

Клинические рекомендации

Острый лимфобластный лейкоз

Кодирование по Международной C91.0, C95.0, C83.5
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем:

Возрастная группа: дети

Год утверждения: 2024

Разработчик клинической рекомендации:

- Российское общество детских онкологов и гематологов

Утверждено: Общероссийская общественная организация «Российское общество детских онкологов и гематологов»



Президент РОДОГ,
д.м.н., профессор
Варфоломеева С.Р.

Оглавление

| | |
|---|----|
| Оглавление | 2 |
| Список сокращений..... | 7 |
| Термины и определения..... | 9 |
| 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) | 12 |
| 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) | 12 |
| 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ... | 13 |
| 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) | 13 |
| 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем | 14 |
| 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) | 14 |
| 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) | 16 |
| 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики..... | 17 |
| 2.1 Жалобы и анамнез | 17 |
| 2.2 Физикальное обследование..... | 18 |
| 2.3 Лабораторные диагностические исследования | 19 |

| | |
|--|----|
| 2.3.1. Лабораторные исследования для верификации диагноза, оценки прогностических факторов и общего состояния пациента | 19 |
| 2.3.2. Лабораторные исследования для контроля эффективности терапии | 32 |
| 2.3.3. Мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ) | 35 |
| 2.4 Инструментальные диагностические исследования | 36 |
| 2.5 Иные диагностические исследования | 44 |
| 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения | 49 |
| 3.1 Консервативное лечение | 49 |
| 3.1.1 Лечение основного заболевания (ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ) | 49 |
| 3.1.2 Лечение рецидивов ОЛЛ/ЛБЛ | 62 |
| 3.1.3 Сопроводительная терапия | 65 |
| 3.1.4. Трансфузионная поддержка | 72 |
| 3.1.5. Нутритивная поддержка | 72 |
| 3.2 Хирургическое лечение | 72 |
| 3.3 Иное лечение | 73 |
| 3.3.1 Лучевая терапия | 73 |
| 3.3.2 CAR-T терапия | 75 |
| 3.3.3 Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) | 76 |
| 4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов | 79 |
| 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики | 81 |
| 6. Организация медицинской помощи | 83 |
| 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) | 84 |
| Критерии оценки качества медицинской помощи | 85 |

| | |
|---|-----|
| Список литературы..... | 87 |
| Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций..... | 141 |
| Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций | 144 |
| Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата..... | 147 |
| Приложение А3.1. Протоколы лечения ОЛЛ у пациентов до 18 лет | 147 |
| А3.1.1 Основные положения и схемы терапии протокола российской исследовательской группы ALL-MB 2015 | 147 |
| А3.1.2 Основные положения и схемы терапии протокола немецкой исследовательской группы ALL IC – BFM 2002 | 164 |
| А3.1.3 Основные положения и схемы терапии протокола LBL-2018 | 170 |
| Приложение А3.2. Основные положения протокола лечения рецидивов ОЛЛ. | 176 |
| А3.2.1 Общая схема протокола ALLREZ BFM – 2002..... | 177 |
| А3.2.2 Основные положения мультицентрового протокола ALL-REZ 2016... .. | 179 |
| А3.2.3 Состав основных курсов химиотерапии..... | 179 |
| Приложение А3.3. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с ОЛЛ в возрасте от 0 до 18 лет..... | 184 |
| Приложение А3.4. Принципы тотального облучения тела (TOT)..... | 231 |
| А3.4.1 Технические требования к оборудованию | 231 |
| А3.4.2 Предлучевая подготовка | 232 |
| А3.4.3 Объемы и дозы лучевой терапии..... | 232 |
| А3.4.4 Дополнительные указания | 233 |
| Приложение А3.5. Особенности венозного доступа в обеспечении успешных диагностических и лечебных мероприятий у детей с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ | 234 |
| А3.5.1 Общие особенности венозного доступа | 234 |
| А3.5.2 Рекомендации по выбору устройства | 234 |
| А3.5.3 Рекомендации по установке устройства..... | 235 |
| А3.5.4 Уход за венозным доступом и его удаление | 235 |

| | |
|--|-----|
| Приложение А3.6. Рекомендации по оценке нутритивного статуса и его коррекции | 236 |
| А3.6.1 Нутритивный скрининг и мониторинг | 236 |
| А3.6.2 Нутритивная поддержка..... | 238 |
| А3.6.3 Справочно-информационные таблицы по оценке нутритивного статуса и его коррекции..... | 242 |
| Приложение А3.7. Профилактика и лечение тошноты и рвоты, обусловленных проведением противоопухолевой терапии | 245 |
| А3.7.1 Определение уровня эметогенности и варианта профилактики ТИР...245 | |
| А3.7.2 Профилактика тошноты и рвоты на фоне высокоэметогенной химиотерапии..... | 245 |
| А3.7.3 Профилактика тошноты и рвоты на фоне умеренно эметогенной химиотерапии..... | 246 |
| А3.7.4 Профилактика тошноты и рвоты на фоне низко- и минимально эметогенной химиотерапии | 247 |
| А3.7.5 Лечение прорывной и рефрактерной рвоты..... | 247 |
| А3.7.6 Справочно-информационные таблицы..... | 249 |
| Приложение А3.8. Гемотрансфузионная поддержка | 254 |
| Приложение А3.9. Правила проведения биопсии | 257 |
| Приложение А3.10. Диагностика и лечение синдрома лизиса опухоли (СОЛ) | 259 |
| Приложение А3.11. Диагностика и лечение синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ) | 266 |
| Приложение Б. Алгоритмы действий врача | 271 |
| Приложение В. Информация для пациента | 272 |
| Приложение Г1–ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях..... | 277 |
| Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG)..... | 277 |
| Приложение Г2. Шкала Карновского..... | 278 |

Список сокращений

- BFM — Berlin-Frankfurt-Munster; Немецкая исследовательская группа по изучению острого лимфобластного лейкоза
- CAR-T — Т-клетки с химерным антигенным рецептором (chimeric antigen receptor T-cells)
- CD — кластер дифференцировки
- FISH — Флуоресцентная гибридизация *in situ*
- MB — Москва-Берлин; Российская исследовательская группа по лечению острого лимфобластного лейкоза у детей
- Алло-ТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- АЛТ — аланинаминотрансфераза
- АОН — асептический остеонекроз
- АСТ — аспартатаминотрансфераза
- В-ЛБЛ — лимфобластная лимфома из В-клеток предшественников
- ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения
- ВП-ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз из В-клеток предшественников
- Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
- д.м.н. — доктор медицинских наук
- КИ — клинические исследования
- КМ — костный мозг
- КТ — компьютерная томография
- ЛБЛ — лимфобластная лимфома
- ЛДГ — лактатдегидрогеназа
- МКБ 10 — международная классификация болезней 10-го пересмотра
- МОБ — минимальная остаточная болезнь
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- НХЛ — неходжкинские лимфомы
- ОАК — общий (клинический) анализ крови
- ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз
- ОЛНЛ — острый лейкоз неоднозначной линейности
- ОЛСФ — острый лейкоз со смешанным фенотипом
- ОНЛ — острый недифференцированный лейкоз
- ОТ-ПЦР — обратнo-транскриптазная полимеразная цепная реакция (ПЦР)
- ПР — полная ремиссия

ПХТ — полихимиотерапия

ПЦР-РВ — ПЦР в режиме реального времени

ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная компьютерная томография

СОЛ — синдром острого лизиса опухоли

Синдром ВПВ — синдром сдавления верхней полой вены

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ТКИ — ингибиторы BCR-ABL-тирозинкиназы (группа L01EA по АТХ-классификации)

ТкР – Т-клеточные антиген-распознающие рецепторы

Т-ЛБЛ — лимфобластная лимфома из Т-клеток предшественников

Т-ОЛЛ — Т-линейный острый лимфобластный лейкоз

ТОТ – тотальное облучение тела

УДД — уровень достоверности доказательств

УЗИ — ультразвуковое исследование

УУР — уровень убедительности рекомендаций

ХТ — химиотерапия

ЦВК — центральный венозный катетер

ЦНС — центральная нервная система

ЧМН — черепно-мозговые нервы

ЭКГ — электрокардиография

Эхо-КГ — эхокардиография

** — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

— препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)

Термины и определения

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — это гетерогенная группа клональных злокачественных новообразований из клеток-предшественников лимфоидной линии дифференцировки, которые обычно имеют определенные генетические и иммунофенотипические характеристики.

Ph-позитивный ОЛЛ (Ph+-ОЛЛ) — вариант ОЛЛ с наличием транслокации $t(9;22)(q34;q11)$ и образованием химерного гена *BCR-ABL1*. Диагноз Ph-позитивного острого лимфобластного лейкоза не может быть основан только на методе молекулярной детекции химерного транскрипта. Цитогенетическое (G-banding) и/или FISH (метод флуоресцентной гибридизации in situ) исследования являются обязательными. Методом полимеразной цепной реакции определяется вариант химерного транскрипта, который в дальнейшем используется для мониторинга минимальной остаточной болезни.

***BCR-ABL1*-подобный ОЛЛ** — подгруппа ОЛЛ, не имеющая транслокации $t(9;22)(q34;q11)$, но с профилем экспрессии генов, схожим с *BCR-ABL1*-позитивным ОЛЛ свидетельствующем об активации *ABL1* и *JAK2* тирозинкиназных сигнальных путей). Отмечаются реарранжировки *CRLF2*, *ABL1*, *JAK2*, *IKZF1*, *EPOR*, *PDGFRB* и др.

ETP-ОЛЛ — ОЛЛ из ранних Т-клеток-предшественников (early T-cell precursor ALL), имеющий характерный иммунофенотип (CD3 внутриклеточно, низкая (менее 75%) экспрессия CD5, отсутствие экспрессии CD1a и CD8, экспрессия хотя бы одного из миелоидных антигенов или антигенов клеток-предшественников (CD13, CD33, CD11b, CD117, CD65, CD34, HLA-DR)).

Острые лейкозы неоднозначной линейности (ОЛНЛ; острый лейкоз неуточненного клеточного типа; acute leukemia of ambiguous lineage; ALAL) — биологически разнообразные варианты острого лейкоза, характеризующиеся специфическими признаками сразу нескольких линий гемопоэза (острый лейкоз со смешанным фенотипом (ОЛСФ), mixed phenotype acute leukemia (MPAL)) или отсутствием четких признаков линейной дифференцировки (острый недифференцированный лейкоз (ОНЛ)).

Полная ремиссия — отсутствие клинических проявлений заболевания при наличии $\leq 5\%$ бластных клеток в костном мозге при нормальном соотношении других ростков кроветворения и отсутствии экстрамедуллярных проявлений.

Молекулярная ремиссия — это полная клинико-гематологическая ремиссия при отсутствии в костном мозге исходно определявшихся молекулярных маркеров острого лейкоза.

Рецидив — это появление морфологически выявляемых бластных клеток с лейкоз-ассоциированным иммунофенотипом после периода, в течение которого идентифицировать опухолевые клетки цитологическими методами не представлялось возможным. **Костномозговой рецидив** — обнаружение в костном мозге 25% и более опухолевых лимфобластов, без одновременного поражения ЦНС и/или другого экстрамедулярного поражения после констатации ремиссии. **ЦНС-рецидив (нейрорецидив)** — появление лимфобластов в ликворе при цитологическом исследовании, а также неврологическая симптоматика, не связанная с другими заболеваниями и повреждениями. При внутричерепном образовании на КТ/МРТ и при отсутствии бластных клеток в ликворе, крови и костном мозге, для диагностирования изолированного рецидива ЦНС необходимо получить гистологическое подтверждение или провести однофотонную эмиссионную КТ головного мозга. В костном мозге число опухолевых бластных клеток должно составлять менее 5%. **Тестикулярный рецидив** — изолированный рецидив яичка диагностируется при появлении одно- или двустороннего безболезненного яичка и значительного увеличения его плотности при пальпации при наличии в костном мозге $\leq 5\%$ опухолевых лимфобластов и отсутствии поражения ЦНС и требует гистологического подтверждения. **Комбинированные рецидивы** — сочетание двух и более поражений различной локализации. При комбинированных рецидивах костный мозг считается пораженным при наличии 5% и более опухолевых лимфобластов. **Поздний рецидив** — рецидив, возникший через полгода и более после окончания поддерживающей терапии. **Ранний рецидив** — рецидив, зарегистрированный ранее, чем через полгода от момента окончания поддерживающей терапии, но позднее 18 месяцев от начала терапии. **Очень ранний (сверхранний) рецидив** — рецидив, развившийся в срок до 18 месяцев от начала терапии.

Молекулярный рецидив — это появление исходно определявшихся молекулярных маркеров острых лейкозов в двух повторных анализах (проведенных с коротким интервалом времени) на фоне сохраняющейся клинко-гематологической ремиссии.

Минимальная остаточная болезнь (МОБ; minimal residual disease — MRD) — наличие остаточных лейкоэмических клеток у пациента в ремиссии, не выявляемых рутинными морфологическими методами, но определяемых при помощи высокочувствительных лабораторных технологий (ПЦР в реальном времени и/или многоцветной проточной цитометрией).

Бессобытийная выживаемость (event-free survival — EFS) — рассчитывается от даты начала лечения до любого «отрицательного» события или даты последней явки больного. Под «отрицательным» событием понимают рецидив, смерть по любой причине,

развитие второй опухоли или рефрактерность (отсутствие полной ремиссии в сроки, определенные протоколом терапии).

Общая выживаемость (overall survival — OS) — рассчитывается от даты начала лечения до смерти пациента по любой причине. Пациентов, судьба которых неизвестна, цензурируют в тот момент, когда было известно, что они живы.

Индукция — это период начального лечения, целью которого является максимально быстрое и существенное сокращение опухолевой массы и достижение полной ремиссии.

Консолидация — второй этап терапии, направленный на закрепление достигнутого противоопухолевого эффекта. Задачей этого периода является по возможности еще большее уменьшение числа остающихся после индукции лейкемических клеток.

Поддерживающая терапия — это длительная цитостатическая терапия в небольших дозах, направленная на уничтожение возможного остаточного опухолевого клона.

Цитостатические препараты — лекарственные препараты, входящие в группы L01A (алкилирующие средства), L01B (антиметаболиты), L01C (алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества), L01D (противоопухолевые антибиотики и родственные соединения), L01XA (препараты платины), L01XB (метилгидразины), L01XX (прочие противоопухолевые препараты)

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — это злокачественное заболевание системы кроветворения, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией опухолевого клона из клеток — кроветворных предшественников линий лимфоидной дифференцировки, составляющего не менее 25% от других ядерных клеточных элементов костного мозга, с возможным вовлечением в процесс различных органов и систем (лимфоидная ткань любой локализации, ЦНС, яички, кожа), и в своем естественном течении неизбежно приводящее к фатальному исходу [1–6].

Лимфобластная лимфома (ЛБЛ) — это злокачественное новообразование из предшественников Т- или В-лимфоцитов, с отсутствием или ограниченным поражением костного мозга (<25%). Согласно действующей классификации ВОЗ лимфобластная лимфома (ЛБЛ) с поражением костного мозга (КМ) и без него объединяется в единую группу «лимфобластные лейкозы/лимфомы из предшественников В- или Т-клеток» [7,8]. Несмотря на широко распространенную точку зрения о том, что ОЛЛ и ЛБЛ характеризуются различными клиническими проявлениями одного и того же заболевания, в процессе выполненного анализа экспрессии генов было показано четкое разделение между Т-клеточной ОЛЛ и Т-клеточной ЛБЛ ввиду различия экспрессии отдельных генов. Ряд этих различий может быть обусловлен специфичными механизмами, имеющими отношение к стромальным клеткам. В то же время имеются доказательства различий в сигнальных путях, регулирующих рост клеток при Т-клеточных ОЛЛ и Т-клеточных ЛБЛ, что частично объясняет различие клинических проявлений обоих заболеваний [9]. Эти и другие различия, касающиеся биологии заболевания, клинической картины, определения прогностических факторов и оптимального терапевтического подхода, оправдывают рассмотрение ЛБЛ как отдельной клинической единицы [10,11].

Острый лейкоз неоднозначной линейности (ОЛНЛ) — биологически разнообразные варианты острого лейкоза, характеризующиеся специфическими признаками сразу нескольких линий гемопоэза (острый лейкоз со смешанным фенотипом (ОЛСФ)) или отсутствием четких признаков линейной дифференцировки (острый недифференцированный лейкоз (ОНЛ)) [12–15].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Точные причины развития ОЛЛ/ЛБЛ неизвестны. Рассматривается возможная роль различных предрасполагающих факторов (генетических, вирусных, радиация, химическое и физическое воздействие и др.), однако их точное влияние на развитие ОЛЛ на сегодняшний день не установлено.

По современным представлениям в основе патогенеза ОЛЛ лежит мутация стволовой кроветворной клетки, которая приводит к потере способности к нормальной клеточной дифференцировке и нарушениям в процессах пролиферации и апоптоза. Мутантный клон достаточно быстро вытесняет нормальные гемопоэтические клетки, замещая собой весь гемопоэз. Вытеснение нормальных гемопоэтических клеток и замещение их опухолевыми клетками, неспособными к созреванию, закономерно приводит к уменьшению в периферической крови зрелых клеток с развитием анемии, гранулоцитопении, лимфопении и тромбоцитопении, что проявляется соответствующей клинической картиной. Опухолевые клетки могут покидать костный мозг и инфильтрировать различные органы и ткани (селезенку, печень, лимфоузлы, тимус, центральную нервную систему (ЦНС), кожу и др.) [1–6].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ОЛЛ составляет около 25% от всех злокачественных опухолей у больных в возрасте до 18 лет, и является самым частым онкологическим заболеванием детского возраста. Заболеваемость составляет около 4 на 100 000 детского населения. Пик заболеваемости ОЛЛ у детей приходится на дошкольный возраст (2–5 лет при медиане 4,7 года). Несколько чаще болеют мальчики — соотношение 1,6:1 для В-линейного и 4:1 для Т-линейного ОЛЛ [2,3,5].

Лимфобластные лимфомы (ЛБЛ) составляют ~20–25% всех случаев НХЛ в возрастной группе до 18 лет, из них до 80% составляют лимфомы из предшественников Т-клеток (Т-ЛБЛ) и до 20% — В-клеток (В-ЛБЛ) [16–18].

ОЛНЛ – группа редких вариантов острых лейкозов, составляющая по различным оценкам от 1% до 5% всех случаев острых лейкозов у детей, большинство из которых представляют собой острый лейкоз со смешанным фенотипом (ОЛСФ) [12,19–20].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

C91.0 — острый лимфобластный лейкоз.

C95.0 — острый лейкоз неуточненного клеточного типа

C83.5 — лимфобластная (диффузная) лимфома

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация острого лимфобластного лейкоза/лимфобластной лимфомы у детей согласно ВОЗ является общепринятой [2,7,8,21–23]:

1 ОЛЛ/ЛБЛ из В-клеток предшественников

- Без специфических характеристик (NOS — not otherwise specified)

Цитогенетические подгруппы:

- t(9;22)(q34;q11.2); *BCR::ABL1*
- t(v;11q23); перестройка *KMT2A* (ранее *MLL*)
- t(12;21)(p13;q22.1), *ETV6::RUNX1* (ранее *TEL-AML*)
- с гипердиплоидией
- с гиподиплоидией
- t(5;14)(q31.1;q32.1); *IGH::IL3*
- t(1;19)(q23;p13.3), *TCF3::PBX1*
- t(17;19)(q22;p13), *TCF3::HLF*
- *BCR::ABL1*-подобный (Ph-подобный) ОЛЛ
- iAMP21
- *ETV6::RUNX1*-подобный ОЛЛ
- ОЛЛ/ЛБЛ с другими определенными генетическими аномалиями

2 ОЛЛ/ЛБЛ из Т-клеток предшественников

- Без специфических характеристик (NOS — not otherwise specified)
- ОЛЛ из ранних Т-клеток-предшественников (ETP-ALL)

Традиционно выделяют ОЛЛ/ЛБЛ из В-клеток-предшественников (ВП-ОЛЛ; В-ЛБЛ) и Т-линейный ОЛЛ/ЛБЛ (Т-ОЛЛ; Т-ЛБЛ).

Количество цитогенетических вариантов ОЛЛ, имеющих прогностическое значение, неуклонно расширяется. Среди цитогенетических подгрупп, выделяемых при ВП-ОЛЛ, в

2016 г. (4-й пересмотр, дополненный) к классификации ВОЗ были добавлены две новые подгруппы: *BCR-ABL1*-подобный (он же Ph-подобный ОЛЛ) и ВП-ОЛЛ с *iAMP21* (внутрихромосомная амплификация части 21 хромосомы). В 5-м пересмотре классификации ВОЗ (2022) появились еще две подгруппы: *ETV6::RUNX1*-подобный ОЛЛ и ОЛЛ с *t(17;19)(q22;p13)*, *TCF3::HLF*. Кроме того, выделяется подгруппа «ВП-ОЛЛ с другими определенными генетическими аномалиями», к которой относятся различные перестройки, выявляемые при ВП-ОЛЛ, но для которых в настоящий момент не хватает данных для выделения их в отдельные прогностические подгруппы [8].

Среди Т-ОЛЛ отдельные генетические подгруппы не выделяются, однако, описаны наиболее часто встречающиеся мутации, такие как перестройки генов *TAL1*, *TLX1*, *TLX3*, *LMO1*, *LMO2* и др., а также мутации в генах *NOTCH1*, *FBXW7*, *PTEN*, которые могут оказывать влияние на прогноз заболевания. Согласно последней версии классификации ВОЗ среди Т-ОЛЛ отдельно выделяется ОЛЛ из ранних Т-клеток-предшественников (early T-cell precursor ALL, ЕТР-ОЛЛ), имеющий характерный иммунофенотип.

Классификация острого лейкоза неоднозначной линейности (ОЛНЛ; острый лейкоз неуточненного клеточного типа): В настоящее время, в самых современных версиях двух основных классификаций (ВОЗ и ИСС) в отдельные группы выделены ОЛНЛ с определенными генетическими абберациями (Таблица 1) и ОЛНЛ, определенные иммунофенотипически [7,13,24,25].

Таблица 1. Варианты ОЛНЛ в классификациях ВОЗ и ИСС 2022 г. [13,25]

| ВОЗ-2022 | ИСС-2022 |
|--|---|
| ОЛНЛ с определенными генетическими перестройками: | ОЛСФ с определенными генетическими перестройками |
| ОЛСФ с <i>BCR::ABL1</i> | ОЛСФ с <i>BCR::ABL1</i> |
| ОЛСФ с перестройками <i>KMT2A</i> | ОЛСФ с <i>t(v;11q23.3)</i> , перестройками <i>KMT2A</i> |
| ОЛНЛ с другими определенными генетическими перестройками | |
| ОЛСФ с перестройками <i>ZNF384</i> | ОЛСФ с перестройками <i>ZNF384</i> |
| ОЛНЛ с перестройками <i>BCL11B</i> | ОЛСФ с активацией <i>BCL11B</i> |
| ОЛНЛ, определенные иммунофенотипически | ОЛСФ с определенными иммунофенотипическими изменениями |
| ОЛСФ В/Миело | ОЛСФ В/Миело |

| | |
|---|--|
| ОЛСФ Т/Миело | ОЛСФ Т/Миело |
| ОЛСФ редкие варианты | ОЛСФ В/Т/Миело |
| | ОЛСФ В/Т |
| ОЛНЛ, без специфических характеристик (NOS — not otherwise specified) | ОЛНЛ, без специфических характеристик (NOS — not otherwise specified) |
| Острый недифференцированный лейкоз (ОНЛ) | Острый недифференцированный лейкоз (ОНЛ) |

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Длительность анамнеза заболевания от момента появления первых клинических признаков до морфологической верификации диагноза составляет от нескольких недель до нескольких месяцев. Клиническая картина определяется степенью нарушения функций костного мозга (анемия, геморрагический синдром и развитие инфекций различной степени тяжести) и наличием опухолевой массы (гепато- и спленомегалия, большое количество опухолевых клеток в периферической крови, лимфаденопатия и поражение средостения, ЦНС, кожи, яичек, лейкемическая инфильтрация сетчатки). Основные симптомы заболевания – слабость, лихорадка, не связанная с инфекцией, оссалгии и артралгии, геморрагический синдром. Инфекционные осложнения встречаются нечасто, и в основном в тех случаях, когда число нейтрофилов не превышает $0,2 \times 10^9$ /л. У 1-10 % пациентов отмечаются головные боли, тошнота, рвота, чаще всего при вовлечении ЦНС [3,4,26].

У большинства (58–95%) пациентов с ЛБЛ на момент постановки диагноза заболевание имеет III–IV стадию. Часто определяются лихорадка, недомогание, увеличение лимфоузлов, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), синдром ВПВ, плевриты. Пациенты с Т-ЛБЛ имеют более высокую частоту поражения лимфоузлов средостения и КМ, а также IV стадию заболевания, в то время как экстранодальное поражение встречается чаще при В-ЛБЛ. В противоположность ОЛЛ при ЛБЛ параметры периферической крови, в частности концентрация гемоглобина и количество тромбоцитов в целом, приближаются к нормальным значениям [27,28].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Многие рекомендованные методы диагностики заболевания и связанных с ним состояний имеют ограниченную доказательную базу (в соответствии с шкалами оценки уровня достоверности доказательств — УДД и уровня убедительности рекомендаций — УРР) по причине отсутствия посвященных им клинических исследований (КИ). Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения, так как более эффективные и доказанные методы в настоящее время не разработаны.

Критерии установления диагноза/состояния: *диагноз ОЛЛ устанавливают при обнаружении 25% и более бластных клеток в костном мозге (КМ), по морфологическим и цитохимическим признакам соответствующих лимфобластам. На основании определения иммунофенотипа бластных клеток с помощью проточной цитометрии устанавливают линейную принадлежность лимфобластов (Т-ОЛЛ, ВП-ОЛЛ). Определение цитогенетических подгрупп проводят на основании результатов молекулярно-генетического исследования [2–5,21].*

Диагноз ОЛНЛ устанавливают при обнаружении 25% и более бластных клеток в КМ, имеющих по результатам цитохимического и иммунофенотипического исследования маркеры различных гемопоэтических линий или не имеющих маркеров, позволяющих определить линию дифференцировки [12,13].

Диагноз ЛБЛ устанавливают при обнаружении в материале биопсии л/у или другого органа, плевральной или асцитической опухолевых лимфобластов, по цитометрическим или иммуногистохимическим критериям соответствующих предшественникам Т- или В-клеток. В миелограмме при этом может быть обнаружено до 25% бластов [27,28].

