

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
23 травня 2024 року № 876

СТАНДАРТ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ
ГОСТРИЙ ЛІМФОБЛАСТНИЙ ЛЕЙКОЗ У ДІТЕЙ
(ЛІКУВАННЯ В ПЕРШОМУ ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ)

Загальна частина

Діагноз: Гострий лімфобластний лейкоз

Коди стану або захворювання. НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»: С91.0

Гострий лімфобластний лейкоз

Розробники:

Дубров Сергій перший заступник Міністра охорони здоров'я України,
Олександрович голова робочої групи;

Климнюк завідувач науково-дослідного відділення дитячої онкології
Григорій державного некомерційного підприємства «Національний
Іванович інститут раку», заступник голови робочої групи з клінічних питань за фахом дитяча онкологія;

Адилов завідувач відділення, лікар-онколог дитячий, лікар-
Михайло гематолог дитячий відділення гематології та імунології
Васильович відокремленого підрозділу «Лікарня Святого Миколая» комунального некомерційного підприємства «Львівське територіальне медичне об'єднання» багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги», заступник голови робочої групи з клінічних питань за фахом дитяча онкогематологія;

Артьомова медична директорка з педіатрії та онкогематології
Наталія комунального підприємства «Регіональний медичний центр
Сергіївна родинного здоров'я» Дніпропетровської обласної ради», (за згодою);

Болгаріна Ксенія лікар-онколог дитячий відділення дитячої онкології
Олегівна державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;

Дима Сергій завідувач відділенням дитячої онкогематології
Віталійович комунального некомерційного підприємства Київської обласної ради «Київський обласний онкологічний диспансер» (за згодою);

Істомін лікар-гематолог дитячий відділення трансплантації
Олександр кісткового мозку, інтенсивної та мегадозованої хіміотерапії та імунотерапії Національної дитячої спеціалізованої
Андрійович лікарні «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України;

- Кубаля Наталія Олександрівна завідувач відділення хіміотерапії онкогематологічних захворювань з блоком інтенсивної терапії Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України;
- Лисиця Олександр Володимирович завідувач відділення трансплантації кісткового мозку і інтенсивної мегадозової хіміотерапії та імунотерапії Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» МОЗ України;
- Макєєва Наталія Іванівна завідувач кафедри педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету;
- Мороз Галина Іванівна доцент кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
- Ноговіцина Юлія Олексіївна директор департаменту програм допомоги благодійного фонду «Таблеточки»;
- Павлик Сергій Володимирович завідувач відділення дитячої онкології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
- Сич Ольга Володимирівна лікар гематолог-онколог дитячий вищої категорії відділення хіміотерапії онкогематологічних захворювань з блоком інтенсивної терапії Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України;
- Трилеська Тетяна Володимирівна завідувач Референс-лабораторії з лабораторної діагностики онкогематологічних захворювань Українського Референс-центру з клінічної лабораторної діагностики та метрології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України;
- Трофімова Наталія Сергіївна завідувач відділом онкогенетичних досліджень лабораторії медичної генетики Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України;

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

- Гуленко Оксана Іванівна начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.

Рецензенти:

Дорош Ольга кандидат медичних наук, лікар гематолог дитячий
Ігорівна Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного
центру, асистент кафедри педіатрії і неонатології
факультету післядипломної освіти Львівського
національного медичного університету імені Данила
Галицького

Глухарєва Оксана завідувач обласного центру дитячої онкології та
Володимирівна гематології Комунального неприбуткового підприємства
«Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та
паліативної допомоги Черкаської обласної ради»

Перегляд стандартів медичної допомоги заплановано на 2029 рік

Список скорочень

АКМ	Абсолютна кількість моноцитів
АКН	Абсолютна кількість нейтрофілів
АЛТ	Аланінамінотрансфераза
АСТ	Аспартатамінотрансфераза
АЧТЧ	Активний частковий тромбопластиновий час
ВДХТ	Високодозна хіміотерапія
ВІЛ	Вірус імунодефіциту людини
ГКС	Глюкокортикостероїди
Г-КСФ	Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор
ГЛЛ	Гострий лімфобластний лейкоз
ІТ	Інtrateкально
ЗОЗ	Заклад охорони здоров'я
КМП	Клінічний маршрут пацієнта
КТ	Комп'ютерна томографія
МЗХ	Мінімальна залишкова хвороба
МРТ	Магнітно-резонансна томографія
МТХ	Метотрексат
ЛДГ	Лактатдегідрогеназа
ЛП	Люмбальна пункція
ЛФ	Лужна фосфатаза
СМР	Спинномозкова рідина
ТГСК	Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин ()
ТКМ	Трансплантація кісткового мозку
ПШТ	Площа поверхні тіла
ПТ	Підтримуюча терапія
ПХТ	Поліхіміотерапія
ЦНС	Центральна нервова система
ЦФМ	Циклофосфамід
ЧТ	Часова точка
АРА-С	Цитарабін
SR	група стандартного ризику
MR	група середнього (проміжного) ризику
HR	група високого ризику
RBC	Кількість еритроцитів
WBC	Кількість лейкоцитів

Форма № 025/о форма первинної облікової документації № 025/о «Медична карта амбулаторного хворого» та інструкція з її заповнення, затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 669/20982

- Форма № 027-1/о форма первинної облікової документації № 027-1/о «Виписка із медичної карти стаціонарного хворого на злякисне новоутворення» та інструкція з її заповнення, затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 10 жовтня 2007 року № 629, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 26 жовтня 2007 року за № 1222/14489
- Форма № 030-6/о форма первинної облікової документації № 030-6/о «Реєстраційна карта хворого на злякисне новоутворення» та інструкція з її заповнення, затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 липня 2014 року № 527, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 13 серпня 2014 року за № 959/25736
- Форма № 003-6/о форма первинної облікової документації № 003-6/о «Інформована добровільна згода пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення і на присутність або участь учасників освітнього процесу», затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 09 грудня 2020 року № 2837), зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 12 лютого 2021 року за № 181/35803 та Інструкції з її заповнення, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 08 серпня 2014 року № 549), зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 697/21010

Розділ I. Організація надання медичної допомоги дітям з гострим лімфобластним лейкозом

1. Положення стандарту медичної допомоги

Даний стандарт визначає надання допомоги пацієнтам із гострим лімфобластним лейкозом віком на момент діагностики від 1 року до 18 років із відсутністю реаранжування генів *BCR/ABL* (Ph-негативний ГЛЛ) та відсутністю Ph-подібних молекулярно-генетичних перебудов.

Медична допомога пацієнтам з гострим лімфобластним лейкозом (ГЛЛ) має надаватись у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ), що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкогематологічними захворюваннями.

Медична допомога пацієнтам з ГЛЛ потребує міждисциплінарної співпраці та інтегрованого ведення пацієнтів мультидисциплінарною командою фахівців, які мають відповідну кваліфікацію і досвід лікування злоякісних новоутворень гемопоетичної системи у дітей.

Лікарі загальної практики – сімейні лікарі, лікарі педіатри, лікарі інших спеціальностей повинні бути обізнані щодо основних факторів ризику та початкових клінічних проявів злоякісних захворювань крові з метою їх раннього виявлення та своєчасного направлення дитини із підозрою щодо ГЛЛ до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу.

Встановлення діагнозу ГЛЛ та подальший контроль під час лікування мають здійснюватись централізовано на базі визначеної референс-лабораторії з діагностики онкогематологічних захворювань у дітей, яка має відповідне матеріально-технічне та кадрове забезпечення.

Об'єм, характер, тривалість та всі аспекти лікування, ризику, пов'язані із тим чи іншим методом або етапом терапії, повинні обговорюватись із пацієнтом та/або батьками/піклувальниками/опікунами пацієнта або законними представниками у такий спосіб, який буде зрозумілим та буде враховувати індивідуальний культурний та освітній рівень .

2. Обґрунтування

ГЛЛ займає перше місце в структурі злоякісної патології дитячого віку. Всебічна діагностика (цитоморфологічна, імуноцитологічна, генетична), застосування ризик-адаптованих стратегій лікування із дотриманням відповідних доз та часової інтенсивності лікування, профілактика та надання адекватної допомоги у разі розвитку ускладнень дозволяють досягти тривалого безрецидивного виживання пацієнтів на рівні не менше 85%.

Ранні, надранні рецидиви, випадки рефрактерного перебігу захворювання здебільшого вимагають виконання аlogenної трансплантації кісткового мозку за наявності показань, що потребує максимальної швидкої координації між відповідними ЗОЗ. Це дозволяє досягати 65%-70% тривалої безрецидивної виживаності у пацієнтів з рецидивами ГЛЛ.

Мультидисциплінарний підхід на основі взаємодії багатопрофільної команди фахівців, що приймають узгоджені клінічні рішення відповідно до

конкретних потреб пацієнта, є найважливішим фактором для забезпечення ефективного лікування.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) Наявні затверджені на рівні ЗОЗ документи, що координують та інтегрують медичну допомогу для забезпечення своєчасної діагностики та лікування пацієнтів дитячого віку із ГЛЛ.

2) Наявний задокументований індивідуальний план лікування, узгоджений з пацієнтом та/або батьками/піклувальниками/опікунами пацієнта або законними представниками пацієнта і доступний мультидисциплінарній команді, що містить інформацію про діагноз пацієнта, загальний план лікування та особливості його проведення.

3) Батьки/піклувальники/офіційні опікуни та пацієнти забезпечуються у доступній формі інформацією щодо стану пацієнта, наявних діагностичних та лікувальних опцій, результатів лікування, що очікуються, можливих ускладнень та побічних ефектів кожного виду терапії, узгодженого плану лікування та подальшого спостереження, навчаються навичкам, необхідним для поліпшення результатів медичної допомоги, надаються контакти для отримання додаткової інформації та консультацій.

Розділ II. Діагностика

1. Положення стандарту медичної допомоги

Наявність злоякісного новоутворення крові може бути запідозрена лікарем будь-якої спеціальності на основі виявлення характерних клінічних та/або лабораторних ознак та відсутності інших причин, які б пояснювали наявні зміни у стані пацієнта або виявлені лабораторні зміни. У випадку обґрунтованої підозри, для встановлення та підтвердження діагнозу ГЛЛ пацієнт має бути направлений до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкогематологічними захворюваннями, впродовж 72 годин з моменту виникнення такої підозри.

Комплексна діагностика ГЛЛ передбачає не тільки встановлення факту наявності захворювання на підставі цитоморфологічного, цитохімічного, імуноцитологічного, цитогенетичного досліджень аспіратів кісткового мозку та дослідження стратифікуючих молекулярно-генетичних і цитогенетичних аномалій в спеціалізованій лабораторії з діагностики онкогематологічних захворювань у дітей, а й визначення обов'язкових прогностичних характеристик захворювання, відповідно до яких в подальшому визначається стратегія лікування.

За результатом первинного обстеження пацієнта встановлюється діагноз відповідно до класифікації гострих лейкемій BOOЗ, FAB, EGIL, визначається ЦНС-статус, проводиться ініціальна стратифікація до групи ризику, діагностика специфічних невідкладних станів та/або ускладнень,

асоційованих із ГЛЛ. Послідовність виконання окремих досліджень може бути змінена та/або відтермінована за необхідності.

У разі наявності на момент встановлення діагнозу ГЛЛ невідкладного стану, асоційованого із ГЛЛ, комплекс первинного та подальшого обстеження має включати методи контролю перебігу даного(их) невідкладного(их) стану(ів).

2. Обґрунтування

Клінічна картина при ГЛЛ у дітей здебільшого є неспецифічною і може маскувати наявність злякисного процесу під великий спектр патології дитячого віку. Частіше за все ГЛЛ у дітей маскується під ортопедо-травматологічну патологію (реактивні або септичні артрити, транзиторні синовіти), ревматологічну патологію (ЮІА, СЧВ), інфекційну патологію (інфекційний мононуклеоз), неврологічну патологію (полірадикулопатія, парези лицьового нерва у разі залучення ЦНС).

Характерні лабораторні зміни включають: лейкопенію із нейтропенією та відносним лімфоцитозом, лейкоцитоз із вираженим переважанням клітин лімфоїдного ряду (відносний лімфоцитоз $> 85\%$), нормохромну анемію, тромбоцитопенію, виражене підвищення ШОЕ.

Субстратом захворювання є безконтрольна проліферація в кістковому мозку клітин попередників лімфоїдного ряду (лімфобластів), проте їх відсутність при цитоморфологічному дослідженні периферичної крові не виключає наявність захворювання.

Стандартом діагностики ГЛЛ є цитоморфологічне, цитохімічне, імуноцитологічне та стратифікуюче генетичне (молекулярно-цитогенетичне, молекулярно-генетичне) дослідження аспіратів кісткового мозку з не менше 2-х точок (крило(а) клубової(их) кістки(ок) та грудина).

Окрім безпосередньої діагностики ГЛЛ обов'язковим є виконання додаткових обстежень, а саме: ініціальної люмбальної пункції із дослідженням препаратів цитоцентрифугату СМР, виготовлених методом рідинної цитології із метою встановлення ініціального ЦНС-статусу; виконання візуалізаційних досліджень на підставі наявної клінічної симптоматики пацієнта (рентгенографія грудної клітки, щоб виключити наявність пухлини середостіння, ультразвукове дослідження (УЗД) шиї та черевної порожнини, спіральна комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної та черевної порожнини, МРТ головного мозку, тощо); огляд та консультація фахівців (невролог, офтальмолог, тощо). Діагностична люмбальна пункція із дослідження цитоцентрифугату СМР проводиться із метою належного визначення ЦНС-статусу. Виконання діагностичної люмбальної пункції може поєднуватись із першим інтратекальним введенням цитостатика у випадку попереднього морфологічного підтвердження діагнозу ГЛЛ.

Первинна аспіраційна біопсія кісткового мозку та, особливо, ініціальна люмбальна пункція мають виконуватись спеціалістом із найбільшим досвідом у виконанні даних інвазивних маніпуляцій та під загальним знеболенням (седацією).

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) Діагностичні заходи для встановлення діагнозу ГЛЛ передбачають збір та ретельне документування анамнезу захворювання із визначенням перших симптомів, лабораторних змін, динаміки їх розвитку; проведення специфічних лабораторних та інструментальних досліджень

2) Діагностична аспіраційна біопсія кісткового мозку виконується за наявності обґрунтованої підозри щодо злоякісного захворювання крові з не менше 2-х точок.

3) Обов'язковим є цитоморфологічне, імуноцитологічне, молекулярно-генетичне та цитогенетичне дослідження отриманих аспіратів.

4) З метою визначення ЦНС-статусу проводиться ініціальна люмбальна пункція із дослідженням цитоцентрифугату СМР, яка може бути поєднана із першим введенням цитостатика (метотрексату). Визначення морфології клітин СМР в нативних препаратах без застосування методів рідинної цитології не є достатнім для об'єктивного визначення ЦНС-статусу.

5) Протипоказаннями для проведення ініціальної діагностичної люмбальної пункції є рівень тромбоцитів нижче $50 \times 10^9/\text{л}$ та/або рівень лейкоцитів $> 100 \times 10^9/\text{л}$. У випадку поєднання ініціальної діагностичної люмбальної пункції із першим інтратекальним введенням цитостатика гіперлейкоцитоз (рівень лейкоцитів $> 100 \times 10^9/\text{л}$) не є абсолютним протипоказом для виконання ініціальної люмбальної пункції, оскільки одночасне введення цитостатика (метотрексату) є додатковим фактором захисту від специфічного лейкоемічного ураження ЦНС.

6) Визначення ЦНС-статусу проводиться відповідно до додатку 3 до цього Стандарту.

7) Лабораторні дослідження включають: загальний аналіз крові, визначення групи крові та резус-фактора, біохімічні дослідження крові (білірубін, АсАТ, АлАТ, ГГТ, ЛФ, ЛДГ, креатинін, сечовина, сечова кислота, К, Na, Ca, P), коагулограма, загальний аналіз сечі, бактеріологічні дослідження, вірусологічні дослідження (вірусні гепатити, ВІЛ).

8) Призначаються інструментальні дослідження: рентгенографія органів грудної клітки в прямій проекції до проведення будь-яких інвазивних втручань; ультразвукове дослідження (УЗД) шиї та черевної порожнини, органів калитки у хлопчиків; ЕКГ та ехокардіографію (Ехо-КГ).

9) При виявленні будь-яких рентгенологічних змін призначається спіральна комп'ютерна томографія (КТ).

10) За наявності або відсутності неврологічної симптоматики всім пацієнтам має бути проведений огляд невролога та офтальмолога; за наявності показань обов'язково призначається магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку.

11) За результатом первинного обстеження пацієнта має бути встановлено діагноз відповідно до класифікації гострих лейкомії ВООЗ, EGIL,

ҒАВ визначено ЦНС-статус, проведено ініціальну стратифікацію до групи ризику, діагностику специфічних невідкладних станів та/або ускладнень, асоційованих із ГЛЛ.

