дозы VCR до 70-50% от должной или даже его отмена. Обязателен контакт с руководителем протокола.

DEXA: Дексаметазон 6 $\text{мг}/\text{м}^2$ reg os ежедневно на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней. Суточная доза препарата распределяется на 2-3 приема с интервалом 8-12 часов.

VCR: Винкристин 1,5 $\text{мг}/\text{м}^2$ (максимальная доза 2 мг) внутривенно 1 раз в неделю (в 1-й и 8-й дни реиндукции). Применение интроконазола (Орунгала) или вориконазола (вифенд) вследствие риска резкого усиления токсичности винкристина в период реиндукции противопоказано.

MTX/ARA-C/PREDi.th. проводятся на 37, 45, 53 и 61 неделе (вместе с первым введением винкристина на каждой реиндукции). Далее интракальмальная терапия не проводится. Интракальмальная терапия у больных SRG и ImRG различается (применяются более высокие дозы цитозара в ImRG).

| Возраст | MTX (мг) | ARA-C (мг) | PRED (мг) |
|--------------------|----------|------------|-----------|
| менее 1 года | 6 | 16 | 6 |
| от 1 года до 2 лет | 8 | 20 | 8 |
| от 2 лет до 3 лет | 10 | 26 | 10 |
| старше 3 лет | 12 | 30 | 12 |

MTX/ARA-C/PRED i.th.: для больных промежуточной группы риска. Интракальмальная терапия в промежуточной группе риска после лучевой терапии

проводится двумя препаратами ARA-C/DEXA без метотрексата(!), дозировка такая же, как и на индукционной фазе. Введения на 37, 45, 54 и 62 неделе.

| Возраст | MTX (мг) | ARA-C (мг) | PRED (мг) |
|--------------------|----------|------------|-----------|
| менее 1 года | 6 | 20 | 6 |
| от 1 года до 2 лет | 0 | 30 | 8 |
| от 2 лет до 3 лет | 0 | 40 | 10 |
| старше 3 лет | 0 | 50 | 12 |

В том случае, если по каким-либо причинам лучевая терапия в промежуточной группе риска не проводится, то интракальмная терапия на поддерживающей фазе проводится тремя препаратами, как в периоде индукции и консолидации.

Оба элемента протокола - 6-меркаптопурин+метотрексат и реиндукции дексаметазон/винクリстин – проводятся, чередуясь, по 94 неделю включительно. С 95 по 105 неделю принимаются только 6-MP и метотрексат в тех же дозах, реиндукции дексаметазона с винкристином более не проводятся.

4. СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

4.1. Синдром острого лизиса опухоли (СОЛ)

1. При разрушении опухолевых клеток образуется пять основных субстанций, которые выводятся исключительно почками
 - ⇒ продукты распада пурина → ксантин, гипоксантин и мочевая кислота;
 - ⇒ калий;
 - ⇒ фосфат.
2. Аллопуринол тормозит распад ксантина и гипоксантина до мочевой кислоты путем ингибирования ксантиноксидазы, снижая образование уратов в сыворотке крови.
3. 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.
4. Растворимость ксантина и мочевой кислоты в щелочной среде намного выше, чем в кислой. Но щелочная среда, напротив, благоприятствует выпадению в осадок фосфата кальция. Кроме того, при $\text{pH} > 7,5$ может кристаллизоваться гипоксантин. Следовательно, перезашелачивание мочи тоже может благоприятствовать выпадению продуктов клеточного распада.
5. 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.
6. Главным мероприятием является инициирование и поддержание высокого диуреза - 100-250 мл/м²/час. Если этого удается добиться, то метаболические нарушения бывают редко.

7. Если адекватного диуреза, несмотря на достаточный объём инфузии, применение различных мочегонных средств (лазикс, маннитол, альбумин, допамин 3 мкг/кг/мин) добиться не удается, то должны быть своевременно сделаны все необходимые приготовления к гемодиализу. Причиной олиго/анурии в этом случае является распространённое опухоловое поражение почек и/или обструкция опухолью (лимфомой) нисходящих мочевых путей, либо развитие тяжёлой уратной или кальциево-фосфатной нефропатии, либо комбинация этих патологических состояний.
8. Гиперкалиемия является наиболее опасным осложнением синдрома острого лизиса опухоли. Если после проведения профилактических/терапевтических мероприятий уровень калия повышается или при предшествующей гиперкалиемии не происходит его быстрого снижения, то угрожающее состояние может развиться в течение нескольких ближайших часов.

Профилактика синдрома острого лизиса опухоли

1. Аллопуринол - 10 мг/кг в сутки в 2-3 приема (max – 500 мг/сутки) в течение 3-8 дней.
2. Инфузционная терапия:
 - Объем = 3000-5.000 мл/м²/сутки.
 - 5% раствор глюкозы с 0,9% раствором NaCl = 1 : 1.
 - Удельная плотность мочи < 1010.
 - Контроль баланса жидкостей. Баланс: количество выделенной мочи = количество введенной жидкости – потери жидкости с дыханием.
 - Контрольное взвешивание 1-2 раза в сутки.
 - При недостаточном мочевыведении - лазикс 1-10 мг/кг в сутки внутривенно или инфузией, при сопутствующей гипопротеинемии, даже умеренной, - альбумин, при необходимости - допамин 3-5 мкг/кг/мин .
 - Инициальная инфузия - без калия. Однако в дальнейшем коррекция электролитов в соответствии с данными биохимических анализов. Развитие гиперкалиемии при наличии адекватного диуреза невозможно.

→ Защелачивание 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/ $\text{m}^2/\text{сутки}$ параллельной инфузией).

→ Регулирование необходимого объема NaHCO_3 соответственно рН мочи.

→ Значение рН мочи 6,5-7,0 является идеальным! При этом сохраняется достаточная растворимость для мочевой кислоты и ксантина и отсутствует опасность образования фосфорокальциевых конкрементов.

3. Лабораторный контроль каждые 12-24 часа: биохимический анализ крови - Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , фосфаты, мочевая кислота, креатинин, мочевина, белок, альбумин.

4.2. Другие осложнения

4.2.1. Гиперурикемия

→ увеличить объем инфузии до 5.000 мл/ $\text{m}^2/\text{сутки}$.

→ стабилизировать рН мочи на уровне = 7,5 при нормальном содержании фосфатов в крови и на уровне = 7,0 при повышенной концентрации фосфатов в крови. Однако, постоянно держать рН мочи на уровне 7,5 нельзя в связи с опасностью кристаллизации гипоксантинта.

4.2.2. Гиперкалиемия

при $\text{K}>6$ ммоль/л:

- a) подготовить пациента к гемодиализу и перевести в соответствующий центр с возможностью проведения гемодиализа;
- b) как неотложное мероприятие: глюкоза 1 г/кг + инсулин 0,3 Ед/кг, инфузией свыше 30 минут (это приводит только к перераспределению K^+ внутрь клетки, а через 2-4 часа распределение K^+ возвращается к исходному). Следовательно, это только выигрыш во времени для подготовки к гемодиализу;
- c) при ЭКГ-изменениях: глюконат кальция 10% 0,5-1-2 мл/кг внутривенно медленно (опасность брадикардии) + NaHCO_3 2 ммоль/кг внутривенно медленно струйно.

при $\text{K}>7$ ммоль/л: срочно гемодиализ! и если есть техническая возможность - трансвенозный сердечный регулятор ритма.

4.2.3. Гиперфосфатемия

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

- увеличить объем инфузии до $5.000 \text{ ml}/\text{м}^2/\text{сутки}$.
- рН мочи не должен быть более 7,0!
- назначить aluminium hydroxid - $0,1 \text{ g}/\text{kg}$ p.o. (для связывания фосфатов пищи).
- при гипокальциемии - введение кальция показано только при развитии симптомов гипокальциемии (из-за выпадения в осадок фосфата кальция). Глюконат кальция 10% $0,5-1-2 \text{ ml}/\text{kg}$ внутривенно, медленно (монитор! опасность брадикардии!).
- если фосфат $> 10 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ ($5 \text{ } \mu\text{моль}/\text{l}$) или фосфат кальция $> 6,0 \text{ ммоль}/\text{l}$
– срочно гемодиализ!

4.2.4. Гипокальциемия

Коррекция проводится только при появлении клинических симптомов гипокальциемии :

- глюконат кальция 10% $0,5 - 1 \text{ ml}/\text{kg}$ внутривенно, медленно (монитор!
опасность брадикардии);
- контроль концентрации Mg^{++} ! При гипомагнезии: коррекция магния $0,2-0,8 \text{ мэкв}/\text{kg}$ в сутки длительной внутривенной инфузией (25% раствор сернокислой магнезии $0,1-0,4 \text{ ml}/\text{kg}$ в сутки).

4.2.5. Олиго/анурия:

отделение мочи менее $50 \text{ ml}/\text{м}^2$ в час, несмотря на введение фуросемида $10 \text{ mg}/\text{kg}$ в сутки и инфузионную терапию в объеме $130-200 \text{ ml}/\text{м}^2$ в час.

“Обычное” определение $< 5 \text{ ml}/\text{м}^2$ в час к данной ситуации не применимо. Быстрое возрастание особенно K^+ при ожидании “выполнения” такого определения может привести к летальному исходу. Но диурез должен оцениваться только вместе с объемом реально вводимой жидкости.