2.1 Жалобы и анамнез

- **Всем пациентам** моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, а также **всем пациентам с верифицированным ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ** при каждом приеме у гематолога/онколога **рекомендуется** сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови для оценки состояния пациента, а также для выявления факторов, которые могут оказать влияние на выбор лечебной тактики [1–4,16].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: клинические симптомы ОЛЛ, ОЛНЛ у детей обусловлены степенью инфильтрации костного мозга лимфобластами и экстрамедуллярным распространением процесса. Пациенты с ОЛЛ могут предъявлять жалобы на слабость, лихорадку, недомогание, боли в костях и/или суставах, кровоточивость со слизистых оболочек (носовые, десневые, желудочно-кишечные и др. кровотечения), геморрагический синдром на коже, бледность. Распространение бластных клеток в лимфатические узлы и паренхиматозные органы приводит к лимфаденопатии, увеличению печени и селезенки, проявляющихся болями в животе, расширению средостения с возможным развитием синдрома сдавления, увеличению яичек у мальчиков. Проявлениями нейтролейкемии могут быть симптомы поражения черепно-мозговых нервов, общемозговые, менингеальные симптомы [1–4]. Клинические проявления В-ЛБЛ могут быть разнообразными – солитарное очаговое поражение кожи, опухоль кости, лимфаденопатия любой локализации. При Т-ЛБЛ поражаются преимущественно л/у средостения, шеи, поэтому первыми признаками заболевания могут стать кашель, затрудненное дыхание, синдром сдавления ВПВ [16,28].

Сбор анамнеза при ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ подразумевает тщательный расспрос о текущей или проводимой ранее лекарственной терапии, сопутствующих системных заболеваниях и хронической патологии, наличии онкологических заболеваний у родственников. Обязателен сбор эпидемиологического анамнеза семьи: условия проживания, санитарно-гигиенический уровень окружения, наличие хронических инфекционных заболеваний у близких родственников. Очень важно уточнить, откуда поступил больной: из дома или из других лечебных учреждений. Если больной в последнее время лечился в других больницах, обязательно нужно выяснить все детали терапии, в особенности противоинфекционной терапии, а также наличие или отсутствие различных лечебно-диагностических манипуляций, таких как катетеризация, наркоз, интубация, ИВЛ.

2.2 Физикальное обследование

- Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, при первичном или повторном приеме, **рекомендуется** выполнение визуального терапевтического осмотра, терапевтической пальпации и терапевтической аускультации для уточнения

распространенности заболевания и оценки состояния пациента, в том числе отдельных органов и систем [1–4,16].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: общий осмотр подразумевает оценку общего физического состояния, роста и массы тела, а также детальную оценку состояния всех органов и систем и неврологического статуса. Особое внимание следует обратить на документирование проявлений основного заболевания (описание всех групп увеличенных лимфоузлов с размерами, размеры печени и селезенки — в см ниже края реберной дуги по среднеключичной линии, размеры яичек у мальчиков, наличие/отсутствие лейкоцитов на коже) и выявление возможных очагов инфекции [1–4,16].

2.3 Лабораторные диагностические исследования

2.3.1. Лабораторные исследования для верификации диагноза, оценки прогностических факторов и общего состояния пациента

Верификация диагноза проводится с помощью цитологического и цитохимического исследования мазков костного мозга и периферической крови, многоцветной проточной цитометрии клеток костного мозга, цитогенетического и молекулярно-генетического анализа опухолевых клеток [1–5,21]. Диагностический период не должен занимать более 2 суток (за исключением цитогенетического и молекулярно-биологического исследования). При подозрении на ЛБЛ необходимо провести цитологическое и ИФТ исследование плевральной или асцитической жидкости и/или биопсию наиболее доступного и информативного л/у.

- Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, при первичном приеме и во время проведения ХТ, **рекомендуется** выполнение общего (клинического) анализа крови развернутого с обязательным дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула), для верификации диагноза, контроля терапии и выработки тактики ведения пациента [1–4,16,29].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: данные общего (клинического) анализа крови позволяют судить о выраженности тромбоцитопении и анемии и необходимости проведения заместительной терапии компонентами крови. Общее количество лейкоцитов и наличие бластных клеток

в периферической крови до начала терапии необходимо для последующего стадирования, определения группы риска и назначения адекватной терапии.

- Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, а также при подозрении на рецидив ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, **рекомендуется** получение цитологического препарата костного мозга (КМ) путем пункции с последующим цитологическим исследованием мазка КМ (миелограмма) для верификации диагноза [1–4,12,16,21,29–31].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *диагноз ОЛЛ ставится на основании обнаружения в пунктате костного мозга более 25% лейкоэмических клеток, для которых морфологически и цитохимически доказан один из вариантов лимфоидной дифференцировки.*

Костный мозг аспирируется из 3–4 анатомических точек, при подозрении на ЛБЛ – из 4 точек. Для пункций используются передние и задние гребни крыльев подвздошных костей. Стернальная пункция из-за высокого риска опасных осложнений (тампонада сердца) не рекомендуется.

Морфологическая классификация ОЛЛ согласно группе ФАБ (Франко-Американо-Британская кооперативная Группа) на основании размеров, строения ядра, наличия включений и других признаков подразделяет лимфобласты на группы L1, L2 и L3. В настоящее время острый лейкоз со зрелым В-фенотипом и L3 морфологией бластных клеток относится к группе агрессивных В-клеточных неходжкинских лимфом, и его диагностика и лечение должны проводиться согласно соответствующим клиническим рекомендациями [1–6].

- Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, а также при подозрении на рецидив ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, **рекомендуется** цитохимическое исследование препарата КМ для верификации диагноза [1–4,12,16,21,29–31].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *цитохимическое исследование опухолевых клеток является важным для дифференциальной диагностики с другими вариантами лейкемии. При ОЛЛ в бластных клетках отсутствует активность миелопероксидазы и неспецифической эстеразы, как ключевых маркёров нелимфоидных клеток-предшественников. Поэтому проведение этих двух цитохимических реакций — реакции на миелопероксидазу и реакции на неспецифическую эстеразу является обязательным [2–4].*

- Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, а также при подозрении на рецидив ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, **рекомендуется** проведение иммунофенотипирования гемопоэтических клеток-предшественниц в КМ для верификации диагноза, определения линейной принадлежности бластных клеток, группы прогностического риска и тактики терапии [1–7,12,16,32–35].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: мультипараметрическая проточная цитометрия, проводимая, с целью точного определения иммунофенотипа лейкоемического клона занимает центральное место в диагностике ОЛЛ, позволяет провести дифференциальную диагностику с ОМЛ и ОЛНЛ [23], являясь очень важным и обязательным методом для диагностики различных вариантов ОЛЛ, для стратификации на группы риска и для последующего определения минимальной остаточной болезни (МОБ) [1–6,29]. В настоящее время для иммунологической классификации ОЛЛ используется система Европейской группы по иммунологической характеристике лейкозов (European Group of Immunological Markers for Leukemias, EGIL) [32] с учетом позднее внесенных изменений, а также классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [7]. Различные иммунофенотипические варианты болезни представлены в таблице 2.

Среди как В-, так и Т-линейных ОЛЛ выделяют несколько вариантов, отличающихся степенью «зрелости» опухолевых клеток (VI-VIV и TI-TIV), а также отдельную группу ОЛЛ из ранних Т-линейных предшественников (ETP-ОЛЛ) [7,33,35].

Редкие случаи В-линейных ОЛЛ с поверхностной экспрессией тяжелых и/или лёгких цепей иммуноглобулина на поверхности опухолевых клеток не имеют других признаков лимфомы/лейкоза Беркитта (морфология L3 по классификации FAB, перестройки гена MYC, высокая скорость пролиферации). Такие случаи формально относят к VIV-иммуноварианту, но включают в общепринятое лечение ОЛЛ [34,35]. Для дифференциальной диагностики ОЛЛ и лейкоемизации лимфомы необходимо проведение дополнительных цитологических цитометрических и генетических исследований [35].

Панель антигенов для диагностики Т-ОЛЛ должна обязательно включать CD1a и Т-клеточные антиген-распознающие рецепторы (ТкР). Отдельно выделяется дополнительный подтип Т-ОЛЛ – ОЛЛ из ранних Т-линейных предшественников (ETP-ОЛЛ). В этом случае бластные клетки экспрессируют CD3 внутриклеточно, для них характерна низкая экспрессия CD5, отсутствует экспрессия CD1a и CD8, экспрессируется хотя бы один из следующих антигенов: HLA-DR, CD34, миелоидные

маркеры (CD13, CD33, CD11b, CD117). Эта опухоль происходит из ранних тимических предшественников, сохраняющих способность к дифференцировке как в Т-лимфоциты, так и в миелоидные клетки. Данная подгруппа Т-ОЛЛ может соответствовать как ТI, так и ТIII вариантам, однако представляет собой отдельную классификационную группу.

Таблица 2. Иммунофенотипическая классификация ОЛЛ по EGIL (Европейская группа иммунодиагностики лейкозов), 1995 г. [32], с учетом позднее внесенных изменений, адаптированная из [34,35]

| В-линейные ОЛЛ | |
|---|--|
| CD19 ⁺ и iCD79a ⁺ и/или iCD22 ⁺ и не соответствие критериям Т-ОЛЛ, ОМЛ, ОЛСФ [16] | |
| VI | CD10 ⁻ iIG ⁻ sIG ⁻ |
| VII | CD10 ⁺ iIG ⁻ sIG ⁻ |
| VIII | iIG ⁺ sIG ⁻ |
| IV | sIG ⁺ |
| Т-линейные ОЛЛ | |
| CD7 ⁺ iCD3 ⁺ и не соответствие критериям ОМЛ, ОЛСФ [16] | |
| TI | CD2 ⁻ CD5 ⁻ CD1a ⁻ TcP ⁻ |
| TII | CD1a ⁻ , CD2 ⁺ и/или CD5 ⁺ TcP ⁻ |
| TIII | CD1a ⁺ |
| TIV | CD1a ⁻ TcP ⁺ |

i – внутриклеточная экспрессия маркера

s – поверхностная экспрессия маркера

Традиционно для систематизации ОЛЛ применяется терминология, сформулированная EGIL, выделяющая отдельно острый бифенотипический лейкоз (ОБфЛ – признаки разных линий гемопоэза экспрессируются одними и теми же клетками), острый билинейный лейкоз (ОБлЛ – две популяции опухолевых клеток с иммунофенотипом разной линейной дифференцировки) и острый недифференцированный лейкоз (ОНЛ). В 2008 году ВОЗ объединила билинейные и бифенотипические ОЛ, в одну группу [36], назвав их острыми лейкозами со смешанным фенотипом (ОЛСФ, *mixed-phenotype acute leukemia, MPAL*).

ОЛСФ диагностируют в тех случаях, когда бластные клетки экспрессируют одновременно специфические маркеры миелоидной и одной из лимфоидных линий

(бифенотипический вариант), либо определяются две опухолевые популяции с разной линейной принадлежностью (билинейный вариант) [36,37]. Для диагностики ОЛСФ рекомендуется использовать алгоритм, предложенный в классификации ВОЗ 2008 г. [36] и модифицированный в классификации ВОЗ 2016 г. [37], (таблица 3 [35]). Учитывая генетическую и клональную схожесть отдельных частей опухолевой популяции при билинейной разновидности ОЛСФ [38–40], предпочтительно не разграничивать билинейный и бифенотипический варианты, а в обоих случаях диагностировать ОЛСФ, используя для этого лишь разные подходы: определение экспрессии специфических маркеров, или определение двух отдельных популяций опухолевых клеток, соответственно [37].

Таблица 3. Специфические признаки разных линий гемопоэза, используемые для диагностики ОЛСФ

| Линия | Критерий |
|-------------------------|---|
| В-линия | яркая экспрессия CD19 и как минимум одного из следующих антигенов: CD10, CD22, iCD79a или слабая экспрессия CD19 и яркая экспрессия как минимум двух из следующих антигенов: CD10, CD22, iCD79a |
| Т-линия | цитоплазматическая экспрессия CD3, определенная методом проточной цитометрии, с использованием антител к ϵ цепи рецептора |
| Миелоидная линия | миелопероксидаза, определенная любым методом или не менее двух моноцитарных антигенов (CD11c, CD64, CD14, лизоцим) |

i – внутриклеточный антиген

- Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ЛБЛ при проведении пункции с получением экссудата (жидкого биологического материала) **рекомендуется** проведение микроскопического исследования нативного и окрашенного препарата полученной жидкости (плевральной, перитонеальной (асцитической), лаважной) и иммунофенотипирования биологического материала для выявления маркеров гемобластозов для верификации диагноза, определения линейной принадлежности бластных клеток, распространенности процесса и тактики терапии [16,27,28].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: При подозрении на ЛБЛ и наличии специфического асцита/плеврита возможно установление диагноза на основании морфологического и иммунофенотипического исследований биологических жидкостей [16], при обнаружении в

них опухолевых лимфобластов, по цитометрическим или иммуногистохимическим критериям соответствующих предшественникам T- или B-клеток. Данная тактика оправдана при тяжелом состоянии пациента, отсутствии периферической лимфаденопатии, необходимости проведения оперативного вмешательства для получения биопсийного материала при локализации опухоли в грудной и/или брюшной полости, забрюшинном пространстве или в полости малого таза. Кроме того, это необходимо для дифференциальной диагностики специфического, инфекционного и иного типа поражения [41,42].

- Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ЛБЛ **рекомендуется** выполнять биопсию лимфатического узла или другого очага поражения с последующим патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов с целью верификации диагноза и оценки субтипов ЛБЛ, а также сохранять биопсийный материал для последующего выполнения молекулярно-генетических исследований [27,28,30].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: правила проведения биопсии изложены в Приложении А3.9. Иммуногистохимические характеристики приблизительно 80 % ЛБЛ характеризуются экспрессией T-клеточных маркеров, в отличие от ОЛЛ, при котором >70 % относятся к B-клеточным. Среди всех ЛБЛ доминирует T-клеточный субтип. ИГХ характеристики опухолевых клеток при T-ЛБЛ позитивны по следующим маркерам: TdT, CD7 и цитоплазматическая CD3; переменны CD1a, CD2, CD4, CD5, CD8; может быть коэкспрессия CD4 и CD8, CD10 +/-; редко определяется коэкспрессия миеломаркеров CD13; 33; 117. В трети T-ЛБЛ выявлены транслокации с участием генов T-клеточных рецепторов (α , β , γ , δ) и различных партнерских генов, включая MYC, TAL1, HOX11 и др. ИГХ характеристики опухолевых клеток при B-ЛБЛ позитивны: по TdT (ядерная окраска), HLA-DR, CD19 и цитоплазматической (cyt)CD79a; CD20 и CD22 переменны. Иногда в цитоплазме определяются легкие цепи иммуноглобулина (cyt- μ). Поверхностные иммуноглобулины чаще отсутствуют, однако их обнаружение не исключает диагноза B-ЛБЛ; CD45 может быть негативен. Молекулярно-генетические особенности охарактеризованы мало, но, вероятно, имеют прогностического значения [27,28].

- Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ, ОЛНЛ, а также при подозрении на рецидив ОЛЛ, ОЛНЛ, **рекомендуется** проведение цитогенетического исследования (кариотип) и молекулярно-генетического исследования методом

флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) аспирата КМ с целью верификации диагноза, определения группы прогностического риска и тактики терапии [2–7,12,21,29,38,43–46].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *цитогенетическое исследование лейкемических клеток должно обязательно включать в себя кариотипирование, исследование методом флуоресцентной in situ гибридизации (FISH) и ОТ-ПЦР для выявления всего спектра характерных перестроек.*

В настоящее время следующие транслокации однозначно имеют клиническое значение — $t(9;22)(q34;q11)/BCR::ABL1$; перестройки $KMT2A$, $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$, высокая гипердиплоидия, гипоплоидный кариотип, внутривхромосомная амплификация хромосомы 21 ($iAMP21$), $t(17;19)(q22;p13)$, $TCF3::HLF$ [2–6,21,29,43–49]. Однако, в последнем пересмотре классификации ВОЗ выделяется 11 цитогенетических подгрупп при ВП-ОЛЛ (см. «1.5. Классификация»), имеющих определенное прогностическое значение [7,8].

Учитывая выделение $BCR-ABL1$ -подобных ОЛЛ в отдельную подгруппу, требующую в некоторых случаях отдельных терапевтических опций, крайне желательно инициальное определение перестроек генов $CRLF2$, $ABL1$, $ABL2$, $JAK2$, $EPOR$, $PDGFRB$ и других, а также выделение группы так называемых $IKZF1$ -плюс лейкозов (делеция гена $IKZF1$ в сочетании с делецией $CDKN2A$, $CDKN2B$, $PAX5$ или $PARG$ в отсутствие делеции гена ERG).

Определение других неслучайных перестроек желательно (особенно в рамках мультицентровых клинических исследований), однако их клиническое значение для принятия терапевтических решений остаётся неясным.

При подозрении на ОЛНЛ спектр определяемых перестроек шире, и должен включать помимо характерных для ОЛЛ (особенно важны $BCR::ABL1$ и $KMT2A$), также перестройки, характерные для миелоидных лейкозов [12,31,38].

- **Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ рекомендуется выделять первичную ДНК или РНК из клеток костного мозга и сохранять ее в биобанке или направлять материал на хранение в лаборатории федеральных центров для возможности последующего выполнения молекулярных исследований [50–53].**

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: сохранение первичного биологического материала осуществляется в виде ДНК и/или РНК, выделенных из костномозговых клеток или замороженных клеток. Материал может в последующем понадобиться для проведения молекулярных исследований, позволяющих определить группы риска, а также в рамках клинических исследований (КИ).

- Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, в диагностический период и в процессе терапии, **рекомендуется** проведение спинномозговой пункции с обязательным последующим определением уровня белка, глюкозы в спинномозговой жидкости, микроскопическим исследованием спинномозговой жидкости, подсчетом клеток в счетной камере (определение цитоза) и цитологическим исследованием клеток спинномозговой жидкости для подтверждения/исключения поражения ЦНС, определения группы прогностического риска и выбора тактики терапии [1–6,16,30,45,54,55].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: исследование ликвора обязательно для подтверждения/исключения диагноза поражения ЦНС (нейрорлейкемии), что необходимо для точного определения группы риска и назначения адекватной терапии.

В результате анализа ликвора возможны следующие варианты [1–6,45,54]:

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

Диагностическая люмбальная пункция должна проводиться только опытным врачом под общей анестезией с целью снижения риска травматичности и механического заноса бластных клеток периферической крови в ЦНС. Точная диагностика инициального поражения ЦНС возможна только путем приготовления цитопрепарата первичного ликвора на цитоцентрифуге. Пробирка с ликвором должна быть немедленно доставлена в лабораторию. Ликвор является агрессивной средой для клеток, и поскольку оседание

клеток ликвора на стекло естественным путём требует больше времени, что неизбежно приводит к деформации клеток, появлению артефактов и неправильной интерпретации данных [3,4].

Проведение лечебных люмбальных пункций с интратекальным введением химиопрепаратов является обязательным компонентом в лечении ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ. Ликвор обязательно исследуется каждый раз при проведении люмбальной пункции [1–6,16,30,44,41].

- Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, при первичном приеме и во время проведения ХТ, **рекомендуется** выполнение анализа крови биохимического общетерапевтического (исследование уровня мочевины, креатинина, общего белка, общего билирубина, свободного и связанного билирубина, глюкозы в крови; определение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), амилазы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) в крови; исследование уровня натрия, калия, общего кальция, ионизированного кальция в крови) для уточнения распространенности заболевания и оценки состояния пациента, в том числе отдельных органов и систем [2–4,41].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: биохимический анализ крови дает необходимую информацию о состоянии различных органов и систем, что играет ключевую роль в предупреждении развития токсических осложнений и определении «потенциальной переносимости» химиотерапии. Дополнительно при наличии показаний на любом этапе диагностики и лечения ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ могут исследоваться другие показатели крови: исследование уровня/активности изоферментов щелочной фосфатазы в крови; определение активности панкреатической амилазы в крови; соотношения белковых фракций методом электрофореза; исследование уровня железа сыворотки крови, уровня трансферрина сыворотки крови, уровня иммуноглобулинов в крови, уровня эритропоэтина крови, уровня кальцитонина в крови, уровня тропонинов I, T в крови, уровня прокальцитонина в крови, уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови, уровня фолиевой кислоты в эритроцитах; исследование функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга); исследование уровня лекарственных препаратов в крови и другие.

- Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, при первичном приеме и во

время проведения ХТ, **рекомендуется** выполнение коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое (тромбопластиновое) время, тромбиновое время, уровень фибриногена – для диагностики/определения вероятности развития тяжелых геморрагических/тромботических осложнений [2–4,41].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *различные расстройства гемостаза (как тромбозы, так и кровотечения) являются достаточно частым осложнением в процессе лечения ОЛЛ. Это связано как с особенностями самого заболевания, так и с применяемыми химиопрепаратами. Поэтому исследование коагулограммы до начала и в процессе терапии является необходимым. При наличии показаний исследуются другие параметры коагуляции (исследование уровня продуктов паракоагуляции в крови, протеина С в крови, протеина S в крови; активность антитромбина III, и другие)*

- Пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, получающим аспарагиназу**, антрациклины и родственные соединения (группа L01DB по АТХ-классификации, далее по тексту – антрациклины) и/или глюкокортикоиды (группа N02AB по АТХ-классификации), **рекомендуется** исследование уровня фибриногена в крови один раз в три дня в качестве суррогатного маркера нарушения свертывания крови как осложнения лечения и определение активности антитромбина III в крови перед введением аспарагиназы ** для определения риска развития осложнений и при необходимости их профилактики [56–64].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *терапия глюкокортикоидами, антрациклинами и особенно аспарагиназой** может приводить к тяжелому приобретенному дефициту белков класса серпинов (ингибиторов серинсодержащих протеаз), преимущественно антитромбина (АТ) и альфа-1 антитрипсина. Распространенность этих осложнений 2,1–15%. АТ представляет собой основной физиологический ингибитор тромбина и факторов свертывания IXa, Xa, XIa. Он также является антагонистом фактора свертывания VII, ускоряя диссоциацию комплексов, образованных фактором VIIa и тканевым фактором. АТ образует необратимые связи с активными ферментами, лишаящие их протеолитической активности. Кроме того, при использовании аспарагиназы** сообщалось об изменении*

конформации молекулы АТ, что приводило к утрате стабильности и, в результате, образованию агрегатов белка, накапливавшихся в цистернах эндоплазматического ретикулума. Таким образом, пациенты, которым вводят аспарагиназу**, характеризуются повышенным риском тромбозов. Хотя снижение концентрации АТ часто сопровождается гипофибриногенемией, было показано, что низкая концентрация фибриногена предрасполагает в большей степени к тромбозам, нежели к кровотечениям.

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ в случае выявления венозного тромбоза как осложнения терапии, **рекомендуется** проведение коагулологического обследования – выполнение коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза); определение активности антитромбина III; определение концентрации Д-димера в крови; исследование уровня протеина С в крови; определение активности протеина S в крови; исследование уровня гомоцистеина в крови; исследование тромбофилических полиморфизмов – для выбора тактики терапии и последующей профилактики [16,65–67].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: выявление различных изменений при коагулологическом обследовании может влиять на выбор препарата для профилактики и лечения тромбоза, влиять на его дозирование и показатели, используемые при мониторинге антитромботической терапии и профилактики.

Среди тромбофилических полиморфизмов обычно исследуются: определение полиморфизма G20210A протромбина в гене фактора II свертывания крови; определение полиморфизма 675 4G/5G (инсерция гуанина в позиции 675) в гене ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1); определение полиморфизма C677T метилентетрагидрофолатредуктазы; молекулярно-генетическое исследование мутации G1691A в гене фактора V (мутация Лейдена в V факторе свертывания).

- Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, при первичном приеме и во время проведения ХТ, **рекомендуется** выполнение общего (клинического) анализа мочи для диагностики сопутствующей патологии и определения тактики сопроводительной терапии [2–4,41].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: при наличии показаний выполняются дополнительные исследования мочи, например, для исключения инфекции и уточнения типа возбудителя - исследование мочи методом Нечипоренко, исследование мочи методом Зимницкого, различные микробиологические (культуральные) исследования мочи и микроскопическое исследование мочи.

- Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, при первичном приеме и во время проведения ХТ с частотой 1 раз в 3–6 месяцев, **рекомендуется** определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови для уточнения необходимости одновременного проведения противоопухолевой и антиретровирусной терапии, и определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови для исключения сопутствующей патологии [41,50].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, при первичном приеме и во время проведения ХТ с частотой 1 раз в 3–6 месяцев, **рекомендуется** определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови; антигена вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови и, при необходимости, молекулярно-биологическое исследование крови на вирус гепатита В (Hepatitis B virus) и вирус гепатита С (Hepatitis C virus) в целях уточнения риска реактивации вирусного гепатита и, в случае необходимости, ее профилактики [41,50,68–72].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: при наличии показаний выполняется развернутое вирусологическое исследование для выявления маркеров вируса гепатита В, которое должно включать определение: антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови; антител к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови; ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование [41,50,68,69].

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ **рекомендуется** исследование микробиоценоза кишечника (дисбактериоз) культуральными методами с целью выявления колонизации нестерильных локусов патогенной флорой и проведения прецизионной антимикробной терапии в ходе лечения при наличии фебрильной лихорадки и инфекционных осложнений [41,73,74].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ **рекомендуется** выполнение необходимых исследований и проб для гемотрансфузии, включающих: определение основных групп по системе АВ0; определение антигена D системы Резус (резус-фактор); определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy; определение фенотипа по антигенам С, с, Е, е, С^w, К, к и определение антиэритроцитарных антител; пробу на совместимость перед переливанием компонентов крови [41,75,76,77].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: при наличии показаний выполняются дополнительные исследования: определение HLA-антигенов; определение содержания мембранных иммуноглобулинов; определение содержания антилейкоцитарных антител; определение содержания антитромбоцитарных антител; определение содержания антител к антигенам эритроцитов в сыворотке крови. Назначение необходимых исследований и проб, а также выбор конкретного вида компонента крови для гемотрансфузии (тип эритроцитосодержащего компонента крови, тип концентрата тромбоцитов, тип препарата плазмы) осуществляется лечащим врачом или врачом-трансфузиологом в соответствии с клинической ситуацией и на основании Приказа Минздрава России от 28.10.2020 N 1170н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "трансфузиология"», Приказа Минздрава России от 20.10.2020 N 1134н «О порядке медицинского обследования реципиента, проведения проб на индивидуальную совместимость, включая биологическую пробу, при трансфузии донорской крови и (или) ее компонентов», рекомендациями «Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов крови» (2018г), Постановления от 22.06.2019 г. N 797 «Об утверждении правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской

крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации», другими нормативными актами.