Бажані:

13) У випадку виявлення сімейних або спадкових синдромів, що асоціюються з ГЛЛ (синдром Дауна, синдром Блума, синдром Луї-Бар, синдром Ніймеген), доцільно провести генетичний скринінг та консультацію генетика.

Розділ III. Лікування

1. Положення стандарту медичної допомоги

Лікування дітей з ГЛЛ здійснюється шляхом проведення програмної послідовної хіміотерапії, що складається з таких основних етапів: індукція ремісії, консолідація ремісії, інтенсифікація, реіндукція, підтримуюча терапія.

Об'єм необхідної терапії в кожному конкретному випадку визначається ініціальними характеристиками захворювання (імунофенотип, молекулярно-генетичні перебудови) та відповіддю на терапію (швидкістю та повнотою елімінації пухлинного клону), що в сукупності визначає групу ризику пацієнта стосовно прогнозу за основним захворюванням.

План лікування, послідовність та кількість окремих етапів лікування для пацієнта визначається лікуючим лікарем відповідно до групи ризику.

2. Обґрунтування

Діти з ГЛЛ, зазвичай, отримують лікування відповідно до груп ризику, що визначаються, як за клінічними, так і за лабораторними ознаками. Інтенсивність лікування, необхідна для повного одужання, істотно різниться в різних підгрупах дітей із встановленим діагнозом ГЛЛ. Призначення лікування на основі оцінки ризику відбувається таким чином, щоб пацієнти зі сприятливими клінічними та біологічними ознаками, які можуть мати дуже хороший результат при терапії стандартної інтенсивності, могли уникнути більш інтенсивного і токсичного лікування, в той час як до пацієнтів з наявними критеріями несприятливого прогнозу застосовується більш інтенсивний і потенційно більш токсичний терапевтичний підхід.

Метою циторедуктивної преднізолонової префази є зниження лейкомічного навантаження перед основним хіміотерапевтичним лікуванням.

Інtrateкальна хіміотерапія без краніальної променевої терапії, сприяє зменшенню частоти ЦНС-рецидивів у пацієнтів групи стандартного ризику. Краніальна променева терапія не є необхідним компонентом ЦНС-спрямованої терапії для цих пацієнтів.

Для пацієнтів, які досягли ПР, показники швидкості кліренсу бластів і визначення мінімальної залишкової хвороби (МЗХ) мають важливе прогностичне значення.

Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) є необхідним консолідуєчим етапом лікування для окремої категорії пацієнтів із поєднанням несприятливих молекулярно-генетичних аномалій та критеріями недостатньої відповіді на терапію.

Більшість пацієнтів з персистуючою лейкемією, що піддається морфологічному виявленню, в кінці 4-тижневої фази індукції мають несприятливий прогноз і можуть отримати користь від аlogenної ТГСК після досягнення ПР. Тенденція до кращого результату при аlogenній ТГСК порівняно з однією лише хіміотерапією спостерігалася у пацієнтів з Т-клітинним фенотипом (не залежно від віку) та у пацієнтів з В-клітинним ГЛЛ старше 6 років.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) Обсяг та інтенсивність лікування визначаються групою ризику, до якої віднесений пацієнт на підставі стратифікуючих критеріїв, наведених у додатку 1 до цього Стандарту.

2) Кожний наступний етап лікування розпочинається після досягнення відповідних лабораторних та клінічних критеріїв та визначається згідно з алгоритмом, наведеним у Схемі 1 додатку 2 до цього Стандарту.

3) З метою зниження лейкемічного навантаження перед початком лікування призначається преднізолон (профаза) відповідно до додатку 2 до цього Стандарту.

4) Зміна плану лікування, виключення із нього окремих терапевтичних елементів в залежності від клінічної ситуації, може проводитись тільки за рішенням мультидисциплінарної команди фахівців.

5) Опис лікувальних заходів, передбачених під час етапів індукції, консолідації, інтенсифікації, реіндукції, підтримуючої терапії, а також режим дозування лікарських засобів, що застосовуються при проведенні кожного з етапів лікування, викладені у додатку 2 до цього Стандарту.

6) Вибір лікарського засобу аспарагінази або пегаспаргази для проведення індукційного лікування, інтенсифікації та реіндукції для пацієнтів всіх груп ризику визначається відповідно до додатку 2 цього Стандарту.

7) Протягом всього періоду лікування і особливо під час індукційної та реіндукційної фаз має здійснюватись ретельний клінічний та лабораторний контроль небажаних токсичних ефектів та ускладнень терапії та їх своєчасна корекція.

8) За наявності показань до аlogenної ТГСК процедура пошуку сумісного родинного або неродинного донора має бути ініційована не пізніше початку фази інтенсифікуючої терапії.

9) Профілактика інфекційних ускладнень передбачає виконання заходів з інфекційного контролю відповідно до чинних галузевих стандартів медичної допомоги з раціонального застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою.

10) За наявності показань до алогенної ТГСК дані про пацієнта мають бути передані мультидисциплінарній команді фахівців ЗОЗ, що здійснює алогенну ТГСК дітям для узгодження часу НЛА-типування пацієнта, членів родини та пошуку повністю сумісного неродинного донора в міжнародній базі донорів, узгодження подальшої тактики ведення та логістики пацієнта на трансплантаційний етап лікування.

Бажані:

11) За наявності показань, наприклад, персистенція МЗХ-позитивного статусу, пацієнт має отримати лікування із застосуванням імунотерапії, CAR-T клітинної терапії, інших інноваційних методів.

Розділ IV. Подальше спостереження

1. Положення стандарту медичної допомоги

Після завершення спеціального лікування через небезпеку розвитку рецидиву захворювання, з метою раннього його виявлення, а також для профілактики та лікування віддалених наслідків терапії, дитина з ГЛЛ підлягає спостереженню до досягнення віку 18 років.

Подальше спостереження передбачає періодичні планові огляди та консультації фахівців, за необхідності, проведення досліджень відповідно до плану спостереження, заходи з відновлення (покращення) втрачених (порушених) функцій, психо-соціальної адаптації, відновлення нормального способу життя. Особлива увага має приділятися профілактиці та корекції нейрокогнітивних розладів, ендокринних порушень, остеопенії, асептичного некрозу головок кульшових суглобів.

2. Обґрунтування

В дитячій онкології особливості спостереження за пацієнтом після проведеного лікування обумовлені необхідністю усунення ускладнень, пов'язаних як безпосередньо з дією пухлини на організм, так і з наслідками терапії. Зокрема, часто виникає потреба в компенсації дефектів, які з'явилися, наприклад, після хірургічного лікування та відновленні організму, що постраждав від токсичної дії хіміо- та променевої терапії тощо. Фізична терапія є важливим компонентом реабілітаційного процесу. Вона передбачає фізичну активність, терапевтичні вправи і активну гру з метою відновлення сили, рівноваги, гнучкості та координації. Важливе значення має психологічна допомога фахівців з метою позитивного впливу на психологічний стан дитини та її сім'ї.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) Пацієнтам та/або батькам пацієнта/опікунам, піклувальникам або законним представникам пацієнта після завершення спеціального лікування надається інформація щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву або іншої пухлини, рекомендації щодо

способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень відповідно до індивідуально складеного плану.

2) План спостереження передбачає не рідше одного разу на рік або, за показаннями більш часто, проведення обстеження лікарем-педіатром або лікарем загальної практики-сімейного лікаря та включає: збір анамнезу та скарг пацієнта, фізикальний огляд та оцінку показників фізичного розвитку дитини, контроль загальноклінічних лабораторних показників; за необхідності пацієнт направляється на консультацію до відповідного фахівця.

3) Один раз на рік або частіше, за показаннями, проводиться огляд пацієнта лікарем офтальмологом, ендокринологом, неврологом, ортопедом.

4) Після завершення спеціального лікування необхідна консультація лікаря-імунолога дитячого з метою розробки індивідуального плану вакцинації.

Індикатори якості медичної допомоги

Наявність у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу, клінічного маршрута пацієнта (КМП) з ГЛЛ.

Паспорт індикатору якості медичної допомоги

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Стандарту медичної допомоги «Гострий лімфобластний лейкоз у дітей (лікування в першому гострому періоді)».

Бажаний рівень значення індикатора: не менше 98%.

Інструкція з обчислення індикатора.

Організація, що має обчислювати індикатор: ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу, структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються лікарями-гематологами дитячими, лікарями гематологами-онкологами дитячими або лікарями онкологами дитячими ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з ГЛЛ, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від усіх лікарів, які надають первинну медичну допомогу, лікарів ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам дитячого віку з ГЛЛ, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам дитячого віку з ГЛЛ, зареєстрованих в районі обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам дитячого віку з ГЛЛ, зареєстрованих на території обслуговування.

Чисельник індикатора складає загальна кількість ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам дитячого віку з ГЛЛ, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності КМП з ГЛЛ (наданий екземпляр КМП). Джерелом інформації є КМП у ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам дитячого віку із гострою лімфобластною лейкемією).

Значення індикатора наводиться у відсотках.

Перелік літературних джерел та нормативно-правових актів, використаних при розробці стандарту медичної допомоги

1. Електронний документ «Клінічна настанова, заснована на доказах «Діагностика та лікування гострої лімфобластної лейкемії у дітей та підлітків», 2023, https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/.

2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22 січня 1996 року № 10 «Про створення національного канцер-реєстру України».

3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 листопада 1997 року № 340 «Про удосконалення організації служби променевої діагностики та променевої терапії».

4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15 грудня 2009 року № 954 «Про затвердження Примірного табеля оснащення основним медичним обладнанням та виробами медичного призначення лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я, що надають медичну допомогу онкологічним хворим».

5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974.

6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313.

7. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 01 жовтня 2013 року № 845 «Про систему онкологічної допомоги населенню України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 16 січня 2014 року за № 77/24854.

8. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 16 червня 2023 року № 1102 «Про затвердження п'ятнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».

**Директор Департаменту
медичних послуг**



Тетяна ОРАБІНА

Додаток 1
до Стандарту медичної допомоги
«Гострий лімфобластний лейкоз у дітей
(лікування в першому гострому періоді)»
(підпункт 1 пункту 3 розділу III)

Діагностика і прогностична стратифікація на групи ризику.

Таблиця 1. Алгоритм первинної лабораторної діагностики.

Метод діагностичної оцінки	Біологічний матеріал	Примітки
Цитоморфологія	<ul style="list-style-type: none"> • Кістковий мозок (КМ): <ul style="list-style-type: none"> ○ мієлограма (із нативного матеріалу) • Периферична кров: <ul style="list-style-type: none"> ○ загальний аналіз крові ○ диференційна гемограма • СМР: <ul style="list-style-type: none"> ○ підрахунок клітин (лічильна камера) ○ мазок, отриманий за допомогою центрифугування (цитоцентрифугат) 	Фарбування Мей-Грюнвальд Гімза
Імуноцитологія (мультипараметрова проточна цитометрія)	<ul style="list-style-type: none"> • Кістковий мозок (та/або периферична кров): <ul style="list-style-type: none"> ○ імунофенотипування ○ індекс ДНК (не обов'язково) ○ виявлення відповідних мішеней для МЗХ 	
Цитогенетичний аналіз*	<ul style="list-style-type: none"> • Кістковий мозок (та/або периферична кров): <ul style="list-style-type: none"> ○ G-фарбування з високою роздільною здатністю 	

	(чисельні та структурні аберації)	
Молекулярно-генетичні дослідження*	<ul style="list-style-type: none"> • Кістковий мозок (та/або периферична кров): <ul style="list-style-type: none"> ○ Виявлення відповідних мішеней для ПЛР-МЗХ 	

Примітка: * Стратифікуючі генетичні дослідження проводяться на ініційному матеріалі при умові виставленого діагнозу ГЛЛ методом цитоморфологічним та/або імуноцитологічним.

Таблиця 2. Розподіл домінантних ліній при ГЛЛ (імунофенотипування)

Клітинна лінія	Критерії	Антигени
В-ГЛЛ	≥2 позитивних	CD19 ^b ; CD10; iCD22, iCD79 ^a
Т-ГЛЛ	Усі 3	iCD3 ^c , CD7; МРО негативна або слабка

Примітки:

^aЦі маркери важливі для визначення домінантної лінії, але недостатні для докладного опису лейкозних імунофенотипів.

^bBCR-ГЛЛ вимагає різкої позитивності ≥ 2 із чотирьох антигенів — у поодиноких випадках CD19-негативності, зокрема, CD10 має бути різко позитивним. Слід пам'ятати, що рідкісні випадки BCR-ГЛЛ з перебудовою MLL можуть випадати з цієї схеми через властиву біологію відсутності CD10, а також слабкої експресії (i)CD22 та iCD79^a (у цьому випадку CD19 зазвичай є різко позитивним).

^cДля Т-ГЛЛ позитивність iCD3 має бути різкою, або, якщо вона оцінюється як слабка, CD2 та/або CD5 повинні мати будь-який ступінь позитивності на додаток. Експресія поверхневого CD3 має бути перевірена додатково.

[Dworzak M, et al. Cytometry Part B (Clinical Cytometry) 94B:82-93 (2018) AIEOP-BFM]

Таблиця 3. Підкласифікація ГЛЛ за критеріями АІЕОР-ВФМ

Підтип	Антигени	Примітки
В-І (про-В)	CD10 негативна	Відповідність критеріям лінії

		диференціювання В-ГЛЛ
В-II (common)	CD10 позитивна	
В-III (пре-В)	iIgM позитивна	CD10 може бути негативна або слабко позитивна
В-IV (зрілоклітинний)	каппа або lambda-ланцюг позитивні	може виникнути при морфології FAB L1/L2 ^b
Т-I (про-Т) ^c	тільки iCD3 позитивна та CD7 позитивна	Відповідність критеріям лінії диференціювання Т-ГЛЛ
Т-II (пре-Т)	≥1 з CD2 позитивна, CD5 позитивна, CD8 позитивна	поверхневий CD3 слабка позитивна допускається ^d
Т-III (кортикальний Т)	CD1a позитивна	sCD3 може бути слабка ^d
Т-IV (зрілоклітинний)	CD1a негативна та sCD3 позитивна	sCD3 різка або sCD3слабка позитивна з TCR позитивністю
ЕТР (тільки додатково до Т-I або Т-II)	CD1 ^a негативна, CD8 негативна, зазвичай CD5 негативна або слабко позитивна, та позитивна ≥1 за HLA-DR, CD11 ^b , 13, 33, 34, 65, 117	якщо CD5 різко позитивна: подвійно позитивна за HLA-DR, CD11 ^b , 13, 33, 34, 65, 117; sCD3може бути слабко позитивна

Примітки:

^aCD10 негативні/слабко позитивні варіанти В-III часто асоціюються з перебудовами КМТ2А.

^bВипадки з позитивним легким ланцюгом без морфології FAB L3 та без транслокації МУС відповідають критеріям традиційного лікування ГЛЛ і тому повинні бути відокремлені від зрілих В-ГЛЛ типу Беркітта.

^cТ-I зустрічається дуже рідко і може бути представлений разом з Т-II (як Т-I/II)

^dСлабка або навіть частіша часткова позитивність поверхневого CD3 (наприклад, у малій субпопуляції бластів) виникає при використанні чутливої методології і не повинна вводити в оману при діагностиці зрілого Т-ГЛЛ без експресії *TCR*.

[Dworzak M, et al. *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)* 94B:82-93 (2018) AIEOP-BFM]

Стратифікація до групи ризику пацієнтів з В-ГЛЛ

Стратифікація пацієнтів базується на біологічних/молекулярно-цитогенетичних критеріях та критеріях відповіді на терапію. Виділяють дві основні часові точки (ЧТ) для проведення стратифікації:

1. **ЧТ-1** – визначається як 33-й день Protocol IA (завершення індукційної терапії)
2. **ЧТ-2** – визначається як 78-й день Protocol IB (завершення консолідуючої терапії)

Таблиця 4. Критерії стратифікації до групи стандартного ризику.