- УЗИ: Обструкция мочевыводящих путей? Инфильтрация почек?
- лаборатория: K^+ , Ca^{++} , мочевая кислота, фосфат.
- моча: кристаллы уратов? Кристаллы фосфата кальция?
- терапия: гемодиализ! самое позднее при подъёме $K^+ > 6 \text{ mmol/L}$.

4.2.6. Показания к гемодиализу

- $K^+ > 7 \text{ mmol/L}$ или подъём $> 6 \text{ mmol/L}$, несмотря на достаточную инфузционную терапию и диуретики;
- фосфат $> 10 \text{ мг/100 мл}$ (5 ммоль/л) или продукт $\text{Ca} \times \text{P} > 6,0 \text{ ммоль/л}$
- отделение мочи менее 50 мл/м² в час, несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузционную терапию в объеме 130-200 мл/м² в час
- двусторонняя высокая или полная обструкция мочевыводящих путей

4.3. Профилактика и лечение инфекционных осложнений

Инфекционные осложнения являются основной причиной гибели больных в период проведения полихимиотерапии (особенно в период индукции).

В момент постановки диагноза до начала химиотерапии желательно сделать (если есть возможность):

- бактериологическое исследование крови, стула, экссудатов, мазков с кожи и слизистых;
- серологические (вирусологические) исследования на Varizella-Zoster, Herpes Simplex, CMV, корь, EBV, гепатиты A,B,C,D, ВИЧ, кандиду, аспергиллы;
- С-реактивный белок и/или прокальцитонин.

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

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

4.3.1 Профилактика инфекционных осложнений

Период индукции является самым опасным, т.к. в это время длительная (более 10 дней) нейтропения и, соответственно, связанные с ней инфекционные осложнения, практически неизбежны из-за тотальной инфильтрации костного мозга пациентаblastными клетками.

При этом у пациентов с большой массой опухоли (гиперлейкоцитоз, органомегалия) возможности прерывания химиотерапии нет, времени на перебор комбинаций антибиотиков также нет.

- Котримоксазол (бисептол, бактим, септим) 3 раза в неделю (понедельник, вторник, среда) в один прием в дозе 5 мг/кг по триметоприму или 20 мг/кг по сульфаметоксазолу reg os – в течение всего периода лечения обязательно.
- Уход за ротовой полостью: 6-10 раз в день полоскание полости рта дезинфицирующими (например, водным раствором хлоргексидина 0,05%, или раствором Braunol, или Betaisodon, или Гексорал, или Йодинол (Повидон-йод) в разведении 1:20-1:40, или Стопангин).
- Тщательный, но щадящий уход за зубами и деснами; ограничение использования даже мягких зубных щёток; рекомендуется отдавать предпочтение ротовому душу; при тромбоцитопении или ранимых слизистых использование зубных щёток должно быть исключено, вместо этого необходима дополнительная обработка рта вяжущими средствами (Kamillosan).
- Профилактика запоров и пареза кишечника: возникновение запоров и пареза кишечника благоприятствует росту бактерий и грибов в толстом кишечнике и инвазии их в слизистые, особенно при повреждении последних цитостатиками. Следовательно необходимо уделять самое пристальное внимание ежедневной дефекации и обеспечить у больного пластичный кал. При запорах: лактулёза reg 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.

При появлении признаков стоматита: к базовой терапии необходимо добавить Дифлюкан (Флюконазол) 4-5 мг/кг 1 раз в день reg os в течение 3-5 дней.

При появлении дефектов слизистой полости рта:

1. Исключить использование зубных щёток.
2. При развитии распространённого грибкового стоматита показана системная терапия Амфотерицином В 1 мг/кг в течение 5-7 дней;
3. При открытых повреждениях не использовать гексидин (Hexidin), (Гексорал), т.к. он тормозит деятельность фибробластов.
4. Полоскание с обезболивающими растворами, например Маалокс-суспензия/Ксилокайн 2% / р-р пантенола 2% 1:1:1.
5. При подозрении на герпетическое поражение (сильные боли+гиперемия) - ацикловир 750 мг/м² в день в три приёма в/в капельно в течение часа 5-7 дней.
6. При распространённых воспалении/некрозах периапикальных дёсен - противоанаэробные антибиотики (метронидазол, клиндамицин в комбинации с пиприлом).

- Необходима ежедневная дезинфекция места пребывания больного с помощью дезрастворов при наличии агранулоцитоза – ежедневная смена постельного и нательного белья.
- Обязательна личная гигиена родителей и посетителей, мытье рук персонала при входе в палату (бокс).
- Желательно наличие в палатах воздухоочистителей.

4.3.2. Диагностика и лечение инфекционных осложнений

Лихорадкой у больного с нейтропенией (нейтрофилов < 500/мкл) считается однократное повышение базальной температуры тела > 38,5⁰С или несколько подъёмов (3 - 4 раза в сутки) до 38⁰С. Принимая во внимание высокий риск фатального исхода у больного с инфекцией, лихорадку у такого пациента с нейтропенией, развившую в ходе миелосупрессивной полихимиотерапии, следует расценивать как наличие инфекции, что требует немедленного начала эмпирической антибактериальной терапии и проведения обследования с целью уточнения характера инфекции.

Диагностические мероприятия при лихорадке включают следующие обследования:

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

Терапия

Предложено много инициальных антибактериальных режимов; к сожалению, при выборе препаратов в условиях отечественных клиник часто приходится исходить из того, что имеется в наличии. Однако необходимо соблюдать общие принципиальные положения:

→ стартовая комбинация, как правило, состоит из сочетания: аминогликозид+азилуреидопенициллин (пиперациллин-пиприл, азлоциллин - секуропен или мезлоциллин), либо тиментин (тикарциллин с клавулоновой кислотой) + аминогликозид, либо цефтриаксон/цефтазидим (фортум)/цефоперазон + аминогликозид. Использование гентамицина в большинстве случаев не показано, так как флора к нему, как правило, уже устойчива. Возможна также монотерапия карбапенемами (тиенам, меронем) или максипимом. Использование комбинации амоксициллин или ампициллин+гентамицин возможно лишь в редких случаях неосложнённой "домашней" инфекции, протекающей без признаков выраженной

интоксикации и нарушения общего состояния больного, и при полной уверенности чувствительности флоры к данной комбинации. Применение "старых" цефалоспоринов, таких как цефамезин и клафоран, в силу их узкого спектра действия и наличия к ним природной резистентности у синегнойной палочки, не показано.

Стартовая комбинация антибиотиков

При выборе стартовой комбинации антибиотиков необходимо:

1. Учитывать результаты повторных бактериологических исследований в данной клинике у других пациентов.
2. Учитывать длительность текущей нейтропении, предшествующий курс химиотерапии.
3. Учитывать инфекционный анамнез больного, предшествующие курсы антибиотиков и их эффективность.
4. Учитывать наряду с появлением лихорадки все остальные клинические данные:
 - а) поражение лёгких и/или длительно стоящий катетер с лихорадкой после промывания и/или не просто лихорадка, а потрясающие ознобы. В этих случаях необходимо включать ванкомицин уже в стартовую комбинацию.
 - б) клиника энтероколита с диареей + выраженная интоксикация и/или тяжёлый мукозит с воспалительными изменениями дёсен → терапия первой линии метрагил+пиприл или тиенам.
 - в) поражение рта и/или характерная сыпь и/или наличие друз грибов в моче и/или характерные очаги в печени и селезёнке при сонографии → амфотерицин В 1 – 1,5 мг/кг/сут
 - г) гипотония и нестабильная гемодинамика → немедленно фортум+амикацин (+ванкомицин) или тиенам+амикацин (+ванкомицин) (+метрагил) и т.д., что в значительной степени зависит от опыта лечащего врача.

5. Должна быть назначена адекватная инфузационная терапия с коррекцией электролитов и альбумина и заместительная терапия.

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

Антибактериальная терапия продолжается до разрешения нейтропении.

Системная грибковая инфекция

При обоснованном подозрении или обнаружении системной грибковой инфекции следует применить внутривенную терапию Амфотерицином В. Стартовая доза - 0,5 мг/кг в 1-ый день, на следующий день - полная терапевтическая доза - 1 мг/кг в день однократно. Амфотерицин В разводится на глюкозе, приготовленной из бидистиллированной и деионизированной воды (пластиковый дистиллятор) без присеяй солей Na.

Терапия Амфотерицином В проводится длительно и через 8-10 дней возможны 1-2х дневные интервалы (при проявлениях почечной токсичности препарата). При применении Амфотерицина В необходимо контролировать функцию почек и делать биохимический анализ крови (электролиты, креатинин). Одним из частых осложнений терапии Амфотерицином В является снижение уровня калия в сыворотке крови, в связи с чем необходима постоянная коррекция калия до нормальных величин. Во время инфузии Амфотерицина В, а также в течение примерно 3-4 часов после инфузии, могут наблюдаться реакции на введение препарата в виде лихорадки, потрясающего озноба, тахикардии. Однако данные реакции не являются противопоказанием к дальнейшему применению препарата, купируются глюкокортикоидными гормонами и анальгетиками, а перед следующими введениями Амфотерицина В делается премедикация этими же препаратами. В особо тяжелых случаях показано введение промедола.