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ в случае подозрения на асептический остеонекроз как осложнение терапии, **рекомендуется** проведение исследования маркеров костного метаболизма – исследование уровня общего и ионизированного кальция в крови; уровня кальция в моче; исследование уровня паратиреоидного гормона в крови; определение активности щелочной фосфатазы в крови; исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови; исследование уровня дезоксипиридинолина в моче; исследование уровня остеокальцина в крови – для выбора тактики сопроводительной терапии [41,78–81].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: исследование маркеров костного метаболизма может помочь в определении тактики дальнейшего сопроводительного лечения и назначении специфической терапии остеопороза.

2.3.2. Лабораторные исследования для контроля эффективности терапии

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ, ОЛНЛ **рекомендуется** на этапе индукции (на 15 день терапии и по окончании индукции) исследование КМ (получение цитологического препарата КМ путем пункции с последующим цитологическим исследованием мазка КМ (миелограмма)) для верификации статуса пациента по заболеванию (ремиссия, резистентность) и выбора тактики дальнейшей терапии [1–6,29,44,45,82,83].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: оценка раннего ответа на терапию является ключевым моментом в лечении ОЛЛ. Плохой ранний ответ на терапию является фактором неблагоприятного прогноза, и требует, в ряде случаев, модификации терапии. Пациенты, не достигшие ремиссии по окончании индукционной фазы, переводятся в группу высокого риска.

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ, ОЛНЛ **рекомендуется** на 8 день индукционной терапии выполнение общего (клинического) анализа крови развернутого с обязательным дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула) для оценки раннего ответа на терапию

(редукция/персистирование бластных клеток в периферической крови) и выбора тактики дальнейшей терапии [1–6,29,45,82–84].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: оценка раннего ответа на терапию является ключевым моментом в лечении ОЛЛ. Плохой ответ на стероидную «фор-фазу» является фактором неблагоприятного прогноза и требует, в ряде случаев (в зависимости от протокола терапии и варианта лейкемии), модификации терапии.

- Всем пациентам младше 18 лет с Ph-позитивным ОЛЛ, ОЛНЛ с наличием *BCR::ABL1* рекомендуется определение экспрессии мРНК *BCR-ABLp210* (количественное) или определение экспрессии мРНК *BCR-ABLp190* (количественное) (в зависимости от инициально обнаруженного типа транскрипта) в динамике (перед началом каждого этапа терапии и 1 раз в 3 месяца на этапе поддерживающей терапии и после ее окончания) для контроля эффективности и выбора тактики дальнейшей терапии [29,85–88].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: мониторинг титра транскрипта *BCR-ABL* у пациентов с Ph-позитивным ОЛЛ, ОЛНЛ с наличием *BCR::ABL1* является ключевым условием лечения таких пациентов, поскольку в случае недостижения/потери молекулярной ремиссии требуется увеличение дозы/смена ингибитора *BCR-ABL*-тирозинкиназы (группа *L01EA* по АТХ-классификации) (ИТК).

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, получающим аспарагиназу**, рекомендуется проводить мониторинг активности действующего вещества в плазме крови (исследование уровня лекарственных препаратов в крови) с целью контроля терапевтической эффективности и уменьшения риска развития побочных эффектов [89–98].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: Целевое значение активности аспарагиназы в 100 МЕ/л было принято в консенсусных экспертных рекомендациях, однако, оптимальное значение активности аспарагиназы, свидетельствующее о терапевтической эффективности, остается неизвестным. При этом доказано, что более высокие уровни ассоциируются с улучшением показателей ответа. Для измерения активности аспарагиназы в водных

растворах исторически применяется метод, использующий реактив Несслера, в результате которого аспарагин расщепляется на аспарат и аммиак, далее детектируемый в ходе анализа. За единицу активности аспарагиназы принимается количество фермента, необходимое для получения 1 мкмоль L-аспартата и аммиака из 1 мкмоль L-аспарагина за 1 минуту при температуре 37°C. Однако такой метод не позволяет проводить мониторинг ферментативной активности в образцах крови пациентов, так как сыворотка крови может содержать аммиак, происхождение которого не связано с активностью лекарственной формы аспарагиназы. В связи с этим, для оптимизации подхода к количественному определению активности фермента аспарагиназы в настоящее время рекомендуется применять индоксиновый метод, позволяющий определять активность фермента в сыворотке крови при использовании альтернативного субстрата ферментативной реакции – бета-гидроксамата аспарагиновой кислоты, который после ферментативного расщепления образует гидроксилламин, а не аммиак, способный реагировать с 8-гидроксихинолином. Конечным продуктом цепи реакций является индоксин, оптическую плотность которого можно измерять спектрофотометрически в диапазоне, подходящем для клинического применения, и избежать влияния аммиака, содержащегося в сыворотке крови [91,99–101].

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, получающим высокие дозы метотрексата**, **рекомендуется** проводить исследование уровня препарата в крови с целью своевременной коррекции сопроводительной терапии и уменьшения риска развития побочных эффектов [41,102–106].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: Использование высоких доз метотрексата** является неотъемлемой частью терапии ОЛЛ/ЛБЛ. Назначение метотрексата** в высокодозном режиме имеет ряд преимуществ – преодоление механизма опухолевой резистентности и способность прохождения через гематоэнцефалический барьер. Однако, использование высоких доз МТХ нередко сопряжено с развитием токсических осложнений, к которым относятся повреждение почек, поражение слизистых оболочек, нейро- и гематологическая токсичность, повышение уровня трансаминаз, гастроинтестинальные нарушения. Существующие в настоящее время рекомендации по сопроводительной терапии, включающие гипергидратационную инфузионную терапию, алкализацию мочи и терапию фолином кальция**, позволяют уменьшить токсичность МТХ и предотвратить развитие тяжелых осложнений у большинства пациентов. Основным

фактором риска развития токсичности метотрексата** является удлинение темпов его элиминации, что наряду с высокой интра- и экстра-индивидуальной изменчивостью фармакокинетики, приводит к необходимости обязательного использования мониторинга концентрации метотрексата в сыворотке крови при проведении терапии высокими дозами метотрексата**. Сроки, частота и длительность измерений определяются протоколом терапии (доза, длительность введения метотрексата**) и индивидуальной скоростью его элиминации (определение проводится до достижения значений 0,05–0,2 моль/л). На основании полученных результатов при необходимости проводят коррекцию сопроводительной терапии и вводимой дозы фолината кальция** [41,102–106].

2.3.3. Мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ)

В настоящее время стандартом мониторинга эффективности лечения ОЛЛ, ОЛНЛ стал мониторинг остаточной опухолевой популяции клеток (минимальной остаточной болезни, МОБ) с помощью проточной цитометрии и/или молекулярно-биологических методов. Указанные методы обладают высокой чувствительностью (обнаруживается 1 лейкемическая клетка среди 10 000–100 000 нормальных гемопоэтических клеток) и с их помощью можно отслеживать в динамике судьбу лейкемического клона. Сохранение МОБ после цитостатического воздействия является самым мощным прогностическим фактором у пациентов с ОЛЛ, ОЛНЛ, свидетельствующим о необходимости изменения терапевтической тактики [29,83,107–109]. Точки исследования МОБ, определяющие прогноз, отличаются как в различных терапевтических протоколах, так и для разных методов. В современных терапевтических протоколах мониторинг МОБ должен использоваться как один из основных стратифицирующих параметров. Обязательным условием использования результатов определения МОБ для выбора тактики лечения является выполнение исследования в одной из лабораторий, являющейся референсной для конкретного терапевтического протокола [110].

Для принятия терапевтических решений необходимо пользоваться одним и тем же методом для мониторинга МОБ на протяжении терапии и выполнять исследования в одной и той же лаборатории. Анализ МОБ выполняется в образцах КМ.

- Мониторинг МОБ (иммунофенотипирование биологического материала для выявления маркеров минимальной остаточной болезни при гемобластозах) **рекомендуется** пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ОЛНЛ, получающим лечение по протоколам, предусматривающим стратификацию пациентов в зависимости от

величины МОБ, для контроля эффективности и выбора тактики терапии [29,108,109].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: *обнаружение МОБ после цитостатического воздействия является мощным прогностическим фактором у пациентов с ОЛЛ, поэтому он используется в большинстве существующих на сегодняшний день протоколах терапии ОЛЛ в качестве стратифицирующего фактора [29,83,107–109]. В зависимости от величины МОБ в определенные конкретным протоколом контрольные точки меняется терапевтическая тактика. Точки исследования МОБ, определяющие прогноз, отличаются в различных терапевтических протоколах. Не рекомендуется измерение МОБ пациентам вне контрольных точек используемого протокола.*

- Всем пациентам младше 18 лет с первично-рефрактерным ОЛЛ/ОЛНЛ группы высокого риска и пациентам с рецидивом ОЛЛ/ОЛНЛ **рекомендуется** мониторинг МОБ (иммунофенотипирование биологического материала для выявления маркеров минимальной остаточной болезни при гемобластозах) после каждого этапа терапии для решения вопроса о целесообразности и сроках проведения ТГСК [29,111–113].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: *пациентам группы высокого риска мониторинг МОБ абсолютно необходим для решения вопроса о целесообразности и сроках проведения иммунотерапии и/или ТГСК, так как необходимым условием успешной ТГСК является наличие МОБ-негативной ремиссии перед трансплантацией [111–113].*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, в диагностический период **рекомендуется** проведение прицельной рентгенографии органов грудной клетки в прямой и правой боковой проекции для подтверждения/исключения поражения средостения и выбора тактики терапии [1–4,16].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *диагноз опухолевой массы в переднем средостении ставится по прямому и правому боковому рентгеновским снимкам грудной клетки [1–4]. В случае ее*

выявления показано также проведение компьютерной томографии органов грудной полости с оценкой точных размеров опухолевой массы. Прямой и правый боковой рентгеновские снимки грудной клетки должны быть сделаны одновременно и до начала лечения.

- Пациентам моложе 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ в случае выявления опухолевой массы в переднем средостении по данным рентгенографии **рекомендуется** проведение компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости для оценки точных размеров опухолевого поражения и последующее контрольное исследование по окончании индукционной терапии для оценки остаточного объема опухоли и выработки тактики терапии [1–4,16,30].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: в случае выявления поражения средостения по данным рентгенографии необходимо использование более точных методов визуализации с оценкой точных размеров опухолевой массы. Это необходимо в дальнейшем для оценки эффективности терапии, констатации статуса ремиссии или подтверждения необходимости изменения терапии [1–4,16,30].

- Всем пациентам моложе 18 лет с верифицированным ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ до начала индукционной химиотерапии (в том числе по поводу рецидива) **рекомендуется** проведение компьютерной томографии органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием для исключения бактериального и/или грибкового поражения легких [1–4,41].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: проведение КТ органов грудной полости до начала специфической терапии необходимо для своевременного выявления бактериального и/или грибкового поражения.

- Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, в диагностический период и при обследовании по поводу рецидива ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, **рекомендуется** проведение ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (комплексное), забрюшинного пространства и органов малого таза комплексное (трансвагинальное и трансабдоминальное) для

уточнения распространенности заболевания и оценки состояния пациента, в том числе отдельных органов и систем [2–4,16,41].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *Проведение УЗИ необходимо для оценки наличия поражения и размеров инфильтрированных паренхиматозных органов и лимфатических узлов брюшной полости, яичек, органов малого таза, а также выявления сопутствующей патологии [2–4,41].*

- Биопсия яичка **не рекомендуется** пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ при первичной диагностике, а также пациентам с верифицированным ОЛЛ [1–4,114].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *диагноз инициального поражения яичек устанавливается на основании клинических данных и УЗИ. Биопсия яичка при подозрении на инициальное поражение не показана. Инициальное поражение яичек не влияет на стратификацию и выбор терапии; односторонняя или двухсторонняя орхиэктомия не предусмотрена [1–4].*

- Биопсия яичка (контралатерального) **рекомендуется** пациентам моложе 18 лет с тестикулярным рецидивом ОЛЛ в случае одностороннего клинического вовлечения с последующим патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов с целью уточнения наличия субклинического поражения и выбора тактики терапии [29,114,115].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *исследование клинически не пораженных яичек с помощью УЗИ, должно обязательно сопровождаться биопсией. Выбор тактики терапии основывается только на результатах биопсии. В случае клинически выявляемого одностороннего поражения, контралатеральное яичко должно биопсироваться во время орхиэктомии. В зависимости от результата, назначается локальное облучение.*

- Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, ОЛНЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ, ОЛНЛ, в диагностический период и при обследовании по поводу рецидива ОЛЛ, ОЛНЛ **рекомендуется** проведение КТ/МРТ головного мозга для исключения/подтверждения инициального поражения ЦНС [1–4].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ЛБЛ **рекомендуется** выполнение компьютерной томографии головного мозга с внутривенным контрастированием, органов брюшной полости, органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием и/или магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием, органов грудной клетки, органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, а также КТ/МРТ других областей по показаниям, для выявления возможных очагов поражения и сопутствующей патологии [16,30,116].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *наиболее часто проводятся МРТ-исследования костной ткани; органов малого таза с внутривенным контрастированием; головного мозга, спинного мозга, позвоночника с контрастированием; КТ-исследования лицевого отдела черепа, органов грудной полости, органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием; позвоночника, головного мозга с внутривенным контрастированием; придаточных пазух носа, гортани; верхних дыхательных путей и шеи; органов малого таза; КТ- ангиография.*

- Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, в диагностический период и в процессе терапии с частотой от 1 раза в неделю до ежемесячного (с учетом наличия сопутствующей патологии и клинической ситуации), а также при необходимости в любой момент в течение всего периода лечения, **рекомендуется** регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) с расшифровкой, описанием и интерпретацией электрокардиографических данных и проведение эхокардиографии (Эхо-КГ) для выявления сопутствующей кардиологической патологии и профилактики или лечения возможных кардиологических осложнений или сердечной коморбидности [1–6,41,117,118].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *рутинно применяется регистрация электрокардиограммы, при наличии клинических показаний также проводятся регистрация электрической активности проводящей системы сердца, холтеровское мониторирование сердечного*

ритма, мониторинг электрокардиографических данных. Учитывая кардиотоксичность препаратов группы антрациклинов, используемых в терапии ОЛЛ/ЛБЛ, каждый раз перед их введением всем пациентам рекомендуется проведение ЭКГ, Эхо-КГ учитывая кардиотоксичность препаратов группы антрациклинов, используемых в терапии ОЛЛ, каждый раз перед их введением всем пациентам рекомендуется проведение ЭКГ, Эхо-КГ.

- Всем пациентам моложе 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ на любом этапе диагностики и лечения при наличии клинических показаний **рекомендуется** проведение необходимых инструментальных исследований (ларингоскопия, бронхоскопия, трахеоскопия, торакоскопия, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, цистоскопия и других) для уточнения типа поражения и контроля лечения [16,41,50,119].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Всем пациентам моложе 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ при наличии клинических симптомов поражения желудочно-кишечного тракта **рекомендуется** выполнение эзофагогастродуоденоскопии для оценки состояния слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, обнаружения возможного источника кровотечения [16,41,50,119,120].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Всем пациентам моложе 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ при наличии клинических симптомов поражения органов дыхания (дыхательной недостаточности, обусловленной обширной пневмонией, кровохарканья) **рекомендуется** выполнение бронхоскопии для оценки состояния слизистой оболочки трахеи, бронхов, обнаружения источника кровотечения [16,41,50,119,121].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

- Всем пациентам моложе 18 лет с верифицированной ЛБЛ **рекомендуется** выполнение позитронной эмиссионной томографии совмещенной с компьютерной томографией с опухолетропными РФП (ПЭТ/КТ) для стадирования заболевания [30,28,122–124].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: у многих пациентов с ЛБЛ, имеющих массивное поражение медиастинальных лимфоузлов исходно, после завершения индукционной терапии при рентгенографии или КТ остаются резидуальные образования. Целью дополнительных диагностических процедур является получение ответа на вопрос, представляют ли эти образования участки некротической или рубцовой ткани, либо содержат жизнеспособные опухолевые клетки. Лучевые методы исследования, в частности ПЭТ/КТ, вероятно, полезны при стадировании заболевания. Было показано, что позитивные результаты ПЭТ/КТ позволяют с высокой вероятностью прогнозировать резидуальное или рецидивное поражение при НХЛ

- Всем пациентам моложе 18 лет с ЛБЛ при оценке эффективности лечения **рекомендуется** сравнивать размеры очагов поражения до начала терапии и после на всех этапах химиотерапевтического воздействия (по снимкам КТ- и/или УЗИ-исследования очага поражения) для определения тактики дальнейшей терапии [27,28].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ на любом этапе диагностики, наблюдения и лечения при наличии клинических показаний **рекомендуется** выполнение электроэнцефалографии (в отдельных случаях электроэнцефалографии с видеомониторингом) для исключения очага поражения головного мозга с патологической электрической активностью [16,41,119,125–128].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Всем пациентам моложе 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ при подозрении на развитие венозного тромбоза **рекомендуется** применять методы визуализации (ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей, вен верхних конечностей; магнитно-резонансная венография (одна область); компьютерно-томографическая ангиография легочных сосудов; магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием) в соответствии с локализацией предполагаемого тромбоза [16,62,64–66,129,130]

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: в настоящее время отсутствуют специфические рекомендации по выбору того или иного метода визуализации у детей с подозрением на тромбоз в зависимости от возраста и локализации предполагаемого тромбоза. При выборе метода визуализации необходимо ориентироваться на доступность метода, а также рекомендации, принятые у взрослых пациентов. Так для выявления тромбоза вен верхних и нижних конечностей, а также подмышечной, подключичной и внутренней яремной вен показано применять ультразвуковые методы диагностики, например, ультразвуковую доплерографию вен верхних конечностей, вен нижних конечностей (УЗДГ). При этом, при сохранении клинических признаков тромбоза вен голени и негативных результатах УЗДГ, необходимо повторить УЗДГ через неделю в целях исключения распространения тромбоза вен голени. При подозрении на проксимальное распространение тромбоза бедренной вены, возможно использовать магнитно-резонансную венографию. Для диагностики тромбоза центральных вен применяется магнитно-резонансная венография (одна область). В случае невозможности использования данного метода диагностики, возможно применение компьютерно-томографической ангиографии легочных сосудов. Для диагностики тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) – проведение компьютерно-томографической ангиографии легочных сосудов. При наличии противопоказания к введению йод-содержащего контраста (группа V08A Рентгеноконтрастные средства, содержащие йод по АТХ-классификации) или рентгеновскому излучению возможно применение магнитно-резонансной ангиографии (одна область). Для диагностики тромбоза центральных венозных синусов (ТЦВС) показано провести магнитно-резонансную томографию головного мозга с контрастированием с использованием T2* и ангио-режимов. При невозможности ургентной диагностики с использованием МРТ, возможно применение КТ-ангиографии сосудов головного мозга. При подозрении на тромбоз, локализованный в области камер сердца, возможно проведение эхокардиографии.

- Всем пациентам моложе 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ **не рекомендуется** проводить рутинное обследование, направленное на выявление асимптоматического ЦВК-ассоциированного тромбоза [16,65,129–133].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Асимптоматические (инцидентальные) венозные тромбозы у детей достаточно часто встречаются у детей, особенно, в случаях длительного использования ЦВК. Рекомендация не использовать рутинное обследование пациентов для выявления асимптоматического ЦВК-ассоциированного тромбоза основана на том, что выявление

такого тромбоза может влиять на терапию основного заболевания, а также приводить к необоснованному повышению риска геморрагических осложнений.

- *Всем пациентам моложе 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ при подозрении на развитие асептического остеонекроза **рекомендуется** выполнять МРТ костной ткани (одна область) и/или суставов (один сустав) пораженной области, для подтверждения диагноза и определения тактики терапии [41,78–81,119,134,135].*

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *асептический остеонекроз (АОН) у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами относится к группе вторичных остеонекрозов. Его развитие связано с нарушением кровоснабжения и гибелью костных клеток в определенном участке костной ткани на фоне химиотерапии или воздействия глюкокортикостероидов. Наиболее часто к развитию АОН приводит терапия острого лимфобластного лейкоза и при аллогенной трансплантации костного мозга. АОН у больных острыми лейкозами преимущественно локализуется в длинных трубчатых костях. По расположению в трубчатой кости очаги могут выявляться как вне связи с эпифизами, это медуллярные остеонекрозы, так и поражать эпифизы, суставные отделы трубчатых костей. В этих случаях остеонекроз определяют, как – асептический некроз, и далее, название эпифиза, например, асептический некроз головки бедренной кости и т.п. Как синоним, часто используется определение – аваскулярный некроз (АВН) головки бедренной кости или других локализаций остеонекрозов эпифизов длинных костей, хотя, словосочетание «асептический некроз» более точно отражает патологический процесс (аваскулярный некроз кости часто сопровождается инфекционные заболевания костей и суставов, что не относится к рассматриваемой проблеме).*

Всем пациентам с острым лимфобластным лейкозом и подозрением на асептический остеонекроз необходимо выполнять МРТ костной ткани и/или суставов пораженной области. На более поздних стадиях – 6-12 недель от начала заболевания – выявить остеонекроз возможно при рентгенографии и КТ костей по характерному признаку – наличие географической формы тонкой линии остеоэрозия, которая формируется при прорастании костной ткани из непораженного участка в очаг остеоэрозия. При секвестрировании выявляется полоска просветления по форме очага. Рентгенография и КТ костей и суставов используются также при планировании оперативных вмешательств на поздних стадиях остеоэрозия при развитии деформации суставного отдела длинной трубчатой кости. Дополнить инструментальную

диагностику может рентгеноденситометрия, которая позволяет выявить проявления системного остеопороза и состояние костной ткани в области установленных имплантов, если пациентам выполнялось эндопротезирование суставов.

2.5 Иные диагностические исследования

- Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, в диагностический период и при обследовании по поводу рецидива ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-невролога и врача-офтальмолога для выявления распространенности процесса и выбора тактики терапии [1–6,16,41].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *осмотр невролога необходим для выявления/исключения признаков нейрорлейкемии (поражение ЧМН, очаговая симптоматика). Осмотр офтальмолога проводится с обязательным осмотром глазного дна для выявления/исключения лейкоэмической инфильтрации, кровоизлияний.*

- **Рекомендуется** всем пациентам моложе 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ группы высокого риска и при рецидиве заболевания, а также их сиблингам и родителям определение HLA-антигенов с целью поиска потенциального донора КМ для проведения ТГСК [4–6,29,44,50,136–139].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *пациентам группы высокого риска, облигатно показана аллогенная ТГСК любого типа в 1-й ремиссии (в зависимости от доступности доноров и от технических возможностей) [29,44,136,140–143]. Поэтому всем пациентам HLA-типирование и инициация поиска донора должны проводиться сразу после стратификации пациентов в группу высокого риска.*

- Всем пациентам подросткового возраста с подозрением на ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога и репродуктолога с целью выявления соматического статуса пациентов и решения вопроса о необходимости овариопротекции или криоконсервации гамет (ооцитов, сперматозоидов) [50,144–147].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Всем пациентам моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ на любом этапе диагностики, наблюдения и терапии, при подозрении на развитие или при развитии инфекционных осложнений **рекомендуется** выполнение необходимых для диагностики очага инфекции процедур обследования (ультразвуковое исследование брюшной полости (комплексное), ультразвуковое исследование органов малого таза комплексное (трансвагинальное и трансабдоминальное), а также УЗИ других вовлеченных областей по показаниям; компьютерная томография органов грудной полости, брюшной полости и забрюшинного пространства, придаточных пазух носа с внутривенным болюсным контрастированием, а также КТ других вовлеченных областей по показаниям; микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность; микробиологическое (культуральное) исследование мочи на бактериальные патогены с применением автоматизированного посева; микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого из полости рта; исследование микробиоценоза кишечника (дисбактериоз) культуральными методами) для уточнения характера инфекции и выработки адекватной тактики лечения [41,119,148–153].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *инфекции являются одними из ведущих осложнений при лечении ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, особенно на этапах индукции и консолидации ремиссии, в период нейтропении. Инфекционные осложнения учащаются при резистентном варианте опухоли, при высокодозной химиотерапии, при сопутствующей гипогаммаглобулинемии, в период вынужденной гиподинамии и постоянного постельного режима. Инфекционные осложнения у пациентов с гематологическими заболеваниями характеризуются разнообразием как по этиологии, так и по локализации инфекционного процесса, и требует применения комплекса лабораторных исследований для диагностики инфекционных осложнений и особых подходов к их терапии, которые отличаются от тактики лечения инфекционных проявлений у пациентов без онкогематологического заболевания. Основным фактором, определяющим развитие инфекционных осложнений, является нейтропения (нейтрофилы $< 0,5 \times 10^9$ /л) или лейкопения (лейкоциты $\leq 1,000 \times 10^9$ /л), а также темп снижения количества нейтрофилов и длительность нейтропении. Риск развития*

инфекций возрастает при повреждении слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (особенно мукозитах III-IV степени), наличии центрального венозного катетера (ЦВК). При ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ могут развиваться различные вирусные, бактериальные, грибковые инфекционные осложнения, в том числе, оппортунистические инфекции, своевременная диагностика и лечение которых является важнейшим компонентом успешного лечения пациентов. Диагностические исследования включают необходимые исследования лучевой диагностики (КТ и магнитно-резонансная томография вовлеченных областей, в том числе, по показаниям – компьютерная томография головного мозга); эндоскопические, пункционные и биопсийные исследования (в том числе, по показаниям – бронхоальвеолярный лаваж, пункция плевральной полости, спинномозговая пункция); лабораторные исследования (в том числе, по показаниям – исследование кислотноосновного состояния и газов крови, исследование уровня прокальцитонина в крови), посевы и другие микробиологические (культуральные) исследования, молекулярно-биологические, микроскопические и иные бактериологические исследования на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы (в том числе, аэробные и факультативноанаэробные условно-патогенные микроорганизмы), пневмоцисты, микоплазму, легионеллу, микобактерии туберкулеза, грибы (дрожжевые и мицелильные), клостридии, и другие [41,119,148–153].