Для віднесення до групи стандартного ризику мають виконуватись всі перераховані нижче клінічні, молекулярно-генетичні критерії та критерії відповіді на терапію	
Клінічні критерії	<ul style="list-style-type: none"> ● Вік від 1 до 6 років ● Ініціальна кількість WBC < 20 тис. в мкл ● CD10+ (common)-фенотип ● ЦНС-1 статус*
Молекулярно-генетичні критерії	<ul style="list-style-type: none"> ● Гіпердиплоїдія** та/або <i>TEL/AML (ETV6/RUNX1)</i> ● Відсутність молекулярно-генетичних аномалій високого ризику***
Критерії відповіді на терапію	<ul style="list-style-type: none"> ● Гарна відповідь на преднізолон (<1000 бластів в мкл.) на 8-й день профазы ● Рівень МЗХ за даними проточної цитометрії <0,1% на 15-й протокольний день за

	<p>умов МЗХ- негативного статусу в ЧТ-1 та ЧТ-2 ($< 1 \times 10^{-4}$)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● МЗХ негативний статус в ЧТ-1 (за умови використання методу (проточна цитометрія або ПЛР) із роздільною здатністю не менше 10^{-4})
<p>Примітки:</p> <p>* Відсутність бластів в СМР при дослідженні цитоцентрифугату та атравматичність пункції відповідно до алгоритму Steinherz-Bleyer.</p> <p>** Наявність більше 50 хромосом в лейкемічних бластах або ДНК-індекс (визначається як співвідношення ДНК в лейкемічних бластах по відношенню до вмісту у нормальних диплоїдних лімфоцитах) ≥ 1.16</p> <p>*** <i>KMT2A(MLL)-AFF1</i>, <i>TCF3-HLF</i>, гіподиплоїдія (24-39 хромосом), мутації гена <i>TP53</i> (соматичні та вроджені), <i>KMT2A (MLL)</i>-реаранжування, <i>IKZF1</i>, <i>BCR/ABL1</i>, <i>BCR/ABL1</i>-подібні.</p>	

Таблиця 5. Критерії стратифікації до групи високого ризику.

<p>Для віднесення до групи високого ризику достатньо одного з перерахованих нижче клінічного, молекулярно-генетичного критерія або критерія відповіді на терапію</p>	
<p>Молекулярно-генетичні критерії</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● реаранжування <i>KMT2A-AFF1</i> (MLL-AF4) ● реаранжування <i>TCF3-HLF</i> ● гіподиплоїдія (< 45 хромосом) ● Мутації групи IKZFplus (одночасна делеція генів IKZF1 із PAX5, CDKN2A, або CDKN2B (гомозиготні делеції), або PAR1 та відсутність делеції в гені ERG) та МЗХ позитивний статус на 33-й день за умов відсутності ETV6-RUNX1, TCF3-PBX1 або реаранжувань гену KMT2A інших від KMT2A-AFF1
<p>Критерії відповіді на терапію</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● відсутність морфологічної ремісії на 33-й день ($>5\%$ бластів) ● МЗХ за даними проточної цитометрії $>10\%$ на 15-й протокольний день за умов відсутності ETV6-RUNX1* ● МЗХ $\geq 5 \times 10^{-4}$ ($\geq 0,05\%$) на 33-й протокольний день (ЧТ-1) ● МЗХ в ЧТ-1 $\geq 5 \times 10^{-4}$ ($\geq 0,05\%$) та МЗХ-позитивний статус ($< 5 \times 10^{-4}$) в ЧТ-2 ● МЗХ в ЧТ-2 $\geq 5 \times 10^{-4}$ ($\geq 0,05\%$)
<p>Примітка: * при наявності реаранжування генів ETV6-RUNX1 тільки рівня МЗХ в к/м вище 10% на 15-й день протокольної терапії недостатньо для віднесення пацієнта до групи високого ризику.</p>	

Група середнього (проміжного) ризику

- відсутність **жодного** з критеріїв високого ризику

та

- відсутність **всіх перелічених** критеріїв стандартного ризику

Таблиця 6. Стратифікація пацієнтів до групи ризику в ЧТ-2 за даними МЗХ.

МЗХ в ЧТ-1	МЗХ в ЧТ-2			
	Негативна <1x10 ⁻⁴ (<0,01%)	Позитивна але <5x10 ⁻⁴ (< 0,05%)	≥ 5x10 ⁻⁴ (≥ 0,05%)	Не визначалась
- негативна* (<1x10 ⁻⁴)	н/в	н/в	н/в	SR
- негативна ^{p3}	по МЗХ 15д	MR	HR	по МЗХ 15д
- позитивна але <5x10 ⁻⁴ (< 0,05%)	MR	MR	HR	MR
- позитивна ≥ 5x10 ⁻⁴ (≥ 0,05%)	MR	HR	HR	MR
Відсутнє/не визначалось	по МЗХ 15д	MR	HR	по МЗХ 15д
Наявність будь яких ініціальних критеріїв високого ризикy	HR	HR	HR	HR
<p>Умовні позначення: н/в – не визначається у зв'язку із досягненням МЗХ-негативного статусу в ЧТ-1 *за умов використання методу визначення МЗХ із роздільною здатністю не менше 10⁻⁴ негативна^{p3} - МЗХ при використанні методу із меншою ніж 10⁻⁴ роздільною здатністю не менше 10⁻⁴ SR, група стандартного ризику; MR, група середнього (проміжного) ризику; HR, група високого ризику.</p>				

Кінцева стратифікація за групами ризику пацієнтів із відсутніми ініціальними критеріями високого ризику за результатами проточної цитометрії на 15-й день у випадку відсутності результатів МЗХ у ЧТ-1 або у разі використанні методу із низькою роздільною здатністю.

МЗХ на 15-й протокольний день	Група ризику
< 0,1%	SR
0,1-10%	MR/IR
>10%	HR

Умовні позначення: SR - група стандартного ризику; MR/IR - група середнього (проміжного) ризику; HR - група високого ризику.

Особливості визначення МЗХ:

- Визначення МЗХ проводиться будь-яким доступним методом із найвищою роздільною здатністю (проточна цитометрія або ПЛР).
- Пацієнтам із відсутністю будь-яких клінічних та молекулярно-цитогенетичних критеріїв високого ризику та негативним МЗХ методом проточної цитометрії в ЧТ-1 (за умов використання методу із роздільною здатністю не менше 10^{-4}) подальше визначення МЗХ є необов'язковим. Такі пацієнти залишаються в групі стандартного ризику протягом всього лікування.
- Пацієнти віднесені до групи високого ризику за ініціальними молекулярно-генетичними або клінічними критеріями залишаються в групі високого ризику незалежно від результатів визначення МЗХ в ЧТ-2. У них визначення МЗХ в ЧТ-2 проводиться виключно для визначення показів до ало-ТГСК.

Стратифікація до груп ризику пацієнтів з Т-ГЛЛ

Стратифікація ризику при Т-ГЛЛ суттєво не відрізняється від стратифікації при В-ГЛЛ, проте має свої особливості.

Так, незалежними критеріями віднесення до групи високого ризику є:

- погана відповідь на преднізолонову профазу при Т-ГЛЛ залишається незалежним прогностичним критерієм і потребує віднесення пацієнта до групи високого ризику;
 - недосягнення комплексної ремісії в ЧТ-1
 - рівень МЗХ за даними проточної цитометрії на 15-й протокольний день $\geq 10\%$;
 - МЗХ методом проточної цитометрії або ПЛР $\geq 5 \times 10^{-4}$ в ЧТ-2 (78-й протокольний день)
-

Додаток 2
до Стандарту медичної допомоги
«Гострий лімфобластний лейкоз у дітей
(лікування в першому гострому періоді)»
(підпункт 2 пункту 3 розділу III)

Опис етапів комплексного лікування ГЛЛ

1. Преднізолонова префаза

Метою циторедуктивної преднізолонової префази є зниження лейкомічного навантаження перед основним хіміотерапевтичним лікуванням. Відповідь на преднізолонову префазу впливає на стратифікацію пацієнтів в групу ризику тільки для Т-ГЛЛ.

На початку преднізолонової префази необхідним є забезпечення постійного центрального венозного доступу. До початку преднізолонової префази виконується ініціальна лікувально-діагностична люмбальна пункція, яка може бути поєднана з першим введенням метотрексату (МТХ) в дозі, яка визначається відповідно до віку дитину, особливо це стосується випадків ініціальної травматичної люмбальної пункції.

За відсутності ознак ініціального масивного пухлинного навантаження (масивна гепатоспленомегалія, гіперлейкоцитоз, рівень ЛДГ вище 2000 МО/л) та ознак синдрому гострого клітинного лізису преднізолонову префазу починають з добової дози, що дорівнює 50% від розрахункової 100% дози. Введення може здійснюватися перорально або внутрішньовенно, але таким чином щоб добова доза була **рівномірно** розподілена на 3 прийоми/введення протягом доби **без** дотримання добового ритму синтезу глюкокортикостероїдів, тобто введення або прийом $\frac{1}{3}$ від розрахункової дози через кожні 8 годин.

У випадку масивного ініціального лейкомічного навантаження ($WBC \geq 100000/\text{мкл}$, або масивна гепатоспленомегалія, або масивна медіастинальна пухлина) преднізолонову префазу починають з $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{4}$ від розрахункової добової дози. При цьому обов'язковим є виконання комплексу діагностичних та лікувальних заходів направлених на попередження та/або лікування синдрому гострого пухлинного лізису. На фоні регулярного контролю відповіді на преднізолонову префазу (швидкість кліренсу бластів), лабораторних показників гострого клітинного лізису (рівень Са, Р, К, Na, сечової кислоти, креатиніну), діурезу необхідно намагатись якнайшвидше підвищити дозу преднізолону до 100%. Зазвичай 100% доза має бути досягнута на 3-й день преднізолонової префази у випадку відсутності ознак синдрому гострого клітинного лізису. Кумулятивна доза преднізолону за 7 днів преднізолонової префази має бути не менше ніж 210 мг/м².

У випадку приросту абсолютної кількості бластів в периферичній крові після 3-го дня преднізолонової префази можливим є або введення циклофосфаміду або введення вінкристину та доксорубіцину раніше запланованого терміну (8 дня). В такому випадку пацієнт автоматично вважається пацієнтом з поганою відповіддю на преднізолон.

2. Ініціальна люмбальна пункція

Ініціальна лікувально-діагностична люмбальна пункція здійснюється після підтвердження діагнозу ГЛЛ з метою визначення ЦНС-статусу та першого інтратекального введення МТХ у відповідному віку пацієнта дозуванні (Таблиця 1 додатку 2).

Гіперлейкоцитоз $> 100,000/\text{мкл}$, в умовах компенсованого гемостазу, та задовільного загального стану (відсутність тяжких інфекцій) не є протипоказанням для першої люмбальної пункції за умов одночасного введення першої інтратекальної дози метотрексату.

Обов'язковим є підрахунок не тільки лейкоцитів, а й еритроцитів (в камері Фукса-Розенталя) для визначення травматичності люмбальної пункції.

Таким чином, ініціальна люмбальна пункція може не виконуватись в 0-й день тільки у виключних ситуаціях (наприклад, високий анестезіологічний ризик внаслідок компресії дихальних шляхів).

Травматична ініціальна люмбальна пункція.

Оскільки травматична ініціальна люмбальна пункція може змінювати категорію ЦНС-статусу пацієнта та потребувати корекції ЦНС-направленої терапії під час та після індукції, необхідно суворо реєструвати факт макрота/або мікроскопічної контамінації СМР кров'ю.

За наявності домішки крові в СМР під час виконання люмбальної пункції необхідно впевнитись, що СМР з часом світлішає (домішок крові зменшується) і обов'язково ввести розрахункову дозу метотрексату інтратекально.

У випадку, якщо під час люмбальної пункції СМР яскраво забарвлена кров'ю і з часом не світлішає, не вводьте МТХ. Невідкладно виконайте повторну люмбальну пункцію (в іншому проміжку) і введіть МТХ. У випадку неуспішності на наступний день проводиться повторна спроба. Не слід розпочинати преднізолонову профазу до успішного виконання ініціальної люмбальної пункції, за виключенням випадків наявності у пацієнта стану, який вимагає ургентного призначення циторедуктивної преднізолонової префази (наприклад, синдром компресії дихальних шляхів тощо).

Таблиця 1. Дозування МТХ для інтратекального введення.

Вік дитини	$\geq 1 - < 2$ років	$\geq 2 - < 3$ років	≥ 3 років
Доза МТХ	8 мг	10 мг	12 мг

3. Індукційний етап

Індукційна фаза лікування у більшості пацієнтів проводиться відповідно до «Protocol IA», який має три основні модифікації в залежності від імунофенотипу захворювання та відповіді на преднізолонову профазу:

- «Protocol IA-Pred»: для всіх пацієнтів з В-ГЛЛ (або «Protocol IA'-Pred» - для пацієнтів стратифікованих до групи стандартного ризику за ініціальними факторами та результатами визначення МЗХ на 15-й протокольний день);
- «Protocol IA-Dexa»: для пацієнтів з Т-ГЛЛ з гарною відповіддю на преднізолон;
- «Protocol IA-CPM»: для пацієнтів з Т-ГЛЛ та поганою відповіддю на преднізолон.

Опис протоколів, що застосовуються при проведенні етапу індукції викладені у схемах 2-7 додатку 2 до цього Стандарту.

У випадках наявності у пацієнта стану який не дозволяє розпочати індукційну терапію повної інтенсивності, доцільним є розгляд питання щодо проведення індукційної терапії зниженої інтенсивності.

Особливості проведення

Ця фаза лікування має високий ризик ускладнень лікування, перш за все, ризик тяжких інфекцій. Тому дуже важливим є ретельний цілеспрямований клініко-лабораторний та радіологічний моніторинг пацієнтів з метою раннього виявлення та лікування можливих ускладнень. Рекомендованими є рутинний бактеріологічний скринінг, щоденний контроль біохімічних показників та показників коагулограми, рівня СРБ (кількісним методом), контроль рівня прокальцитоніну, своєчасне та адекватне реагування на розвиток інфекційних та інших токсичних ускладнень, адекватна трансфузіологічна підтримка.

Інtrateкальна терапія протягом Protocol IA

Загалом передбачено 3 або 5 інtrateкальних введень МТХ в залежності від визначеного ініціального ЦНС-статусу в дозуванні відповідно до віку дитини.

Обов'язкові інtrateкальні введення МТХ проводяться на 0, 12-й та 33-й протокольні дні. Введення на 12-й день визначене з огляду на максимальне уникнення ризику непередбаченого інtrateкального введення інших лікарських засобів, проте може бути прийняте рішення щодо введення МТХ на 15-й протокольний день (одночасно із виконанням к/м пункції).

Додаткові інtrateкальні введення МТХ показані на 19 та 26 протокольні дні пацієнтам із всіма категоріями ЦНС-3 статусу (3a, 3b та 3c).

Одразу після інtrateкального введення МТХ пацієнт має 2 години лежати в положенні із головою нижче рівня тулуба.

Застосування лікарських засобів аспарагінази або пегаспаргази

При лікуванні пацієнтів слід надавати перевагу використанню пегаспаргази, але з урахуванням індивідуальних клінічних особливостей лікуючий лікар має право обрати інший доступний препарат аспарагінази для ініціального застосування у відповідному режимі дозування.

У випадку зареєстрованої попередньо важкої алергічної реакції (див. Таблицю 2 додатку 2) на препарат пегаспаргази необхідно перейти на застосування препарату аспарагінази із доведено меншою імуногенністю у відповідному режимі дозування.

У випадку зареєстрованої попередньо важкої алергічної реакції на препарат аспарагінази (див. Таблиця 2 додатку 2) необхідно перейти на застосування препарату пегаспаргази або препарат аспарагінази із доведено меншою імуногенністю у відповідному режимі дозування.

Таблиця 2. Критерії діагностики важких алергічних реакцій на аспарагіназу та диференційна діагностика із синдромом вивільнення аміаку.

Ознака	Ймовірніше алергічна реакція	Ймовірніше синдром вивільнення аміаку
Попередні введення аспарагінази	Були	Не було
Шкірні прояви	Уртикарний висип, набряк Квінке	Гіперемія шкіри, можливо вогнищева
Дихальні розлади	Важкі обструктивні розлади	Можлива задишка без обструктивного синдрому
Інші характерні прояви	Важкий кашель, зміна голосу	Нудота, блювання
Зниження систолічного АТ	Наявне (> ніж на 30 мм рт ст від вихідного)	Немає
Тахікардія	Є	Немає

Потреба в лікуванні	Потребувала введення адреналіну, ГКС, кисневої підтримки	Припинилась самостійно після припинення інфузії
---------------------	--	---

Важкою алергічною реакцією вважається реакція, яка мала прогресуючий характер після припинення інфузії препарату, та окрім характерних шкірних проявів супроводжувалась гіпотензією, тахікардією +/- респіраторними розладами та потребувала інтенсивної невідкладної терапії (в/м введення адреналіну, високих доз ГКС, інфузійної/інотропної підтримки, кисневої або іншої респіраторної підтримки).

Наявність алергічної реакції, яка не відповідає критеріям важкої не є показом для переходу на інший препарат аспарагінази.

Премедикація із застосуванням Н1-блокаторів та/або додаткового введення ГКС (окрім доз показаних за протоколом лікування) суворо не рекомендується.