В настоящее время возможности противогрибковой терапии резко увеличились в связи с появлением новых противогрибковых препаратов (вориконазол, гризофульвин). Необходимо с осторожностью относится к

применению препарата итраконазол (и, возможно, вориконазол) в начале терапии, так как в периоде индукции, а в дальнейшем и в реиндукциях больные получают винкристин. Их комбинация вызывает резкое усиление нейротоксичности винкристина с развитием паралитического илеуса, атонии мочевого пузыря и т.д. В связи с этим применение итраконазала (орунгала), а возможно и вориконазола, параллельно с винкристином является противопоказанным.

Вирусные инфекции

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

Другие инфекции

При развитии симптомов пневмоцистного поражения легких (*Pneumocystis carinii*) доза котrimоксазола - 20 мг/кг/день по триметоприму, вводится 2 раза в день внутривенно капельно.

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

При развитии мягкотканых очагов - целлюлита, особенно в перианальной области, тифлита, синуситов в комплекс лечения добавить противоанаэробные препараты (например, метронидазол 7,5-10 мг/кг на одно введение в 3 приема внутривенно капельно), либо Тиенам.

4.4. Профилактика и лечение гастрита и язвенной болезни

Профилактически можно применять антацидные препараты: альмагель, фосфолюгель, маалокс, солюгастрил.

При наличии тяжелого эрозивного гастрита (боли, данные ЭФГДС): применение H₂ блокаторов - Zantic, Zantac, Sostril, циметидин (Tagomed, Famotidin) или ингибиторов протонной помпы (омепразол). Применение H₂ блокаторов и ингибиторов протонной помпы более 5 дней не рекомендуется, так как вследствие длительного подавления секреции соляной кислоты в желудке возможно быстрое распространение грибковых налётов на слизистой кишечника.

5. Побочное действие L-аспарагиназы

Шкала по оценке гиперчувствительности к аспарагиназе предложена Kurzberg et al. в 1997 г. Оценка гиперчувствительности проводится следующим образом:

1 степень - локальные реакции в месте инъекции в виде гиперемии кожи, отека или инфильтрации подкожно-жировой клетчатки диаметром менее 10 см и сохраняющиеся менее 24 часов на фоне терапии антигистаминными/глюкокортикоидными препаратами.

2 степень – уртикарная сыпь (крапивница), сохраняющаяся менее 24 часов на фоне терапии антигистаминными/глюкокортикоидными препаратами.

3 степень – бронхоспазм, отек Квинке.

4 степень – анафилаксия, гипотензия.

Гиперчувствительность 1 и 2 степени (локальная гиперемия кожи, крапивница) не является противопоказанием к продолжению терапии Аспарагиназой. Возможно её применение под прикрытием антигистаминных и стероидных препаратов либо рекомендуется в/в введение аспарагиназы с максимальной продолжительностью инфузии 24 часа с премедикацией антигистаминными или глюкокортикоидными препаратами (например, преднизолон в дозе 1 мг/кг). Однако, необходимо интенсивное наблюдение за пациентом в течение всего периода инфузии и 2 часа после ее окончания, по возможности в условиях отделения реанимации, с приготовленными в шприцах растворами адреналина и гидрокортизона (солюкортеф) на случай развития анафилактических реакций.

Гиперчувствительность 3 и 4 степени (т.е. развитие анафилаксии и/или отёка Квинке и/или бронхоспазма) – является противопоказанием к продолжению терапии аспарагиназой. Однако, возможна попытка замещения на альтернативный препарат – PEG-Asparaginase в дозе 1.000 Ед./м 1 раз в неделю, причем доза остается неизменной (1.000 Ед./м 1 раз в неделю) вне зависимости от ветви рандомизации II. О смене препарата Аспарагиназы необходимо информировать руководителя Протокола.

Развитие лейкопении (нейтропении) без признаков тяжёлой инфекции не является основанием для отмены L-аспарагиназы.

У части больных в период лечения аспарагиназой имеются изменения в коагулограмме и даже снижение альбумина. В большинстве случаев, однако, эти изменения не имеют терапевтических последствий. Проблема также и в том, что основной препарат, используемый для коррекции изменений гемостаза, связанных с применением аспарагиназы, - кибернин (антитромбин III) в России не зарегистрирован и отсутствует, и, кроме того, является достаточно дорогим.

Свежезамороженная плазма не показана для коррекции лабораторных изменений коагулограммы при применении аспарагиназы, поскольку из-за низкого содержания в плазме антитромбина III (вследствие его низкой стабильности) применение её может значительно увеличивать риск тромбозов, особенно в кавернозных синусах. Применение свежезамороженной плазмы может быть оправдано лишь наличием клинически выраженного геморрагического синдрома.

5.1. Упорные тошнота и рвота

Сами по себе тошнота и рвота наблюдаются достаточно часто и не являются основанием для прерывания терапии аспарагиназой, однако требуют проведения следующих сопроводительных мероприятий:

- 8-24 часовая инфузия → глюкоза 5% : NaCl 0,9% - 1:1
- применение противорвотных препаратов типа церукал, zofran, vomex
- при необходимости длительная инфузия альбумина

5.2. Панкреатит

Поражения поджелудочной железы при применении L-аспарагиназы могут быть в виде нескольких клинических вариантов:

Прежде всего это собственно "аспарагиназный" панкреатит, клиническая картина которого всегда включает три важнейших синдрома:

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

Все эти признаки являются международными стандартами диагностики "аспарагиназного" панкреатита. Конечно, развитие такого панкреатита является основанием для полной отмены терапии аспарагиназы. Необходимо помнить, что настоящий аспарагиназный панкреатит является достаточно редким осложнением.

Поэтому важно отличать чисто "аспарагиназный" панкреатит от панкреатита, как очага инфекции вследствие развития септического процесса. В этой ситуации роль аспарагиназы вторична, гораздо большее значение имеет несоблюдение стандартов ухода прежде всего за катетером. Решающим является не столько сам факт применения аспарагиназы, сколько развитие тяжёлой инфекции. Раннее применение адекватной антибактериальной терапии с использованием карбапенемов (тиенама), своевременное удаление инфицированного катетера может оборвать инфекционный процесс в поджелудочной железе. А жёсткое соблюдение санитарных норм и стандартов ухода за онкогематологическими больными приведёт к уменьшению частоты так называемых "аспарагиназных" панкреатитов.

Дифференциальную диагностику необходимо проводить также с амилазосиндромом, проявляющимся в виде повышения амилазы в крови в

сочетании с умеренным абдоминальным дискомфортом (как правило в виде тошноты, рвоты). Однако отсутствие выраженного упорного болевого синдрома и самое главное изменений поджелудочной железы на МРТ/КТ позволяют снять в таких случаях диагноз панкреатита. Это состояние как правило проходит в течение 7-10 дней и может потребовать лишь временного прерывания аспарагиназы. Однако дальнейшая терапия аспарагиназой в этой ситуации возможна.

Серьёзными осложнениями панкреатита являются панкреонекроз, образование геморрагического компонента и псевдокист. Эти ситуации могут потребовать экстренного хирургического вмешательства с целью дренирования поджелудочной железы и обеспечения её декомпрессии.

6. Винкристиновая полинейропатия

Специального неврологического лечения винкристиновой нейропатии не существует. После отмены лечения винкристином неврологическая клиника уходит в течение нескольких месяцев. Единственный препарат, который показал свою активность - это глютаминовая кислота в дозе 1,5 грамма в сутки. Но эффективность применения глютаминовой кислоты спорна. Одно мультицентровое исследование показало её активность против полинейропатии, другое не подтвердило.

Очень важно качество винкристина, его производитель. В крайнем случае можно использовать винкристин фирмы Тева, идеальный вариант - это винкристин от Гедеон-Рихтер или от одного из западных производителей. Крайне нежелательно использование винкристина отечественного производства вследствие неустановленной безопасности его применения в детской практике.

Применение итраконазола (Орунгала) одновременно с винкристином и в течении недели после его введения резко увеличивает риск возникновения и интенсивность клинических проявлений винкристиновой полинейропатии.

Основа лечения винкристиновой нейропатии - это либо удлинение промежутков между введениями винкристина, либо уменьшение доз винкристина.

7. Тактика заместительной терапии

7.1. Трансфузия тромбомассы

Тактика трансфузии тромбомассы должна быть различна при:

- тромбоцитопении без осложнений программного лечения,
- тромбоцитопении при наличии различных осложнений программного лечения (например, инфекционные осложнения),
- тромбоцитопении при необходимости выполнения различных инвазивных манипуляций (катетеризация с целью постановки центрального катетера, проведение люмбальных пункций, биопсий).

В настоящее время правилом является использование тромбоцитов, полученных от одного донора путём сепарации крови на специальных приборах сепараторах (Гемонетикс, Фрезениус). Использование для онко-гематологических 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.

1. Трансфузия тромбоцитов при отсутствии осложнений программного лечения проводится при снижении уровня тромбоцитов ниже 15.000 – 20.000/мм³. Количество переливаемых тромбоцитов составляет 1 доза на 10 кг веса (4-6 доз на 1,5 м² площади поверхности тела), при этом в 1 дозе тромбомассы должно содержаться 0,5 - 0,7x10¹¹ тромбоцитов. Но этот расчёт верен только в случае приготовления тромбоцитов от одного донора на сепараторе.

2. При наличии вирусной инфекции тромбомасса не переливается, однако при необходимости трансфузии по пункту 1 при наличии вирусной инфекции доза переливаемой тромбомассы должна быть увеличена.