- Всем пациентам младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, а также всем пациентам с верифицированным ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ на любом этапе диагностики, наблюдения и терапии, при подозрении на развитие или при развитии инфекционных осложнений, при проведении пункции с получением экссудата (жидкого биологического материала) **рекомендуется** выполнение дополнительных исследований (для спинномозговой жидкости (ликвора) – микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза), определение крови, исследование уровня глюкозы, уровня белка, уровня хлоридов, определение концентрации водородных ионов (рН) в спинномозговой жидкости, серологическое исследование ликвора; для плевральной жидкости – микроскопическое исследование нативного и окрашенного препарата плевральной жидкости, исследование уровня белка в плевральной жидкости, микробиологическое (культуральное) исследование плевральной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, на неспорообразующие анаэробные микроорганизмы; для лаважной жидкости – микроскопическое

исследование, микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелильные), на цисты пневмоцист (*Pneumocystis carinii*), молекулярно-биологическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на респираторно-синтициальный вирус (*Respiratory Syncytial virus*), на аденовирус (*Adenovirus*), на вирус гриппа (*Influenza virus*), на вирусы парагриппа (*Human Parainfluenza virus*), на риновирусы (*Human Rhinovirus*), на бокавирус (*Human Bocavirus*), на *Mycoplasma pneumoniae*, на *Chlamydia pneumoniae*, на *Haemophilus influenzae*, на метапневмовирус (*Human Metapneumovirus*); для асцитической жидкости – микроскопическое исследование перитонеальной (асцитической) жидкости, микробиологическое (культуральное) исследование перитонеальной жидкости) на анаэробные неспорообразующие микроорганизмы, на грибы (дрожжевые и мицелиальные), бактериологическое исследование перитонеальной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы для дифференциальной диагностики инфекционного и иного типа поражения, уточнения характера инфекции и выработки адекватной тактики лечения [16,41,119,149–152].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: При подозрении на развитие или при развитии инфекционных осложнений при исследовании спинномозговой жидкости (ликвора) выполняются: микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза); определение крови в спинномозговой жидкости; исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости; исследование уровня белка в спинномозговой жидкости; определение концентрации водородных ионов (рН) в спинномозговой жидкости; исследование уровня хлоридов в спинномозговой жидкости; серологическое исследование ликвора. При исследовании плевральной жидкости выполняются: микроскопическое исследование нативного и окрашенного препарата плевральной жидкости; исследование уровня белка в плевральной жидкости; микробиологическое (культуральное) исследование плевральной жидкости. При исследовании лаважной жидкости выполняются: микроскопическое исследование

лаважной жидкости; микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости; молекулярно-биологическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на различные бактерии, грибы, вирусы. При исследовании асцитической жидкости выполняются: микроскопическое исследование перитонеальной (асцитической) жидкости; микробиологическое (культуральное) исследование перитонеальной жидкости.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Лечение основного заболевания (ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ)

Цели лечения [1–6]:

- *Эрадикация лейкомиического клона/опухолевой массы;*
- *Восстановление нормального кроветворения;*
- *Достижение длительной бессобытийной выживаемости.*

Лечение ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ осуществляется при помощи комбинаций цитостатических препаратов, вводимых р/о, в/в, в/м и интратекально при строгом соблюдении дозы, длительности и времени введения согласно выбранному терапевтическому протоколу [1–6,12,19,24,27–30,43,44]. Кроме того, для ряда пациентов с ОЛЛ, ОЛНЛ в предусмотренных протоколом случаях проводится облучение центральной нервной системы [154,155]. Терапия должна быть начата как можно раньше, однако для начала терапии необходимо быть полностью уверенным в диагнозе и установить объем поражения [1–4]. Для проведения эффективного лечения необходима адекватная сопроводительная и заместительная терапия [41,156].

- **Лечение пациентов моложе 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ строго рекомендуется** проводить с помощью комбинированной цитостатической терапии по одному из терапевтических протоколов с установленными и хорошо известными конечными результатами [1–6,12,19,20,24,27–30,43,44,46,136,156].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *лечение должно осуществляться только в соответствии с одним из специально разработанных терапевтических протоколов, подробно регламентирующему дозы и комбинации химиопрепаратов, сроки введения, детали обследования и тактику проведения цитостатической и сопроводительной терапии [1–6,29,44,136,156]. Дозы, сроки и длительность введения химиопрепаратов должны быть в строгом соответствии с выбранным терапевтическим протоколом. Замена препаратов, пропуски введения, изменение дозы, длительности или очередности введения препаратов не допускаются.*

В России лечение ОЛЛ проводится по протоколам группы Москва-Берлин (ALL-MB-2015) или группы BFM (ALL IC — BFM 2002), имеющих сравнимую эффективность

[43,136,137,157–159], лечение ЛБЛ по протоколу LBL-2018 (схемы терапии см. Приложение А3.1). Стандартов терапии для пациентов с ОЛНЛ в настоящий момент не существует. Опубликованные на сегодняшний день данные международных исследований и имеющиеся зарубежные клинические рекомендации свидетельствуют о необходимости использования при таком варианте лейкемии в качестве первой линии терапии протоколов для лечения острого лимфобластного лейкоза [12,15,19,20,24].

До начала терапии пациенты с ОЛЛ разделяются на группы риска — подгруппы пациентов с более низким и более высоким риском развития рецидивов заболевания, которое проводится на основании прогностических факторов, определенных при диагностике [1–6,44–46,136]. Различные терапевтические протоколы имеют несколько отличающиеся друг от друга критерии, определяющие группы риска, согласно которым пациенты получают различные варианты лечения, однако, в основном, больных разделяют на три группы риска: стандартный, промежуточный и высокий (см. Приложение А3.1).

Современное лечение ОЛЛ/ЛБЛ состоит из нескольких основных фаз: индукция ремиссии с помощью 4 и более агентов, вводимых в течение 4–6 недель, мультиагентная консолидация («закрепление») ремиссии и поддерживающая терапия, как правило, антиметаболитами в течение 2 лет [1,4,6,157,158,160]. Основные элементы и возможные используемые химиопрепараты представлены в таблице 4:

Таблица 4. Фазы терапии ОЛЛ и используемые химиопрепараты.

| Фаза терапии | Набор химиопрепаратов |
|-------------------------|--|
| Индукционная терапия | Преднизолон** (PRED) или дексаметазон** (DEXA), винкристин** (VCR), даунорубицин** (DNR), аспарагиназа** (ASP)/пэгаспаргаза** (PEG-ASP), циклофосфамид** (CPM), цитарабин** (ARA-C), меркаптопурин** (6-MP). |
| Консолидирующая терапия | 6-MP, метотрексат** (MTX), ASP/PEG-ASP |
| Реиндукционная терапия | DEXA, ASP, доксорубицин** (DOX), VCR, ARA-C, CPM, |
| Поддерживающая терапия | 6-MP, MTX. |

Имеются убедительные доказательства увеличения эффективности терапии при использовании как минимум 4-компонентной индукционной терапии (глюкокортикоид, винкристин**, антрациклины и аспарагиназа**/пэгаспаргаза**) [1,43,44,46,136,161,162].

Индукция ремиссии у пациентов с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ должна проводиться в стационарных условиях. При лечении пациента с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ необходимо быть готовыми к развитию тяжелых осложнений, требующих безотлагательной интенсивной терапии.

Дозы химиотерапевтических препаратов рассчитываются на m^2 поверхности тела (максимальная площадь — $2 m^2$). У пациентов первого года жизни и пациентов с массой тела менее 10 кг необходим пересчет доз. У пациентов с ожирением III–IV степени площадь поверхности тела и соответственно дозы химиопрепаратов рассчитываются на должноствующий вес.

Оценка эффективности терапии ОЛЛ проводится на 8, 15 день и по окончании индукции. На 8 день оценивается количество бластных клеток в периферической крови после циторедуктивной профазы. На 15 день — количество бластных клеток в костном мозге. По окончании индукционной терапии оценивается достижение ремиссии: при ОЛЛ, ОЛНЛ — количество бластных клеток в костном мозге, наличие/сохранение экстрамедуллярных очагов, при ЛБЛ — оценка объема сокращения опухоли на 33 день лечения по данным КТ/МРТ. Ликвор оценивается каждый раз при проведении люмбальной пункции. Пациенты с ОЛЛ, не достигшие ремиссии после индукционной терапии, переводятся в группу высокого риска [1–6,29,45,83,163]. Пациенты с ЛБЛ переходят в группу высокого риска только при сокращении опухоли менее чем на 30% [27,28,30].

Пациенты, достигшие ремиссии после индукционной терапии, далее получают консолидирующую терапию в зависимости от выбранного терапевтического протокола. Терапия консолидации при отсутствии осложнений может проводиться в условиях стационара одного дня. Консолидирующая терапия, как правило, состоит из нескольких фаз (протоколы MB: фазы S1, S2, S3; протоколы VFM и LBL — фаза II протокола I, протокол M, II протокол). Перед началом каждого этапа обязательно исследование общего анализа крови, биохимического анализа крови. Площадь поверхности тела для расчета доз лекарственных препаратов пересчитывается заново перед началом каждой фазы консолидирующей терапии. Условия начала отдельных этапов консолидации прописываются в каждом терапевтическом протоколе, и могут несколько отличаться. Обязательным является сохранение клинко-гематологической ремиссии, отсутствие признаков инфекции и отсутствие цитопении в периферической крови [1–

4,6,41,157,158,160]. Если терапевтический протокол предусматривает использование высоких доз метотрексата** (протоколы VFM), они должны проводиться в условиях круглосуточного стационара и мониторинга концентрации метотрексата**. В протоколах группы MB ключевым терапевтическим элементом является длительный режим применения аспарагиназы. При этом аспарагиназа может быть использована, как в нативной форме, так и в пегилированной (ПЭГ-аспарагиназа). Преимуществом последней является надёжность поддержания длительной деплеции аспарагина, необходимой для эрадикации лейкомиического клона, как в костном мозге, так и в ЦНС. Однако для предотвращения токсических эффектов необходим постоянный мониторинг активности аспарагиназы в сыворотке крови.

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ использование метотрексата** в высоких дозах согласно протоколам лечения **рекомендуется** только в гематологических центрах, где есть возможность осуществлять исследование уровня препарата в крови, для предотвращения тяжелых нежелательных явлений, обусловленных неадекватной элиминацией метотрексата [41,50,102–106].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: использование высоких доз метотрексата** нередко сопряжено с развитием токсических осложнений, к которым относятся повреждение почек, поражение слизистых оболочек, нейро- и гематологическая токсичность, повышение уровня трансаминаз, гастроинтестинальные нарушения. Основным фактором риска развития токсичности метотрексата** является удлинение темпов его элиминации, что наряду с высокой интра- и экстра-индивидуальной изменчивостью фармакокинетики, приводит к необходимости обязательного использования мониторинга концентрации метотрексата в сыворотке крови при проведении терапии высокими дозами метотрексата**. При отсутствии в клинике возможности осуществлять исследование уровня препарата в крови, целесообразно выбирать протоколы без высокодозных курсов.

- При лечении пациентов моложе 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ **рекомендуется** неукоснительно соблюдать временной регламент протоколов [16,29,30,43,44,50].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Всем пациентам моложе 18 лет с ОЛЛ **рекомендуется** обязательное использование компонентов, направленных на профилактику или лечение нейролейкемии (интратекальное введение химиопрепаратов (введение лекарственных препаратов в

спинномозговой канал) и у отдельных групп пациентов краниальное облучение (дистанционная лучевая терапия при поражении центральной нервной системы и головного мозга)) [1–6,43–45,54,154,155,164–166].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: обязательным компонентом в лечении ОЛЛ является профилактика и лечение нейролейкемии. Основными методами профилактики и лечения нейролейкемии являются интратекальное введение химиопрепаратов (в зависимости от используемого протокола только метотрексат** или тройная интратекальная терапия (метотрексат**, цитарабин**, глюкокортикоиды (группа H02AB по АТХ-классификации)) и краниальное облучение в ранние сроки от начала лечения. В качестве глюкокортикоида обычно используется преднизолон** (у детей в возрасте младше 1 года – 4 мг, 1-2 года – 6 мг, 2-3 года – 8 мг, старше 3 лет – 10 мг) [157–159,167]. Краниальное облучение имеет непосредственные и отдаленные побочные эффекты, поэтому в современных протоколах оно используется только для небольшой четко выделенной подгруппы пациентов промежуточного/высокого риска [1–6,43–45,54,154,155,164–166] (см. «3.3. Иное лечение»).

- У пациентов младше 18 лет с Ph-позитивным ОЛЛ (ОЛЛ с наличием Филадельфийской хромосомы — $t(9;22)(q34;q11.2)/BCR::ABL1$), ОЛНЛ с наличием $BCR::ABL1$ — рекомендуется использование ТКИ (группа L01EA по АТХ-классификации) в дополнение к стандартной терапии [43,85,86,168–170].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: особую терапевтическую группу составляют пациенты с Ph-позитивным ОЛЛ (с наличием $t(9;22)$ или $BCR/ABL1$), традиционно отличающиеся плохим прогнозом, связанным с плохим ответом на индукционную терапию и высокой частотой рецидивов. До недавнего времени стандартом терапии для таких пациентов была интенсивная высокодозная химиотерапия с последующим проведением ТГСК при условии достижения ремиссии. Учитывая имеющиеся на сегодняшний день данные проведенных международных исследований, говорящие о высокой эффективности использования у таких пациентов ТКИ на фоне химиотерапии сниженной интенсивности [43,85,86,168–172], им дополнительно к стандартной ХТ, начиная с этапа индукционной терапии, назначаются ТКИ (группа L01EA по АТХ-классификации). В большинстве случаев терапия начинается с ТКИ 1-го поколения (иматиниб**). [43,47,49,86,169–171]. ТГСК не

проводится всем пациентам в первой ремиссии, а остается терапевтической опцией у рефрактерных пациентов и при развитии рецидива заболевания [29,86,170,172,173].

В случае рефрактерности к ИТК 1-го поколения (иматиниб**) возможен переход на терапию ТКИ 2-го (#дазатиниб** в дозе 80 мг/м²/сут) [171,173–177].

Кроме того, плохая переносимость иматиниба**, даже несмотря на достижение ремиссии, и наличие мутаций в гене *ABL1*, также является основанием для замены его на ТКИ 2-го поколения (#дазатиниб**) [29,85,86,170].

#Дазатиниб** в первой линии терапии используется в случае наличия инициального поражения ЦНС, т. к. он является единственным ТКИ, хорошо проникающим в ЦНС [49,170,174,176–178].

В случае рефрактерности/непереносимости ТКИ 2-го поколения (дазатиниб**), возможен переход на терапию ТКИ 3-го поколения (#понатиниб). Доза понатиниба составляет 20–25 мг/м² в зависимости от переносимости и клинической ситуации [179–181].

На сегодняшний день не существует стандартных рекомендаций относительно длительности терапии ТКИ. Однако, учитывая имеющиеся данные, длительность терапии ТКИ у пациентов с Ph-позитивным ОЛЛ должна составлять не менее 3 лет после окончания химиотерапии [29,86].

- У пациентов младше 18 лет с *BCR-ABL1*-подобным ОЛЛ в случае наличия мутаций в генах *ABL1*, *ABL2*, *PDGFRB*, *CSF1R*, **рекомендуется** использование ТКИ (группа L01EA по АТХ-классификации) в дополнение к стандартной терапии [47,49,173,182–189].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: особую терапевтическую группу составляют пациенты с *BCR-ABL1*-подобным ОЛЛ — вариантом лейкемии с профилем экспрессии генов, сходным с Ph-позитивным ОЛЛ, однако, без обнаружения химерного гена *BCR-ABL1*. Эта подгруппа характеризуется плохим прогнозом, высоким риском развития рецидивов и рефрактерности, разнообразием клинических проявлений, многообразием вариантов мутаций, активирующих различные сигнальные пути [47,49,182–186]. Все генетические изменения, описанные при этом варианте ОЛЛ, делят на несколько подгрупп: перестройки *CRLF2*, перестройки генов *ABL* класса; перестройки *JAK2* и *EPOR*, мутации, активирующие сигнальные пути *JAK-STAT* или *MAPK*, другие редкие нарушения киназ [47,49,183,186].

Несмотря на сложную генетическую картину, имеющиеся на сегодняшний день данные клинических исследований, говорят о наличии в большинстве случаев BCR-ABL1-подобного ОЛЛ, мишени для таргетной терапии. В нескольких исследованиях была показана эффективность у таких пациентов ТКИ в комбинации с химиотерапией. При всех дефектах ABL1, ABL2, PDGFRB и CSF1R показана чувствительность к ТКИ (#иматиниб** в дозе 300-340 мг/м²/сут или #дазатиниб** в дозе 60-80 мг/м²/сут) [47,49,173,182–189].

Перестройки JAK2/EPOR и другие, активирующие путь JAK-STAT, могут быть чувствительные к ингибиторам янус-ассоциированной киназы (JAK) (#руксолитиниб**) [49,182–186].

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ обязательно **рекомендуется** проведение поддерживающей терапии антиметаболитами [1–6,29,30,43,44,137,190].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: поддерживающая терапия проводится до достижения общей длительности терапии 2 года. Поддерживающая терапия состоит из ежедневного перорального приема меркаптопурина** с еженедельным введением метотрексата** (в/м или р/о в зависимости от терапевтического протокола) [1–4,6,29,43,44,137,190]. Обязательным условием адекватного проведения поддерживающей терапии является своевременная коррекция дозировки меркаптопурина** и метотрексата** в зависимости от количества лейкоцитов. Задачей является такая юстировка доз, прежде всего меркаптопурина**, чтобы лейкоциты стабильно держались в пределах от 2 000 до 3 000/мкл, не допуская как развития аплазии, так и увеличения лейкоцитов выше 3 000–3 500/мкл.

Протоколы серии Москва-Берлин предусматривают также проведение реиндукций (дексаметазон** + винкристин**), каждые 6 недель поддерживающей терапии. На первых трех реиндукциях проводятся интратекальные введения 3 химиопрепаратов. Пациентам, которым проводилось краниальное облучение, интратекально вводятся только 2 препарата — метотрексат** не вводится [137,155,157,158].

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ при проведении поддерживающей терапии **рекомендуется** соблюдать указанные в применяемой протоколе рекомендации по юстировке доз с целью минимизации числа инфекционных осложнений, связанных с развитием цитопенического синдрома (см. приложение А3.1) [16,29,41,44,50,190].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).

- Пациентам младше 18 лет с ОЛЛ в случае развития анафилактических реакций на нативную аспарагиназу** или в случае отсутствия активности аспарагиназы в сыворотке крови по данным мониторинга **рекомендуется** в дальнейшем терапия с применением пэгаспаргазы** [6,43,162,191,192].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: одним из ключевых препаратов в лечении ОЛЛ является аспарагиназа**. Одним из серьезных нежелательных явлений терапии аспарагиназой** является аллергическая реакция III–IV степени, лимитирующая ее дальнейшее использование. При проведении терапии аспарагиназой** необходим мониторинг её активности. В случае невозможности дальнейшего применения аспарагиназы** (анафилактические реакции, бронхоспазм) и/или отсутствия активности в сыворотке крови, пациентам младше 18 лет с ОЛЛ для продолжения максимально эффективной терапии показано применение пэгаспаргазы** в дозе 1 000 Ед/м² 1 раз в две недели под контролем активности аспарагиназы в сыворотке.

- Пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ группы высокого риска **рекомендуется** проведение интенсивной высокодозной полихимиотерапии [1–4,6,27–30,44,137,158,160].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: пациенты, определенные в группу высокого риска, по завершении индукционной терапии, получают интенсивную высокодозную полихимиотерапию, представляющую собой короткие последовательные курсы интенсивной ПХТ — «блоки». В зависимости от наличия показаний, совместимого донора и достижения клинико-гематологической ремиссии, пациентам проводится трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в максимально ранние сроки [1–4,6,29,44,137,160,163].

Терапия пациентов группы высокого риска проводится только в условиях круглосуточного стационара. Перед началом каждого блока высокодозной химиотерапии обязательно исследование общего анализа крови, биохимического анализа крови, исследование функции почек (клиренс по эндогенному креатинину), регистрация ЭКГ. Площадь поверхности тела для расчета доз лекарственных препаратов пересчитывается

заново перед началом каждого блока. Оценка статуса ремиссии проводится перед началом каждого блока химиотерапии.

Терапия должна начинаться как можно быстрее, что особенно важно для первых трех терапевтических элементов. Временные промежутки между элементами определяются выходом из аплазии, общим состоянием пациента и объективно регистрируемой органной токсичностью. Минимальный промежуток между началом двух последовательных терапевтических элементов составляет 21 день. Редукция доз не предусмотрена. В случае необходимости сроки введения конкретного препарата сдвигаются или он отменяется. Терапевтический элемент не должен прерываться.

- Пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ группы высокого риска, рефрактерным к стандартным курсам высокодозной ХТ, **рекомендуется** использование в составе блоков высокодозной ХТ в качестве терапии 2 линии препаратов группы аналогов пурина (L01BB по АТХ-классификации) — #флударабина** (в дозе 30 мг/м²/сут; 5 введений на курс терапии)/#клофарабина (в дозе 52 мг/м²/сут; 5 введений на курс терапии)/неларабина** [193–216].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: эта группа пациентов нуждается в дальнейшей интенсификации терапии путем проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Необходимым условием успешной ТГСК является наличие МОБ-негативной ремиссии перед трансплантацией, что зачастую является сложной задачей из-за значительной предлеченности, рефрактерности заболевания к «стандартной» ХТ и ограниченного количества новых активных химиопрепаратов.

Данные последних международных исследований говорят об эффективности использования у этих пациентов с целью преодоления резистентности и достижения МОБ-негативной ремиссии с последующим проведением ТГСК #флударабина**, #клофарабина (для ВП-ОЛЛ и некоторых подгрупп Т-ОЛЛ) и неларабина** (для Т-ОЛЛ) [193–216].

#Клофарабин — пуриновый нуклеозидный аналог 2-го поколения, созданный с идеей использования всех преимуществ его предшественников, флударабина** и кладрибина**. Механизм его действия комбинированный, основан на ингибировании ферментов синтеза ДНК, а также непосредственного воздействия на митохондрии с выделением проапоптотических белков и цитохрома С [193–196,205,215,216].

*Неларабин** – пролекарство аналога дезоксигуанозина, которое деметилируется аденозиндезаминазой в ara-G и фосфорилируется дезоксигуанозинкиназой и дезоксицитидинкиназой в 5'-монофосфат, который затем конвертируется в 5'-трифосфат, ara-GTP. Аккумуляция ara-GTP в лейкоэмических бластных клетках приводит к ингибированию синтеза ДНК и смерти клетки [197–201,206,214–216].*

*#Флударабин** – фторированный нуклеотидный аналог противовирусного агента видарабина (ара-А). В организме быстро дефосфорилируется до 2-фтор-ара-А, который внутриклеточно фосфорилируется до активного трифосфата (2-фтор-ара-АТФ), ингибирующего РНК-редуктазу, ДНК-полимеразу, ДНК-праймазу и ДНК-лигазу, что ведет к нарушению синтеза ДНК. Кроме того, частично ингибируется РНК-полимераза II с последующим снижением белкового синтеза [208–212,214,215].*

*Пациентам с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ группы высокого риска, не достигшим ремиссии после проведения «стандартной» высокодозной ХТ, рекомендуется использование #флударабина**, #клофарабина в максимальных дозах или неларабина** (в зависимости от иммунологического варианта ОЛЛ) в комбинации с другими химиопрепаратами в составе блоков высокодозной ХТ в качестве терапии 2 линии [193–216].*

- Пациентам младше 18 лет с ВП-ОЛЛ группы высокого риска, с высоким уровнем МОБ после проведения высокодозной ХТ, **рекомендуется** использование #блинатумомаба** в дозе 5 мкг/м²/сут – 7 дней, 15 мкг/м²/сут – 21 день и/или #инотузумаба озогамицина (три введения на курс терапии – 0,8 мкг/м², 0,5 мкг/м², 0,5 мкг/м²) с целью достижения МОБ-негативной ремиссии с последующим проведением ТГСК [217–232].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: *необходимым условием успешной ТГСК является наличие МОБ-негативной ремиссии перед ее проведением [111–113,233,234].*

Для рефрактерных пациентов из группы высокого риска достижение такой ремиссии зачастую является сложной задачей из-за значительной предлеченности и ограниченного количества новых активных химиопрепаратов.

*В последнее время пристальное внимание оказывается иммунотерапевтическим подходам в терапии ОЛЛ. Одним из вариантов является использование би-специфичных антител — ViTE АТ, которые напрямую мобилизуют эффекторные Т-клетки для противоопухолевого действия. Одним из таких ViTE АТ является #блинатумомаб** — би-специфичное анти-CD19/CD3 антитело. Один конец этого одноцепочечного АТ*

связывается с CD19-антигеном, который экспрессируется на лейкомиических клетках, а другой – с CD3-антигеном собственных T-лимфоцитов пациента. Таким образом, #блинатумомаб** потенцирует нестимулированные T-клетки и индуцирует прямую цитотоксичность против CD19+ В-лимфобластов. Самым частым вариантом ОЛЛ у детей является опухоль из В-клеток-предшественников. Арест дифференцировки может произойти на любом этапе развития В-клетки, однако и на ранних, и на более продвинутых стадиях созревания, они, как правило, экспрессируют CD19, таким образом, становясь мишенью для #блинатумомаба** [217–220,227,235].

Пациентам с ВП-ОЛЛ группы высокого риска, с высоким уровнем МОБ после проведения высокодозной ХТ, рекомендуется использование #блинатумомаба** с целью достижения МОБ-негативной ремиссии с последующим проведением ТГСК [217–220,224,225,227,228].

#Блинатумомаб** назначается круглосуточной непрерывной инфузией детям, весом до 45 кг в дозе 5 мкг/м²/сут до 8 дня, затем 15 мкг/м²/сут до 28 дня. Детям с весом больше 45 кг — 9 мкг/сут и 28 мкг/сут, соответственно [217–220,224,225,227,228].

Кроме того, может дополнительно назначаться препарата #инотузумаб озогамин, который вводится внутривенно за один час: 0,8 мг/м² в первый день терапии и 0,5 мг/м² на 8 и 15-й дни. Перед введением препарата проводится премедикация кортикостероидами (группа N02A по АТХ-классификации), жаропонижающими (группа N02B по АТХ-классификации) и антигистаминными препаратами (группа R06A по АТХ-классификации) с целью снижения риска инфузионных реакций [221–224,228–230,232].

- Пациентам младше 18 лет с ВП-ОЛЛ, не относящимся к группе высокого риска, в случае наличия МОБ-позитивности после индукционной терапии, **рекомендуется** использование #блинатумомаба** с целью достижения МОБ-негативной ремиссии [225,227,236–243]

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: скорость ответа на терапию, определяемая по кинетике редукции опухоли в костном мозге является одним из ключевых прогностических факторов у пациентов с ОЛЛ. Пациенты с медленным клиренсом МОБ имеют существенно худший прогноз по сравнению с теми, кто демонстрирует быстрый ответ на проводимую химиотерапию [29,47,107–109,244,245]. При ОЛЛ у детей ключевыми временными точками оценки МОБ являются ранние этапы терапии [108,245,246], что позволяет существенно модифицировать протокол лечения в зависимости от кинетики элиминации

опухолевого клона. Однако простая интенсификация химиотерапии у пациентов с медленным клиренсом МОБ, не позволяет добиться существенного снижения частоты рецидивов, в то же время значимо увеличивая токсичность терапии.