Інфузію препарату аспарагінази слід розпочинати з дуже повільного введення ($\frac{1}{4}$ від розрахункової швидкості введення) протягом перших 15 хвилин. Необхідним є ретельний контроль стану пацієнта протягом всієї інфузії препарату аспарагінази та додатково протягом 30 хвилин після її завершення із фіксацією показників ЧСС, АТ, SpO₂ в формі № 003/о.

Таблиця 3. Еквівалентні режими дозування різних препаратів аспарагінази на етапі індукційного лікування.

Препарат аспарагінази	Пегаспаргаза	Аспарагіназа
Доза на введення	2500 на м ² BSA <i>(Не більше 3750 МО на 1 введення)</i>	5000 на м ² BSA
Регулярність введення	1 раз на 14 днів	Кожен 3-й день

Загальна кількість введень на Protocol IA	2	8
---	---	---

Таблиця 4. Застосування препаратів аспарагінази на блоках високодозової терапії HR-1, HR-2, HR-3.

Препарат аспарагінази	Пегаспаргаза
Доза на введення	2500 на м ² BSA <i>(Не більше 3750 МО на 1 введення)</i>
Режим введення	6-й день

Таблиця 5. Застосування препаратів аспарагінази на етапі Protocol II/Protocol III.

Препарат аспарагінази	Пегаспаргаза	Аспарагіназа
Доза на введення	2500 на м ² BSA Не більше 3750 МО на 1 введення	10000 на м ² BSA
Режим введення	8-й день	у дні: 8, 11, 15, 18 на Protocol II у дні: 8, 11 на Protocol III

Примітка: у випадку клінічної неможливості застосування лікарських засобів пегаспаргази та аспарагінази, що зазначені вище, слід розглянути рекомендації клінічної настанови, заснованої на доказах «Гострий лімфобласний лейкоз у дітей».

У випадку розвитку лабораторно та візуалізаційно підтвердженого гострого панкреатиту терапія будь-яким препаратом аспарагінази припиняється.

3. Консолідаційний етап

Консолідуюча терапія розпочинається одразу після індукційної терапії. Проводиться відповідно до схеми терапії «Protocol IV». Опис протоколу викладено у схемі 8 додатку 2 до цього Стандарту.

Критерії для початку консолідуючої терапії:

- Задовільний загальний стан
- Відсутність тяжких інфекцій
- Рівень креатиніну в межах нормальних значень
- Зростаючі показники власного гемопоезу:
 - WBC \geq 2000/мкл
 - Кількість гранулоцитів (АКН + АКМ) \geq 500/мкл
 - Тромбоцитів \geq 50 000/мкл

Регуляція терапії:

Мінімальні вимоги для початку блоку цитарабіну (ARA-C):

- Рівень лейкоцитів \geq 500/мкл
- Рівень тромбоцитів \geq 30 000/мкл

За можливості, розпочатий блок не має перериватись. У випадку необхідності перервати блок цитарабіну необхідно припинити прийом меркаптопурину. Пропущені дози меркаптопурину мають бути прийняті пацієнтом таким чином, щоб загальна кумулятивна доза становила 1680 мг/м².

Мінімальні вимоги для другого введення циклофосфаміду:

- Абсолютна кількість лейкоцитів (WBC) \geq 1000/мкл
- Абсолютна кількість гранулоцитів (АКН + АКМ) \geq 300/мкл
- Кількість тромбоцитів (PLT) \geq 50 000/мкл
- Рівень креатиніну в межах нормальних значень

4. Інтенсифікуючий етап

Інтенсифікуюча фаза лікування розпочинається через 2 тижні після завершення консолідаційної фази.

Для пацієнтів групи **стандартного та середнього ризику Т-ГЛЛ** та групи **середнього ризику В-ГЛЛ** проводиться відповідно до схеми терапії «Protocol M» та відповідно до схеми «*Protocol m*» **виключно для групи стандартного ризику В-ГЛЛ**, опис яких наведено у схемах 9,10 додатку 2 до цього Стандарту. Розрахунок дози МТХ на площу поверхні тіла необхідний перед кожним введенням.

Критерії для початку інтенсифікуючої терапії:

- Збереження комплексної ремісії
- Задовільний загальний стан
- Відсутність тяжких інфекцій
- Кліренс креатиніну/рівень креатиніну в межах нормальних значень
- Відсутність обструкції сечовивідних шляхів

- Допустимі показники печінкових проб: АЛТ/АСТ не вище ніж 5 ВМН, білірубін не вище ніж 3 ВМН
- Зростаючі показники власного гемопоезу:
 - Абсолютна кількість лейкоцитів (WBC) ≥ 1500 /мкл
 - Абсолютна кількість гранулоцитів (АКН + АКМ) ≥ 500 /мкл
 - Кількість тромбоцитів $\geq 50\ 000$ /мкл

Особливості проведення

Застосування МТХ в дозі 5000 мг/м^2 потребує суворого дотримання правил введення та моніторингу стану пацієнта для уникнення життєзагрозливих токсичних явищ. Необхідний контроль сироваткових концентрацій МТХ в плазмі/сироватці в межах не більше 6 годин від моменту забору зразка крові. Для усунення токсичних ефектів призначається супровідна терапія кальцію фолінатом.

З метою мінімізації взаємодій слід намагатись максимально уникати застосування інших лікарських засобів за 48 годин до та 72 години після інфузії МТХ (особливо триметоприму/сульфаметоксазолу, азолів, фуросеміду).

Перед інфузією МТХ пацієнт має протягом не менше 12 годин отримувати інфузійну терапію в режимі гіпергідратації (3000 мл/м^2 /добу) із олуженням сечі (4% розчин натрію гідрокарбонату), з ретельним контролем балансу рідини, до досягнення діурезу, адекватного водного навантаження та стійкого рівня рН сечі ≥ 7 . Профілактичне застосування діуретиків не рекомендується, оскільки це може уповільнювати елімінацію МТХ.

Інфузію МТХ проводять таким чином, щоб протягом перших 30 хвилин пацієнт отримав 1/10 від всієї розрахованої дози (500 мг/м^2), протягом наступних 23,5 годин пацієнт отримав 9/10 від всієї розрахованої дози (4500 мг/м^2).

Протягом всієї інфузії МТХ та не менше 72 годин після неї обов'язковим є продовження інфузійної терапії в режимі 3000 мл/м^2 з олуженням сечі та ретельним контролем балансу рідини. У випадку порушення елімінації метотрексату проводиться інтенсифікована «рятувальна» терапія із застосуванням доз кальцію фолінату, які розраховуються відповідно до визначених сироваткових концентрацій МТХ, що наведено у додатку 4 даного Стандарту.

Визначення сироваткових концентрації МТХ в плазмі/сироватці крові проводиться через 24, 42 та 48 годин від початку інфузії. За умов задовільної елімінації МТХ (рівень $< 0,4\text{ мкмоль/л}$ на 48-й годині від початку інфузії) подальші визначення концентрації МТХ в плазмі/сироватці крові сироваткових не проводяться, терапія кальцію фолінатом проводиться в стандартному режимі дозування.

Таблиця 6. Критерії задовільної елімінації метотрексату та стандартні дози кальцію фолінату

Час від початку інфузії метотрексату	Граничний верхній рівень метотрексату в плазмі/сироватці (мкмоль/л)	Доза кальцію фолінату в/в (мг/м ²)
24 години	≤ 150 мкмоль/л	
36 годин	≤ 3 мкмоль/л	
42 години	≤ 1,0 мкмоль/л	15 мг/м ²
48 годин	≤ 0,4 мкмоль/л	15 мг/м ²
54 години	≤ 0,4 мкмоль/л	15 мг/м ²

Окрім показників концентрації метотрексату в плазмі/сироватці крові на уповільнену елімінацію метотрексату вказують: наростання рівня креатиніну, затримка діурезу, поява набряків.

При нормальній елімінації МТХ кальцію фолінат вводять тричі: через 42, 48 та 54 години від початку інфузії МТХ в дозі 15 мг/м².

Інtrateкальне введення метотрексату.

Всім пацієнтам показані інtrateкальні введення МТХ під час кожної інфузії МТХ. Доза МТХ для інtrateкального введення визначається відповідно віку пацієнта.

За необхідності перед початком в/в інфузії та інtrateкального введення МТХ може бути застосована загальна анестезія, бажано із мінімальною тривалістю дії. У випадку, якщо пацієнт не потребує анестезіологічного забезпечення для інtrateкального введення, його проводять через 1 годину від початку в/в інфузії МТХ.

Для пацієнтів групи **високого ризику** фаза інтенсифікованого лікування передбачає проведення 3 або 6 блоків інтенсивної високодозової хіміотерапії (ВДХТ) – HR-1, HR-2, HR-3, режими проведення яких наведені у схемах 11-13 додатку 2 до цього Стандарту.

Рекомендовано починати кожний наступний блок не пізніше, ніж через 14 днів від завершення попереднього. Визначення площі поверхні тіла (ППТ) пацієнта та перерахунок доз проводиться перед кожним блоком.

Критерії для початку ВДХТ:

- Задовільний загальний стан пацієнта;
- Відсутність тяжких інфекцій;
- Відсутність проявів мукозиту;
- Кліренс креатиніну/рівень креатиніну в межах нормальних значень;
- Відсутність обструкції сечовивідних шляхів;

- Показники печінкових проб: АЛТ/АСТ не вище, ніж 5 ВМН, білірубін не вище, ніж 3 ВМН
- Зростаючі показники власного гемопоезу:
 - Абсолютна кількість гранулоцитів (АКН + АКМ) ≥ 200 /мкл
 - Кількість тромбоцитів $\geq 50\ 000$ /мкл
- SpO₂ без додаткової подачі кисню $>94\%$;
- Показники фібриногену \approx АТШ не нижче 75% від НМН, показник АЧТЧ не вище ніж 1,6 x ВМН

Редукція доз окремих та/або всіх лікарських засобів не допускається, у випадку високої токсичності якогось конкретного хіміотерапевтичного засобу краще перенести його введення і виконати в повній дозі.

Проведення ВДХТ передбачає особливі умови перебування пацієнтів та інтенсивної супровідної терапії.

При проведенні блоків високодозової терапії «HR-1» та «HR-2» слід керуватись особливостями проведення високодозової інфузії метотрексату, які наведені вище в тексті цього додатку та, у випадку уповільненої елімінації метотрексату, рекомендаціями наведеними у додатку 4 цього Стандарту.

Застосування гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (Г-КСФ) після ВДХТ

Введення Г-КСФ розпочинають з 7-го дня HR-блоку в дозі 5 мкг/кг підшкірно або шляхом в/в інфузії щоденно до досягнення АКН > 5000 в мкл.

За наявності показань до алогенної ТГСК на даному етапі необхідна злагоджена взаємодія з трансплантаційним центром для своєчасного виконання необхідних досліджень (напр. HLA-типуння, підписання інформованої згоди, консультації пацієнтів, батьків/піклувальників/опікунами пацієнта або законних представників пацієнта offline/online лікарями трансплантаційного центра/відділення), пошуку родинного або неродинного донора. Слід враховувати, що середній час від підписання згоди та за умов виконання типуння високої роздільної здатності, від початку пошуку донора до можливості проведення ТКМ становить в середньому 3 місяці без урахування додаткових факторів ризику з боку донора.

Показання до алогенної ТГСК визначаються за молекулярно-генетичними/цитогенетичними критеріями та критеріями відповіді на терапію.

Початок процедури HLA-типуння, пошуку HLA-сумісного неродинного донора у відповідних реєстрах, підготовки до проведення ТГСК розпочинаються виключно після підтвердження наявності показань до ТГСК у пацієнта та підписання інформованої згоди на проведення ТГСК.

Таблиця 7. Показання до ТГСК у пацієнтів з ГЛЛ в першому гострому періоді, відповідно до визначення МЗХ.

	МЗХ в ЧТ-1 негатив на	Позитив на МЗХ в ЧТ-1 або в ЧТ-2 та $< 5 \times 10^{-4}$ в ЧТ-2	Група високого ризику		Відсутні данні щодо МЗХ
			МЗХ в ЧТ-2 $\geq 5 \times 10^{-4}$ - $< 5 \times 10^{-3}$	МЗХ в ЧТ-2 $\geq 5 \times 10^{-3}$	
<i>TCF3-HLF</i> (t17;19)	ПСД/ЧСД	ПСД/ЧСД	ПСД/ЧСД	ПСД/ЧСД	ПСД/ЧСД
Відсутність комплексної ремісії на 33-й день	Н/П	ПСД	ПСД/ЧСД	ПСД/ЧСД	ПСД/ЧСД
t(4;11)(q21;q23) <i>KMT2A/AFF1 MLL-AF4</i>	Н/П	ПСД	ПСД	ПСД/ЧСД	ПСД
Гіподиплоїдія	Н/П	ПСД	ПСД	ПСД/ЧСД	ПСД
<i>IKZF1</i> plus + МЗХ на д15 $\geq 10\%$	Н/П	ПСД	ПСД	ПСД/ЧСД	ПСД
<i>IKZF1</i> plus + МЗХ на д15 $< 10\%$	Н/П	Н/П	ПСД	ПСД/ЧСД	ПСД
Т-ГЛЛ фенотип та ПВП та/або МЗХ на д15 $\geq 10\%$	Н/П	Н/П	ПСД	ПСД/ЧСД	ПСД
Інші критерії	Н/П	Н/П	ПСД	ПСД/ЧСД	
Примітка: *ПВП, погана відповідь на преднізолон; ЧСД, частково сумісний донор; ПСД, повністю сумісний родинний або неродинний донор; Н/П, немає показів до ТГСК.					

Рearанжування *TCF3-HLF* (t17;19) є показанням до алогенної ТГСК від повністю сумісного або частково сумісного донора незалежно від відповіді на терапію.

Пацієнти з мутаціями групи *IKZF1*plus + позитивним МЗХ-статусом в ЧТ-1 та з МЗХ за даними проточної цитометрії на 15-й день $\geq 10\%$ та/або МЗХ $\geq 5 \times 10^{-4}$ методом ПЛР або проточної цитометрії в ЧТ-2 мають покази до алогенної ТГСК в першій ремісії.

5. Етап реіндукції (відтермінована інтенсифікація)

Для пацієнтів з групи **стандартного та проміжного (середнього ризику)** ризику (SR/IR) пацієнтів з В-ГЛЛ та Т-ГЛЛ в якості реіндукційної фази проводиться Protocol II. Опис зазначеного елемента лікування викладено у таблицях 14-15 додатку 2 до цього Стандарту.

Для пацієнтів з групи **високого ризику (HR)**, які не підлягають ТГСК, в якості реіндукційної фази після 3-х обов'язкових HR-блоків можливим є проведення або послідовності з 3-х аналогічних HR блоків та 1 x Protocol II або

2 x Protocol II або 3 x Protocol III з 4-х тижневою проміжною підтримуючою терапією між ними.

Вибір варіанту післяконсолідаційного лікування здійснюється в залежності від додаткових стратифікуючих критеріїв та супутніх клінічних факторів індивідуально. За наявності ініціального ЦНС-ураження або факторів ризику ЦНС-рецидиву (гіперлейкоцитоз + Т-клітинний фенотип, t(1;19) транслокація із результируючим реаранжуванням, *E2A-PBX1*, транслокація t(9;22) із результируючим реаранжуванням *BCR-ABL1*, реаранжування *TCF3-PBX1*+, реаранжування *MLL* або *KMT2A*-позитивна лейкемія) більш доцільним є застосування терапевтичної стратегії із максимальною кількістю елементів терапії, які передбачають застосування МТХ та цитарабіну в високих дозах, тобто – 3 x HR блоки (загалом 6) та 1 x Protocol II. За наявності у пацієнта поганої переносимості індукційної або консолідаційної терапії із розвитком життєзагрозливих токсичних та/або інфекційних ускладнень, а також у випадку персистенції або реактивації інфекційних ускладнень більш доцільним є проведення післяконсолідаційного етапу лікування із застосуванням найбільш коротких терапевтичних елементів, тобто - 3 x Protocol III з 4-х тижневою проміжною підтримуючою терапією між ними. За відсутності двох попередніх умов доцільним є проведення «класичної» післяконсолідаційної фази лікування, тобто - 2 x Protocol II.