В случае бактериального сепсиса в период индуцированной аплазии кроветворения, когда количество тромбоцитов снижается менее 30.000-40.000 тыс/мкл, тромбомасса переливается независимо от того есть ли показания по пункту 1.

3. При необходимости выполнения инвазивных манипуляций тромбомасса переливается в случае, если тромбоцитов менее 40.000-50.000 тыс/мкл.

7.2. Трансфузия эритромассы

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

Препараты компонентов крови должны быть максимально обеднены лейкоцитами. Цитомегаловируснегативным реципиентам необходимо обеспечить переливание цитомегаловируснегативных компонентов крови.

8. Эффективность терапии. Констатация ремиссии

Реакция на дексаметазон или метилпреднизолон

По окончании циторедуктивной терапии (семь дней приема дексаметазона или метилпреднизолона) на 8 день Протокола обязательно определяется количество бластных клеток в мкл крови. При этом кумулятивная общая доза дексаметазона должна составлять не менее 21 мг/м², а метилпреднизолона не менее 220 мг/м² (420 мг/м²).

Контроль костного мозга на 15 день

При ремиссии на 15 день пациент считается ранним респондентом. При наличии на 15 день более 10% бластов в костном мозге у пациента, относящегося к группе стандартного риска, он получает на 22 день следующую дозу рубомицина 45 мг/м² за 6 часов внутривенно капельно.

Статус ремиссии на 36 день

- На 36 день проводится пункция костного мозга, осуществляется повторный контроль клинических симптомов. Полная ремиссия считается достигнутой при условии:
 - наличия менее/равно 5% бластов в костном мозге при нормальной или немного сниженной клеточности;
 - отсутствия экстрамедуллярного поражения;
 - отсутствия при терапевтической лумбальной пункции на 29 день лейкозных клеток в ликворе в соответствии с Протоколом.

В случае, если на 36 день не наступает полная ремиссия, пациент не подлежит рандомизации, а переводится в группу высокого риска.

- Установление статуса ремиссии может быть проблематичным в следующих ситуациях:
 - костный мозг содержит очень незрелые клетки, доля которых составляет 5% - 20%, и возникает вопрос, идет ли речь о наличии лейкозных клеток или об очень незрелой популяции клеток регенерирующего костного мозга. В этом случае необходимо повторить пункцию костного мозга через 1 неделю без промежуточной терапии;
 - костный мозг не содержит бластов, но он гипоклеточный или апластический – тактика та же.
 - При тромбоцитах ниже 50 000/мкл и лейкоцитах менее 2000/мкл, очевидно, происходит разбавление костного мозга периферической кровью и необходимо повторить пункцию костного мозга, как только лейкоциты составят более 2000/мкл.

Контрольные пункции (костный мозг и ликвор)

В конце консолидирующей фазы (31 неделя) проводятся контрольные пункции костного мозга, в целях документального подтверждения длительной ремиссии. Исследования ликвора производятся при каждой терапевтической лумбальной пункции. В дальнейшем, при отсутствии клинико-лабораторных показаний пункции более не проводятся.

Диагноз рецидива

Костномозговой рецидив

Изолированный КМР диагностируется тогда, когда в костном мозге достоверно обнаруживается 25% и более лимфобластов, без одновременного поражения ЦНС и/или другого экстрамедуллярного поражения. При данном диагнозе допустимо одновременно увеличение печени, селезенки, лимфоузлов или миндалин.

ЦНС – рецидив

Изолированный ЦНС - рецидив доказывается содержанием лимфобластов в ликворе при цитологическом исследовании, а также неврологическими симптомами, обусловленными ОЛЛ. При внутричерепном образовании на КТ и при отсутствии бластов в ликворе, крови и костном мозге, для диагностирования изолированного рецидива ЦНС необходимо получить гистологическое подтверждение или провести (при возможности) однофотонную эмиссионную КТ головного мозга. В костном мозге число

бластных клеток должно составлять менее 5%. Исключение поражения ЦНС осуществляется с помощью лумбальной пункции, причем обязательно приготовление цитопрепарата.

Тестикулярный рецидив

Диагноз изолированного рецидива яичка диагностируется появлением одно- или двустороннего безболезненного опухания яичка, уплотненного при пальпации (объем яичка с отклонением от нормы более, чем на 2 единицы, измеряемое орхидометром Прадер). Диагноз изолированного рецидива яичка ставится только в том случае, когда в костном мозге менее 5% лимфобластов.

Особые локализации рецидивов

Речь идет о первичном рецидиве в кожу, кости, орбиту, средостение, изолированный лимфоузел, миндалину. Поражение костного мозга (25% и более лимфобластов) представляют собой КМР с одновременным увеличением лимфоузлов и миндалин. Особые локализации рецидивов - это те, которые первоначально замечены изолированно от костного мозга, ЦНС или яичек. Для постановки диагноза рецидива особой локализации необходимо подтверждение с помощью биопсии. Лейкемическая инфильтрация глазного дна обычно четко определяется офтальмологами.

Комбинированные рецидивы

Сочетание двух и более поражений различной локализации. При комбинированных рецидивах костный мозг считается пораженным при наличии 5% и более лимфобластов.

9. Динамическое наблюдение за больным в период химиотерапии и катамнез.

Наряду со своевременной регистрацией/рандомизацией больных с ОЛЛ в рамках данного исследования и чётким выполнением протокола важнейшей задачей врачей каждой клиники, участвующей в мультицентровом контролируемом клиническом исследовании ALL-MB 2002, и центральным моментом всего исследования является своевременное сообщение в статистическую группу обо всех событиях, происходящих с больными.

Важнейшими событиями являются:

- смерть больного
- рецидив заболевания

- состояние ремиссии
- потеря контакта с больным в течение последних 6 месяцев
- возникновение вторичной опухоли

При этом регистрация события предполагает сообщение его точной даты. Это также означает, что сообщение о том, что с больным всё в порядке и он в ремиссии предполагает сообщение точной даты последнего осмотра пациента в клинике или, по крайней мере, точной даты последнего разговора с ним или с его родителями по телефону. Очень важным является регулярное обновление реального адреса, по которому проживает больной, и номера его домашнего телефона. Без чёткого и постоянного соблюдения двух условий, а именно своевременной регистрации событий и регистрации точных дат событий, проведение исследования становится невозможным, и результаты его будут просто нечитаемы.

Кроме того, существуют ситуации, о возникновении которых необходимо немедленно сообщать в статистическую группу и руководителю исследования:

- Неотложные ситуации в начале терапии (компрессия органов средостения, синдром лизиса опухоли, сепсис и/или септический шок, кровоизлияние в мозг, нарастание опухолевой массы, несмотря на проведение индукционной химиотерапии)
- Любые неврологические нарушения (судороги, нарушение сознания, полинейропатия, мозжечковые нарушения, парезы и параличи)
- Легочно-сердечная недостаточность
- Почечная недостаточность
- Тяжелые инфекции, потребовавшие интенсивной антибактериальной терапии, и/или проведения реанимационных мероприятий, или вызвавшие перерыв в химиотерапии более 10 дней.
- Грибковые инфекции
- Вирусный гепатит и желтуха (гипербилирубинемия более 40 мкмоль/л)
- Панкреатит
- Аллергические реакции на введение L-аспарагиназы и других препаратов
- Переломы и/или асептические некрозы суставов
- Нарушение сроков выполнения программы химиотерапии и изменение доз препаратов.

10. Беседа с пациентом и/или с его родителями.

Установление отношений доверия между больным острым лимфобластным лейкозом, его родителями с одной стороны, и врачами и медсёстрами отделения с другой, является одним из ключевых моментов успешного проведения всей программы. Понятно, что без активного участия родителей больного проведение периода консолидации и уж тем более поддерживающей терапии ОЛЛ становится просто невозможным. В условиях российских клиник основная роль в уходе за ребёнком также отводится маме.

Для того, чтобы такие доверительные отношения между родителями, больным и персоналом отделения сложились, необходимо выполнение нескольких условий:

- Прежде всего, зав. отделением и лечащий врач должны быть настроены на длительный, спокойный разговор с родителями и поэтому должны выделить для такого разговора достаточно много времени (минимум час)
- Во время разговора зав. отделением и лечащий врач должны постараться убедить маму (папу, дедушек и бабушек) и попытаться доказать им, что в этой тяжёлой ситуации они являются как лучшими врачами для их ребёнка, так и близкими друзьями их семьи, принимающими все их проблемы близко к сердцу. Для этого необходимо:
 - Начинать разговор с сообщения точного диагноза, правильно и понятно его формулируя. Затем можно потратить время на доступное описание системы крови, разных типов клеток и т.д., объяснение механизмов образования клеток крови и наконец механизмов возникновения лейкемии. Далее необходимо объяснить возникновение различных клинических симптомов у ребёнка (бледности, повышенной температуры, увеличенных л/у, изменений в ан. крови и т.д.). Это часть разговора очень важна, так как не только позволяет родителям осознанно выполнять все врачебные назначения, но, что самое главное, даёт им чёткую уверенность в том, что врачи их ребёнка являются действительно профессионалами высокого класса, глубокого разбирающимися в проблеме и им действительно можно доверять.
 - Далее нужно чётко сказать родителям, что излечение их ребёнка возможно, причём единственным способом для данного

заболевания является химиотерапия, рассказать о её принципах и потом подробно описать программу, которую будет получать больной. Безусловно, необходимо предупредить родителей о возможных осложнениях и здесь уже подробно рассказать о способах профилактики и об основных моментах сопроводительной терапии. Надо объяснить три важные причины, которые должны заставлять маму тщательно ухаживать за своим ребёнком и соблюдать сан-эпид режим в отделении: уменьшение стоимости (стоит дорого именно сопроводительное лечение, а не химиотерапия), уменьшение риска опасных для жизни осложнений (например сепсиса), но самое главное состоит в том, что качественный уход позволяет избежать перерывов в лечении, и поэтому значительно уменьшает вероятность рецидива и улучшает прогноз заболевания. Знание деталей лечения и понимание смысла конкретных лечебных и профилактических мероприятий также существенно повышает доверие родителей и уменьшает количество отказов от лечения.