Появление иммунотерапевтических препаратов позволило существенно расширить возможности воздействия на сохраняющуюся популяцию бластных клеток. В отличие от химиотерапии, преимущественно воздействующей на быстро пролиферирующие клетки, иммунотерапия воздействует на все опухолевые клетки, независимо от их пролиферативной активности, что крайне важно в случае персистенции МОБ, возможно, представленной «покоящимися» клетками, резистентными к традиционной цитотоксической терапии [227,240].

#Блинатумомаб** — би-специфичное анти-CD19/CD3-антитело (BiTE AT), потенцирующее собственные Т-клетки пациента и индуцирующее прямую цитотоксичность против CD19⁺-лимфобластов. Его эффективность и безопасность в достижении МОБ-негативной ремиссии была показана в целом ряде международных клинических исследований [225,227,238–243].

По результатам апробационного исследования, проведенного в 2020–2022 гг., основанного на использовании комбинированной химио-иммунотерапии, #блинатумомаб** оказался крайне эффективным в элиминации МОБ – почти у всех пациентов (99,2%) была достигнута МОБ-негативность после одного курса #блинатумомаба** независимо от исходных параметров риска и ответа на терапию в конце индукции [236].

Кроме того, в 2020–2023 гг. в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачёва было проведено локальное исследование для оценки эффективности применения #блинатумомаба** для элиминации МОБ у детей с ВП-ОЛЛ и медленным клиренсом МОБ при терапии по протоколу ОЛЛ-МБ 2015. По результатам исследования #блинатумомаб** показал высокую эффективность в элиминации остаточных опухолевых клеток: из 50 пациентов в исследуемой группе только 2 (4,0%) человека остались МОБ-позитивными после завершения курса #блинатумомаба**. В этой небольшой группе на данный момент удалось избежать рецидивов при применении иммунотерапии, в то время как при продолжении химиотерапии к 2 годам наблюдения рецидивировал каждый четвертый пациент, а к 3 годам – более 40% детей [237].

Принимая во внимание появившиеся в последнее время данные об истощении Т-клеток во время проведения курса #блинатумомаба**, что может влиять на его эффективность [247], возможно проведение «расщепленного» курса с перерывом для восстановления Т-клеточной популяции, сохраняя общую кумулятивную дозу препарата.

Учитывая имеющиеся данные международных и российских исследований, пациентам с ВП-ОЛЛ, не достигшим МОБ-негативной ремиссии по окончании индукционной терапии, рекомендуется проведение расщепленного курса #блинатумомаба** в дополнение к стандартной ХТ. #Блинатумомаб** назначается круглосуточной непрерывной инфузией детям, весом до 45 кг в дозе 5 мкг/м²/сут до 8 дня, затем 15 мкг/м²/сут до 14/28 дня (интервал между частями курса может составлять от 2-х до 8-ми недель для восстановления популяции Т-лимфоцитов). Детям с весом больше 45 кг — 9 мкг/сут и 28 мкг/сут, соответственно [225,227,236–243].

- Пациентам младше 18 лет с ВП-ОЛЛ, в случае невозможности проведения стандартной химиотерапии (в связи с развитием токсических, инфекционных осложнений, непереносимости ключевых химиопрепаратов, включая аспарагиназу**), рекомендуется проведение курса #блинатумомаба** в дозе 5 мкг/м²/сут – 7 дней, 15 мкг/м²/сут – 21 день [238,240,248–250].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: лечение ОЛЛ даже без высокодозной терапии приводит к развитию целого ряда серьёзных осложнений: винкристиновая нейропатия у большинства больных, аспарагиназа-ассоциированный панкреатит в 10–18% случаев, энцефалопатия и индуцируемый высокими дозами метотрексата инсультподобный синдром в 10–15% случаев, а также тромбоэмболия, кардиомиопатия, нефротоксичность, нейрокогнитивные нарушения, аваскулярный остеонекроз и др. Кроме того, химиотерапия несет существенный риск развития вирусных, бактериальных и грибковых инфекций [134,135].

Развитие вышеуказанных осложнений приводит к невозможности дальнейшего проведения протокольной химиотерапии (временной или постоянной), что в свою очередь, существенно повышает риск развития рефрактерности и/или рецидива заболевания [248,251,252].

#Блинатумомаб** – би-специфичное анти-CD19/CD3-антитело (BiTE AT), потенцирующее собственные Т-клетки пациента и индуцирующее прямую цитотоксичность против CD19⁺-лимфобластов. Благодаря своему механизму действия использование #блинатумомаба** связано с более низким риском развития серьезных нежелательных явлений по сравнению с химиотерапией [253–255] и он успешно применяется для лечения пациентов с высоким риском химио-индуцированной

токсичности [256] или у пациентов с уже развившимися токсическими или инфекционными осложнениями [248–250].

В то же время, эффективность #блинатумомаба** в отношении действия на лейкомическую популяцию также показана в многочисленных международных исследованиях [225,227,238–240,243].

Апробационное исследование, проведенное в 2020–2022 гг., основанное на использовании комбинированной химио-иммунотерапии, показало эффективность и безопасность использования #блинатумомаба** у детей с ОЛЛ [236]. Несмотря на резкую редукцию системной химиотерапии и сокращением общей длительности лечения, 4-летняя бессобытийная выживаемость составила 89%. Все дети завершили лечение, живы, никаких серьёзных побочных эффектов обнаружено не было [236].

Учитывая имеющиеся данные международных и российских исследований, пациентам с ВП-ОЛЛ, имеющим временные/постоянные противопоказания к проведению химиотерапии, рекомендуется проведение расщепленного курса #блинатумомаба**. #Блинатумомаб** назначается круглосуточной непрерывной инфузией детям, весом до 45 кг в дозе 5 мкг/м²/сут до 8 дня, затем 15 мкг/м²/сут до 14/28 дня (интервал между частями курса может составлять от 2-х до 8-ми недель для восстановления популяции Т-лимфоцитов). Детям с весом больше 45 кг — 9 мкг/сут и 28 мкг/сут, соответственно [238,240,248–250]. Такая терапевтическая стратегия позволит не допустить перерывов в специфической терапии, связанных с развитием осложнений, и уменьшить риск развития рецидивов в случае невозможности использования стандартной ХТ [238,240,248–250].

3.1.2 Лечение рецидивов ОЛЛ/ЛБЛ

- Всем пациентам младше 18 лет с рецидивом ОЛЛ/ЛБЛ **рекомендуется** проведение химиотерапии 2-й линии по противорецидивному протоколу, в зависимости от группы риска [29,50,115,257–263].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Группа риска определяется в зависимости от сроков, локализации рецидива и иммунофенотипа клеток (см. Таблицы 5-7) [29,258,259,262].

Таблица 5. Определение стратегической группы от S1 до S4.

| | | |
|--|---------------------------|---------------------------|
| | ОЛЛ из В-предшественников | ОЛЛ из Т-предшественников |
|--|---------------------------|---------------------------|

| | | | | | | |
|----------------------|------------------------------------|-----------------------|---------------------|------------------------------------|-----------------------|---------------------|
| Локализация Время | Изолированный экстрамедуллярный | Комбинированный КМ | Изолированный КМ | Изолированный экстрамедуллярный | Комбинированный КМ | Изолированный КМ |
| Очень ранний | S2 | S4 | S4 | S2 | S4 | S4 |
| Ранний | S2 | S2 | S3 | S2 | S4 | S4 |
| Поздний | S1 | S2 | S2 | S1 | S4 | S4 |

Таблица 6. Характеристика рецидивов по времени возникновения.

| Время возникновения | После первичного диагноза | После окончания первичной терапии* |
|---------------------|---------------------------|------------------------------------|
| Поздний | ≥ 30 месяцев | ≥ 6 месяцев |
| Ранний | ≥ 18 - 30 месяцев | < 6 месяцев |
| Очень ранний | < 18 месяцев | < 6 месяцев |

*Примечание: в редких случаях, когда с момента окончания первичной терапии (обычно конец поддерживающей терапии) прошло больше 6 месяцев, а первично диагноз установлен в сроки менее 18 месяцев (после прекращения лечения или после лечения для В-НХЛ), рецидив определяется как поздний.

Таблица 7. Характеристика рецидивов по месту возникновения.

| костный мозг | | < 5% бластных клеток | от 5% до 25% бластных клеток | ≥ 25% бластных клеток |
|-------------------|-----|---------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| экстрамедуллярный | нет | нет рецидива | требует наблюдения | изолированный костномозговой |
| | да | изолированный экстрамедуллярный | комбинированный костномозговой | |

Протоколы терапии см. Приложение А3.2.

Прогноз при рецидиве ЛБЛ крайне неблагоприятный. Рецидивы ЛБЛ развиваются, как правило, в первые 2 года после достижения ремиссии и чаще бывают локальными. Терапия рецидива определяется характеристиками рецидива (локализация и сроки развития) и тактикой лечения 1-го острого периода. Используют протоколы лечения рецидивов ОЛЛ, высокодозную терапию, препараты, не применявшиеся в 1-м остром периоде (курсы ICE, препараты неларабин**, и др. – см. приложение А3.2); при достижении второй ремиссии проводится алло-ТТСК. Эффективность терапии рецидивов Т-клеточных ЛБЛ остается крайне низкой, В-ЛБЛ – несколько лучше.

- Всем пациентам младше 18 лет с рецидивом ОЛЛ **рекомендуется** проведение локального контроля [29,50,263].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *Под локальным контролем понимается краниальное облучение у пациентов с КМ и/или ЦНС-рецидивами (см. раздел 3.3.1). Пациентам с тестикулярными рецидивами в некоторых случаях по показаниям проводится орхиэктомия и/или лучевая терапия (см. разделы 3.2 и 3.3.1).*

- Всем пациентам младше 18 лет с ранним рецидивом ВП-ОЛЛ **рекомендуется** использование экспериментальных комбинаций в рамках КИ, в том числе с применением блинатумомаба** и #инотузумаба озогамицина (три введения на курс терапии – 0,8 мкг/м², 0,5 мкг/м², 0,5 мкг/м²) с целью достижения МОБ-негативной ремиссии с последующим проведением ТГСК [29,50,222,223,228,230,232,264,265].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

- Пациентам младше 18 лет с ранним рецидивом или персистенцией МОБ при ВП-ОЛЛ после окончания консолидации **рекомендуется** использование блинатумомаба** в виде монотерапии или в сочетании с ТКИ [220,225,226,265,266,267].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

- Пациентам младше 18 лет с ранним рецидивом или персистенцией МОБ при Т-ОЛЛ **рекомендуется** использование неларабина** в сочетании с циклофосфамидом** и/или #этопозидом** (в дозе 150 мг/м², три введения на курс терапии) [202,206,207,214,215,268–271].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).

- Пациентам младше 18 лет с рецидивом или персистенцией МОБ при Т-ОЛЛ (в том числе с коэкспрессией миелоидных маркеров или ЕТР-иммунофенотипом) **рекомендуется** использование экспериментальных комбинаций в рамках КИ, в том числе с применением #венетоклакса** (в дозе 100-400 мг/сут в зависимости от клинической ситуации), #децитабина (в дозе 20 мг/м²/сут, 5 введений на курс терапии) [278–282].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

3.1.3 Сопроводительная терапия

Для адекватного выполнения терапевтического протокола необходимо строгое соблюдение принципов сопроводительной терапии, которые подробно описаны в каждом терапевтическом протоколе, и зависят от применяемой химиотерапии. Однако, существуют «общие» рекомендации, которые включают в себя следующее [26]:

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ на период интенсивной терапии **рекомендуется** установка порта/катетера инфузионного/инъекционного имплантируемого*** (см. Приложение А3.5) [41,283,284].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: наличие центрального венозного катетера, обеспечивающего возможность мониторинга ЦВД, частых заборов крови и высокую скорость введения жидкостей является абсолютно необходимым на начальных этапах терапии и у пациентов группы высокого риска/пациентов с рецидивами, получающих интенсивную высокодозную химиотерапию.

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ в первые дни (недели) терапии обязательно **рекомендуется** проведение терапевтических мероприятий, направленных на профилактику синдрома лизиса опухоли (СОЛ) [2–4,6,41,285,286].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: синдром острого лизиса опухоли (СОЛ) — это комплекс метаболических расстройств в результате массивного распада опухолевых клеток и высвобождения в плазму и периферические ткани внутриклеточного содержимого и метаболитов. В основе патофизиологии и клинической картины СОЛ лежат нарушения метаболизма и экскреции калия, кальция, фосфатов и мочевой кислоты. Наиболее часто СОЛ развивается в течение первых 4 дней после начала ПХТ, однако, описаны случаи и более позднего, до седьмого дня, дебюта синдрома. Степень риска развития СОЛ зависит от инициальной массы опухоли, состояния пациента на момент начала химиотерапии и индивидуальных особенностей метаболизма [41,285,286].

К важнейшим мерам профилактики СОЛ относятся адекватная гидратация, защелачивание мочи, предупреждение и коррекция гиперурикемии, а также борьба с электролитными нарушениями. Стандартной нагрузкой является 3000 мл/м², а у детей весом менее 10 кг — 200 мл/кг жидкости в сутки. Базисный раствор для инфузии состоит из 5% декстрозы** и 0,9% натрия хлорида** в соотношении 1:1. Инициальная инфузия —

без калия. Однако в дальнейшем должна проводиться коррекция электролитов в соответствии с данными биохимических анализов. Главным мероприятием является инициирование и поддержание высокого диуреза — 100–250 мл/м²/час.

Учитывая более низкую растворимость мочевой кислоты в кислой среде, необходимо обеспечить поддержание нейтрального или слабощелочного рН мочи: NaHCO₃ 60 ммоль на литр инфузии (60 мл 7,5% раствора натрия гидрокарбоната**, либо 100–120 мл 4% раствора натрия гидрокарбоната**) добавить к постоянной инфузии (или 100–200 ммоль/м²/сутки параллельной инфузией). Регулирование необходимого объёма NaHCO₃ соответственно рН мочи.

Всем пациентам в первые дни терапии (5–8 дней) показано назначение #аллопуринола** в дозе 10 мг/кг в сутки в 2–3 приема (max — 500 мг/сутки) [41,285,286].

При наличии большой массы лейкоэмических клеток и/или выраженной органомегалии первая доза глюкокортикоидов для профилактики СОЛ должна составлять $1/10$ – $1/6$ от суточной дозы.

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ при развитии СОЛ **рекомендуется** проведение терапевтических мероприятий, направленных на его коррекцию (см. Приложение А3.10) [41,119,287–289].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, получающим химиотерапию, **рекомендуется** универсальная профилактика пневмоцистной пневмонии #ко-тримоксазолом [сульфаметоксазол + триметоприм]** на протяжении всего периода лечения [41,290,291].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: #ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]** 3 раза в неделю в один прием в дозе 5 мг/кг по триметоприму или 20 мг/кг по сульфаметоксазолу per os. (кроме периодов проведения высокодозного метотрексата**) [41,290,291].

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, в случае появления лихорадки или других признаков инфекции, **рекомендуется** немедленное начало эмпирической антибактериальной терапии [41,119,148,152].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Инфекции являются ведущими осложнениями при лечении заболеваний системы крови. Наиболее высокая частота определяется у пациентов с острыми лейкозами и у реципиентов аллогенного трансплантата стволовых гемопоэтических клеток (ТГСК). Частота инфекционных осложнений выше в период индукции ремиссии, при резистентном варианте опухоли, при высокодозной химиотерапии, при сопутствующей гипогаммаглобулинемии, в период вынужденной гиподинамии и постоянного постельного режима. Инфекционные осложнения у пациентов с лимфомами характеризуются разнообразием как по этиологии, так и по локализации инфекционного процесса.

Лихорадкой у пациента с нейтропенией (нейтрофилы $< 500/\text{мкл}$ либо менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ с ожидаемым снижением в течение нескольких последующих дней.) считается однократный подъем температуры тела $\geq 38,3^\circ\text{C}$ или температура тела $\geq 37,8^\circ\text{C}$, сохраняющаяся в течение одного и более часа [292,293]. Принимая во внимание высокий риск фатального исхода у пациента с инфекцией, лихорадку у такого пациента с нейтропенией, развившую в ходе миелосупрессивной полихимиотерапии, следует расценивать как наличие инфекции, что требует немедленного начала эмпирической антибактериальной терапии и проведения обследования (как бактериологического, так и визуализации методами КТ/МРТ с контрастированием лёгких, пазух, брюшной полости) с целью уточнения характера инфекции, выявления и локализации инфекционных очагов. Другим значимым признаком инфекционного процесса, особенно у детей младшего возраста и у пациентов, получающих глюкокортикостероиды, является гипотермия – снижение температуры тела менее 36°C [152,294].

При выборе стартовой комбинации антибактериальных препаратов необходимо учитывать результаты повторных бактериологических исследований в данной клинике у других пациентов; длительность текущей нейтропении, предшествующий курс химиотерапии; инфекционный анамнез пациента, предшествующие курсы антибактериальных препаратов и их эффективность; наличие клинической симптоматики и результатов визуализации [41,148].

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

Антибактериальная терапия продолжается до разрешения нейтропении.

- У пациентов младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ одновременное применение противогрибковых препаратов из группы производных триазола (группа J02AC по АТХ-классификации) – #вориконазола**/#позаконазола**/#изавуконазола и винкристина** вследствие резкого усиления токсичности последнего **не рекомендуется** [41,295–299].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, получающим получающим аспарагиназу** и/или глюкокортикоиды (группа H02AB по АТХ-классификации), в случае выявления сниженного уровня антитромбина III в плазме крови **рекомендуется** назначение заместительной терапии #антитромбином III для профилактики тромботических осложнений [56,57,60–64].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: При снижении уровня антитромбина III в плазме крови <30-40% рекомендуется заместительная терапия #антитромбином III перед введением аспарагиназы**. Доза препарата рассчитывается следующим образом:

$$\frac{АТШ_{\text{расчетный}} - АТШ_{\text{фактический}}}{2} = \text{МЕ/кг}$$

Расчетный уровень АТШ = 75% у пациентов без тромботического анамнеза и 100% у пациентов с тромбозами в анамнезе.

- Пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) (группа L03AA по АТХ-классификации) **рекомендуется** только в случаях развития тяжелых жизнеугрожающих инфекций [41].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Использование Г-КСФ возможно только в случае развития тяжелых, жизнеугрожающих инфекций на фоне аплазии кроветворения с целью стимуляции гемопоэза. С целью стимуляции гемопоэза для укорочения периода аплазии вне эпизодов тяжелых инфекций Г-КСФ не используется.

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, при выявлении симптоматического венозного тромбоза глубоких вен, **рекомендуется** проводить антитромботическую терапию и/или профилактику [16,65,300–309].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: выбор терапевтического агента и режима терапии будет зависеть от локализации, степени выраженности явлений венозной недостаточности, состояния пациента и наличия противопоказаний к тому или иному виду терапии. В большинстве случаев нежизнеугрожающего тромбоза может применяться антикоагулянтная терапия или вторичная антитромботическая профилактика препаратами низкомолекулярного или нефракционированного гепарина (В01АВ Группа гепарина). Терапевтические дозы низкомолекулярных гепаринов для лечения пациентов детского возраста экстраполированы из взрослой практики и базируются на определении анти-Ха активности. Рекомендованным уровнем анти-Ха активности для терапии низкомолекулярными гепаринами считается 0,5–1,0 Ед/мл при определении в образце, забранном через 4–6 ч после подкожной инъекции препарата. В настоящее время имеются данные об эффективном и безопасном применении препаратов #эноксапарин натрия**, #надропарин кальция и #далтепарин натрия в педиатрической практике [16,302,310,311]. В некоторых случаях может применяться внутривенное введение низкомолекулярного гепарина (В01АВ Группа гепарина), однако при таком подходе следует учитывать сокращение периода полувыведения препарата вследствие внутривенного пути введения. В тех случаях, когда имеются риски кровотечений или коагулологических нарушений, а также случаях, когда необходима стабильная управляемая фармакокинетика препарата, возможно использовать продленную внутривенную инфузию гепарина натрия** под контролем показателей коагулограммы и/или анти-Ха активности. Также возможно применение #фондапаринукса натрия в дозе 0,1 мг/кг/сут [312]. При необходимости проведения длительной вторичной антитромботической профилактики возможно применение пероральных антикоагулянтов (группа В01А Антитромботические средства по АТХ-классификации) (варфарин**, ривароксабан**) в возрастных дозах. В случаях применения варфарина** обязателен контроль МНО с целью поддержания целевых значений антикоагуляции.

В редких ситуациях когда возникший тромбоз угрожает состоянию пациента или его жизни, необходимо рассматривать применение тромболитической терапии или хирургической тромбэктомии (см. соответствующие клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений) с обязательной сопроводительной терапией, в том числе, препаратами крови (СЗП, криопреципитат), а также факторами свертывания крови (факторы свертывания крови

II, VII, IX и X в комбинации (протромбиновый комплекс)**, #эптаког альфа (активированный)**) и факторами противосвертывающей системы (#антитромбин III, #протеин С человеческий [67,301,310,313]). Ввиду возможных тромботических осложнений применение препаратов факторов свертывания крови необходимо выполнять с особой осторожностью на фоне тщательного клинико-лабораторного мониторинга пациента. При применении #эптакога альфа (активированного)** необходимо придерживаться средних значений разовой дозы не более 75 мкг/кг [313]. В случае выявления дефицита протеина С необходимо придерживаться значений разовой дозы #протеина С человеческого в интервале 20-70 Ед/кг, в зависимости от степени снижения активности протеина С [67]. Доза препарата #антитромбин III рассчитывается следующим образом:

Необходимая доза (МЕ) = масса тела (кг) × (целевой уровень – исходный уровень активности [%]) × 0,5

Целевой уровень АТIII = 80% на всем протяжении курса лечения, если только клинические особенности не будут указывать на необходимость поддержания другого эффективного уровня (например, достижение целевого значения АЧТВ на фоне применения терапевтических доз антитромбин-зависимых препаратов при значении антитромбина менее 80%).

В случае выявления резистентности к проведению антикоагулянтной терапии нефракционированным или низкомолекулярным гепарином (ВОIAB Группа гепарина), а также #фондапаринуксом натрия в дозе 0,1 мг/кг/сут, [312] показана оценка активности антитромбина III в крови и, при ее снижении, заместительная терапия #антитромбином III в соответствии с ранее представленным расчетом дозы.

- Пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, при наличии массивных экстрамедуллярных очагов поражения (чаще всего органов средостения при ОЛЛ/ЛБЛ), наличии тромбозов в анамнезе **рекомендуется** проводить профилактическую антикоагулянтную терапию для предотвращения развития венозных тромбоэмболических осложнений [16,57,62,64,300–302,, 305,306].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: антикоагулянтная терапия проводится согласно существующим протоколам лечения венозных тромбоэмболических осложнений (см. соответствующие клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений).

- Пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, при доказанной генерализованной вирусной инфекции (вирусами группы герпеса, цитомегаловирусом (далее – ЦМВ)), а также при снижении уровней иммуноглобулинов в крови ниже нормальных значений **рекомендуется** заместительная терапия иммуноглобулинами (группа J06BA Иммуноглобулины нормальные человеческие по АТХ-классификации) [41,119,314].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: у пациентов с ОЛЛ часто определяется гипогаммаглобулинемия, но до настоящего времени не было получено доказательств эффективности профилактических инфузий иммуноглобулинов. Пациентам на фоне терапии #блинатумомабом** или #ритуксимабом** необходимо контролировать содержание иммуноглобулинов 1 раз в 2–4 недели, в зависимости от клинической ситуации, и, при необходимости, выполнять заместительную терапию иммуноглобулинами [315].

- Пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, при возникновении острого или хронического болевого синдрома **рекомендуется** проводить обезболивающую терапию согласно существующим протоколам обезболивания, в том числе, по показаниям, с применением наркотических лекарственных препаратов (группы N01AN Опиоидные анальгетики, N02A Опиоиды, N02B Другие анальгетики и антипиретики по АТХ-классификации) [41,316].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: терапия проводится согласно существующим протоколам обезболивания (см. соответствующие клинические рекомендации по хронической боли, клинические рекомендации по анестезиологии)

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ при развитии синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона **рекомендуется** проведение терапевтических мероприятий, направленных на его коррекцию (см. Приложение А3.11) [41,119,317–319].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ на период лечения в целях лечения и профилактики тошноты и рвоты, обусловленных проведением противоопухолевой терапии **рекомендуется** оценивать уровень эметогенности

лекарственных препаратов, проводить лечение и профилактику тошноты и рвоты с использованием лекарственных препаратов (группа А04А Противорвотные препараты по АТХ-классификации) (см. Приложение А3.7) [41,119,320].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).

3.1.4. Трансфузионная поддержка

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ в период лечения при развитии анемического синдрома, кровотечения, высокого риска геморрагического синдрома **рекомендуется** проведение гемотрансфузионной поддержки препаратами крови (см. Приложение А3.8) [41,77,119].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств 5)

3.1.5. Нутритивная поддержка

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ в период лечения и реабилитации **рекомендуется** оценивать нутритивный статус с проведением его коррекции при выявлении нутритивных нарушений (см. Приложение А3.6) [41,321–323].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств 4)

3.2 Хирургическое лечение

- Орхиэктомия **рекомендуется** пациентам моложе 18 лет с тестикулярным рецидивом ОЛЛ в случае клинически определяемого поражения [29,114,115,324,325].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Процедура выполняется в начале лечения, если клинические находки точно определены, или в течение лечения, если требуется гистопатологическое подтверждение. В этом случае уменьшение в размерах яичка используется как индикатор ответа на лечение. При орхиэктомии должен имплантироваться протез яичка***. Косметический результат при этом обычно лучше, чем при атрофии яичка в результате облучения 24 Гр. В случае одностороннего клинического поражения, во время орхиэктомии проводят биопсию контралатерального яичка.