Критерії для початку Protocol II або Protocol III:

- Збереження комплексної ремісії;
- Задовільний загальний стан;
- Відсутність тяжких інфекцій;
- Кліренс креатиніну/рівень креатиніну в межах нормальних значень;
- Зростаючі показники власного гемопоезу:
 - Абсолютна кількість лейкоцитів (WBC) ≥ 2500 /мкл
 - Абсолютна кількість гранулоцитів (АКН + АКМ) ≥ 1000 /мкл
 - Кількість тромбоцитів $\geq 100\ 000$ /мкл

Регуляція терапії на I фазі Protocol II або Protocol III:

- За наявності ознак тяжкої полінейропатії вінкрисин може бути виключений з лікування.
- У випадку недостатнього гранулопоезу (WBC $< 0,5 \times 10^9$; кількість гранулоцитів < 200 /мкл) введення вінкрисину та доксорубіцину може бути перенесеним
- Інtrateкальна терапія на I фазі Protocol II (у 1 та 18-й дні) проводиться **тільки у пацієнтів із ініціальним ЦНС-ураженням.**

Критерії для початку II фази Protocol II або Protocol III:

- Задовільний загальний стан
- Відсутність тяжких інфекцій
- Кліренс креатиніну/рівень креатиніну в межах нормальних значень
- Зростаючі показники власного гемопоезу:
 - Абсолютна кількість лейкоцитів (WBC) ≥ 2000 /мкл

- Абсолютна кількість гранулоцитів (АКН + АКМ) ≥ 500 /мкл
- Кількість тромбоцитів $\geq 50\ 000$ /мкл

Критерії для початку другого блоку цитарабіну:

- Абсолютна кількість лейкоцитів (WBC) ≥ 500 /мкл
- Кількість гранулоцитів (АКН + АКМ) ≥ 200 /мкл
- Кількість тромбоцитів $\geq 30\ 000$ /мкл

За можливості, розпочатий блок цитарабіну не має перериватись. У випадку необхідності його перервати, потрібно припинити прийом тіогуаніну. Пропущені дози меркаптопурину мають бути прийняті пацієнтом таким чином, щоб загальна кумулятивна доза становила $840\ \text{мг}/\text{м}^2$.

6. Підтримуюча терапія

Базова схема підтримуючої терапії включає щоденний пероральний прийом меркаптопурину в дозі $50\ \text{мг}/\text{м}^2$ на один прийом та щотижневий пероральний прийом або парентеральне введення МТХ в дозі $20\ \text{мг}/\text{м}^2$ на один прийом/одне введення. Терапія проводиться таким чином, щоб загальна кількість лейкоцитів пацієнта утримувалась в діапазоні від $2,0 \times 10^9/\text{л}$ до $3,0 \times 10^9/\text{л}$, що асоційовано із покращенням довгострокової безрецидивної виживаності. Тривалість підтримуючої терапії вираховується таким чином, щоб загальна тривалість лікування становила 2 роки з моменту встановлення діагнозу. Помірна виражена печінкова токсичність (підвищення рівня АЛАТ не вище ніж в 15 разів від верхньої межі норми) не є показанням для призупинення підтримуючої терапії, госпіталізації пацієнта та проведення терапії гепатопротекторами. Виражена печінкова токсичність (підвищення та наростання в динаміці рівня АЛАТ вище ніж в 20 разів від верхньої межі норми) може потребувати тимчасової перерви у проведенні підтримуючої терапії.

7. ЦНС-спрямована терапія

Обсяг та характер ЦНС-спрямованої терапії визначається фенотипом ГЛЛ, групою ризику до якої віднесений пацієнт та визначеним на початку лікування ЦНС-статусом.

Інtrateкальна терапія

Інtrateкальні ін'єкції МТХ проводять під час лікування за протоколом I/I', протоколом m/M, протоколом II та під час HR блоків.

Усі пацієнти отримують інtrateкальну терапію у визначені моменти часу протягом лікування. Пацієнтам з первинним ураженням ЦНС (ЦНС-3 статус) показані 2 додаткові інtrateкальні введення під час Protocol I'A/I'A, а також під час протоколом II'A (2 введення) або під час блоку HR-2 (1 доза), якщо пацієнт отримує лікування у групі ВР.

Під час підтримуючої терапії 6 додаткових інtrateкальних ін'єкцій МТХ з 6-тижневими інтервалами, починаючи з 6-го тижня від початку підтримувальної терапії отримують наступні групи пацієнтів:

- Пацієнти без первинного ураження ЦНС (тобто з ЦНС-1 або ЦНС-2 статусом) та з наступними характеристиками:
 - Т-ГЛЛ (групи ВР або не ВР) та віком < 4 роки на момент

- необхідного початку краніального опромінення;
- Т-ГЛЛ, групи стандартного або середнього ризику та первинною кількістю лейкоцитів < 100 000/мкл та віком > 4 роки на момент початку (проміжної) підтримувальної терапії, або
 - рВ-ГЛЛ (або з невідомим імунофенотипом) віднесені до групи високого ризику.
- Пацієнти з первинним ураженням ЦНС (тобто ЦНС-3 статусом) та віком < 4 років на момент початку підтримувальної/першої проміжної підтримувальної терапії.

8. Краніальне опромінення

Показання до краніальної променевої терапії:

Через високу частоту можливих пізніх ефектів, пов'язаних з опроміненням, пацієнтам молодше 4 років на момент початку опромінення не призначають краніальну променеву терапію.

Краніальне опромінення в дозі 12 Гр призначається з терапевтичною або профілактичною метою виключно пацієнтам віком ≥ 4 років з:

- ураженням ЦНС на момент встановлення діагнозу (ЦНС-3 статус, терапевтичне краніальне опромінення);
- пацієнти без первинного ураження ЦНС (ЦНС-1 або ЦНС-2 статусом) з Т-ГЛЛ та ініціальною кількістю лейкоцитів >100 000/мкл (профілактичне краніальне опромінення)

Пацієнти з Т-ГЛЛ групи ВР без ініціального ураження ЦНС, яким не показано краніальне опромінення, мають отримати додаткову інтратекальну терапію під час підтримуючої терапії.

Таблиця 8. Показання до краніальної променевої терапії (не застосовуються до пацієнтів, яким проводиться ало-ТГСК).

Вік	Група ризику	Без ураження ЦНС (ЦНС 1 або ЦНС 2)			3 ураженням ЦНС (ЦНС 3)
		рВ-ГЛЛ	Т-ГЛЛ		
			Ініціальна кількість лейкоцитів <100 000/мкл	Ініціальна кількість лейкоцитів \geq 100 000/мкл	
< 4 років	Група не ВР	0 Гр	0 Гр + і/т МТХ під час ПТ*	0 Гр + і/т МТХ під час ПТ*	0 Гр + і/т МТХ під час ПТ*
	ВР	0 Гр + і/т МТХ під час ПТ*	0 Гр + і/т МТХ під час ПТ*	0 Гр + і/т МТХ під час ПТ*	0 Гр + і/т МТХ під час ПТ*
≥ 4 років	Група не ВР	0 Гр	0 Гр + і/т МТХ під	12 Гр	12 Гр

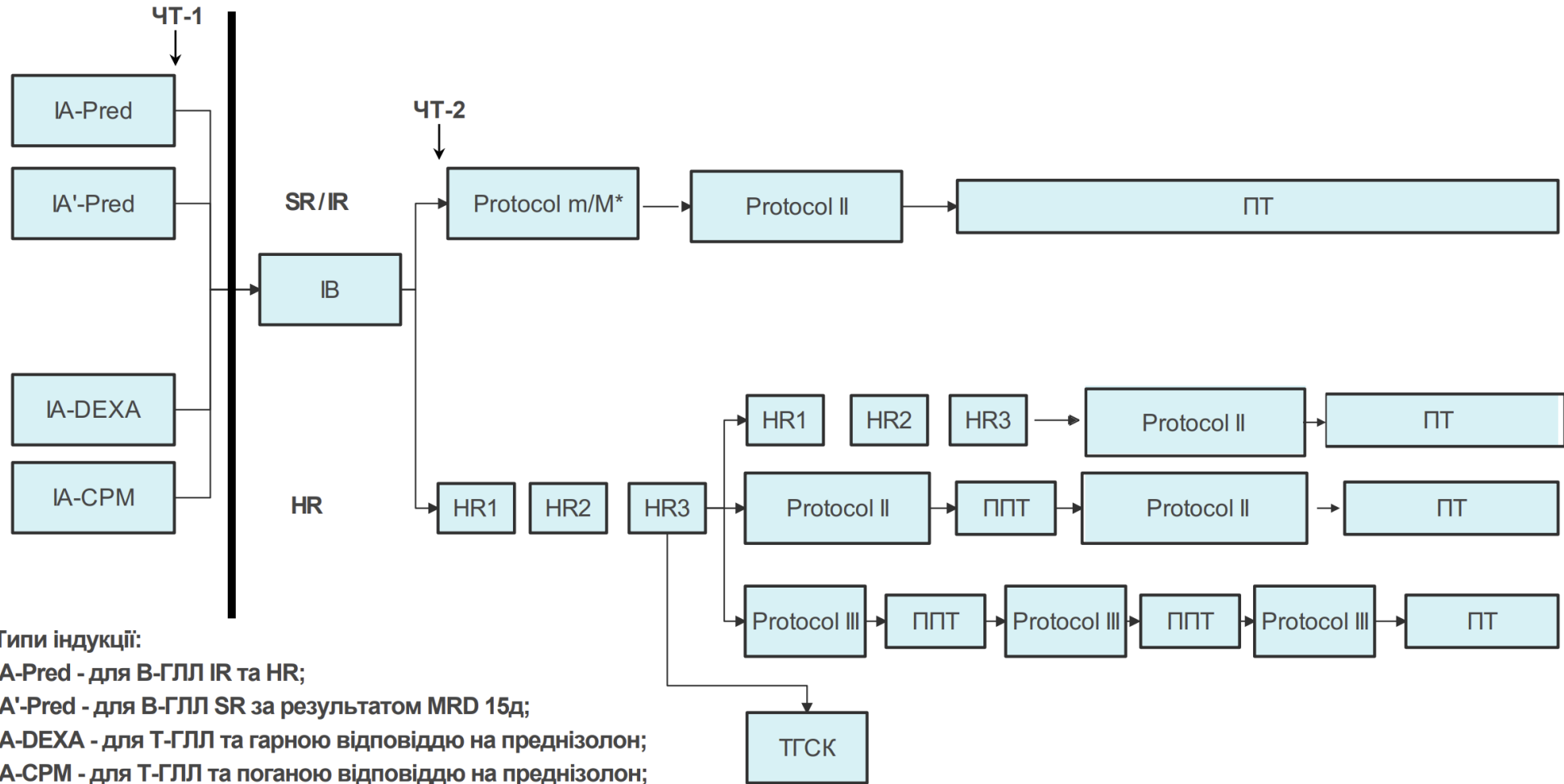
			час ПТ*		
	ВР	0 Гр + і/т МТХ під час ПТ*	0 Гр + і/т МТХ під час ПТ*	12 Гр	12 Гр

Краніальна променева терапія у пацієнтів групи стандартного та середнього (проміжного ризику) призначається протягом перших 4 тижнів підтримуючої терапії, у пацієнтів групи високого ризику або протягом перших 4 тижнів підтримуючої терапії, або протягом першої проміжної підтримуючої терапії.

9. Інтенсивна реабілітація в гострому періоді

Інтенсивна реабілітація є невід'ємною складовою лікування дитини з ГЛЛ і має здійснюватися вже на етапі інтенсивної хіміотерапії. Обов'язковим є залучення фізичного терапевта для виявлення наявних обмежень у фізичній активності та їх рання корекція.

Схема 1 додатку 2: Загальний алгоритм лікування дітей із гострим лімфобластним лейкозом



Типи індукції:

IA-Pred - для В-ГЛЛ IR та HR;

IA'-Pred - для В-ГЛЛ SR за результатом MRD 15д;

IA-DEXA - для Т-ГЛЛ та гарною відповіддю на преднізолон;

IA-CPM - для Т-ГЛЛ та поганою відповіддю на преднізолон;

ЧТ-1 - часова точка 1 (33-й день); ЧТ-2 - часова точка 2 (78-й день); ППТ - проміжна підтримуюча терапія; ПТ - підтримуюча терапія; ТГСК - трансплантація гематопоетичних стовбурових клітин.

SR - група стандартного ризику; IR - група середнього (проміжного ризику); HR - група високого ризику.

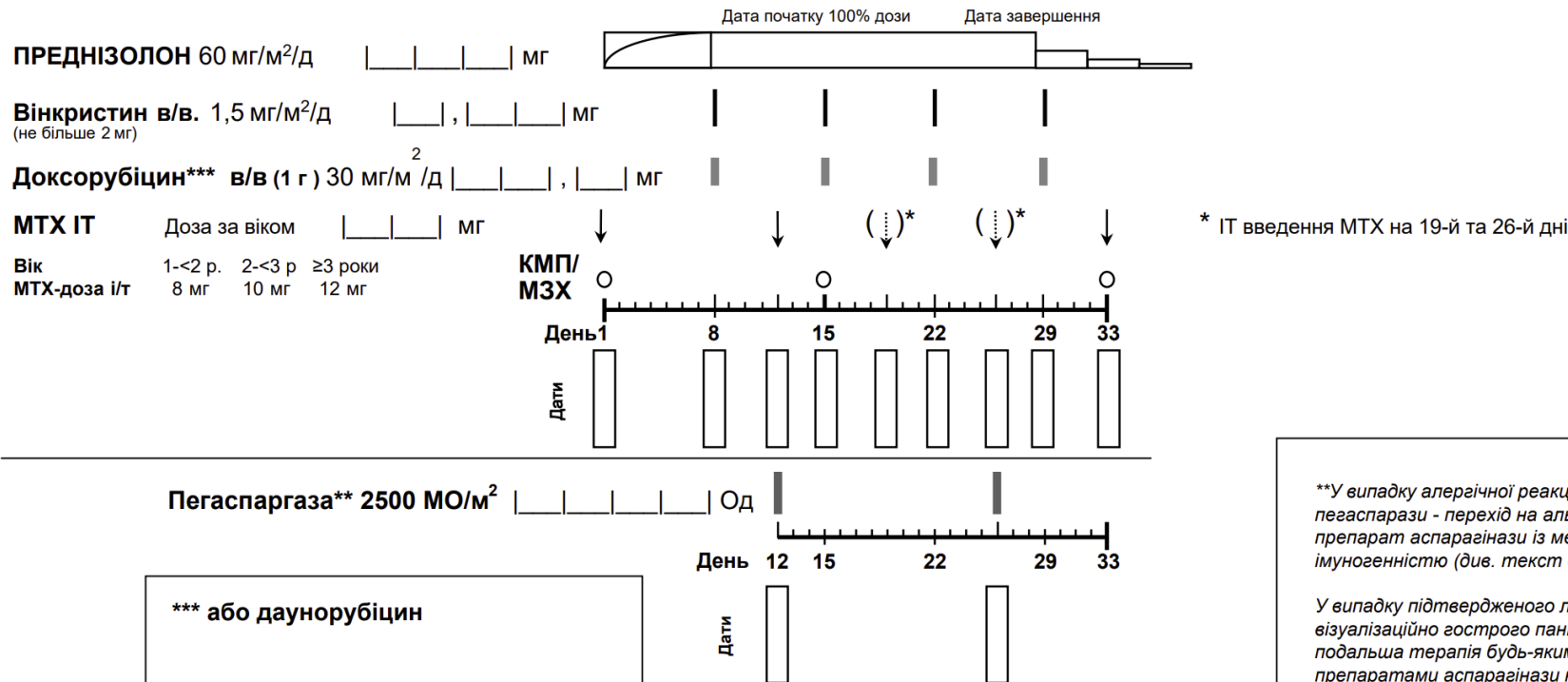
*Інтенсифікація лікування за схемою "Protocol m" передбачена виключно для пацієнтів стандартної групи ризику із В-ГЛЛ; Для пацієнтів групи стандартного та середнього ризику Т-ГЛЛ та групи середнього ризику В-ГЛЛ проводиться відповідно до схеми терапії "Protocol M".