- Далее для планирования сопроводительной и, прежде всего, антибактериальной терапии необходимо подробно расспросить родителей по крайнем мере о последнем месяце (госпитализации, манипуляции, подъёмы температуры) и вообще собрать anamnesis morbi.
- Конечно, уровень сложности беседы, её длительность могут варьировать в зависимости от уровня подготовленности родителей, но в любом случае следует избегать совсем примитивных и невнятных пояснений.
- Грубой ошибкой является разговор с родителями в минорных тонах и тем более скороспельные и необоснованные заявления о том, что ребёнок имеет мало шансов, болезнь неизлечима и т.д. Это резко снижает качество ухода, эффективность лечения и доверие родителей к персоналу. Необходимо объяснить, что важно не количество шансов, а то, что они безусловно есть, их достаточно много и поэтому просто необходимо их использовать.

- Безусловно, после разговора необходимо оформить письменное согласие на проведение химиотерапии и различных манипуляций (Приложение 1)
- В соответствии с международными стандартами положено брать согласие на проведение рандомизации. Но в условиях России необходимость в этом определяется самой конкретной клиникой. Необходимо объяснить родителям, что данное исследование построено на основе лучшего мирового опыта. Очень важно сказать, что все рукава рандомизации сделаны так, что покажут результаты, как минимум такие же, как и в предыдущем исследовании, а возможно и несколько лучше. Важно подчеркнуть, что в настоящий момент пока неизвестно, какая из ветвей терапии окажется оптимальной, но в любом случае прогноз не может быть хуже общепринятых мировых стандартов. Можно ещё раз повторить, что в условиях России для данного ребёнка более важным фактором является тщательный уход со стороны родителей.

Приложение 1. Вариант информированного согласия на проведение полихимиотерапии

Я, _____ проинформирован(а) о существе заболевания, _____ у моего ребенка, _____, _____ года рождения, и, подписывая данный документ, даю согласие на проведение химиотерапии по протоколу _____ и всего комплекса необходимых лечебных мероприятий, включая костномозговые и лумбальные пункции, в том числе – с введениями требуемых химиопрепаратов, и прошу врачей больницы и отделения о проведении этого лечения. Я согласен на проведение анестезиологического пособия болезненных медицинских манипуляций в тех случаях, когда это будет определено лечащим врачом и заведующим отделением и прошу врачей больницы и отделения о проведении такого анестезиологического пособия.

Я понимаю, что во время проведения химиотерапевтического лечения, равно как и в промежутках между таковым, могут возникнуть непредвиденные обстоятельства и осложнения. В таком случае схемы лечения могут быть изменены врачами по их усмотрению. Я понимаю, что проведение химиотерапии сопряжено с риском повреждения органов и систем организма, с развитием инфекций и даже неблагоприятного исхода.

Я понимаю, что для адекватного проведения всего комплекса лечебных мероприятий, ребенок нуждается в длительном стоянии центрального или периферического венозного катетера и показания к такой постановке определяются врачами.

Я знаю, что не всегда химиотерапия приводит к полному излечению и возможно развитие рефрактерного заболевания, которое окажется нечувствительным к химиотерапии. Я знаю, что в ряде случаев могут потребоваться повторные курсы лечения и даю согласие на их проведение.

Я знаю, что обязан(а) поставить врача в известность обо всех проблемах со здоровьем, аллергических проявлениях или индивидуальной непереносимости лекарственных препаратов, которые, зачастую, являются непредсказуемыми, а также о злоупотреблении алкоголем или наркотическими препаратами моим ребенком.

Я знаю, что во время лечения ребенку должны будут проводиться заместительные переливания препаратов крови – эритромассы и тромбоцитарной взвеси, и даю на это согласие. Я и мои родственники проинформированы о возможном возникновении трудностей с обеспечением такими препаратами крови и готовы, по мере надобности сдавать кровь для переливания моему ребенку.

Я проинформирован(на), что в ходе лечения может потребоваться проведение некоторых исследований, не возможных в больнице, но проводящихся в других учреждениях моего города или других городов Российской Федерации за наличный расчет и согласен(на) оплачивать такие исследования после совместного обсуждения с лечащим врачом и заведующим отделением. Я также знаю, что может потребоваться проведение некоторых анализов у меня и других родственников ребенка, которые подразумевают забор крови, и даю на них своё согласие.

Я обязуюсь соблюдать правила внутреннего распорядка отделения, определенные администрацией отделения и больницы, в том числе, касаемые санитарно-эпидемиологического режима и режима и состава кормления моего ребенка, а также правил хранения пищевых продуктов в буфете отделения.

Моя подпись под данным «согласием» означает, что я текст данного согласия прочитал(а), в нем мне все понятно, на все вопросы я получил(а) удовлетворившие меня ответы, с предложенным планом лечения согласен(на).

Число- / месяц- /год-

Подпись_____

Подпись лечащего врача_____ / _____ /,

Подпись заведующего отделением_____ /
_____. /.

Приложение 2. Инфузионный лист HD-MTX (5 г/м²)

Час 0 – начало введения HDMTX.

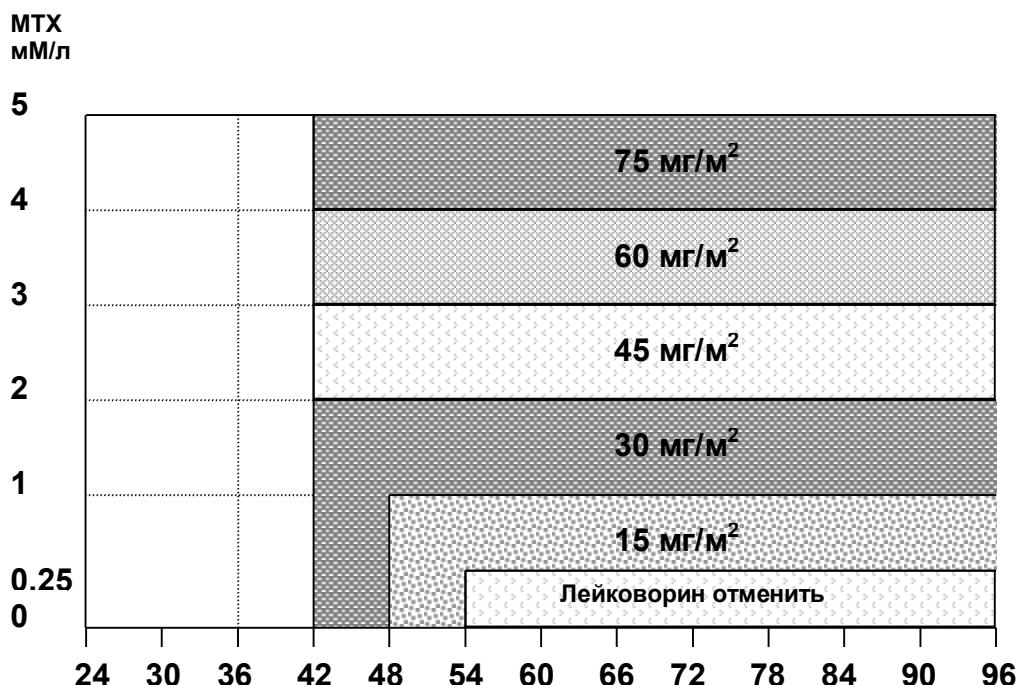
| Часы | Препараты |
|---------|---|
| (-3)-72 | <u>Параллельная инфузия, с -3 до 72 часа</u> NaCl 0,9% + глюкоза 5% 1:1, 3000 мл/м ² /сут. KCl 7,5% 3 мл/кг/сут. NaHCO ₃ 8% 60 мл на 1л инфузионного раствора |
| 0-24 | <u>Метотрексат 5 г/м² с 0 по 24 час</u> 1/5 дозы за 5 мин * 4/5 дозы за 24 часа MTX/ARA-C/PRED i. Th. сразу после ведения 1/5 дозы MTX При рН мочи < 7,0 NaHCO ₃ 8% 2 мл/кг Aqua dest. 2мл/кг, за 1 час При задержке диуреза > 200 мл/м ² за 6 часов Фуросемид 0,5 мг/кг, максимально 30 мг в/в стр. |
| 42 | Лейковорин 30 мг/м ² в/в MTX-spiegel |
| 48 | Лейковорин 15 мг/м ² в/в MTX-spiegel |
| 54 | Лейковорин 15 мг/м ² в/в |
| 60 | Лейковорин 15 мг/м ² в/в |
| 66 | Лейковорин 15 мг/м ² в/в |
| 72 | Инфузия stop! |

*Немедленно после болюсного введения 1/5 дозы MTX проводится люмбальная пункция.