3.3 Иное лечение

3.3.1 Лучевая терапия

- Проведение лучевой терапии **рекомендуется** пациентам младше 18 лет с ОЛЛ в случае наличия инициальной нейрорлейкемии или других прогностически неблагоприятных факторов (в зависимости от выбранного протокола терапии) [1–4,29,43,44,54,137,154,156,326–330].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: *краниальное облучение (дистанционная лучевая терапия при поражении центральной нервной системы и головного мозга) имеет непосредственные и отдаленные побочные эффекты, поэтому в современных протоколах оно используется только для небольшой четко выделенной подгруппы пациентов промежуточного/высокого риска (в зависимости от рекомендаций выбранного терапевтического протокола). Краниальное облучение проводится по окончании консолидации, как правило, в дозе 12 Гр [1–4,29,43,44,54,137,154,156,326–328].*

Большое значение имеет охватывание площадью облучения всего мозгового черепа и обязательно трех верхних сегментов шейного отдела позвоночника. Особое внимание следует обратить на то, чтобы были охвачены ретроорбитальные области, основание черепа, а также глубоко лежащие участки в области средней черепной ямки. Ежедневная доза должна составлять в первый день 1 Гр, в последующие — 1,7 Гр. Облучать следует 5 дней в неделю до достижения соответствующей общей дозы. Общая продолжительность облучения зависит от индивидуально получаемых лучевых доз. Краниальное облучение должно выполняться на линейном γ -ускорителе. Планы лучевой терапии должны быть согласованы с федеральной медицинской организацией по профилю [331].

- Проведение лучевой терапии **рекомендуется** пациентам младше 18 лет с костномозговым рецидивом ОЛЛ [29,50,115,328,330].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *Облучение ЦНС (дистанционная лучевая терапия при поражении центральной нервной системы и головного мозга) имеет важное значение в лечении рецидивов ОЛЛ для профилактики последующих рецидивов. Это относится не только к пациентам с ЦНС рецидивом, но и ко всем пациентам с изолированными или*

комбинированными костномозговыми рецидивами. Доза лучевой терапии на ЦНС зависит от возраста и предыдущей дозы облучения пациента. Короткий интервал после предыдущей лучевой терапии является неблагоприятным фактором. Дети с костномозговым рецидивом получают облучение нейрокраниума и верхних трех шейных сегментов в дозе 12 Гр. Если доза предыдущего облучения составила 24 Гр (18 Гр у детей младше 2 лет), должна быть рассмотрена интенсивная эндолюмбальная химиотерапия вместо облучения, после консультации с исследовательским центром. Если после облучения, как составной части первичной терапии прошло меньше 24 мес, то же самое относится к предыдущей дозе облучения 18 Гр (15 Гр для детей младше 2 лет).

- Проведение лучевой терапии **рекомендуется** пациентам младше 18 лет с нейрорецидивом ОЛЛ [29,50,115,324,328–330].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Пациенты с ЦНС рецидивом получают облучение черепа и верхних трех шейных сегментов в дозе 18 Гр. Нет четких свидетельств, что краниоспинальное облучение превосходит краниальное. Однако, при изолированных ЦНС рецидивах доказано преимущество краниоспинального облучения.

Если доза предыдущего облучения составила 18 Гр (15 Гр у детей в возрасте младше 2 лет), доза облучения уменьшается до 15 Гр. Если интервал после первого курса лучевой терапии короче 24 мес, и предыдущая доза облучения составила 15 Гр (12 Гр для детей младше 2 лет), доза облучения уменьшается до 15 Гр.

- Проведение лучевой терапии **рекомендуется** пациентам младше 18 лет с тестикулярным рецидивом ОЛЛ [29,50,114,115,324,325,332].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Если по результатам биопсии яичка нет признаков вовлечения его в патологический процесс, проводится локальное облучение яичка в дозе 15 Гр (дистанционная лучевая терапия опухолей мужских половых органов). После этой дозы возможна достаточная для начала пубертатного периода остаточная эндокринная функция. Если биопсия положительная или не выполнена, клинически не вовлеченное в процесс яичко должно облучаться в дозе 18 Гр. Если клинически пораженное яичко не удалено, должно выполняться облучение в дозе 24 Гр. После этой дозы отмечается атрофия облученного яичка и отсутствие эндокринной функции.

- Проведение лучевой терапии **рекомендуется** пациентам старше 3-х лет и младше 18 лет с ОЛЛ перед проведением ТГСК в составе режима кондиционирования [333–337].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: *Тотальное облучение тела (TOT) в сочетании с химиотерапией широко используется во всем мире в качестве режима кондиционирования перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с гемобластозами. Основными эффектами TOT являются элиминация опухолевых клеток, а также иммуносупрессия. Комбинация TOT с химиотерапией продемонстрировала лучшие результаты выживаемости пациентов в сравнении с режимами кондиционирования, включающими только химиотерапию. Технические особенности, основные принципы проведения, объемы, дозы при проведении TOT см. Приложение А3.4.*

3.3.2 CAR-T терапия

Одним из наиболее перспективных новых методов лечения ОЛЛ является иммунотерапия, основанная на дериватах моноклональных антител, направленных на поверхностные антигены, селективно экспрессированные на поверхности опухолевых клеток. Наибольшую терапевтическую эффективность показали аутологичные Т-лимфоциты, несущие CAR (chimeric antigen receptor) к ткань-специфичному антигену CD19 и/или CD22, экспрессированных на поверхности опухолевых клеток при В-линейном ОЛЛ и нормальных В-лимфоцитах.

CAR-T-клетки представляют собой генно-инженерные модифицированные Т-лимфоциты, способные экспрессировать на своей поверхности химерный антигенный рецептор (CAR), распознающий специфический опухолевый антиген. CAR состоит из антиген-распознающего домена, который фактически является переменным фрагментом опухоль-специфичного моноклонального антитела с необходимой аминокислотной последовательностью для таргетного воздействия, соединенного с частью Т-клеточного рецептора, состоящего из трансмембранного домена, сигнального домена и костимуляторных молекул, которые опосредует активацию Т-клетки. Как итог такого слияния, клетка с CAR способна распознавать опухолевый антиген, активироваться и уничтожать опухолевую клетку, то есть имеет преимущества как моноклонального антитела с высокой аффинностью и специфичностью, так и лимфоцита со способностью к пролиферации и цитотоксическому действию.

Данный тип клеточной иммунотерапии получил название CAR-T-терапии (chimeric antigen receptor T-cells).

- Пациентам младше 18 лет с рефрактерными/рецидивными формами ВП-ОЛЛ **рекомендуется** рассмотреть возможность применения терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (Chimeric Antigen Receptor T-cell – CAR-T) в связи с эффективностью [338–346].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: *Результаты ряда опубликованных клинических исследований подтверждают беспрецедентную эффективность CD19 CAR-T-лимфоцитов в лечении рецидивов и рефрактерных форм ОЛЛ у детей и взрослых, включая частоту достижения молекулярных ремиссий в 70–90% и бессобытийную выживаемость в течение 1 года до 50% [338–346]. CAR-T терапию можно рассмотреть у пациентов с ВП-ОЛЛ и первично-рефрактерным течением (отсутствие ремиссии (в том числе МОБ-позитивность) после 3-х блоков терапии высокого риска); у пациентов с ранними рецидивами ВП-ОЛЛ с отсутствием ремиссии (в том числе МОБ-позитивность) после 1-го блока терапии; у пациентов с рецидивами после алло-ТГСК; у пациентов со вторыми и последующими рецидивами; у пациентов с поздними рецидивами с отсутствием ответа на терапию или персистенцией МОБ; при отсутствии альтернативных излечивающих методов.*

3.3.3 Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

Показания к выполнению аллогенной ТГСК (алло-ТГСК) определяются в зависимости от конкретного, выбранного гематологическим центром протокола лечения. Аутологичная ТГСК в лечении ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ не используется.

- Пациентам младше 18 лет с ОЛЛ, ОЛНЛ из группы высокого риска **рекомендуется** проведение аллогенной ТГСК в 1-й ремиссии (см. приложение А3.3) с целью улучшения долгосрочных результатов терапии [1–6,12,29,43,44,50,136,137,156,347–349].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *Стратификация в группу высокого риска проводится на основании критериев, прописанных в выбранном терапевтическом протоколе. Хотя эти критерии в протоколах различаются, но, как правило, пациенты стратифицируются в группу*

высокого риска либо на основании наличия инициальных неблагоприятных прогностических факторов (генетические aberrации высокого риска и др.), либо плохого/медленного ответа на терапию (отсутствие ремиссии после индукции, персистенция МОБ и др.).

В зависимости от наличия показаний, совместимого донора и достижения ПР, пациентам группы высокого риска проводится трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в 1-й ремиссии в максимально ранние сроки [1–6,29,43,44,136,137,156,347–349].

Проведение ТГСК показано всем больным высокого риска в 1-й ремиссии при условии обнаружения родственного полностью совместимого донора (HLA-типирование высокого разрешения). Поэтому всем пациентам HLA-типирование и инициация поиска донора должны проводиться сразу после стратификации пациентов в группу высокого риска.

Пациентам, не достигшим ремиссии после проведения индукционной терапии, облигатно показана аллогенная ТГСК любого типа (в зависимости от доступности доноров и от технических возможностей) [1–6,29,43,44,136,140–143,156,347–349].

Пациентам с длительной персистенцией МОБ также рекомендуется выполнение алло-ТГСК [29,50,350–353], но для этого необходимо выполнять весь объем ХТ и мониторинг МОБ в предусмотренные временные точки согласно выбранному протоколу.

Опыт выполнения алло-ТГСК при ЛБЛ в первой ремиссии ограничен [27,28].

- Пациентам младше 18 лет с рецидивами ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ **рекомендуется** проведение аллогенной ТГСК после достижения ответа на ХТ и/или иммунотерапию (см. приложение А3.3) с целью улучшения долгосрочных результатов терапии [29,139,261,267,347,349,350,354–357].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Обязательное проведение ТГСК рекомендуется всем пациентам с ранними рецидивами. Доноры группы 1 (полностью совместимый родственник) рассматриваются в первую очередь. Предпочтение между гаплоидентичным родителем или неродственным донором зависит от индивидуального HLA набора и должно решаться протокольной группой. Показания к трансплантации для пациентов с поражением костного мозга в группе с поздними или изолированными экстрамедуллярными рецидивами зависят от уровня МОБ после второго терапевтического элемента (блок F2). Быстрый поиск донора для пациентов с $МОБ \geq 10^{-3}$ является существенным, так как поиск начинается только после получения результата МОБ после второго терапевтического элемента.

- Пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ при отсутствии HLA-идентичного донора **рекомендуется** проведение аллогенной ТГСК от альтернативного донора (гаплоидентичного, трансплантация пуповинной крови в рамках КИ) [29,350,357–362].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ **рекомендуется** проведение комплексной реабилитации [363–365].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *Объем, длительность и характер реабилитационных мероприятий зависит от возраста пациента на момент постановки первичного диагноза и времени проведения реабилитационных мероприятий, объема проведенного лечения (полихимиотерапия, лучевая терапия), сопутствующей патологии. Реабилитация детей с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ должна начинаться с первого дня заболевания ребенка и продолжается после окончания лечения на всех этапах динамического наблюдения.*

Задачами госпитального этапа являются выявление сопутствующих заболеваний и осложнений, лечение основного заболевания, комплексная медицинская и психологическая реабилитация, профилактика осложнений специфической терапии.

Реабилитация делится на медицинскую, психологическую, социальную и др. и направлена на восстановление функционального состояния систем пациентов, а также адаптацию к условиям и нагрузкам амбулаторного режима, восстановление психологического статуса пациента, восстановление способности к обучению/трудоспособности.

В программе принимают участие педагоги (дошкольного и школьного образования), социальные работники, психологи и врачи разных специальностей (реабилитологи, врачи-неврологи, врачи-эндокринологи, врачи-кардиологи, врачи-травматологи-ортопеды и т.д.).

Реабилитация проводится в региональных центрах на базе поликлиник и в специализированных лечебно-реабилитационных центрах. Кратность реабилитации 2-3 раза в год и может быть увеличена в зависимости от психосоматического статуса пациента.

Диспансерное наблюдение осуществляется участковыми врачами-педиатрами и врачами-гематологами в тесной взаимосвязи с другими специалистами (по показаниям).

Комплексная реабилитации является неотъемлемым компонентом диспансерного наблюдения – психопрофилактика, выявление отдаленных последствий терапии и

сопутствующих заболеваний, медикаментозная, психологическая, физическая реабилитация, социально-правовая реабилитация: обучение, профориентация, семейное консультирование.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Специфических профилактических мероприятий в отношении пациентов с ОЛЛ не разработано.

- Всем пациентам младше 18 лет с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ **рекомендуется** проведение диспансерного наблюдения у врача-гематолога/врача-детского онколога и врача-педиатра [366].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: *пациент передается врачу-педиатру (врачу-гематологу/врачу-детскому онкологу) по месту жительства при наличии полной ремиссии перед началом поддерживающей терапии. Поддерживающую терапию пациент получает по месту жительства. Врач-педиатр (врач-гематолог/врач-детский онколог) по месту жительства руководствуется рекомендациями, данными специалистами учреждения, проводившего лечение. Дальнейшее диспансерное наблюдение осуществляется участковыми врачами-педиатрами и врачами-гематологами/врачами-детскими онкологами в тесной взаимосвязи с другими специалистами (по показаниям).*

Основным компонентом диспансерного наблюдения должно быть своевременное обнаружение прогрессирования заболевания, развитие опухоли другой локализации.

Периодичность лабораторных и инструментальных исследований, осмотров специалистов:

1. *Общий (клинический) анализ крови развернутый (обязателен дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула)) проводится 1 раз в неделю до окончания поддерживающей терапии. После окончания поддерживающей терапии — 1 раз в месяц.*
2. *Анализ крови биохимический общетерапевтический, включающий все позиции, определяемые при диагностике (исследование уровня мочевины, креатинина, общего белка, общего билирубина, свободного и связанного билирубина, глюкозы в крови; определение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), амилазы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) в крови; исследование уровня натрия, калия, общего кальция, ионизированного кальция в крови), до окончания поддерживающей терапии проводится 1 раз в 3 месяца. После окончания поддерживающей терапии — 1 раз в 6 месяцев.*

3. Пункции костного мозга и люмбальная пункция проводятся только в случае появления подозрения на развитие рецидива заболевания.
4. УЗИ органов брюшной полости (комплексное), малого таза комплексное (трансвагинальное и трансабдоминальное) и забрюшинного пространства до окончания поддерживающей терапии проводятся 1 раз в 3 месяца. После окончания поддерживающей терапии — 1 раз в 6 месяцев.
5. Врач-гематолог/врач-детский онколог, проводивший лечение, после начала поддерживающей терапии и передачи пациента врачу-педиатру (врачу-гематологу/врачу-детскому онкологу) по месту жительства осматривает пациента 1 раз в 3 месяца до окончания поддерживающей терапии, 1 раз в 6 месяцев после окончания поддерживающей терапии и при подозрении на развитие рецидива заболевания.
6. При передаче пациента врачу-педиатру (врачу-гематологу/врачу-детскому онкологу) по месту жительства необходимости в плановом осмотре специалистами смежных специальностей нет. В случае наличия у пациента патологии какой-либо системы органов, возникшей в процессе терапии и потребовавшей вмешательства смежных специалистов, периодичность контрольных осмотров устанавливается индивидуально и определяется самим смежным специалистом.

6. Организация медицинской помощи

Показания для госпитализации в стационар (планово):

1. Первично при подозрении на злокачественное заболевание крови для проведения диагностического этапа
2. Необходимость проведения очередного этапа терапии (кроме поддерживающей терапии)

Показания для госпитализации в стационар (экстренно):

1. Любое ухудшение состояния пациента, развитие осложнений, требующих проведения экстренной терапии в условиях стационара (лейкоцитоз более $100 \times 10^9/\text{л}$; фебрильная лихорадка и инфекционные осложнения на фоне нейтропении; геморрагический синдром; тромботические осложнения; необходимость проведения экстренной заместительной гемокомпонентной терапии; другие системные нарушения, обусловленные течением основного заболевания или развившиеся вследствие проведенного лечения)
2. Подозрение на рецидив заболевания/развитие второй опухоли

Показания к выписке пациента из медицинской организации

1. Окончание этапа терапии при условии отсутствия инфекционных и токсических осложнений, системных нарушений, требующих терапии в условиях стационара
2. Окончание интенсивной терапии при сохранении клинико-гематологической ремиссии
3. В случае признания пациента инкурабельным, для дальнейшего оказания паллиативной медицинской помощи в медицинской организации по месту жительства.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Вакцинация пациентов с ОЛЛ [366]:

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

Возможность пребывания в организованном коллективе:

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

Возможность нагрузок и занятий спортом:

1. Физические нагрузки не желательны в период проведения интенсивной терапии.
2. Ограничены клинико-лабораторным статусом пациента в период проведения поддерживающей терапии.
3. После окончания поддерживающей терапии ограничены только развившейся в период лечения патологией опорно-двигательного аппарата или тяжелыми сопутствующими заболеваниями. При их отсутствии не ограничены.

Критерии оценки качества медицинской помощи

| № | Критерии оценки качества | Оценка выполнения |
|----|--|-------------------|
| 1. | Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула) | Да/Нет |
| 2. | Выполнено получение цитологического препарата костного мозга путем пункции с последующим цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма) (при установлении диагноза, а также с верифицированным ОЛЛ на этапе индукции (на 15 день терапии и по окончании индукции)) | Да/Нет |
| 3. | Выполнено цитохимическое исследование микропрепарата костного мозга | Да/Нет |
| 4. | Пациенту младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ, а также при подозрении на рецидив ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ выполнено иммунофенотипирование гемопоэтических клеток-предшественниц в костном мозге | Да/Нет |
| 5. | Пациенту младше 18 лет с подозрением на ОЛЛ, ОЛНЛ, а также при подозрении на рецидив ОЛЛ, ОЛНЛ выполнено цитогенетическое исследование (кариотип) и молекулярно-генетическое исследование методом флюоресцентной гибридизации in situ (FISH) аспирата костного мозга | Да/Нет |
| 6. | Пациенту моложе 18 лет с подозрением на ОЛЛ, а также с верифицированным ОЛЛ в диагностический период и в процессе терапии выполнены спинномозговая пункция с последующим исследованием уровня белка в спинномозговой жидкости, исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости, микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере | Да/Нет |

| | | |
|-----|--|--------|
| | (определение цитоза) и цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости | |
| 7. | Пациенту моложе 18 лет с верифицированным диагнозом ОЛЛ/ЛБЛ назначена комбинированная цитостатическая терапия по одному из терапевтических протоколов с установленными и хорошо известными конечными результатами | Да/Нет |
| 8. | Выполнена профилактика или лечение нейрорлейкемии | Да/Нет |
| 9. | Пациенту младше 18 лет с Ph-позитивным ОЛЛ (ОЛЛ с наличием филадельфийской хромосомы — $t(9;22)(q34;q11.2)/BCR::ABL1$), ОЛНЛ с наличием $BCR::ABL1$ к стандартной терапии добавлены ТКИ (группа L01EA по АТХ-классификации) | Да/Нет |
| 10. | Выполнена КТ/МРТ головного мозга | Да/Нет |
| 11 | Выполнена компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием | Да/Нет |
| 12. | Пациенту с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ из группы высокого риска либо пациенту с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ при рецидиве заболевания, а также их сиблингам выполнено определение HLA-антигенов с целью поиска потенциального донора КМ | Да/Нет |

Список литературы

1. Pui C.-H. Treatment of acute leukemias. New directions for clinical research. New Jersey, Humana Press Inc., 2003.
2. Rabin K.R., Gramatges M.M., Margolin J.F. Acute lymphoblastic leukemia // Principles and Practice of Pediatric Oncology, 7th ed. 2015. P. 463–497.
3. Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз. // Практическое руководство по детским болезням. Под ред. Коколиной В.Ф., Румянцева А.Г., Том IV – Гематология/онкология детского возраста. Под ред. Румянцева А.Г., Самочатовой Е.В. М, Медпрактика-М, 2004, стр. 518–537.
4. Карачунский А.И., Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз // Педиатрия: национальное руководство в 2 т. М, ГЭОТАР-Медиа, 2009, стр. 944–955.
5. Hunger S.P., Mullighan C.G. Acute lymphoblastic leukemia in children // New England Journal of Medicine 2015; Vol. 373, № 16. P. 1541–1552.
6. Cooper S.L., Brown P.A. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia // Pediatric Clinics of North America 2015; Vol. 62, № 1. P. 61–73.
7. Swerdlow S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC) / ed. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H.T.J. 2017. 585 p.
8. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms // Leukemia. 2022. Vol. 36, № 7. P. 1720–1748.
9. Gökbuget N. et al. Recommendations of the European Working Group for Adult ALL (EWALL) // UNI-MED Verlag AG. 2011. 204 p.
10. Kroeze E., Loeffen J.L.C., Poort V.M., Meijerink J.P.P. T-cell lymphoblastic lymphoma and leukemia: different diseases from a common premalignant progenitor? // Blood Advances 2020; Vol. 4, № 14. P. 3466–3473.
11. Knez V., Bao L., Carstens B., Liang X. Analysis of clinicopathological and cytogenetic differences between B-lymphoblastic lymphoma and B-lymphoblastic leukemia in childhood // Leukemia & Lymphoma 2020; Vol. 61, № 9. P. 2129–2135.
12. Alexander T.B., Orgel E. Mixed Phenotype Acute Leukemia: Current Approaches to Diagnosis and Treatment // Current Oncology Reports 2021; Vol. 23, № 2. P. 22.

13. Weinberg O.K., Arber D.A., Döhner H., et al. The International Consensus Classification of acute leukemias of ambiguous lineage // *Blood* 2023; Vol. 141, № 18. P. 2275–2277.
14. Дёмина И.А., Михайлова Е.В., Семченкова А.А., и др. Иммунофенотипирование в диагностике острых лейкозов неоднозначной линейности. Результаты централизованной диагностики и практические рекомендации // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2024; Том 23, № 1. стр. 219–230.
15. Lee H.G., Baek H.J., Kim H.S., et al. Biphenotypic acute leukemia or acute leukemia of ambiguous lineage in childhood: clinical characteristics and outcome // *Blood Research* 2019; Vol. 54, № 1. P. 63–73.
16. Румянцев А.Г. Клинические рекомендации. Детская гематология. Под ред. Румянцев А.Г., Масчана А.А., Жуковской Е.В. М, ГЭОТАР-Медиа, 2015, 656 с.
17. Temple W.C., Mueller S., Hermiston M.L., Burkhardt B. Diagnosis and management of lymphoblastic lymphoma in children, adolescents and young adults // *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2023; Vol. 36, № 1. P. 101449.
18. Burkhardt B., Hermiston M.L. Lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: review of current challenges and future opportunities // *British Journal of Haematology* 2019; Vol. 185, № 6. P. 1158–1170.
19. Hrusak O., de Haas V., Stancikova J., et al. International cooperative study identifies treatment strategy in childhood ambiguous lineage leukemia // *Blood* 2018; Vol. 132, № 3. P. 264–276.
20. Maruffi M., Sposto R., Oberley M.J., et al. Therapy for children and adults with mixed phenotype acute leukemia: a systematic review and meta-analysis // *Leukemia* 2018; Vol. 32, №7. P. 1515–1528.
21. Heerema-McKenney A., Cleary M., Arber D. Pathology and molecular diagnosis of leukemias and lymphomas // *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins. 2015. P. 113–130.
22. Wenzinger C., Williams E., Gru A.A. Updates in the pathology of precursor lymphoid neoplasms in the Revised Fourth edition of the WHO Classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues // *Current Hematologic Malignancy Reports* 2018; Vol. 13, №4. P. 275–288.
23. Wang S., He G. 2016 Revision to the WHO classification of acute lymphoblastic leukemia // *Journal of Translational Internal Medicine* 2017; Vol. 4, № 4. P. 147–149.

24. George B.S., Yohannan B., Gonzalez A., Rios A. Mixed-Phenotype Acute Leukemia: Clinical Diagnosis and Therapeutic Strategies // *Biomedicines* 2022; Vol. 10, № 8. P. 1974.
25. Khoury J.D., Solary E., Abla O., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms // *Leukemia* 2022; Vol. 36, № 7. P. 1703–1719.
26. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: эмпирические, биологические и организационные аспекты // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2015; Том 14, № 1. стр. 5–15.
27. Bassan R., Maino E., Cortelazzo S. Lymphoblastic lymphoma: an updated review on biology, diagnosis, and treatment // *European Journal of Haematology* 2016; Vol. 96, № 5. P. 447–460.
28. Cortelazzo S., Ferreri A., Hoelzer D., Ponzoni M. Lymphoblastic lymphoma // *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2017; Vol. 113. P. 304–317.
29. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®) – Health Professional Version – NCI [Electronic resource]. URL: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq> (accessed: 27.05.2024).
30. Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®) – Health Professional Version – NCI [Electronic resource]. URL: https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-nhl-treatment-pdq#_322 (accessed: 27.05.2024).
31. Weinberg O.K., Arber D.A. How I Diagnose Acute Leukemia of Ambiguous Lineage // *American Journal of Clinical Pathology* 2022; Vol. 158, № 1. P. 27–34.
32. Bene M.C. et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). // *Leukemia*. 1995. Vol. 9, № 10. P. 1783–1786.
33. Coustan-Smith E. et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia // *Lancet Oncol.* 2009. Vol. 10, № 2. P. 147–156.
34. Dworzak M.N. et al. AIEOP-BFM consensus guidelines 2016 for flow cytometric immunophenotyping of Pediatric acute lymphoblastic leukemia // *Cytometry B Clin Cytom.* John Wiley and Sons Inc., 2018. Vol. 94, № 1. P. 82–93.
35. Попов А.М. et al. Диагностическое иммунофенотипирование острых лейкозов. Рекомендации российско-белорусской кооперативной группы по диагностике

- острых лейкозов // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023. Том 22, № 1. стр. 165–177.
36. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes // *Blood* 2009; Vol. 114, № 5. P. 937–951.
 37. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia // *Blood* 2016; VOL. 127, № 20. P. 2391–2405.
 38. Alexander T.B., Gu Z., Iacobucci I., et al. The genetic basis and cell of origin of mixed phenotype acute leukaemia // *Nature* 2018; Vol. 562, № 7727. P. 373–379.
 39. Demina I., Zerkalenkova E., Semchenkova A., et al. Rare case of pediatric trilineal mixed-phenotype acute leukemia with t(11;19)(q23.3;p13)/KMT2A::ELL *Leukemia Research* 2023; Vol. 125. P. 107018.
 40. Kotrova M., Musilova A., Stuchly J., et al. Distinct bilineal leukemia immunophenotypes are not genetically determined // *Blood* 2016; Vol. 128, № 18. P. 2263–2266.
 41. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2009, 448 с.
 42. Масчан М.А., Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз у детей // *Вместе против рака* 2006; Том 1–2. стр. 50–63.
 43. Литвинов Д.В., Карелин А.Ф., Романова К.И., и др. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: современные возможности и нерешенные проблемы // *Доктор.Ру* 2015; Том 10, № 111. стр. 30–37.
 44. Pui C.H. Toward a total cure for acute lymphoblastic leukemia // *Journal of Clinical Oncology* 2009; Vol. 27, № 31. P. 5121–5123.
 45. Vrooman L.M., Silverman L.B. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Update on prognostic factors // *Current Opinion in Pediatrics* 2009; Vol. 21, № 1. P. 1–8.
 46. Hunger S.P., Baruchel A., Biondi A., et al. The thirteenth international childhood acute lymphoblastic leukemia workshop report: La Jolla, CA, USA, December 7-9, 2011 // *Pediatric Blood & Cancer* 2013; Vol. 60, № 2. P. 344–348.
 47. Inaba H., Mullighan C.G. Pediatric acute lymphoblastic leukemia // *Haematologica* 2020; Vol. 105, № 11. P. 2524–2539.
 48. Kimura S., Mullighan C.G. Molecular markers in ALL: Clinical implications // *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2020; Vol. 33, № 3. P. 101193.