Пацієнт: _____

Д.н.: _____

Маса: _____ кг

Зріст: _____ см

ППТ: _____ м²**Protocol IA****Protocol IA: 4 введення доксорубіцину*****

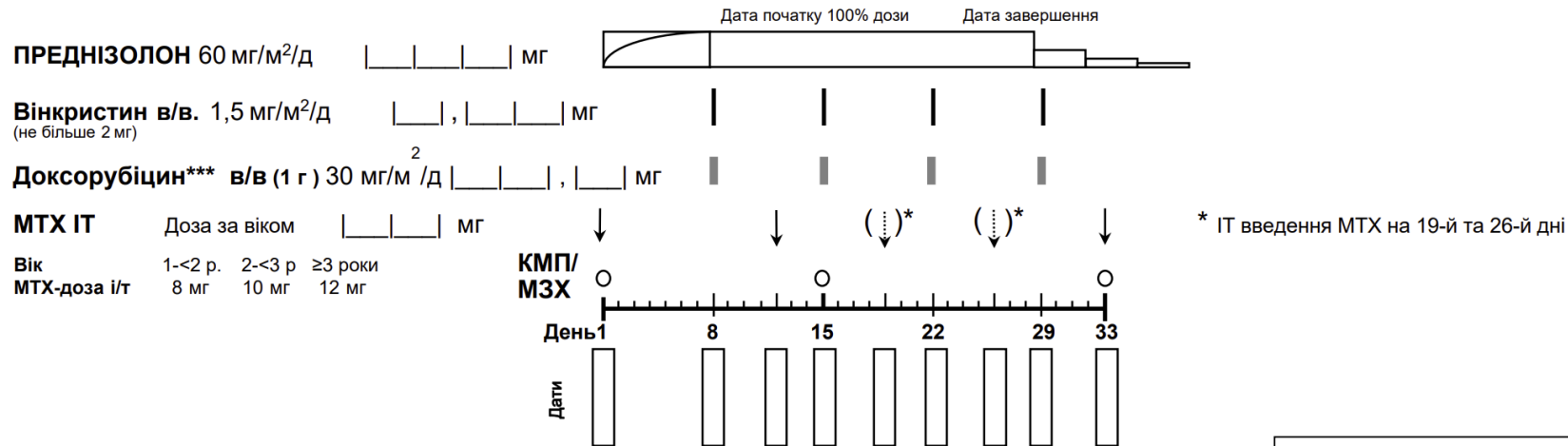
Дата, підпис

ППТ, площа поверхні тіла; р.о., перорально; р.і., в/в інфузія; MTX, метотрексат; IT, інтратекально; КМП, кістковомозкова пункція; МЗХ, мінімальна залишкова хвороба.

Пацієнт: _____
 Д.н.: _____
 Маса: _____ кг
 Зріст: _____ см
 ППТ: _____ м²

Protocol IA

Protocol IA: 4 введення доксорубіцину***



Аспарагіназа** | | | | | Од

Кратність та режим дозування - див. Додаток 2 (текст).

День 12 15 22 29 33

Дати

**** препарат аспарагінази (див. Додаток 2 стандарту)**

***** або даунорубіцин**

У випадку алергічної реакції на препарат аспарагінази - перехід на препарат пегаспаргази/альтернативний препарат аспарагінази із меншою імуногенністю.

У випадку підтвердженого лабораторно та візуалізаційно гострого панкреатиту - подальша терапія будь-якими препаратами аспарагінази не проводиться.

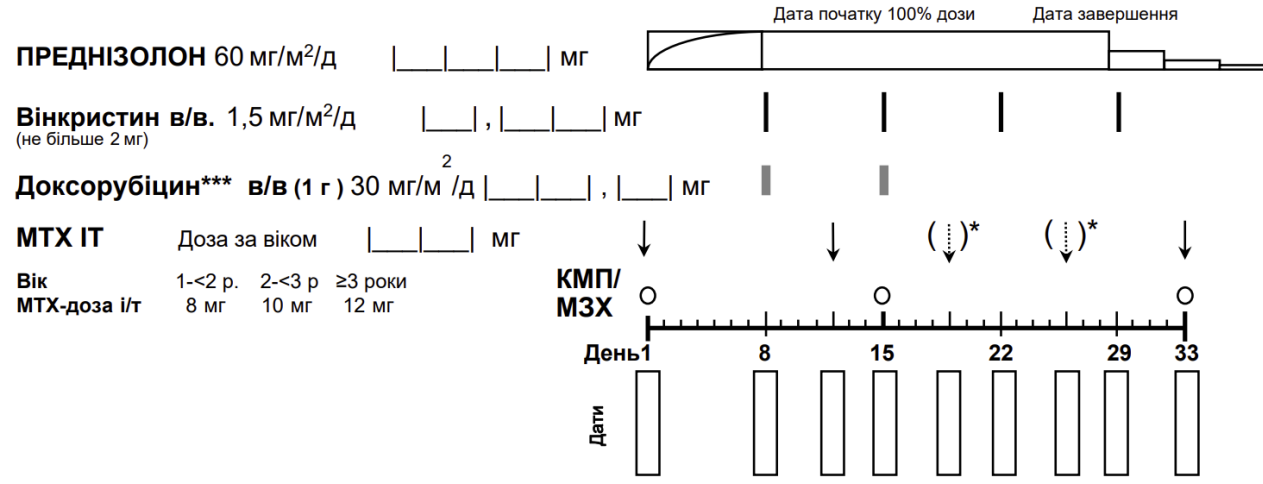
Дата, підпис

ППТ, площа поверхні тіла; р.о., перорально; р.і., в/в інфузія; MTX, метотрексат; IT, інтратекально; КМП, кістковомозкова пункція; МЗХ, мінімальна залишкова хвороба.

Пацієнт: _____
 Д.н.: _____
 Маса: _____ кг
 Зріст: _____ см
 ППТ: _____ м²

Protocol IA'

Protocol IA': 2 введення доксорубіцину***



* IT введення MTX на 19-й та 26-й дні



*** або даунорубіцин

**У випадку алергічної реакції на препарат пегаспаргази - перехід на альтернативний препарат аспарагінази із меншою імуногенністю (див. текст додатку 2).

У випадку підтвердженого лабораторно та візуалізаційно гострого панкреатиту - подальша терапія будь-якими препаратами аспарагінази не проводиться.

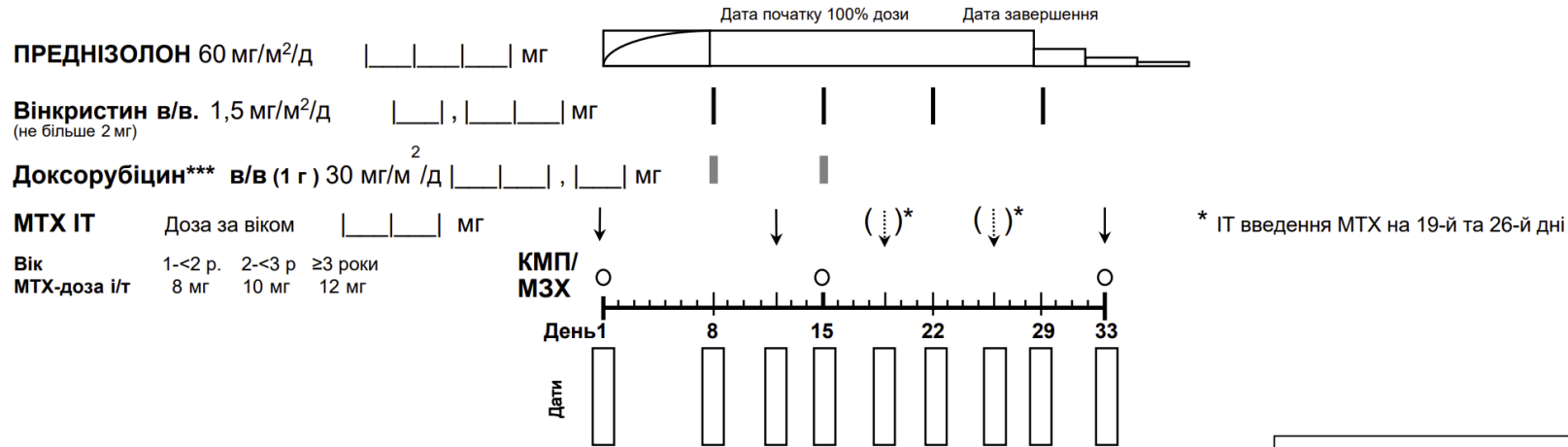
Дата, підпис

ППТ, площа поверхні тіла; р.о., перорально; р.і., в/в інфузія; MTX, метотрексат; IT, інтратекально; КМП, кістковомозкова пункція; МЗХ, мінімальна залишкова хвороба.

Пацієнт: _____
 Д.н.: _____
 Маса: _____ кг
 Зріст: _____ см
 ППТ: _____ м²

Protocol IA'

Protocol IA': 2 введення доксорубіцину***



Аспарагіназа** | | | | | Од

Кратність та режим дозування - див.
Додаток 2 (текст).

День 12 15 22 29 33

Дати

**** препарат аспарагінази (див.
Додаток 2 стандарту)**

***** або даунорубіцин**

У випадку алергічної реакції на препарат аспарагінази - перехід на препарат пегаспарази/альтернативний препарат аспарагінази із меншою імуногенністю.

У випадку підтвердженого лабораторно та візуалізаційно гострого панкреатиту - подальша терапія будь-якими препаратами аспарагінази не проводиться.

Дата, підпис

ППТ, площа поверхні тіла; р.о., перорально; р.і., в/в інфузія; МТХ, метотрексат; ІТ, інтратекально; КМП, кістковомозкова пункція; МЗХ, мінімальна залишкова хвороба.

Пацієнт: _____
 Д.н.: _____
 Маса: _____ кг
 Зріст: _____ см
 ППТ: _____ м²

Protocol IA-DEXA

(Protocol IA з дексаметазоном)

Перехід на терапію дексаметазоном з 8-го дня індукції у пацієнтів з Т-ГЛЛ та гарною відповіддю на преднізолон (PGR)

ПРЕДНІЗОЛОН р.о./в/в 60 мг/м²/д |____|____|____| МГ

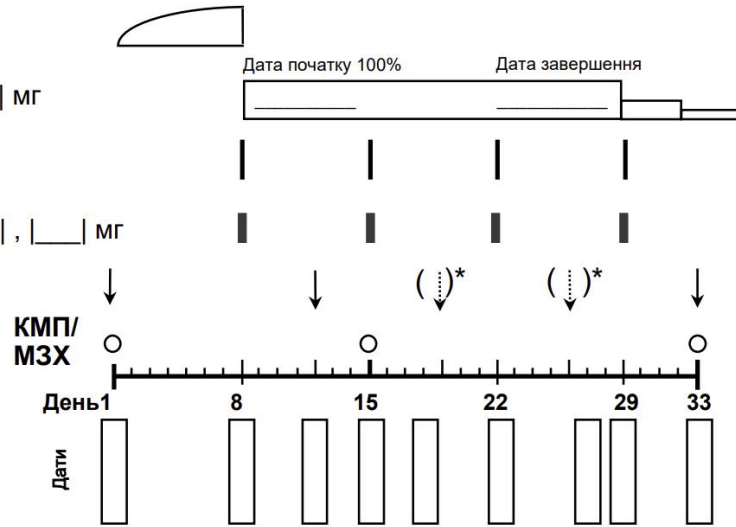
Дексаметазон р.о./в/в 10 мг/м²/д |____|____|, |____| МГ

ВІНКРИСТИН в/в 1,5 мг/м²/д |____|, |____|____| МГ
(не більше 2 мг)

ДОКСОРУБІЦИН*** в/в (1 г) 30 мг/м²/д |____|____|, |____| МГ

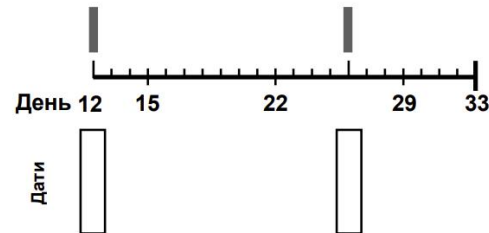
MTX і/т доза за віком |____|____| МГ

Вік	1-<2 р.	2-<3 р.	≥3 р.
Доза MTX і/т	8 мг	10 мг	12 мг



* і/т введення MTX на 19-й та 26-й дні протоколу тільки при ЦНС-3 статусі

Пегаспаргаза** в/в 2500 Од/м² |____|____|____| Од



У випадку алергічної реакції на препарат пегаспаргази - перехід на альтернативний препарат аспарагінази із меншою імуногенністю.

У випадку підтвердженого лабораторно та візуалізаційно гострого панкреатиту - подальша терапія будь-якими препаратами аспарагінази не проводиться.

** або альтернативний препарат аспарагінази (див. текст стандарту)

*** або даунорубіцин

Дата, підпис

Пацієнт: _____
 Д.н.: _____
 Маса: _____ кг
 Зріст: _____ см
 ППТ: _____ м²

Protocol IA-CPM (Protocol IA з циклофосфамідом*)

*Для пацієнтів з Т-ГЛЛ та поганою відповіддю на преднізолон (PPR).

ПРЕДНІЗОЛОН р.о./в/в 60 мг/м²/д | | | | | МГ

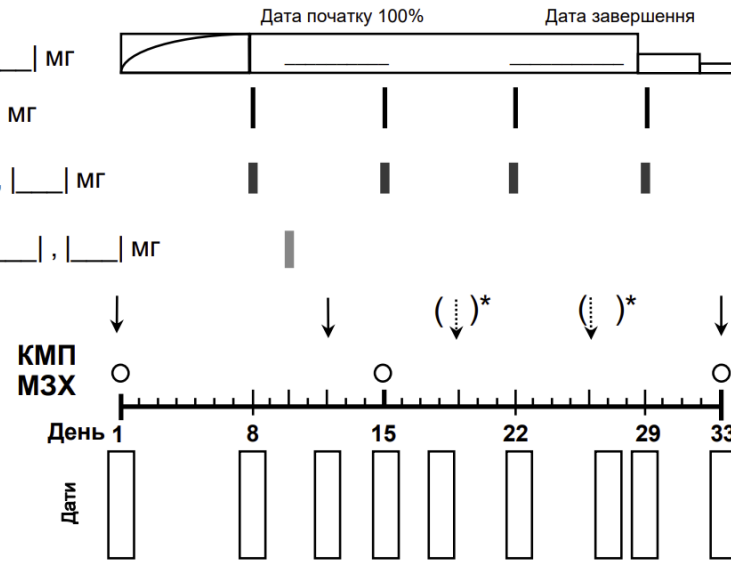
ВІНКРИСТИН в/в 1,5 мг/м²/д | | | | | МГ
 (не більше 2 мг)

ДОКСОРУБІЦИН*** (1 г) 30 мг/м²/д | | | | | МГ

ЦИКЛОФОСФАМІД (1 г) 1000 мг/м²/д | | | | | МГ

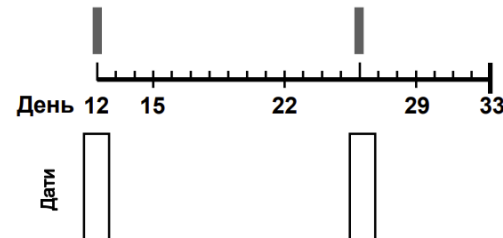
МТХ і/т Доза за віком | | | | | МГ

Вік 1-<2 р. 2-<3 р. ≥3 р.
 Доза МТХ і/т 8 мг 10 мг 12 мг



* і/т введення МТХ на 19-й та 26-й дні протоколу тільки при ЦНС-3 статусі

Пегаспаргаза** в/в 2500 Од/м² | | | | | Од



У випадку алергічної реакції на препарат пегаспаргази - перехід на альтернативний препарат аспарагінази із меншою імуногенністю.

У випадку підтвердженого лабораторно та візуалізаційно гострого панкреатиту - подальша терапія будь-якими препаратами аспарагінази не проводиться.

** або альтернативний препарат аспарагінази (див. текст стандарту)

*** або даунорубіцин

 Дата, підпис

Пацієнт: _____

Д.н.: _____

Маса: _____ кг

Зріст: _____ см

ППТ: _____ м²**Protocol IB**

ЦИКЛОФОСФАМІД 1000 мг/м²/д | | | | | мг
(+уромітексан)

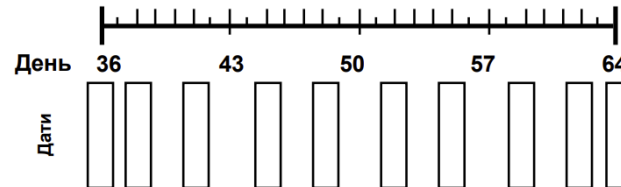
ЦИТАРАБІН в/в 75 мг/м²/д | | | | | мг

МЕРКАПТОПУРИН 60 мг/м²/д | | | | | , | | | мг

МТХ і/т Доза за віком | | | | | мг

Вік	1-<2 р.	2-<3 р.	≥3 р.
Доза МТХ і/т	8 мг	10 мг	12 мг

Дата початку _____ Дата завершення _____

**Критерії початку Protocol IB:**

- задовільний загальний стан
- відсутність інфекцій
- нормальний рівень креатиніну
- WBC > 2,0, АКН > 0,5
- Тромбоцити > 50 тис.

Критерії початку цитозарового блоку:

- WBC > 0,5
- Тромбоцити > 30 тис.

Регуляція терапії на Protocol IB:

- розпочатий цитозаровий блок небажано переривати
- у випадку припинення цитозарового блоку прийом МП теж припинити
- пропущені дози МП повині бути прийняті
- загальна кумулятивна доза МП повина складати 1680 мг/м²

Критерії для другого введення циклофосфаміду:

- WBC > 1,0
- АКН > 0,3
- Тромбоцити > 50 тис.
- Нормальний рівень креатиніну

Дата, ФІП, підпис

ППТ, площа поверхні тіла; МП - меркаптопурин; і/т - інтратекально; МТХ, метотрексат; WBC - загальна кількість лейкоцитів; АКН - абсолютна кількість нейтрофілів.