ЛЕЙКОВОРИН-RESCUE

Введения лейковорина начинаются на 42-ом часу от начала инфузии HD-MTX и продолжаются каждые 6 часов общим количеством 5 раз в дозе 15 мг/м² внутривенно.

Введение лейковорина



Если $MTX-Sp_{42} < 5 \text{ мкмоль/л}$

или

$MTX-Sp_{48} > 0,4 \text{ ммоль/л}$

- инфузационная терапия в объеме $4,5 \text{ л/м}^2$;
- фуросемид - $0,5 \text{ мг/кг} \times 4 \text{ р/сут}$;
- лейковорин каждые 6 часов, дозы см. диаграмму

Если $MTX-Sp_{42} > 5 \text{ мкМ/л}$

- инфузационная терапия в объеме $4,5 \text{ л/м}^2$;
 - фуросемид - $0,5 \text{ мг/кг} \times 4 \text{ р/сут}$;
 - Лейковорин каждые 6 часов в дозе $LCV(\text{мг}) = MTX-Sp(\text{мкМ/л}) \times \text{Вес(кг)}$
- До $MTX-Sp < 5 \text{ мкМ/л}$, далее по диаграмме.

О всех случаях задержки выведения Mtx должно быть послано сообщение в центр рандомизированного исследования.

Приложение 3. Инфузионный лист HD-ARA-C.

Цитозар разводится 1 г на 50 мл 5% глюкозы;
вводится за 3 часа с интервалом 12 часов

Параллельная инфузия

NaCl 0,9% + 5% глюкоза, 1:1, 3000 мл/м²/ 24 часа

KCl 7,5% - 90 ммоль/м²/24 часа

При задержке диуреза > 200 мл/м² за 6 часов - Фуросемид 0,5 мг/кг,
максимально 30 мг в/в стр.

Глазные капли на основе дексаметазона х 4 р./сут.

Витамин В₆ - 150 мг/м², в/в стр, перед каждым введением Ara-C.

Зофран - 5 мг/м², в/в стр, перед каждым введением Ara-C.

Приложение 4. Критерии оценки и статистика

Определения:

Полная ремиссия (CR)

Ремиссия не позднее 36 дня терапии:

- менее/равно 5% бластных клеток в регенерирующем костном мозге;
- периферическая кровь с признаками регенерации, бластов нет;
- отсутствие экстрамедуллярного поражения.

Ранние респонденты

Пациенты с 5% бластов и менее в костном мозге на 15 день терапии.

Не ответившие на терапию (non responder)

Пациенты, не достигшие полной ремиссии после 3 блоков терапии по высокому риску.

Рецидив

Наличие в костном мозге более 25% бластных клеток или не оставляющее сомнения повторное обнаружение лейкозных клеток где-либо.

Смерть в индукции

Смерть, наступившая в индукции при отсутствии ремиссии.

Смерть в ремиссии от терапии

Смерть, наступившая после достигнутой ремиссии при продолжении терапии.

Смерть от основного заболевания

Смерть пациента при отсутствии полной ремиссии после 60 дня терапии.

LFU – потеря наблюдения (Ifu - lost to follow up)

Невозможность дальнейшего наблюдения за пациентами до истечения срока исследований, но после окончания интенсивной фазы Протокола. Данные пациенты из исследования не исключаются.

Разрыв терапии

Отказ от продолжения полихимиотерапии по желанию родителей. Данные пациенты выключаются из исследования.

Время переживания

Время переживания начинается со дня установления диагноза и заканчивается выборочным днем оценки или со смертью пациента.

Бессобытийная выживаемость (EFS - event free survival)

Беспроblemное выживание начинается с достижения полной ремиссии и заканчивается выборочным днем оценки или при возникновении проблемы. В качестве проблемы может быть рецидив, смерть в ремиссии.

График слежения

При возникновении проблем, прерывании лечения или последующих потерях, обусловленных отсутствием возможности продолжать наблюдение за состоянием пациента (LFU) следует срочно сообщить в Мультицентровую группу. Заключительный отзыв предусмотрен в конце лечения.

Беседа с пациентом и его родителями

Перед началом лечения следует объяснить пациентам и лицам, осуществляющим опеку над ними, характер и побочные действия терапии. При этом следует исходить из обоснований нового Протокола с учетом условий в русских клиниках, а также из возможности применения других Терапевтических протоколов в России.

Рекомендуется получить от лиц, осуществляющих опеку, или от самих пациентов письменное согласие на лечение в соответствии с данным Протоколом, в тексте которого должна содержаться запись беседы и подписи сторон.

Приложение 5. Препараты, разрешенные к применению в данном протоколе ALL-MB-2002

В связи с тем, что в России на фармакологическом рынке представлены различные аналоги химиотерапевтических препаратов, некоторые из которых не удовлетворяют задачам данного исследования, при выполнении протокола необходимо использовать только нижеперечисленные препараты конкретных фирм-производителей. Использование других аналогов, не подлежащих применению в данном Протоколе, может значительно снижать эффективность терапии.

Винкристин (Vcr) Фирмы-производители: Gedeon Richter, Pierre Fabre Medicament.

Фармакологическая группа: алкалоид барвинка розового. Блокирует деление клеток на стадии метафазы

Применение: в/в инъекция

Токсичность: периферическая нейропатия с выпадением некоторых видов чувствительности, тяжелые парастезии, боли в челюсти, выпадение глубоких сухожильных рефлексов, слабость мышц и атаксия, поражение ЧМН; выход из строя вен головного мозга; запор, редко паралитический илеус; редко синдром неадекватной АДН-секреции; умеренная лейкопения; при попадании под кожу - некрозы.

Метотрексат (Mtx) Фирмы-производители: Lachema, Pharmacia & Upjohn, Rusan Pharma, Lederle Parenterals, Ebewe Arzneimittel.

Высокодозированный метотрексат (HD-MTX)

Фармакологическая группа: антиметаболит, антагонист фолиевой кислоты. препятствует синтезу пуриновых нуклеотидов. нарушает синтез ДНК и РНК

Применение: 24-часовая инфузия

Соблюдайте рекомендации по проведению - особенно важна достаточная гидратация, алкализация мочи и дача лейковорина в адекватной дозе

Токсичность: небольшие гематологические осложнения, небольшая тошнота и рвота, мукозит, снижение функции почек и печени; диарея; возможны проявления со стороны ЦНС, особенно лейкоэнцефалопатия.

Ифосфамид (IFO) -Holoxan Фирма-производитель: Asta Medica

Фармакологическая группа: алкилирующий агент, производное оксазафосфоринов. блокирует митотическое деление клеток.

Применение: Часовая инфузия

Соблюдайте рекомендации по проведению - особенно важна достаточная гидратация и введение урометоксана в адекватной дозе

Токсичность: Обратимая депрессия костного мозга (особенно гранулоцитопения и лимфопения); тошнота и сильная рвота; геморрагический цистит; редко обратимая энцефалопатия (спутанность сознания, дезориентация) ; выпадение волос; редко антидиуретическое действие; редко тубулопатия; редко нарушения функции печени; из возможных поздних осложнений - бесплодие и крайне редко - возникновение вторичных опухолей.

Тенипозид (Вумон) Фирма-производитель: Bristol-Myers Squibb

Вепезид (VP-16, Этопозид) Фирмы- производители: Bristol-Myers Squibb, Pharmacia & Upjohn, Pierre Fabre Medicament, Ebewe Arzneimittel.

Фармакологическая группа: ингибитор топоизомеразы II, в низких дозах угнетает митоз в S-G₂ интерфазе клеточного цикла, в высоких дозах - вызывает лизис клеток, вступающих в митоз.

Применение: Часовая инфузия

Токсичность: Обратимая депрессия костного мозга; тошнота и умеренная рвота; мукозит; диарея; выпадение волос; редко нейропатия; редко аллергическая реакция; падение АД при слишком быстром введении, тахикардия.

Цитарабин, цитозар, Alexan (ARA-C) Фирмы-производители: Heinrich Mack, Pharmacia &Upjohn

Фармакологическая группа: антиметаболит - аналог пиримидина, действует посредством ингибирования ДНК-полимеразы

Применение: 3-часовая инфузия

Соблюдайте правила применения - достаточная гидратация, глазные капли на основе дексаметазона, введение витамина В₆.

Токсичность: Умеренная до сильной депрессии костного мозга; умеренная тошнота и рвота; мукозит; анорексия; нарушения функции печени, особенно холестаз; лихорадка; нарушения ЦНС (особенно судороги); при применении высоких доз возможно развитие энтеропатии, конъюнктивита.

Преднизолон (Pred) Фирмы-производители: Gedeon Richter, Rivopharm, Nycomed Austria, Ipsa Laboratories

Дексаметазон (Dexa) Фирмы-производители: Jelfa Pharmaceutical Works, Warsaw Pharmaceutical Work Polfa, KRKA, Orion Corporation, Nycomed Austria

Медрол (Mdr) Фирмы- производители: Pfizer

Фармакологическая группа: глюкокортикоиды

Применение: p/o

Токсичность: Синдром Кушинга, стероидный диабет; электролитные нарушения; артериальная гипертония; язвенный гастроэнтерит; миопатия; остеопороз; психические изменения (эйфория или депрессивные состояния); усиление потоотделения; увеличение гемоглобина, эритроцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, лимфопения.