49. Pui C.-H. Precision medicine in acute lymphoblastic leukemia // *Frontiers in Medicine* 2020; Vol. 14, № 6. P. 689–700.
50. Brown P., Inaba H., Annesley C., et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2020; Vol. 18, № 1. P. 81–112.
51. Aguirre-Guillén W.A., Angeles-Floriano T., López-Martínez B., et al. Omics techniques and biobanks to find new biomarkers for the early detection of acute lymphoblastic leukemia in middle-income countries: a perspective from Mexico // *Boletín Médico del Hospital Infantil de México (English Edition)* 2017; Vol. 74, № 3. P. 227–232.
52. Velasco P., Bautista F., Rubio A., et al. The relapsed acute lymphoblastic leukemia network (ReALLNet): a multidisciplinary project from the spanish society of pediatric hematology and oncology (SEHOP) // *Frontiers in Pediatrics* 2023; Vol. 11. P. 1269560.
53. Lund B., Najmi L.A., Wesolowska-Andersen A., et al. Archival bone marrow samples: suitable for multiple biomarker analysis // *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology* 2015; Vol. 23, № 1. P. 71–77.
54. Pui C.-H. Toward optimal central nervous system-directed treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia // *Journal of Clinical Oncology* 2003; Vol. 21, № 2. P. 179–181.
55. Bürger B., Zimmermann M., Mann G., et al. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: Significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture // *Journal of Clinical Oncology* 2003; Vol. 21, № 2. P. 184–188.
56. Farrell K., Fyfe A., Allan J., et al. An antithrombin replacement strategy during asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia is associated with a reduction in thrombotic events // *Leukemia & Lymphoma* 2016; Vol. 57, № 11. P. 2568–2574.
57. Greiner J., Schrappe M., Claviez A., et al. THROMBOTECT – a randomized study comparing low molecular weight heparin, antithrombin and unfractionated heparin for thromboprophylaxis during induction therapy of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents // *Haematologica* 2019; Vol. 104, № 4. P. 756–765.
58. Seregina E. et al. Laboratory Monitoring of Coagulation State in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia // *ISTH Congress. 2021. P. PB1099.*
59. Карачунский А.И., и др. ALL-MB 2015. Протокол кооперативной группы Москва-Берлин по исследованию острого лимфобластного лейкоза у детей. Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им.

Дмитрия Рогачева. Версия 10.10.2015 [Electronic resource], 2015, 244 с. URL:
<http://www.fnkc.ru/docs/ALLMB2015.pdf>.

60. Greenmyer J.R., Wyatt K.D., Rodriguez V., et al. Management Practices for Asparaginase-associated Coagulopathy: A Survey of Pediatric Oncologists // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2022; Vol. 44, № 8. P. e1023–e1028.
61. George G., Rezazadeh A., Zook F., et al. Reducing venous thrombosis with antithrombin supplementation in patients undergoing treatment for ALL with Peg-asparaginase-A real world study // *Leukemia Research* 2020; Vol. 94. P. 106368.
62. Cook J., Litzow M. Advances in Supportive Care for Acute Lymphoblastic Leukemia // *Current Hematologic Malignancy Reports* 2020; Vol. 15, № 4. P. 276–293.
63. Salvador C., Salvador R., Kropshofer G., et al. Prophylaxis with enoxaparin and antithrombin III in drug-induced coagulation alterations in childhood leukemia: a retrospective experience of 20 years // *Thrombosis Journal* 2024; Vol. 22, № 1. P. 30.
64. Rodriguez V. Thrombosis Complications in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Risk Factors, Management, and Prevention: Is There Any Role for Pharmacologic Prophylaxis? // *Frontiers in Pediatrics* 2022; Vol. 10. P. 828702.
65. Lim W., Le Gal G., Bates S.M., et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism // *Blood Advances* 2018; Vol. 2, № 22. P. 3226–3256.
66. Евстратов Д.А., Жарков П.А., Дьяконова Ю.Ю., и др. Тромбоз венозных синусов головного мозга и кровоизлияние в ткань головного мозга у пациента с лимфобластной лимфомой // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2015; Том 14, № 2. стр. 43–47.
67. Шифрин Ю.А., Жарков П.А., Пашанов Е.Д. Применение концентрата протеина С у детей с приобретенным его дефицитом // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; Том 18, № 2. стр. 59–65.
68. Abdel-Azim N., Alkilany L.F., Hassan Z.K., Gaber N. Investigating causes and risk factors of pre-chemotherapy viremia in acute lymphoblastic leukemia pediatric patients // *Infection* 2023; Vol. 51, № 1. P. 203–211.
69. Kebudi R., Özdemir N. Changes in hepatitis B antibody status after chemotherapy in children with cancer // *Pediatric Blood & Cancer* 2020; Vol. 67, № 4. P. e28120.
70. Tavil B., Cetin M., Tuncer M., et al. The rate of hepatitis B and C virus infections and the importance of HBV vaccination in children with acute lymphoblastic leukemia // *Hepatology Research* 2007; Vol. 37, № 7. P. 498–502.

71. Hausfater P., Cacoub P., Sterkers Y., et al. Hepatitis C virus infection and lymphoproliferative diseases: prospective study on 1,576 patients in France // *American Journal of Hematology* 2001; Vol. 67, № 3. P. 168–171.
72. Swilley S., Strickland D.K., Davila R., et al. Hepatitis C infection during treatment for childhood cancer: pitfalls in diagnosis and management // *Medical and Pediatric Oncology* 2002; Vol. 39, № 1. P. 58–59.
73. Варачек Н.М. Клинико-бактериологические аспекты нарушений микробиоценоза кишечника у детей с острым лимфобластным лейкозом. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Оренбург, 2010.
74. Averbuch D., Orasch C., Cordonnier C., et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia // *Haematologica* 2013; Vol. 98, № 12. P. 1826–1835.
75. Nellis M.E., Goel R., Karam O. Transfusion Management in Pediatric Oncology Patients // *Hematology/Oncology Clinics of North America*. W.B. Saunders, 2019. Vol. 33, № 5. P. 903–913.
76. Leahy M.F., Mukhtar S.A. From blood transfusion to patient blood management: a new paradigm for patient care and cost assessment of blood transfusion practice // *Internal Medicine Journal* 2012; Vol. 42, №3. P. 332–338.
77. Трахтман П.Е., Старостин Н.Н., Новичкова Г.А., Ворожцов И.Н. Трансфузионная терапия в клинической практике: учеб. пособие / Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева. Москва, 2021, 76 с.
78. Hoо C.P.L., Leung A.W.K., Chan J.P.K., et al. The incidence, risk factors, and outcomes of symptomatic avascular necrosis of bone among Chinese pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia // *Cancer Medicine* 2023; Vol. 12, № 9. P. 10315–10325.
79. Biddeci G., Bosco G., Varotto E., et al. Osteonecrosis in Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia: Early Diagnosis and New Treatment Strategies // *Anticancer Research* 2019; Vol. 39, № 3. P. 1259–1266.
80. Kunstreich M., Kummer S., Laws H.J., et al. Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia // *Haematologica* 2016; Vol. 101, № 11. P. 1295–1305.
81. Riccio I., Pota E., Marcarelli M., et al. Osteonecrosis as a complication in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia // *Pediatr Med Chir* 2016; Vol. 38, № 3. P. 118.

82. Schultz K.R., Pullen D.J., Sather H.N. et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: A combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG) // *Blood* 2007; Vol. 109, № 3. P. 926–935.
83. Gaynon P.S., Desai A.A., Bostrom B.C. et al. Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a review // *Cancer* 1997; Vol. 80, № 9. P. 1717–1726.
84. Gao J., Liu W.J. Prognostic value of the response to prednisone for children with acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2018; Vol. 22, № 22. P. 7858–7866.
85. Leoni V., Biondi A. Tyrosine kinase inhibitors in BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukemia // *Haematologica* 2015; Vol. 100, № 3. P. 295.
86. Bernt K.M., Hunger S.P. Current concepts in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia // *Frontiers in Oncology* 2014; Vol. 25, № 4. P. 54.
87. Soverini S., Bassan R., Lion T. Treatment and monitoring of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients: Recent advances and remaining challenges // *Journal of Hematology and Oncology* 2019; Vol. 12, № 1. P. 1–14.
88. Arunachalam A.K., Janet N.B., Korula A., et al. Prognostic value of MRD monitoring based on BCR-ABL1 copy numbers in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia // *Leukemia & Lymphoma* 2020; Vol. 61, № 14. P. 3468–3475.
89. van der Sluis I.M., Vrooman L.M., Pieters R., et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation // *Haematologica* 2016; Vol. 101, № 3. P. 279–285.
90. Tsurusawa M., Chin M., Iwai A., et al. L-Asparagine depletion levels and L-asparaginase activity in plasma of children with acute lymphoblastic leukemia under asparaginase treatment // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2004; Vol. 53, № 3. P. 204–208
91. Boos J., Werber G., Ahlke E., et al. Monitoring of asparaginase activity and asparagine levels in children on different asparaginase preparations // *European Journal of Cancer* 1996; Vol. 32A, № 9. P. 1544–1550.
92. Asselin B., Rizzari C. Asparaginase pharmacokinetics and implications of therapeutic drug monitoring // *Leukemia & Lymphoma* 2015; Vol. 56, № 8. P. 2273–2280.
93. Cooper S.L., Young D.J., Bowen C.J. et al. Universal premedication and therapeutic drug monitoring for asparaginase-based therapy prevents infusion-associated acute adverse events and drug substitutions // *Pediatric Blood & Cancer* 2019; Vol. 66, № 8. P. e27797.

94. Валиев Т.Т. Токсические эффекты препаратов L-аспарагиназы при лечении острого лимфобластного лейкоза // Онкогематология 2023; Том 18, № 3. стр. 134–139.
95. Nadeem K., Colantonio D., Kircanski I., et al. Clinical decisions following implementation of asparaginase activity monitoring in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: Experience from a single-center study // Pediatric Blood & Cancer 2020; Vol. 67, № 2. P. e28044.
96. Lassaletta Á., Gutiérrez F.; PEGASO study investigators. Asparaginase activity monitoring in pediatric acute lymphoblastic leukemia: A cross-sectional nationwide study in Spain // Cancer reports (Hoboken, N.J.) 2023; Vol. 6, № 2. P. e1729.
97. Coe-Eisenberg T.D., Perissinotti A.J., Marini B.L., et al. Evaluating the efficacy and toxicity of dose adjusted pegylated L-asparaginase in combination with therapeutic drug monitoring // Annals of Hematology 2023; Vol. 102, № 11. P. 3133–3141.
98. Czogala M., Rogatko I., Pawińska-Wąsikowska K., et al. Monitoring of treatment with L-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukaemia, with a focus on silent inactivation and its influence on the treatment outcome // Contemporary Oncology (Pozn) 2022; Vol. 26, № 4. P. 282–288.
99. Lanvers C., Vieira Pinheiro J.P., Hempel G., et al. Analytical validation of a microplate reader-based method for the therapeutic drug monitoring of L-asparaginase in human serum // Analytical Biochemistry 2002; Vol. 309, № 1. P. 117–126.
100. Осипьянц А.И., Шикалов А.Б., Тумутолова О.М. и др. Модификация и валидация лабораторного метода определения активности L-аспарагиназы в сыворотке крови пациентов // Химико-фармацевтический журнал 2023; Том 57, № 2. стр. 58-60.
101. Wang N., Ji W., Wang L., et al. Overview of the structure, side effects, and activity assays of l-asparaginase as a therapy drug of acute lymphoblastic leukemia // RSC Medicinal Chemistry journal 2022; Vol. 13, № 2. P. 117–128.
102. Song Z., Hu Y., Liu S., et al. Medication therapy of high-dose methotrexate: An evidence-based practice guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society // British Journal of Clinical Pharmacology 2022; Vol. 88, № 5. P. 2456–2472.
103. Howard S.C., McCormick J., Pui C.H., et al. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate // Oncologist 2016; Vol. 21, № 12. P. 1471–1482.
104. Диникина Ю.В., Смирнова А.Ю., Голубева К.М., и др. Применение высоких доз метотрексата у детей с онкологическими заболеваниями: особенности

- сопроводительной терапии, оценка токсичности // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО) 2018; Том 5, № 2. стр. 11–18.
105. Евсютина Е.П., Диникина Ю.В., Белогурова М.Б., Александрович Ю.С. Профилактика токсичности при химиотерапии высокими дозами метотрексата у детей // Педиатр 2019; Том 10, № 2. стр. 89–98.
106. Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А. Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). стр. 655–667.
107. Borowitz M.J., Devidas M., Hunger S.P., et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: A Children's Oncology Group study // Blood 2008; Vol. 111, № 12. P. 5477–5485.
108. Conter V., Bartram C.R., Valsecchi M.G., et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: Results in 3184 patients of the AIEOP-BFMALL 2000 study // Blood 2010; Vol. 115, № 16. P. 3206–3214.
109. Schrappe M., Valsecchi M.G., Bartram C.R., et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: Results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study // Blood 2011; Vol. 118, № 8. P. 2077–2084.
110. Попов А.М., Михайлова Е.В., Вержбицкая Т.Ю., и др. Определение минимальной остаточной болезни при В-линейном остром лимфобластном лейкозе методом проточной цитометрии. Рекомендации российскобелорусской кооперативной группы по диагностике острых лейкозов у детей // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2023; Том 22, № 3. стр. 199–209.
111. Sramkova L., Muzikova K., Fronkova E., et al. Detectable minimal residual disease before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation predicts extremely poor prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia // Pediatric Blood & Cancer 2007; Vol. 48, № 1. P. 93–100.
112. Shen Z., Gu X., Mao W., et al. Influence of pre-transplant minimal residual disease on prognosis after Allo-SCT for patients with acute lymphoblastic leukemia: systematic review and meta-analysis // BMC Cancer 2018; Vol. 18, № 1. P. 755.
113. Sanchez-Garcia J., Serrano J., Serrano-Lopez J., et al. Quantification of minimal residual disease levels by flow cytometry at time of transplant predicts outcome after myeloablative

- allogeneic transplantation in ALL // *Bone Marrow Transplant* 2013; Vol. 48, № 3. P. 396–402.
114. Nguyen H.T.K., Terao M.A., Green D.M., et al. Testicular involvement of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: Diagnosis, biology, and management // *Cancer* 2021; Vol. 127, № 17. P. 3067–3081.
 115. Bhojwani D., Pui C.H. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia // *The Lancet Oncology* 2013; Vol. 14, № 6. P. e205–e217.
 116. Roberts A.S., Shetty A.S., Mellnick V.M., et al. Extramedullary haematopoiesis: radiological imaging features // *Clinical Radiology* 2016; Vol. 71, № 9. P. 807–814.
 117. Herrmann J., Lerman A., Sandhu N.P., et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology // *Mayo Clinic Proceedings* 2014; Vol. 89, № 9. P. 1287–1306.
 118. Armenian S., Bhatia S. Predicting and Preventing Anthracycline-Related Cardiotoxicity // *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2018; Vol. 38. P. 3–12.
 119. Podpeskar A., Crazzolara R., Kropshofer G., et al. Supportive methods for childhood acute lymphoblastic leukemia then and now: A compilation for clinical practice // *Frontiers in Pediatrics* 2022; Vol. 10. P. 980234.
 120. Soylu A.R., Buyukasik Y., Cetiner D., et al. Overt gastrointestinal bleeding in haematologic neoplasms // *Digestive and Liver Disease* 2005; Vol. 37, № 12. P. 917–922.
 121. Hummel M., Rudert S., Hof H., et al. Diagnostic yield of bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in febrile patients with hematologic malignancies and pulmonary infiltrates // *Annals of Hematology* 2008; Vol. 87, № 4. P. 291–297.
 122. Fox T.A., Carpenter B., Taj M., et al. Utility of 18F-FDG-PET/CT in lymphoblastic lymphoma // *Leukemia & Lymphoma* 2021; Vol. 62, № 4. P. 1010–1012.
 123. Kroeze E., Padilla L.A., Burkhardt B., et al. 18 F-FDG-PET/CT imaging in diagnostic workup of pediatric precursor B-cell lymphoblastic lymphoma // *Pediatric Blood & Cancer* 2023; Vol. 70, № 11. P. e30642
 124. Sengar M., Jain H., Menon H., et al. Whole body PET-CT in management of lymphoblastic lymphomas in adults: Does it have a prognostic impact? // *Blood* 2013; Vol. 122, № 21. P. 4314
 125. Śliwa-Tytka P., Kaczmarska A., Lejman M., Zawitkowska J. Neurotoxicity Associated with Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia Chemotherapy and Immunotherapy // *International Journal of Molecular Sciences* 2022; Vol. 23, № 10. P. 5515.

126. Li R., Tang J.H., Zhang B.B., et al. Clinical Analysis of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia With Epilepsy Seizures // *Frontiers in Neurology* 2022; Vol. 13. P. 824268.
127. Dhariwal N., Roy Moulik N., Smriti V., et al. Clinico-radiological profile, management and follow-up of methotrexate induced neurotoxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 2023; Vol. 64, № 12. P. 1971–1980.
128. Baytan B., Evim M.S., Güler S., et al. Acute Central Nervous System Complications in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia // *Pediatric Neurology* 2015; Vol. 53, №4. P. 312–318.
129. Жарков П.А., Грачева М.А., Ройтман Е.В., и др. Распространенность тромбозов глубоких вен у детей с онкогематологической патологией // *Тромбоз, гемостаз и реология* 2015, Том 63, №3. стр. 29–34.
130. Levy-Mendelovich S., Barg A.A., Kenet G. Thrombosis in pediatric patients with leukemia // *Thrombosis Research* 2018; Vol. 164 (Suppl 1). P. S94–S97.
131. Jones S., Monagle P., Newall F. Do asymptomatic clots in children matter? // *Thrombosis Research* 2020; Vol. 189, P. 24–34.
132. Федорова Д.В., Жарков П.А., Пшонкин А.В. Тромботические наложения на центральных венозных катетерах как фактор риска развития катетер-ассоциированных тромбозов глубоких вен // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2016; Том 15, №2. стр. 20–26
133. Жарков П.А., Морозова Д.С., Гобадзе Д.А., и др. Тромбозы глубоких вен у детей с заболеваниями крови // *Онкогематология* 2019; Том 14, № 1. стр. 20–30
134. Schmiegelow K., Attarbaschi A., Barzilai S., et al. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus // *The Lancet Oncology* 2016; Vol. 17, № 6. P. e231–e239.
135. Schmiegelow K., Müller K., Mogensen S.S., et al. Non-infectious chemotherapy-associated acute toxicities during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy // *F1000Research* 2017; Vol. 6. P. 444.
136. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей // *Педиатрия* 2016; Том 95, № 4. стр. 11–22.
137. Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Румянцев А.Г. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России // *Педиатрия* 2009; Том 87, № 4. стр. 19–28.
138. Ribera JM. Allogeneic stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: when and how // *Haematologica* 2011; Vol. 96, № 8. P. 1083–1086.

139. Merli P., Algeri M., Del Bufalo F., Locatelli F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia // *Current Hematologic Malignancy Reports* 2019; Vol. 14, № 2. P. 94–105.
140. Balduzzi A., Valsecchi M.G., Uderzo C., et al. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: Comparison by genetic randomisation in an international prospective study // *Lancet* 2005; Vol. 366, № 9486. P. 635–642.
141. Schrauder A., Reiter A., Gadner H., et al. Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: Results from ALL-BFM 90 and 95 // *Journal of Clinical Oncology* 2006; Vol. 24, № 36. P. 5742–5749.
142. Ribera J.M., Ortega J.J., Oriol A., et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic, or autologous stem-cell transplantation as postremission treatment for children with very high risk acute lymphoblastic leukemia: PETHEMA ALL-93 trial // *Journal of Clinical Oncology* 2007; Vol. 25, № 1. P. 16–24.
143. Duval M., Klein J.P., He W., et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure // *Journal of Clinical Oncology* 2010; Vol. 28, № 23. P. 3730–3738.
144. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г., и др. Методы сохранения фертильности у онкологических больных в детском возрасте // *Опухоли женской репродуктивной системы* 2023; Том 19, № 4. стр. 123–131.
145. Close A., Burns K., Bjornard K., et al. Fertility preservation in pediatric leukemia and lymphoma: A report from the Children's Oncology Group // *Pediatric Blood & Cancer* 2023; Vol. 70, № 8. P. e30407.
146. Oktay K., Harvey B.E., Partridge A.H., et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update // *Journal of Clinical Oncology* 2018; Vol. 36, № 19. P. 1994–2001.
147. Brungardt J.G., Burns K.C., Dasgupta R. Fertility preservation in children and young adults with cancer // *Current Opinion in Pediatrics* 2022; Vol. 34, № 1. P. 48–52.
148. Lehrnbecher T., Robinson P., Fisher B., et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update // *Journal of Clinical Oncology* 2017; Vol. 35, № 18. P. 2082–2094.
149. Groll A.H., Pana D., Lanternier F., et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal

- diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation // The Lancet Oncology 2021; Vol. 22, № 6. P. e254–e269.
150. Biswal S., Godnaik C. Incidence and management of infections in patients with acute leukemia following chemotherapy in general wards // *Ecancermedicalsecience* 2013; Vol. 7. P. 310.
 151. Inaba H., Pei D., Wolf J., et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia // *Annals of Oncology* 2017; Vol. 28, № 2. P. 386–392.
 152. Boeriu E., Borda A., Vulcanescu D.D., et al. Diagnosis and Management of Febrile Neutropenia in Pediatric Oncology Patients-A Systematic Review // *Diagnostics (Basel)* 2022; Vol. 12, № 8. P. 1800.
 153. Bochennek K., Luckowitsch M., Lehrnbecher T. Recent advances and future directions in the management of the immunocompromised host // *Seminars in Oncology* 2020; Vol. 47, № 1. P. 40–47.
 154. Pui C.H. Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukemia: prophylaxis and treatment // *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program.* 2006. P. 142–146.
 155. Румянцева Ю.В., Пономарева Н.И., Фечина Л.Г., и др. Профилактика нейролейкемии у детей с острым лимфобластным лейкозом: стратегия Москва-Берлин // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2009; Том 8, №2. стр. 5–14.
 156. Pui C.H., Evans W.E. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia // *Seminars in Hematology* 2013; Vol. 50, № 3. P. 185–196.
 157. Karachunskiy A., Herold R., von Stackelberg A., et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia // *Leukemia* 2008; Vol. 22, № 6. P. 1144–1153.
 158. Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Алейникова О.В., et al. Эффективность протокола ALL-MB-2002 у детей с острым лимфобластным лейкозом // *Терапевтический архив* 2010; Том 82, № 7. стр. 11–20.
 159. Karachunskiy A., Roumiantseva J., Lagoiko S., et al. Efficacy and toxicity of dexamethasone vs methylprednisolone - Long-term results in more than 1000 patients from the Russian randomized multicentric trial ALL-MB 2002 // *Leukemia* 2015; Vol. 29, № 9. P. 1955–1958.

160. Möricke A., Zimmermann M., Reiter A., et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000 // *Leukemia* 2010; Vol. 24, № 2. P. 265–284.
161. Фукс О.Ю., Кондратчик К.Л., Мякова Н.В., et al. Ранний ответ на терапию при использовании ПЭГ-аспарагиназы в циторедуктивной фазе лечения острого лимфобластного лейкоза // *Гематология и трансфузиология* 2007; Том 52, № 6. стр. 22–26.
162. Kumar K., Kaur J., Walia S., et al. L-asparaginase: An effective agent in the treatment of acute lymphoblastic leukemia // *Leukemia & Lymphoma* 2014; Vol. 55, № 2. P. 256–262.
163. Schrappe M., Hunger S.P., Pui C.H., et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia // *New England Journal of Medicine* 2012; Vol. 366, № 15. P. 1371–1381.
164. Pui C.-H., Howard S.C. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia // *The Lancet Oncology* 2008; Vol. 9, № 3. P. 257–268.
165. Pui C.H., Campana D., Pei D., et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation // *New England Journal of Medicine* 2009; Vol. 360, № 26. P. 2730–2741.
166. Richards S., Pui C.H., Gayon P.; Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Collaborative Group (CALLCG). Systematic review and meta-analysis of randomized trials of central nervous system directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia // *Pediatric Blood & Cancer* 2013; Vol. 60, № 2. P. 185–195.
167. Супрун Р.Н., Румянцева Ю.В., Быданов О.И., и др. Острый лимфобластный лейкоз у детей с синдромом Дауна: опыт группы «Москва–Берлин» // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2021; Том 20, № 1. стр. 14–26.
168. Schultz K.R., Bowman W.P., Aledo A. Continuous dosing Imatinib with intensive chemotherapy gives equivalent outcomes to allogeneic BMT for Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia (ALL) with longer term follow up: Updated Results of Children’s Oncology Group (COG) // *Pediatric Blood & Cancer* 2010; Vol. 54. P. 788.
169. Schultz K.R., Carroll A., Heerema N.A., et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children’s oncology group study AALL0031 // *Leukemia* 2014; Vol. 28, № 7. P. 1467–1471.