Пацієнт: _____
 Д.н.: _____
 Маса: _____ кг
 Зріст: _____ см
 ППТ: _____ м²

Protocol M

Критерії початку Protocol M:

- Відсутність стратифікації до групи високого ризику
- Підтверджена к/м ремісія
- Нормальний рівень креатиніну
- АЛТ, АСТ < 5 ВГН
- Білірубін < 3 ВГН
- WBC > 1,5 АНН > 0,5

6-MP р.о. (56 д) 25 мг/м²/д | | | мг/д | |

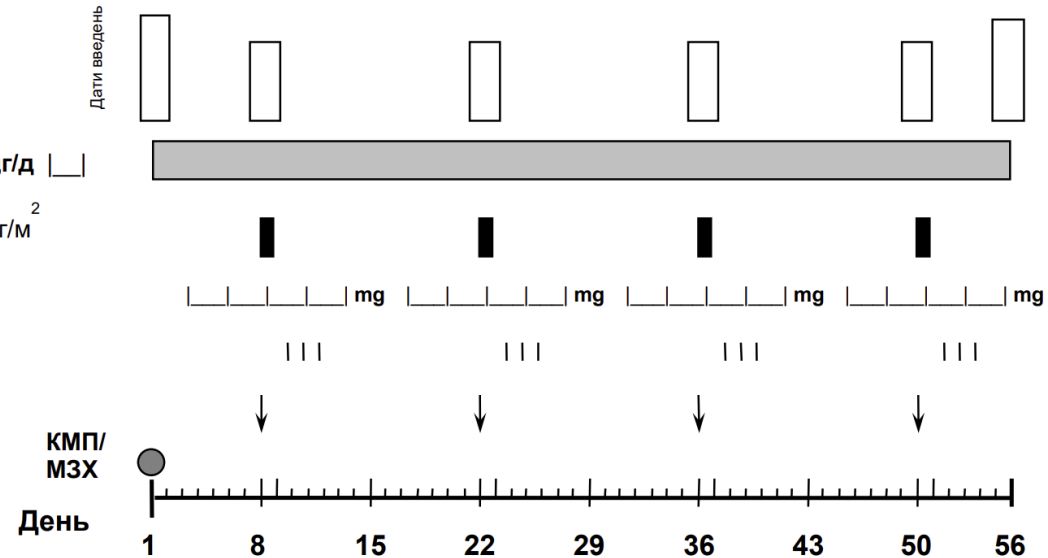
MTX (метотрексат) в/в інфузія (24 г) 5000 мг/м²
 (10% за 0,5 г, 90% з 23,5 г)

Са-фолінат в/в*

MTX ІТ | | | мг

Вік 1-<2 р. 2-<3 р. ≥3 р.
 Доза MTX ІТ 8 мг 10 мг 12 мг

* доза та кратність введень Са-фолінату визначаються додатком 4



Дата, ФІП, підпис

ППТ, площа поверхні тіла; 6-MP - меркаптопурин; р.о., перорально; р.і., в/в інфузія; MTX, метотрексат; ІТ, інтратекально; КМП, кістковомозкова пункция; МЗХ, мінімальна залишкова хвороба.

Пацієнт: _____

Д.н.: _____

Маса: _____ кг

Зріст: _____ см

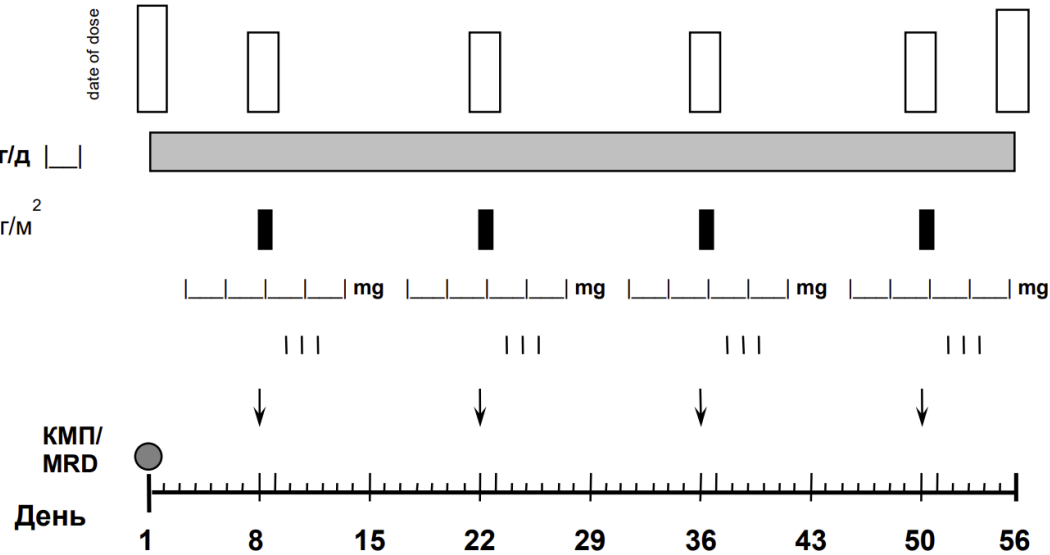
ППТ: _____ м²**Protocol m****Критерії початку Protocol m:**

- Відсутність стратифікації до групи високого ризику
- Підтверджена к/м ремісія
- Нормальний рівень креатиніну
- АЛТ, АСТ < 5 ВГН
- Білірубін < 3 ВГН
- WBC > 1,5 АКН > 0,5

6-MP р.о. (56 д) 25 мг/м²/д | | | | мг/д | |**MTX (метотрексат)** в/в інфузія (24 г) 2000 мг/м²
(10% за 0,5 г, 90% за 23,5 г)**Са-фолінат** в/в 15* мг/м² на: 42, 48, 54 г**MTX IT** | | | | мг

Вік	1-<2 р.	2-<3 р.	≥3 р.
Доза MTX IT	8 мг	10 мг	12 мг

* доза та кратність введень Са-фолінату можуть змінюватись лікуючим лікарем в залежності від наявності проявів гострої токсичності метотрексату (виражений мукозит, дермальна токсичність, мієлотоксичність, ниркова токсичність)



Дата, ФІП, підпис

ППТ, площа поверхні тіла; 6-MP - меркаптопурин; р.о., перорально; р.і., в/в інфузія; MTX, метотрексат; IT, інтратекально; КМП, кістковомозкова пункція; МЗХ, мінімальна залишкова хвороба.

Пацієнт: _____

Д.н.: _____

Маса: _____ кг

Зріст: _____ см

ППТ: _____ м²**Блок HR-1**

- Введення ГЛМ-КСФ розпочинають не раніше 7-го дня HR-блоку в дозі 5 мкг/кг з введенням підшкірно або у вигляді продовжено в/в інфузії і проводять щодня до досягнення АКН > 5000 в мкл.

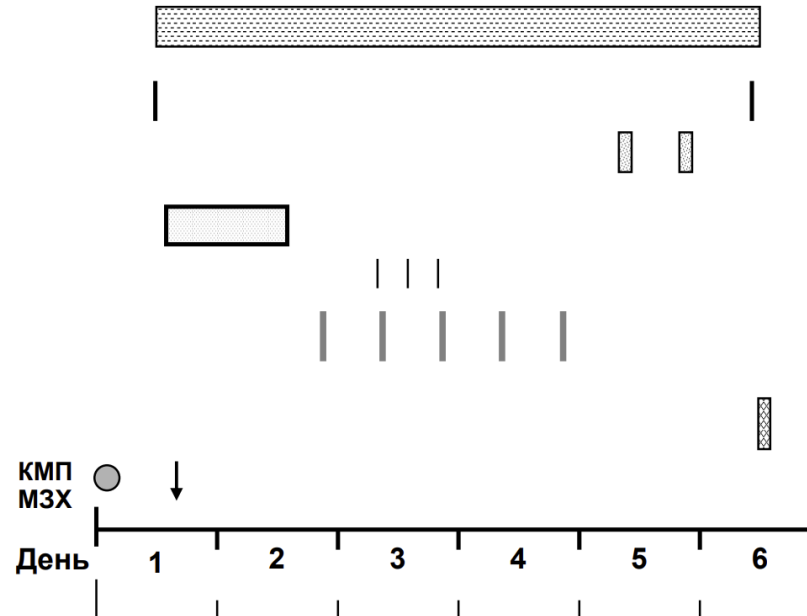
ДЕКСАМЕТАЗОН р.о./в/в 20 mg/m²/d , мгВІНКРИСТИН в/в (max. 2 mg) 1,5 mg/m²/d , мгВД-АРА-С р.і. (3 год) 2000 mg/m²/d мгВД-МТХ р.і. (24 год) 5000 mg/m² мг
(10% за 0,5 г, 90% за 23,5 г)Са-фолінат в/в (на: 42, 48, 54 г) 15 mg/m² мгЦФМ в/в (за 1 г) 200 mg/m²/d мгМЕСНА: 70 mg/m² на 0, 4, та 8 г від початку ЦФМПЕГ-L-ASP в/в (2 год) 2500 U/m²/d Од

МТХ ІТ (протягом інфузії ВД-МТХ)

Вік	1-<2 р.	2-<3 р.	≥3 р.
Доза МТХ	8 мг	10 мг	12 мг

 мг

У випадку алергічної реакції на препарат ПЕГ-L-L-ASP можливе застосування альтернативного препарату аспарагінази. У випадку підтвердженого лабораторно та візуалізаційно гострого панкреатиту - подальша терапія будь-якими препаратами аспарагінази не проводиться.

Важкі ускладнення на фоні терапії? ні так, дата: __________
Дата, підпис

ППТ, площа поверхні тіла; р.о., перорально; ВД, високодозовий; ЦФМ, циклофосфамід; ІТ, інтратекально; КМП, кістковомозкова пункція; МЗХ, мінімальна залишкова хвороба; ПЕГ-L-ASP - пегаспаргаза, АРА-С - цитарабін.

* у випадку сповільненої елімінації метотрексату див. Додаток 4.

Пацієнт: _____

Д.н.: _____

Маса: _____ кг

Зріст: _____ см

ППТ: _____ м²**Блок HR-2**

- Введення Г/ГМ-КСФ розпочинають не раніше 7-го дня HR-блоку в дозі 5 мкг/кг з введенням підшкірно або у вигляді продовжено в/в інфузії і проводять щодня до досягнення АКН > 5000 в мкл.

ДЕКСАМЕТАЗОН р.о./в/в 20 mg/m²/d [][] , [] мгВІНКРИСТИН в/в (max. 2 mg) 1,5 mg/m²/d [] , [][] мгДОКСОРУБИЦИН* (24 год) 30 mg/m²/d [][][][] мгВД-МТХ р.і. (24 год) 5000 mg/m² [][][][] мг
(10% за 0,5 год, 90% за 23,5 год)Са-фолінат в/в (на 42, 48, 54 год)* 15 mg/m² [][] мгФОСФАМІД р.і. (1 год) 800 mg/m²/d [][][][] мг
МЕСНА: 300 mg/m² на 0, 4 та 8 год від початку ФОСФАМІДУПЕГ-L-ASP р.і. (2 год) 2500 Од/m²/d [][][][] Од

МТХ ІТ (протягом інфузії ВД-МТХ) [][] мг

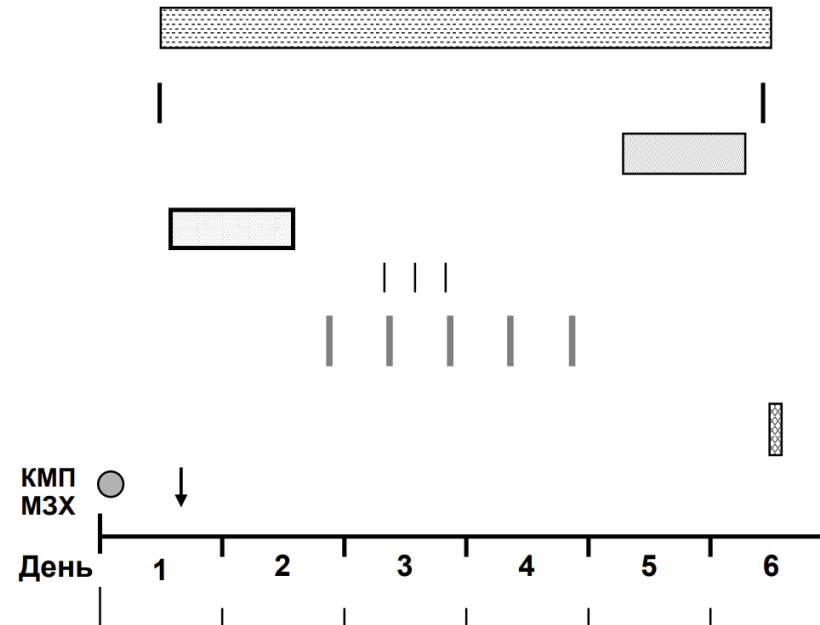
ВІК	1-<2 р.	2-<3 р.	≥3 р.
Доза МТХ	8 мг	10 мг	12 мг

У випадку алергічної реакції на препарат ПЕГ-L-L-ASP можливе застосування альтернативного препарату аспарагінази. У випадку підтвердженого лабораторно та візуалізаційно гострого панкреатиту - подальша терапія будь-якими препаратами аспарагінази не проводиться.

* у випадку сповільненої елімінації метотрексату див. Додаток 9.

Важкі ускладнення на фоні терапії? ні так, дата: [][] [][] [][]

Дата, підпис



ППТ, площа поверхні тіла; р.о., перорально; р.і., в/в інфузія; ВД, високодозовий; МТХ, метотрексат; ІТ, інтратекально; КМП, кістковомозкова пункция; ПЕГ-L-ASP - пегаспаргаза; МЗХ, мінімальна залишкова хвороба.

* або даунорубіцин

Пацієнт: _____

Д.н.: _____

Маса: _____ кг

Зріст: _____ см

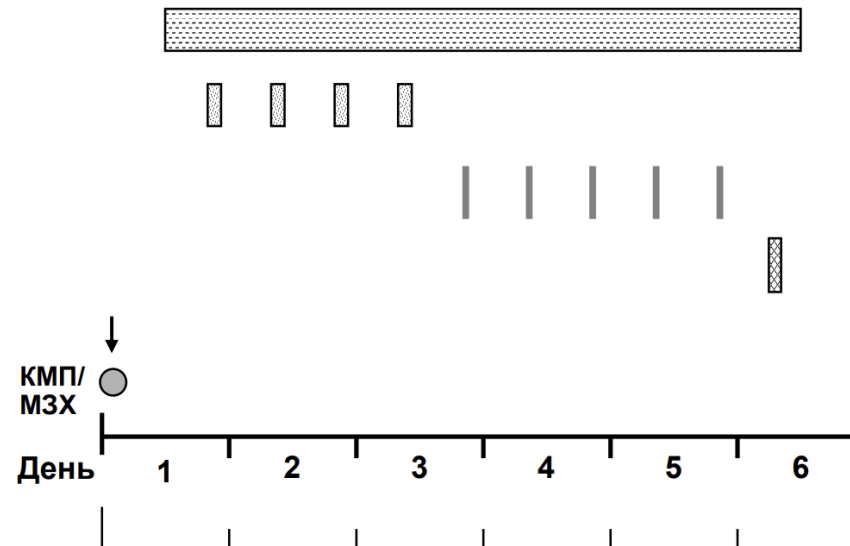
ППТ: _____ м²**Блок HR-3**

- Введення Г/ГМ-КСФ розпочинають не раніше 7-го дня HR-блоку в дозі 5 мкг/кг з введенням підшкірно або у вигляді продовжено в/в інфузії і проводять щодня до досягнення АЧН > 5000 в мкл.

ДЕКСАМЕТАЗОН р.о./в/в 20 mg/m²/d |_|_| , |_| мгВД-АРА-С р.і. (3 год) 2000 mg/m²/d |_|_|_|_| мгЕТОПОЗИД р.і. (1 год) 100 mg/m²/d |_|_|_|_| мгПЕГ-L-ASP р.і. (2 год) 2500 Од/m²/d |_|_|_|_| Од

MTX IT |_|_|_| мг

ВІК	1-<2 р.	2-<3 р.	≥3 р.
Доза MTX	8 мг	10 мг	12 мг



У випадку алергічної реакції на препарат ПЕГ-L-L-ASP можливе застосування альтернативного препарату аспарагінази. У випадку підтвердженого лабораторно та візуалізаційно гострого панкреатиту - подальша терапія будь-якими препаратами аспарагінази не проводиться.

Дата, підпис

ППТ, площа поверхні тіла; р.о., перорально; р.і., в/в інфузія; ВД, високодозовий; MTX, метотрексат; IT, інтратекально; КМП, кістковомозкова пункция; АРА-С - цитарабін; ПЕГ-L-ASP - пегаспаргаза; МЗХ, мінімальна залишкова хвороба.