**6- меркаптопурин (6-MP) синоним Пуринетол Фирма- производитель:
GlaxoSmithKline**

Фармакологическая группа: антиметаболит - аналог пуриновых оснований, нарушает синтез нуклеотидов, что приводит к нарушению синтеза ДНК в пролиферирующих клетках во время S-фазы клеточного цикла

Применение: p/o

Токсичность: доза- зависимая миелосупрессия; тошнота и рвота; стоматит; диарея, анорексия; печеночные нарушения (внутривеночный холестаз); панкреатит; гиперурикемия; редко кожная сыпь.

**L-аспарагиназа (L-ASP) Аспарагиназа medak, Пэгаспарагиназа
(Онкаспар) Фирма- производитель: Medak**

Фармакологическая группа: L-аспарагин амидогидролаза - фермент, продуцируемый штаммами кишечной палочки или полученный из других источников. Дезаминируя аспарагин, нарушает его включение в белки мембран.

Применение: в/м, в/в

Токсичность: аллергические реакции (от местных до бронхоспазма и анафилактического шока); нарушения коагуляции. связанные с ингибицией синтеза фибриногена, антитромбина, плазминогена, может развиться дисбаланс витамин К зависимых протеинов, качественные изменения фактора Виллебрандта; ингибиция синтеза инсулина, гипергликемия, панкреатит, нарушение функции печени, энцефалопатия.

**Рубомицин, Даунорубицин (DNR) – Cerubidin Фирма-производитель:
Aventis.**

Фармакологическая группа: антрациклиновый антибиотик, блокирует матричную функцию ДНК, тем самым нарушая синтез нуклеиновых кислот

Применение: 6-часовой инфузией

Токсичность: кардиомиопатия; миелосупрессия; при попадании под кожно - некрозы, флебит; мукозит; выпадение волос; дисфункция печени; тошнота, рвота; диарея; стоматит; аменорея, азооспермия.

Циклофосфамид (Cph) - Цитоксан Фирма-производитель: **Bristol-Myers Squibb; Эндоксан** Фирма - производитель: **Asta Medica; Ледоксина** Фирма-производитель: **Lemerie.**

Фармакологическая группа: алкилирующий агент, противоопухолевое действие реализуется непосредственно в клетках опухоли. где препарат распадается под действием фосфатаз с образованием активного компонента

Применение: часовой инфузией

Токсичность: выраженная миелосупрессия; геморрагический цистит; антидиуретическое действие; тубулопатия; тошнота и рвота; стоматит; выпадение волос; боли в мышцах и костях; токсический гепатит; нарушения сперматогенеза.

Приложение 6. Центры-участники Исследования

- **Архангельск**

Областная детская клиническая больница

Главный врач: Марков Николай Владимирович, кандидат мед. наук.

Адрес клиники: 163002 Архангельск, пр. Обводный канал, 7 ОДКБ

Тел./факс (8182) 27-38-90

Руководитель Центра детской онкологии/гематологии д.м.н., проф. Турабов Иван Александрович

Зав. отд.

Рождественский Дмитрий Викторович

Алексей Николаевич

Тел. орд. (8182) 66-18-85, e-mail: turaivan@atnet.ru

- **Астрахань**

Областная детская клиническая больница

Главный врач Багдасарян Иосиф Ованесович

Тел./факс (8512) 31-87-24, 38-51-16, 22-08-42

Отд. гематологии

Зав. отд. Орешева Майя Наримановна

Старикова Лариса Витальевна

Евгения Геннадьевна

Кашина Елена Федоровна

Тел: (8512) 26-01-77 (орд), 54-00-06, 25-35-68 (палата-люкс), 25-37-10 (нач. мед.)

- **Балашиха**

Московский областной онкологический диспансер

Московская обл., г. Балашиха, ул. Карбышева, д.6

Главный врач Совкова Римма Федоровна

Отд. детской онкологии

Зав. отд. Иношкина Евгения Васильевна

Аношина Светлана Васильевна

Качанов Денис Юрьевич

Шаманская Татьяна Викторовна

Перегудов Дмитрий

Телефон (495)5215865, e-mail: evin@made.ru

- **Белгород**

Областная детская клиническая больница

Гематологический центр

Главный врач Винжего Иван Григорьевич

(4772)25-35-15, 25-14-34 факс

Бурлуцкая Татьяна Ивановна –з/о гематологии

Руденко Елена Яковлевна (дом 33-81-17)

e-mail: hematology@mail.ru

- **Владивосток**

Краевой детский онкогематологический центр

690002, Владивосток, пр-т Острякова 27

Гл.врач Цеголова Елена Борисовна

Руководитель Центра Минкина Людмила Михайловна

Зав. отделением онкогематологии Лукина Татьяна Владимировна

Браткова Юлия Викторовна (дом. 42-91-38)

Марина Алексеевна Мухина

Побегайлова Наталья Вальтеровна

Тел.45-56-02(отд.), факс: (4232) 45-15-88, e-mail: hospital@mail.primorye.ru, justy@land.ru

nboloti@yandex.ru

- **Воронеж**

Городская детская клиническая больница

Отделение гематологии (4732) 37-11-72, факс (4732) 39-31-76, e-mail: uri@comch.ru

Зав.отд. Юдина Наталья Борисовна

Гаврилова Светлана Ивановна

Черток Елена Дмитриевна

• **Гомель**

Республиканский научно-практический центр радиационной медицины

Директор Центра Капитонова Э.К. (232)37-80-97

Отд. детской гематологии Тел. орд.(232)37-77-21, факс 58-80-97, 37-80-97, e-mail: blood@server.by

Зав.отд. Ромашевская Ирина Парфирьевна

Новик Дмитрий Константинович

Костикова Оксана Николаевна

Тризна Екатерина Федоровна

• **Екатеринбург**

Областная детская клиническая больница № 1 г. Екатеринбурга

620140 Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32

Боярский Сергей Николаевич (гл.вр.). факс (343) 216, 68-87, 216-25-16

Руководитель Центра детской онкологии и гематологии Фечина Лариса Геннадьевна Тел (343) 216-68-97

Шориков Егор Валерьевич - зав. отделением детской онкологии (343) 216-68-81 (кааб.), 216-68-79 (орд.)

Хлебникова Ольга Павловна - зав. отделением детской онкологии и гематологии (343) 216-68-97 (каб.),216-68-94 (орд)

Стренева Ольга Владимировна - зав. дневным стационаром (343) 216-68-99

Макарова Ольга Владимировна

Цаур Григорий Анатольевич - зав. лабораторией типирования опухолей отдела детской онкологии и гематологии,

Азовская Татьяна Юрьевна - врач лаборатории типирования опухолей отдела детской онкологии и гематологии (раздел иммунофенотипирование), к.м.н.

Стригалева Маргарита Владимировна - врач-цитогенетик лаборатории типирования опухолей отдела детской онкологии и гематологии

e-mail: crown@mail.ur.ru

• **Иваново**

Областная клиническая больница

153000, г. Иваново, ул.Любимова 1

Гл.врач Коротков Николай Ильич

факс.(4932)26-00-93

Отд. детской гематологии

Зав. отд. Козлова Ольга Борисовна

Частухина Татьяна Владимировна

Фокин Венедикт Николаевич

Колеров Эдуард Юрьевич

Заводин Марк Владимирович

Орд.(4932)56-33-96

ivpedhemo@list.ru

• **Киров**

Кировский НИИ гематологии и переливания крови

Директор НИИ – проф. Шарыгин Сергей Леонидович

Факс: (8332) 67-91-97

Загоскина Тамара Павловна – руководитель гематологической клиники (8332) 37-11-97

Зав. отд. Татаурова Ирина Петровна

Васкина Елена Алексеевна

Целоучсова Елена Викторовна

Орд: (8332) 67-52-89, kirgem@ezmail.ru

- **Красноярск**

КГУЗ "Красноярская краевая детская больница"
 660074, г.Красноярск, ул.Киренского, 2А
 Главный врач - Соловьева Лидия Алексеевна
 официальный номер факса - 8(3912)439776
 Отделение гематологии и онкологии
 тел.отд. 8(3912)434513, e-mail: ktg_1@mail.ru
 ФИО зав.отделением - Борисова Марина Васильевна
 ФИО докторов - Кадричева Татьяна Геннадьевна
 Булава Татьяна Ивановна
 Рыкованова Тамара Ивановна
 Окладникова Людмила Михайловна
 Малютин Олег Анатольевич

- **Курск**

Областная детская клиническая больница
 Гл. врач Зоря Игорь Васильевич, факс 54-64-78
 з/о гематологии Сычева Галина Михайловна
 зав. кафедрой проф. Афанасьев Владимир Алексеевич
 Чаплыгина Наталья Васильевна
 Тел. (4712) 54-64-70 (орд.), 22-45-79 (отд.), 54-92-90 (проф.)
 e-mail: vladimir@pub.sovtest.ru

- **Минск**

Республиканский научно-практический центр детской онкологии гематологии
 Респ.Беларусь, Минский р-н, Лесное-2, ГУ РНПЦ ДОГ
 Руководитель центра Алейникова Ольга Витальевна
 Лапотентова Елена Сергеевна – з/о онкогематологии
 Петина Ольга Владимировна – з/о амбуланс
 Литвинко Наталья Павловна
 Тел/факс (103-75-17) 202 42 22, 02 49 88 (Петина О.В.); 202-49-88 (Лапотентова Е.В.)
 e-mail: bydanovas@mail.ru, olga@center.belpak, minsk.by allstudy@mail.ru,
lapotentova2003@mail.ru, opetina@mail.ru, allstudy@tut.by