Пацієнт: _____
 Д.н.: _____
 Маса: _____ кг
 Зріст: _____ см
 ППТ: _____ м²

Protocol IIА

1. 2. Protocol II

ДЕКСАМЕТАЗОН в/в, в/м 10 мг/м²/д _____, _____ мг

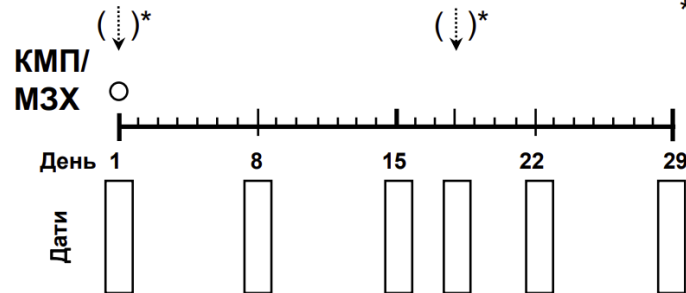
ВІНКРИСТИН в/в 1,5 мг/м²/д _____, _____ мг
 (не більше 2 мг)

ДОКСОРУБІЦИН** в/в (1 г) 30 мг/м²/д _____, _____ мг

Пегаспаргаза*** р.і. (2 г) 2500 Од/м² _____ Од

МТХ ІТ (доза за віком) _____ мг

Вік 1-<2 р. 2-<3 р. ≥3 р.
 Доза МТХ ІТ 8 мг 10 мг 12 мг



* ІТ введення МТХ ні 1-й та 18-й дні тільки при ініціальному ЦНС-з статусі

** або даунорубіцин

*** або альтернативний препарат аспарагінази у відповідному режимі дозування (див. текст Додатку 2 стандарту)

У випадку алергічної реакції на препарат пегаспаргази - перехід на альтернативний препарат аспарагінази із меншою імуногенністю (див. текст додатку 2).

У випадку підтвердженого лабораторно та візуалізаційно гострого панкреатиту - подальша терапія будь-якими препаратами аспарагінази не проводиться.

 Дата, ФІП, підпис

ППТ, площа поверхні тіла; р.о., перорально; р.і., в/в інфузія; МТХ, метотрексат; ІТ, інтратекально; КМП, кістковомозкова пункція; МЗХ, мінімальна залишкова хвороба.

Пацієнт: _____

Д.н.: _____

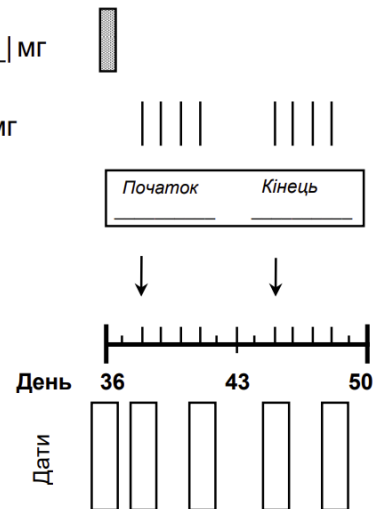
Маса: _____ кг

Зріст: _____ см

ППТ: _____ м²**Protocol ІВ** 1. 2. Protocol IIЦИКЛОФОСФАМІД 1000 мг/м²/д _____ мг
(+МЕСНА)ЦИТАРАБІН в/в 75 мг/м²/д _____ мгТІОГУАНІН 60 мг/м²/д _____ , _____ мг

MTX ІТ (доза за віком) _____ мг

Вік	1-<2 р.	2-<3 р.	≥3 р.
Доза MTX ІТ	8 мг	10 мг	12 мг

**Критерії початку Protocol ІВ:**

- задовільний загальний стан
- відсутність інфекцій
- нормальний рівень креатиніну
- WBC > 2,0, АКН > 0,5
- Тромбоцити > 50 тис.

Критерії початку цитозарового блоку:

- WBC > 0,5
- Тромбоцити >30 тис.

Дата, ФІП, підпис

ППТ, площа поверхні тіла; р.о., перорально; р.і., в/в інфузія; MTX, метотрексат; ІТ, інтратекально; КМП, кістковомозкова пункція; МЗХ, мінімальна залишкова хвороба.

Пацієнт: _____

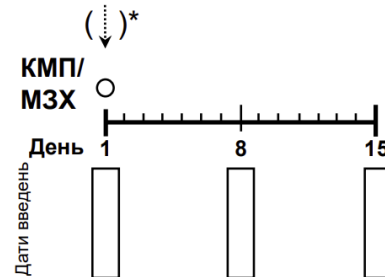
Д.н.: _____

Маса: _____ кг

Зріст: _____ см

ППТ: _____ м²**Protocol IIIA** 1. 2. 3. Protocol IIIДЕКСАМЕТАЗОН в/в, в/м 10 мг/м²/д | | mgВІНКРИСТИН в/в 1,5 мг/м²/д | | mg
(не більше 2 мг)ДОКСОРУБІЦИН** в/в (1 г) 30 мг/м²/д | | mgПегаспаргаза*** р.і. (2 г) 2500 Од/м² | | | | ОдМТХ ІТ Доза за віком | | МГ

Вік	1-<2 р.	2-<3 р.	≥3 р.
Доза МТХ ІТ	8 мг	10 мг	12 мг

**** або даунорубіцин******* або альтернативний препарат аспарагінази у відповідному режимі дозування (див. текст Додатку 2 стандарту)**

* ІТ введення МТХ в 1-й день тільки у випадку ініціального ЦНС-3 статусу

У випадку алергічної реакції на препарат пегаспаргази - перехід на альтернативний препарат аспарагінази із меншою імуногенністю (див. текст додатку 2).

У випадку підтвердженого лабораторно та візуалізаційно гострого панкреатиту - подальша терапія будь-якими препаратами аспарагінази не проводиться.

Дата, ФІП, підпис

ППТ, площа поверхні тіла; р.о., перорально; р.і., в/в інфузія; МТХ, метотрексат; ІТ, інтратекально; КМГ, кістковомозкова пункція; МЗХ, мінімальна залишкова хвороба.

Пацієнт: _____
 Д.н.: _____
 Маса: _____ кг
 Зріст: _____ см
 ППТ: _____ м²

Protocol IIIВ

1. 2. 3. Protocol III

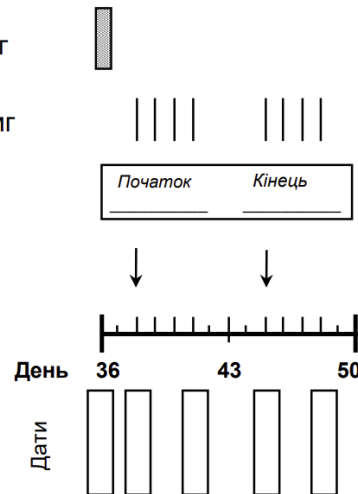
ЦИКЛОФОСФАМІД 500 мг/м²/д |_____|_____|_____|_____| мг
 (+МЕСНА)

ЦИТАРАБІН в/в 75 мг/м²/д |_____|_____|_____|_____| мг

ТІОГУАНІН 60 мг/м²/д |_____|_____|_____|_____| , |_____| мг

МТХ ІТ (доза за віком) |_____|_____| мг

Вік	1-<2 р.	2-<3 р.	≥3 р.
Доза МТХ ІТ	8 мг	10 мг	12 мг



Критерії початку Protocol IIIВ:

- задовільний загальний стан
- відсутність інфекцій
- нормальний рівень креатиніну
- WBC > 2,0, АКН > 0,5
- Тромбоцити > 50 тис.

Критерії початку цитозарового блоку:

- WBC > 0,5
- Тромбоцити >30 тис.

 Дата, ФІП, підпис

ППТ, площа поверхні тіла; р.о., перорально; р.і., в/в інфузія; МТХ, метотрексат; ІТ, інтратекально; КМП, кістковомозкова пункція; МЗХ, мінімальна залишкова хвороба.

Додаток 3
до Стандарту медичної допомоги
«Гострий лімфобластний лейкоз у дітей
(лікування в першому гострому періоді)»
(підпункт 6 пункту 3 розділу II)

Визначення ЦНС-статусу

ЦНС-статус визначається на підставі дослідження спинномозкової рідини (СМР), а саме: ініціального цитозу (кількості ядровмісних клітин), наявності чи відсутності бластних клітин до отримання будь-якої хіміотерапії, ознак контамінації кров'ю та клінічних/візуалізаційних ознак специфічного ураження ЦНС (див. табл. 1).

Люмбальна пункція (ЛП) під час діагностики повинна бути виконана до початку циторедуктивної преднізолонової профазы. Гіперлейкоцитоз понад 100000/мкл не є протипоказом до ЛП, оскільки вона зазвичай буде супроводжуватись одночасним інтратекальним введенням МТХ. Введення МТХ повинно здійснюватись при хоча б морфологічних ознаках наявності ГЛЛ.

ЛП є ургентно необхідною для визначення ініціального статусу ЦНС і *відтермінування першої ЛП може бути припустиме лише у виключних ситуаціях*. Додатково до біохімічного дослідження (загальний білок, глюкоза) і визначення кількості клітин у камері Фукса-Розенталя, оцінка морфології клітин та їх диференційний підрахунок повинні бути здійснені в препаратах цитоцентрифугату, виготовлених методом рідинної цитології. Препарати цитоцентрифугату повинні готуватись в усіх випадках, не зважаючи на кількість клітин у СМР, та, щонайменше, один препарат (з даними щодо кількості клітин у СМР та периферичній крові) повинен надсилатись до референтної лабораторії для експертної оцінки. Виконання ініціальної ЛП у дітей молодше 10 років має проводитись під загальною анестезією. У дітей старше 10 років з метою знеболення рекомендованим є застосування місцевих анестетиків у лікарській формі мазь/пластир, також допускається загальна анестезія. Використовують наступні визначення ЦНС-статусу:

- **ЦНС-1 статус (негативний)** - відсутність клінічних або візуалізаційних (нейрорадіологічних) ознак лейкемічного ураження ЦНС (див. нижче) та відсутність бластних клітин при дослідженні препаратів цитоцентрифугату СМР, виготовлених методом рідинної цитології, незалежно від рівня цитозу, наявності еритроцитів або ознак домішки крові.
- **ЦНС-2 статус наявність лабораторних але відсутність клінічних та нейровізуалізаційних ознак специфічного ураження ЦНС.**

- **ЦНС-2а:** наявність бластів в препаратах цитоцентрифугату СМР; цитоз ≤ 5 лейкоцитів/мкл; відсутність мікроскопічної (RBC <10 /мкл) та макроскопічної контамінації кров'ю;
- **ЦНС-2б:** макроскопічна або мікроскопічна (RBC >10 /мкл) контамінація кров'ю; наявність бластів в препаратах цитоцентрифугату СМР; цитоз ≤ 5 лейкоцитів/мкл;
- **ЦНС-2с:** макроскопічна або мікроскопічна (RBC >10 /мкл) контамінація кров'ю; цитоз >5 лейкоцитів/мкл; наявність бластів в препаратах цитоцентрифугату СМР, але проба СМР негативна за алгоритмом Штайнхерца-Блеєра (WBC/RBC в СМР < 2 x WBC/RBC в крові)
- **ЦНС-3 статус: наявність клінічних/нейровізуалізаційних або лабораторних ознак специфічного ураження ЦНС:**
 - **ЦНС-3а:** наявність бластів в препаратах цитоцентрифугату СМР; цитоз ≥ 5 лейкоцитів/мкл; відсутність макроскопічної контамінації СМР кров'ю та вміст еритроцитів (RBC) <10 еритроцитів/мкл;
 - **ЦНС-3б:** наявність бластних клітин в препаратах цитоцентрифугату СМР; цитоз ≥ 5 лейкоцитів/мкл; макроскопічна або мікроскопічна (вміст еритроцитів ≥ 10 еритроцитів/мкл) контамінація СМР кров'ю та позитивна проба за алгоритмом Штайнхерца-Блеєра (WBC/RBC в СМР > 2 x WBC/RBC в крові)
 - **ЦНС-3с:** клінічні або нейровізуалізаційні ознаки ураження ЦНС.
 - Пухлиноподібне утворення ЦНС або лептоменінгеальне ураження, виявлене при МРТ або КТ дослідженні
 - Парез черепно-мозкових нервів не обумовлений екстракраніальними причинами

Таблиця 1. Визначення ЦНС-статусу.

	ЦНС-1	ЦНС-2а	ЦНС-2b	ЦНС-2с	ЦНС-3а	ЦНС-3b	ЦНС-3с
Лабораторні ознаки ураження ЦНС	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	Так
Наявність бластів в СМР	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	Так
Цитоз	Будь-який	≤ 5 в мкл	≤ 5 в мкл	≤ 5 в мкл	>5 в мкл	>5 в мкл	Будь-який

Мікроскопічна контамінація кров'ю (RBC >10/мкл) або макроскопічна контамінацію кров'ю*	Ні	Ні	Так	Так	Ні	Так	Н/З
Алгоритм Штайнхерца-Блеєра*	Н/З	Н/З	Н/З	Негативний	Н/З	Позитивний	Н/З
Радіологічні ознаки ураження ЦНС	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Так
							або
Клінічні ознаки ураження ЦНС	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Так

*У випадку ініціальної травматичної люмбальної пункції (кількість еритроцитів >10 в мкл або макроскопічна контамінація кров'ю) використовується алгоритм Штайнхерца/Блеєра для розподілу пацієнтів із ЦНС-2с та ЦНС-3b статусом.

Додаток 4
до Стандарту медичної допомоги
«Гострий лімфобластний лейкоз у дітей
(лікування в першому гострому періоді)»
(підпункт 2 пункту 3 розділу III)

**«Рятівна» терапія кальцію фолінатом у пацієнтів, які отримали
високодозову терапію метотрексатом у випадку незадовільної елімінації
метотрексату**

Перше визначення рівня метотрексату проводять через 24 години від початку інфузії (фактично по завершенню 24-годинної інфузії метотрексату).

Таблиця 1. Критерії задовільної елімінації метотрексату



Година визначення	Очікувана концентрація метотрексату
24	< 150 мкмоль/л
36	< 3,0 мкмоль/л
42	< 1,0 мкмоль/л
48	< 0,4 мкмоль/л

У випадку задовільної елімінації метотрексату рятівна терапія кальцію фолінатом проводиться в стандартному дозуванні із введенням 15 мг/м² кальцію фолінату на 42, 48 та 54 годину від початку інфузії метотрексату.

У випадку незадовільної елімінації метотрексату рівень на 24 годині вище 150 мкмоль/л:

- проводять інтенсифікацію інфузійної терапії із доведення об'єму добової інфузії до 4500 мл/м² із олуженням сечі до цільового рН сечі не нижче 7,5 в усіх порціях
- подальший контроль концентрацій метотрексату здійснюють кожні 6 годин
- ретельний контроль водного балансу
- рятівну терапію починають на 36 годині у випадку перевищення очікуваної концентрації (> 3,0 мкмоль/л) - відповідно до таблиці 3 додатку 4
- у всіх інших випадках незадовільної елімінації «рятівну» терапію проводять відповідно до формули та/або відповідно до таблиці 3 додатку 4
- дози кальцію фолінату вище 20 мг/кг слід вводити шляхом інфузії протягом 1-ї години (захищати від світла!)
- у разі можливості застосування карбоксипептидази G2 (глюкарпідази)

Таблиця 2. Алгоритм дій у разі незадовільної елімінації метотрексату.

Рівень метотрексату	Терапія відповідно до формули*
MTX ₄₂ > 5,0 мкмоль/л 	*Доза (мг) = рівень метотрексату (мкмоль/л) x маса тіла (кг)
	*терапія кальцію фолінатом продовжується до зниження концентрації <5,0 мкмоль/л, після чого продовжується відповідно до діаграми
MTX ₄₂ > 1,0 мкмоль/л але < 5,0 мкмоль/л або 	Терапія відповідно до Діаграми 1**. (доза розраховується для концентрації МТХ, визначеної 6 годин тому)
MTX ₄₈ > 0,4 мкмоль/л	**терапія кальцію фолінатом продовжується до поки рівень МТХ не знизиться нижче 0,25 мкмоль/л

Таблиця 3. «Рятівна» терапія кальцію фолінатом для рівня МТХ₄₂ < 5,0 мкмоль/л.

Рівень МТХ ₄₂	Доза кальцію фолінату
4,0 – 5,0 мкмоль/л	75 мг/м ²
3,0 – 4,0 мкмоль/л	60 мг/м ²
2,0 – 3,0 мкмоль/л	45 мг/м ²
1,0 – 2,0 мкмоль/л	30 мг/м ²
0,25 – 1,0 мкмоль/л	15 мг/м ²