- **Могилев**

Могилёвская Областная Детская Больница
 Отд. онкогематологии
 Зав.отд. Ясковец Валентина Андреевна
 Еленская Наталья Васильевна
 Тел. (10-375-222) 28-06-27, факс 28-06-69,
 e-mail: dryva@mailgate.ru

- **Морозовская детская городская клиническая больница №1**

117049 Москва, 4-й Добрининский пер., 1; факс 236-22-13
 заслуженный врач РФ,академик РАЕН, проф.Корнюшин Михаил Анисимович
 Кондратчик Константин Леонидович – з/о гематологии
 Махортых Татьяна Жановна
 Тиганова Ольга Александровна
 Тел: (495) 237-44-14, 237-08-09 (орд.), 230-03-57(амбуланс); факс 237-08-09

- **Нижний Новгород**

Областная детская клиническая больница г. Нижнего Новгорода
 603136 Н.Новгород, ул. Ванеева, 211
 Кадников О.Ю.– гл.врач
 Отделение гематологии e-mail: shav@gem.nnov.ru
 Зав. отд. Шамардина Анастасия Вячеславовна

Шутова Татьяна Владимировна
 (8312)68-16-84, 62-62-24 (отд. онкологии); 68-14-57; факс (8312) 17-56-84;
 68-14-57 (каб. Шамардиной А.В.), 67-14-21 (орд. гематологии)

- **Новокузнецк**

Городская детская клиническая больница №4 г. Новокузнецка
 654063, Новокузнецк, ул.Дмитрова, 33
 Щепетков Сергей Павлович (гл. вр.)
 Дудкин Сергей Александрович (з/о онкогематологии)
 Горошкова Марина Юрьевна
 Глушков Дмитрий Владимирович
 Землянский Алексей Витальевич
 Шабашкевич Елена Петровна
 Тел., факс - (3843) 73-47-49 (тел/факс в отд.), 43-21-10 (орд.), 432690 (пост в отд.),
 e-mail: root@yko.kemerovo.su, alex@yko.kemerovo.su, root@yko.kemerovo.su

- **Новосибирск**

Центральная районная больница г. Новосибирска
 Берин О.И. – гл.врач
 Факс (3832) 48-49-88
 Злобина Валентина Дмитриевна – з/о,
 Санеева Ольга Борисовна
 Тел. (3833)48-46-17 , sigvard@online.sinor.ru

- **Онкологический научный центр им.Блохина**

з/о Волкова
 Баранова О.Ю.

- **Пермь**

Областная детская клиническая больница
 Главврач Батурина Валерий Иванович
 Зав.отд. Рыскаль Ольга Владимировна
 Орд. (3422)21-56-36
 Зав.отд. + факс (3422) 21-52-62
 Д-ра: Никонова Ольга Евгеньевна

- **РДКБ**

Российская детская клиническая больница
 Москва, Ленинский пр-т, 117
 Отделение онкогематологии и химиотерапии I
 Зав. отд. Дмитрий Витальевич Литвинов, тел. (495)936-94-64
 Отделение онкогематологии и химиотерапии II
 Зав. отд. Наталья Валериевна Мякова, тел. (495)936-92-20

- **Ростов – на – Дону**

Областная детская клиническая больница
 Детский онкологический центр
 340085 Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 168
 Павленко Владимир Леонидович (гл.вр.) e-mail: odbrnd@donpac.ru факс (8632) 22-66-45
 Асланян Карапет Суренович – руководитель Центра детской онкологии/гематологии
dogcrost@aonet.ru
 Полевиченко Елена Владимировна – асс. кафедры (дом.45-35-23) e-mail: polevich@mail.ru
 Ирина Владимировна
 Опалева Наталья Викторовна e-mail: nat-opaleva@yandex.ru
 Тел.(8632)24-24-86 (отд.), 22-78-60, 22-03-23 (дисп. Реанимации – можно передать
 информацию)

- **Ростовский ГМУ, клиника, детское отделение**

з/о Теплякова Елена Дмитриевна
 Тарасова Елена Александровна
 Носова Елена Владимировна
kafdetboln2@rambler.ru

- **Ставрополь**

Краевая детская клиническая больница г. Ставрополя
 Адрес: г. Ставрополь, ул. Семашко, д.3
 Глав. врач Анисимов Николай Васильевич
 Отделение детской онкологии/гематологии
 Зав.отделением Грядская Татьяна Владимировна
 Рогов Александр Валентинович
 Романенко Любовь Андреевна
 Обедин Александр Николаевич
 Быкова Галина Витальевна
 Душко Светлана Анатольевна – доцент кафедры
 e-mail: pphemat@stavropol.net

- **Сыктывкар**

Коми республиканский кардиологический диспансер
 Главный врач - Кузнецов Александр Васильевич, факс 8(8212)-21-57-09
 Чипсанова Наталья Федоровна (з/о детской кардиологии и заболеваний соединительной ткани)
 Лукина Виктория Вадимовна
 Орд. (8212)49-22-33ж 35-01-396 Chip33@yandex.ru

- **Сочи**

МУЗ Детская Городская Больница г. Сочи
 354000 Сочи, ул.Дагомысская,42
 Григорьев Александр Сергеевич (глав.врач)
 факс (8622) 61-50-33
 Хазарян Лусине Фрунзевна 37-34-72 - з/о гематологии, главный детский гематолог
 Скиданова Ольга Александровна
 Задыкян Сурен Суренович-главный детский онколог
 Тел. орд. (8622)61-14-33 (отд.), (8622)61-15-77
 e-mail: mdoctor@sochi.ru, oncology@sochi.ru

- **Сургут**

Сургутская центральная районная клиническая больница
 Глав. врач Шестакова Галина Никандровна
 Факс (3462) 52-73-24
 Отделение гематологии
 Зав. отделением Кондакова Елена Викторовна
 Глуховская Эльза Александровна
 Зинина Елена Евгеньевна
 Попова Наталья Борисовна
 Отд: (3462) 52-71-86, 52-73-20
kondakovae@mail.ru

- **Тверь**

Областная детская больница
 Глав.вр. Курасов Валерий Кириллович
 Тверь, 170000, набер. Степана Разина, д.23.
 Факс: (4822) 33-41-64, Тел отд. 33-43-07
 Отд.2-ая терапия (гематологические койки, 10)
 з/о Елена Владимировна,
 Курлова Ольга Николаевна
 Купсер О.Е.

Корсантия Л.Ш.

- **Томск**

ОКБ г. Томска
з/о гематологии Гербек Инна Эмильевна
esphir@mail.ru

- **Тула**

Областная детская больница
300010, г. Тула, ул. Бондаренко, 39
факс: (0872) 480191
Отделение гематологии
Зав. отд. Кузнецова Ольга Юрьевна
e-mail: orfey@tula.net

- **Ульяновск**

Ульяновская областная детская клиническая больница
Гл.врач Губарева Татьяна Александровна
Отделение гематологии
Зав.отд. Тимофеева Валентина Николаевна
Шибанова Вера Сергеевна
Бектимирова Лариса Адгамовна
Орд. 44-08-52, факс (8422) 41-61-78
babymed@mv.ru

- **Хабаровск**

Детская краевая клиническая больница
Гл.врач Гончаров Иван Николаевич
Отделение онкогематологии: 25 коек+5 коек амб.
Зав.отд. Ерега Елена Петровна
И.о. зав.отд. Чумаков Сергей Николаевич
Доктора:
Рябцева Елена Вячеславовна
Лаврененко Людмила Александровна
Золотухина Марина Аркадьевна
Обугова Юлия Георгиевна
Тел. орд.(4212) 51-30-54
e-mail: dkkb@email.kht.ru

- **Чебоксары**

Республиканская детская клиническая больница г. Чебоксары
Гл.врач Кузьмин В.И.
Отделение гематологии и онкологии
Зав.отд. Павлова Галина Петровна
Майорова Наталия Юрьевна
Тел.(8352)210327, факс 213153,
iprdkb@medinf.chuvashia.su; blood-baby@cbx.ru

- **Челябинск**

Челябинская областная детская клиническая больница,
Челябинск, 454076, Медгородок.
Гл.врач Летягин Евгений Иванович
факс (3512) 60-80-90
Отделение онкогематологии

Зав. отделением Башарова Елена Валерьевна
Шаталова Елена Юрьевна
Спичак Ирина Ильинична
Руди Андрей Александрович
Моисеева Лариса Владимировна
Жуковская Е.В
Орд. (3512) 32-80-44, 34-12-93 (пост)
ohc@fromru.com; mopob@chel.surnet.ru

• **Якутск**

Республиканская больница №1 - НЦМ (Национальный Центр Медицины)
Генеральный директор НЦМ Попов Владимир Степанович
факс (4112) 25-57-88 и 32-19-23
Отделение гематологии
Зав. отделением Самарина Мария Васильевна
Аргунова Елена Федоровна
Банщикова Елена Сергеевна
Боброс Анна Петровна
Тел.(4112)255643,
empusa@mail.ru

• **Ярославль**

Детская городская больница №1
Гл.вр. Киселев Сергей Александрович (852) 25-23-63 (факс)
з/о Сурьянинова Ольга Васильевна 72-81-77 (отд.)
detgem@yandex.ru, dezdimon@yandex.ru