170. Short N.J., Kantarjian H., Jabbour E., et al. Which tyrosine kinase inhibitor should we use to treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia? // *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2017; Vol. 30, № 3. P. 193–200.
171. Chen M., Zhu Y., Lin Y., et al. Use of tyrosine kinase inhibitors for paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open* 2021; Vol. 11, № 1. P. e042814.
172. Slayton W.B., Schultz K.R., Silverman L.B., et al. How we approach Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in children and young adults // *Pediatric Blood & Cancer* 2020; Vol. 67, № 10. P. e28543.
173. Ganguly S., Sasi A., Pushpam D., et al. Philadelphia Chromosome Positive and Philadelphia-Like Acute Lymphoblastic Leukemia in Children and Adolescents: Current Management, Controversies and Emerging Concepts // *Indian Journal of Pediatrics* 2024; Vol. 91, № 1. P. 37–46.
174. Shen S., Chen X., Cai J., et al. Effect of Dasatinib vs Imatinib in the Treatment of Pediatric Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia // *JAMA Oncology* 2020; Vol. 6, № 3. P. 358.
175. Hunger S.P., Tran T.H., Saha V., et al. Dasatinib with intensive chemotherapy in de novo paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (CA180-372/COG AALL1122): a single-arm, multicentre, phase 2 trial // *The Lancet Haematology* 2023; Vol. 10, № 7. P. e510–e520.
176. Cerchione C., Locatelli F., Martinelli G. Dasatinib in the Management of Pediatric Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia // *Frontiers in Oncology* 2021; Vol. 11. P. 632231
177. Slayton W.B., Schultz K.R., Kairalla J.A., et al. Dasatinib Plus Intensive Chemotherapy in Children, Adolescents, and Young Adults With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children’s Oncology Group Trial AALL0622 // *Journal of Clinical Oncology* 2018; Vol. 36, № 22. P. 2306–2314.
178. Porkka K., Koskenvesa P., Lundán T., et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system philadelphia chromosome positive leukemia // *Blood* 2008; Vol. 112, № 4. P. 1005–1012.
179. Millot F., Suttorp M., Versluys A.B., et al. Ponatinib in childhood Philadelphia chromosome-positive leukaemias: an international registry of childhood chronic myeloid leukaemia study // *European Journal of Cancer* 2020; Vol. 136. P. 107–112.

180. Kodama Y., Sato A., Kato K., et al. Ponatinib in pediatric patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia: a retrospective survey of the Japan Children's Cancer Group // *International Journal of Hematology* 2022; Vol. 116, № 1. P. 131–138.
181. Rossoff J., Huynh V., Rau R.E., et al. Experience with ponatinib in paediatric patients with leukaemia // *British Journal of Haematology* 2020; Vol. 189, № 2. P. 363–368.
182. Chiaretti S., Messina M., Foà R. BCR/ABL1-like acute lymphoblastic leukemia: How to diagnose and treat? // *Cancer* 2019; Vol. 125, № 2. P. 194–204.
183. Khan M., Siddiqi R., Tran T.H. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia: A review of the genetic basis, clinical features, and therapeutic options // *Seminars in Hematology* 2018; Vol. 55, № 4. P. 235–241.
184. Roberts K.G. Why and how to treat Ph-like ALL? // *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2018; Vol. 31, № 4. P. 351–356.
185. Kotb A., El Fakih R., Hanbali A., et al. Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia: diagnostic dilemma and management perspectives // *Experimental Hematology* 2018; Vol. 67. P. 1–9.
186. Pui C.H., Roberts K.G., Yang J.J., et al. Philadelphia Chromosome-like Acute Lymphoblastic Leukemia // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2017; Vol. 17, № 8. P. 464–470.
187. Harvey R.C., Tasian S.K. Clinical diagnostics and treatment strategies for Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia // *Blood Advances* 2020; Vol. 4, № 1. P. 218–228.
188. Moorman A.V., Schwab C., Winterman E., et al. Adjuvant tyrosine kinase inhibitor therapy improves outcome for children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia who have an ABL-class fusion // *British Journal of Haematology* 2020; Vol. 191, № 5. P. 844–851.
189. Tasian S.K., Peters C. Targeted therapy or transplantation for paediatric ABL-class Ph-like acute lymphocytic leukaemia? // *The Lancet Haematology* 2020; Vol. 7, № 12. P. e858–e859.
190. Childhood ALL Collaborative Group. Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia: overview of 42 trials involving 12 000 randomised children // *Lancet* 1996; Vol. 347. P. 1783–1788.
191. Place A.E., Stevenson K.E., Vrooman L.M., et al. Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native *Escherichia coli* L-asparaginase in newly diagnosed childhood

- acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): a randomised, open-label phase 3 trial // *The Lancet Oncology* 2015; Vol. 16, № 16. P. 1677–1690.
192. Heo Y.A., Syed Y.Y., Keam S.J. Pegaspargase: A Review in Acute Lymphoblastic Leukaemia // *Drugs* 2019; Vol. 79, № 7. P. 767–777.
193. Shukla N., Kobos R., Renaud T., et al. Phase II trial of clofarabine with topotecan, vinorelbine, and thiotepa in pediatric patients with relapsed or refractory acute leukemia // *Pediatric Blood & Cancer* 2014; Vol. 61, № 3. P. 431–435.
194. Miano M., Pistorio A., Putti M.C., et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients // *Leukemia & Lymphoma* 2012; Vol. 53, № 9. P. 1693–1698.
195. Gossai N., Verneris M.R., Karras N.A., et al. A clofarabine-based bridging regimen in patients with relapsed ALL and persistent minimal residual disease (MRD) // *Bone Marrow Transplant* 2014; Vol. 49, № 3. P. 440–442.
196. Liu A.P., Lee V., Li C.K., et al. Refractory acute lymphoblastic leukemia in Chinese children: bridging to stem cell transplantation with clofarabine, cyclophosphamide and etoposide // *Annals of Hematology* 2016; Vol. 95(3). P. 501–507.
197. Patrick K., Vora A. Update on biology and treatment of T-cell acute lymphoblastic leukaemia // *Current Opinion in Pediatrics* 2015; Vol. 27, № 1. P. 44–49.
198. Winter S.S., Dunsmore K.P., Devidas M., et al. Safe integration of nelarabine into intensive chemotherapy in newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia: Children’s Oncology group Study AALL0434 // *Pediatric Blood & Cancer* 2015; Vol. 62, № 7. P. 1176–1183.
199. Hefazi M., Litzow M.R. Recent Advances in the Biology and Treatment of T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia // *Current Hematologic Malignancy Reports* 2018; Vol. 13, № 4. P. 265–274.
200. Zwaan C.M., Kowalczyk J., Schmitt C., et al. Safety and efficacy of nelarabine in children and young adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukaemia or T-lineage lymphoblastic lymphoma: results of a phase 4 study // *British Journal of Haematology* 2017; Vol. 179, № 2. P. 284–293.
201. Dunsmore K.P., Winter S.S., Devidas M., et al. Children’s Oncology Group AALL0434: A Phase III Randomized Clinical Trial Testing Nelarabine in Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia // *Journal of Clinical Oncology* 2020; Vol. 38, № 28. P. 3282–3293.

202. Shimony S., Liu Y., Valtis Y.K., et al. Nelarabine combination therapy for relapsed or refractory T-cell acute lymphoblastic lymphoma/leukemia // *Blood Advances* 2023; Vol. 7, № 7. P. 1092–1102.
203. Miller L.H., Maxa K.L., Winter S.S., et al. The role of nelarabine in the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma: challenges, opportunities, and future directions // *Expert Review of Anticancer Therapy* 2023; Vol. 23, № 12. P. 1229–1236.
204. Patel J., Gao X., Wang H. An Update on Clinical Trials and Potential Therapeutic Strategies in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia // *International Journal of Molecular Sciences* 2023; Vol. 24, № 8. P. 7201.
205. Jeha S., Goto H., Baruchel A., et al. Patient-Level Meta-analysis of Clofarabine in Acute Lymphoblastic Leukemia // *Advances in Therapy* 2023; Vol. 40, № 12. P. 5447–5463.
206. Shimony S., DeAngelo D.J., Luskin M.R. Nelarabine: when and how to use in the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukemia // *Blood Advances* 2024; Vol. 8, № 1. P. 23–36.
207. Whitlock J.A., Malvar J., Dalla-Pozza L., et al. Nelarabine, etoposide, and cyclophosphamide in relapsed pediatric T-acute lymphoblastic leukemia and T-lymphoblastic lymphoma (study T2008-002 NECTAR) // *Pediatric Blood & Cancer* 2022; Vol. 69, № 11, P. e29901.
208. Kumamoto T., Goto H., Ogawa C., et al. FLEND (nelarabine, fludarabine, and etoposide) for relapsed T-cell acute lymphoblastic leukemia in children: a report from Japan Children's Cancer Group // *International Journal of Hematology* 2020; Vol. 112, № 5. P. 720–724.
209. De Astis E., Clavio M., Raiola A.M., et al. Liposomal daunorubicin, fludarabine, and cytarabine (FLAD) as bridge therapy to stem cell transplant in relapsed and refractory acute leukemia // *Annals of Hematology* 2014; Vol. 93, № 12. P. 2011–2018.
210. Yılmaz Bengo Ş., Ataseven E., Kızmazoğlu D., et al. FLAG Regimen with or without Idarubicin in Children with Relapsed/Refractory Acute Leukemia: Experience from a Turkish Pediatric Hematology Center // *Turkish Journal of Haematology* 2017; Vol. 34, № 1. P. 46–51.
211. Tavil B., Aytac S., Balci Y.I., et al. Fludarabine, cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor, and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of children with poor-prognosis acute leukemia: the Hacettepe experience. *Pediatric Hematology and Oncology* 2010; Vol. 27, № 7. P. 517–528.

212. Mustafa O, Abdalla K, AlAzmi AA, et al. FLAG/FLAG-IDA regimen for children with relapsed/refractory acute leukemia in the era of targeted novel therapies // *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 2019; Vol. 25, № 8. P. 1831–1838
213. Ravichandran N., Uppuluri R., Swaminathan V.V., et al. FLAG With Bortezomib in Childhood Relapsed/Refractory Leukemia: Remission Induction With Limited Toxicity in the Era of Multidrug-resistant Bacteria // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2021; Vol. 43, № 2. P. e212–e214.
214. Е.В. Семенова, Н.В. Станчева, С.Н. Бондаренко, и др. Лечение рефрактерных форм острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков: реиндукция ремиссии с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток // *Клиническая онкогематология* 2013; Том 6, № 1. стр. 54–59.
215. Дьяконова Ю.Ю., Быданов О.И., Мякова Н.В., и др. Результаты противорецидивной терапии острого лимфобластного лейкоза у детей по пилотному протоколу ALL-REZ-MB-2014 // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2017; Том 16, № 3. стр. 7–14.
216. Дьяконова Ю.Ю., Мякова Н.В., Литвинов Д.В., и др. Первые результаты исследования терапии рецидивов высокой группы риска у детей по пилотному протоколу ALL-REZ-2016 // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; Том 18, № 1. стр. 12–21.
217. Ribera J.M. Efficacy and safety of bispecific T-cell engager blinatumomab and the potential to improve leukemia-free survival in B-cell acute lymphoblastic leukemia // *Expert Review of Hematology* 2017; Vol. 10, № 12. P. 1057–1067.
218. Algeri M., Del Bufalo F., Galaverna F., et al. Current and future role of bispecific T-cell engagers in pediatric acute lymphoblastic leukemia // *Expert Review of Hematology* 2018; Vol. 11, № 12. P. 945–956.
219. Von Stackelberg A., Locatelli F., Zugmaier G., et al. Phase I/Phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia // *Journal of Clinical Oncology* 2016; Vol. 34, № 36. P. 4381–4389.
220. Yu J., Wang W., Huang H. Efficacy and safety of bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab for the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma: a systemic review and meta-analysis // *Hematology* 2019; Vol. 24, № 1. P. 199–207.

221. Kantarjian H.M., DeAngelo D.J., Stelljes M., et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia // *New England Journal of Medicine* 2016; Vol. 375, № 8. P. 740–753.
222. Rytting M., Triche L., Thomas D., et al. Initial experience with CMC-544 (inotuzumab ozogamicin) in pediatric patients with relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia // *Pediatric Blood & Cancer* 2014; Vol. 61, № 2. P. 369–372.
223. Bhojwani D., Sposto R., Shah N.N., et al. Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia // *Leukemia* 2019; Vol. 33, № 4. P. 884–892.
224. Fuster J.L., Molinos-Quintana A., Fuentes C., et al. Blinatumomab and inotuzumab for B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia in children: a retrospective study from the Leukemia Working Group of the Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology (SEHOP) // *British Journal of Haematology* 2020; Vol. 190, № 5. P. 764–771.
225. Kantarjian H.M., Logan A.C., Zaman F., et al. Survival outcomes in patients with relapsed/refractory or MRD-positive B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab // *Therapeutic Advances in Hematology* 2023; Vol. 14.
226. Xie J., Liu S., Zhou M., et al. Short-course blinatumomab for refractory/relapse precursor B acute lymphoblastic leukemia in children // *Frontiers in Pediatrics* 2023; Vol. 11.
227. Chitadze G., Laqua A., Lettau M., et al. Bispecific antibodies in acute lymphoblastic leukemia therapy // *Expert Review of Hematology* 2020; Vol. 13, № 11. P. 1211–1233.
228. Contreras C.F., Higham C.S., Behnert A., et al. Clinical utilization of blinatumomab and inotuzumab immunotherapy in children with relapsed or refractory B-acute lymphoblastic leukemia // *Pediatric Blood & Cancer* 2021; Vol. 68, № 1. P. e28718.
229. Pennesi E., Michels N., Brivio E., et al. Inotuzumab ozogamicin as single agent in pediatric patients with relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia: results from a phase II trial // *Leukemia* 2022; Vol. 36, № 6. P. 1516–1524.
230. Rubinstein J.D., O'Brien M.M. Inotuzumab ozogamicin in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: efficacy, toxicity, and practical considerations // *Frontiers in Immunology* 2023; Vol. 14. P. 123773
231. Kegyes D., Ghiaur G., Bancos A, et al. Immune therapies of B-cell acute lymphoblastic leukaemia in children and adults // *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2024; Vol. 196. P. 104317.
232. O'Brien M.M., Ji L., Shah N.N., et al. Phase II Trial of Inotuzumab Ozogamicin in Children and Adolescents With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic

- Leukemia: Children's Oncology Group Protocol AALL1621 // *Journal of Clinical Oncology* 2022; Vol. 40, № 9. P. 956–967.
233. Gandemer V., Pochon C., Oger E., et al. Clinical value of pre-transplant minimal residual disease in childhood lymphoblastic leukaemia: the results of the French minimal residual disease-guided protocol // *British Journal of Haematology* 2014; Vol. 165, № 3. P. 392–401.
234. Merli P., Ifversen M., Truong T.H., et al. Minimal Residual Disease Prior to and After Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukaemia: What Level of Negativity Is Relevant? // *Frontiers in Pediatrics* 2021; Vol. 9. P. 777108
235. Clements J.D., Zhu M., Kuchimanchi M., et al. Population Pharmacokinetics of Blinatumomab in Pediatric and Adult Patients with Hematological Malignancies // *Clinical Pharmacokinetics* 2020; Vol. 59, № 4. P. 463–474.
236. Карачунский А.И., Румянцева Ю.В., Жарикова Л.И., и др. Биспецифическое моноклональное антитело блинатумомаб в первой линии терапии В-линейной острой лимфобластной лейкемии у детей и подростков: промежуточные результаты апробационного протокола Министерства здравоохранения Российской Федерации // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2024; Том 23, № 1. стр. 14–24.
237. Попов А.М., Румянцева Ю.В., Михайлова Е.В., et al. Применение блинатумомаба у детей с первичным Rh-негативным В-линейным острым лимфобластным лейкозом и медленным клиренсом минимальной остаточной болезни // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2024; Том 23, № 1. стр. 63–72.
238. Hodder A., Mishra A.K., Enshaei A., et al. Blinatumomab for First-Line Treatment of Children and Young Persons With B-ALL // *Journal of Clinical Oncology* 2024; Vol. 42, № 8. P. 907–914.
239. Jen E.Y., Xu Q., Schetter A., et al. FDA Approval: Blinatumomab for Patients with B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in Morphologic Remission with Minimal Residual Disease // *Clinical Cancer Research* 2019; Vol. 25, № 2. P. 473–477.
240. Queudeville M., Ebinger M. Blinatumomab in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia—From Salvage to First Line Therapy (A Systematic Review) // *Journal of Clinical Medicine* 2021; Vol. 10, № 12. P. 2544.

241. Gu M., Xia Y., Zhang J., et al. The effectiveness of blinatumomab in clearing measurable residual disease in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia patients detected by next-generation sequencing // *Cancer Medicine* 2023; Vol. 12, № 24. P. 21978–21984.
242. Schrappe M., et al. Pediatric Patients with High-Risk B-Cell ALL in First Complete Remission May Benefit from Less Toxic Immunotherapy with Blinatumomab - Results from Randomized Controlled Phase 3 Trial AIEOP-BFM ALL 2017 // *Blood* 2023; Vol. 142 (Supplement 1). P. 825–825.
243. Locatelli F., Maschan A., Boissel N., et al. Pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab in a real-world setting: Results from the NEUF study // *Pediatric Blood & Cancer* 2022; Vol. 69, № 4. P. e29562
244. Yu C., Jou S.T., Su Y.H., et al. Clinical impact of minimal residual disease and genetic subtypes on the prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia // *Cancer* 2023; Vol. 129, № 5. P. 790–802.
245. Arunachalam A.K., Selvarajan S., Mani T., et al. Clinical significance of end of induction measurable residual disease monitoring in B-cell acute lymphoblastic leukemia: A single center experience // *Cytometry Part B-Clinical Cytometry* 2023; Vol. 104, № 6. P. 440–452.
246. Berry D.A., Zhou S., Higley H., et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia // *JAMA Oncology* 2017; Vol. 3, № 7. P. e170580.
247. Philipp N., Kazerani M., Nicholls A., et al. T-cell exhaustion induced by continuous bispecific molecule exposure is ameliorated by treatment-free intervals // *Blood* 2022; Vol. 140, № 10. P. 1104–1118.
248. Elitzur S., Arad-Cohen N., Barzilai-Birenboim S., et al. Blinatumomab as a bridge to further therapy in cases of overwhelming toxicity in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: Report from the Israeli Study Group of Childhood Leukemia // *Pediatric Blood & Cancer* 2019; Vol. 66, № 10. P. e27898.
249. Yeoh D.K., Blyth C.C., Kotecha R.S. Blinatumomab as bridging therapy in paediatric B-cell acute lymphoblastic leukaemia complicated by invasive fungal disease // *British Journal of Haematology* 2022; Vol. 198, № 5. P. 887–892.
250. Collignon C., Domenech C., Ducassou S., et al. Temporary contraindication to chemotherapy due to toxicity: blinatumomab's effectiveness in paediatric patients with B-acute lymphoblastic leukaemia // *British Journal of Haematology* 2023; Vol. 201, № 4. P. e42–e45.

251. Koka A., Saygin C., Uzunaslán D., et al. A 17-year experience with ALL-BFM protocol in acute lymphoblastic leukemia: Prognostic predictors and interruptions during protocol // *Leukemia Research* 2014; Vol. 38, № 6. P. 699–705.
252. Suarez A., Piña M., Nichols-Vinueza D.X., et al. A strategy to improve treatment-related mortality and abandonment of therapy for childhood ALL in a developing country reveals the impact of treatment delays // *Pediatric Blood & Cancer* 2015; Vol. 62, № 8. P. 1395–1402.
253. Brown P.A., Ji L., Xu X., et al. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia // *JAMA* 2021; Vol. 325, № 9. P. 833.
254. Locatelli F., Zugmaier G., Rizzari C., et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia // *JAMA* 2021; Vol. 325, № 9. P. 843.
255. Marrapodi M.M., Mascolo A., di Mauro G., et al. The safety of blinatumomab in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: A systematic review and meta-analysis // *Frontiers in Pediatrics* 2022; Vol. 10. P. 929122.
256. Wadhwa A., Kutny M.A., Xavier A.C. Blinatumomab activity in a patient with Down syndrome B-precursor acute lymphoblastic leukemia // *Pediatric Blood & Cancer* 2018; Vol. 65, № 2. P. e26824.
257. Bailey L.C., Lange B.J., Rheingold S.R., Bunin N.J. Bone marrow relapse in paediatric acute lymphoblastic leukaemia // *The Lancet Oncology* 2008; Vol. 9, № 9. P. 873–883.
258. Tallen G., Ratei R., Mann G., et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90 // *Journal of Clinical Oncology* 2010; Vol. 28, № 14. P. 2339–2347.
259. Henze G., v Stackelberg A., Eckert C. ALL-REZ BFM – the consecutive trials for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia // *Klinische Pädiatrie* 2013; Vol. 225 (Suppl 1). P. S73–S78.
260. Hunger S.P., Raetz E.A. How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population // *Blood* 2020; Vol. 136, № 16. P. 1803–1812.
261. Sidhu J., Gogoi M.P., Krishnan S., Saha V. Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia // *Indian Journal of Pediatrics* 2024; Vol. 91, № 2. P. 158–167.

262. Eckert C., Parker C., Moorman A.V., et al. Risk factors and outcomes in children with high-risk B-cell precursor and T-cell relapsed acute lymphoblastic leukaemia: combined analysis of ALLR3 and ALL-REZ BFM 2002 clinical trials // *European Journal of Cancer* 2021; Vol. 151. P. 175–189.
263. Nguyen K., Devidas M., Cheng S.C., et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study // *Leukemia* 2008; Vol. 22, № 12. P. 2142–2150.
264. Demichelis-Gómez R., Pérez-Sámano D., Bourlon C. Bispecific Antibodies in Hematologic Malignancies: When, to Whom, and How Should Be Best Used // *Current Oncology Reports* 2019; Vol. 21, № 2. P. 17.
265. Topp M.S., Stelljes M., Zugmaier G., et al. Blinatumomab retreatment after relapse in patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia // *Leukemia* 2018; Vol. 32, № 2. P. 562–565.
266. Topp M.S., Gökbuget N., Zugmaier G., et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia // *Journal of Clinical Oncology* 2014; Vol. 32, № 36. P. 4134–4140.
267. Locatelli F., Moretta F., Rutella S. Management of relapsed acute lymphoblastic leukemia in childhood with conventional and innovative approaches // *Current Opinion in Oncology* 2013; Vol. 25, № 6. P. 707–715.
268. Luskin M.R., Ganetsky A., Landsburg D.J., et al. Nelarabine, cyclophosphamide and etoposide for adults with relapsed T-cell acute lymphoblastic leukaemia and lymphoma // *British Journal of Haematology* 2016; Vol. 174, № 2. P. 332–334.
269. Cohen M.H., Johnson J.R., Massie T., et al. Approval summary: nelarabine for the treatment of T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma // *Clinical Cancer Research* 2006; Vol. 12, № 18. P. 5329–5335.
270. Kathpalia M., Mishra P., Bajpai R., et al. Efficacy and safety of nelarabine in patients with relapsed or refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis // *Annals of Hematology* 2022; Vol. 1, № 8. P. 1655–1666.
271. Дьяконова Ю.Ю., Быданов О.И., Попов А.М., и др. Роль неларабина в лечении Т-клеточной острой лимфобластной лейкемии: обзор литературы и результаты собственных исследований // *Терапевтический архив* 2018; Том 90, № 7. стр. 37–50.

272. Peirs S., Frismantas V., Matthijssens F., et al. Targeting BET proteins improves the therapeutic efficacy of BCL-2 inhibition in T-cell acute lymphoblastic leukemia // *Leukemia* 2017; Vol. 31, № 10. P. 2037–2047.
273. Richard-Carpentier G., Jabbour E., Short N.J., et al. Clinical Experience With Venetoclax Combined With Chemotherapy for Relapsed or Refractory T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2020; Vol. 20, № 4. P. 212–218.
274. Farhadfar N., Li Y., May W.S., Adams C.B. Venetoclax and decitabine for treatment of relapsed T-cell acute lymphoblastic leukemia: A case report and review of literature // *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy* 2021; Vol. 14, № 3. P. 246–251.
275. La Starza R., Cambò B., Pierini A., et al. Venetoclax and Bortezomib in Relapsed/Refractory Early T-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia // *JCO Precision Oncology* 2019; Vol. 3.
276. Zhu Y., Dai Y., Tang X. Venetoclax combined with decitabine and HAAG regimen: a novel salvage strategy for relapsed/refractory T-cell acute lymphoblastic leukaemia // *Annals of Hematology* 2022; Vol. 101, № 11. P. 2525–2528.
277. Arora S., Vachhani P., Bachiashvili K., Jamy O. Venetoclax with chemotherapy in relapse/refractory early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia // *Leukemia & Lymphoma* 2021; Vol. 62, № 9. P. 2292–2294.
278. Gibson A., Trabal A., McCall D., et al. Venetoclax for Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma // *Cancers (Basel)* 2021; Vol. 14, № 1. P. 150.
279. Pullarkat V.A., Lacayo N.J., Jabbour E., et al. Venetoclax and Navitoclax in Combination with Chemotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma // *Cancer Discovery* 2021; Vol. 11, № 6. P. 1440–1453.
280. Leśniak M., Lipniarska J., Majka P., et al. Recent Updates in Venetoclax Combination Therapies in Pediatric Hematological Malignancies. *International Journal of Molecular Sciences* 2023; Vol. 24, № 23. P.16708.
281. Zhou H., Zheng C., Zhu X., et al. Decitabine prior to salvaged unrelated cord blood transplantation for refractory or relapsed childhood acute leukemia // *Pediatric Transplantation* 2016; Vol. 20, № 8. P. 1117–1124

282. Li T., Cui Q., Liu S., et al. Decitabine consolidation after CD19/CD22 CAR-T therapy as a novel maintenance treatment significantly improves survival outcomes in relapsed/refractory B-ALL patients // *Leukemia Research* 2024; Vol. 145. P. 107569
283. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Биккулова Д.Ш. Федеральные клинические рекомендации по организации оптимального венозного доступа у детей с гематологическими, онкологическими и иммунологическими заболеваниями. Официальное издание. НОДГО. Москва, 2015, 20 с.
284. Сацук А.В., Солопова Г.Г., Щукин В.В., и др. Венозный катетер. Использование, уход, контроль, осложнения: учебное пособие. М. АО «Информатика», 2023, 152 с.
285. Coiffier B., Altman A., Pui C.H., et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: An evidence-based review // *Journal of Clinical Oncology* 200; Vol. 26, № 16. P. 2767–2778.
286. Cairo M.S., Coiffier B., Reiter A., et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: An expert TLS panel consensus // *British Journal of Haematology* 2010; Vol. 149, № 4. P. 578–586.
287. Jones G.L., Will A., Jackson G.H., et al. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology // *British Journal of Haematology* 2015; Vol. 169, № 5. P. 661–671.
288. Perissinotti A.J., Bishop M.R., Bubalo J., et al. Expert consensus guidelines for the prophylaxis and management of tumor lysis syndrome in the United States: Results of a modified Delphi panel // *Cancer Treatment Reviews* 2023; Vol. 120. P. 102603.
289. Cheung W.L., Hon K.L., Fung C.M., Leung A.K. Tumor lysis syndrome in childhood malignancies // *Drugs in Context* 2020; Vol. 9.
290. Agrawal A.K., Chang P.P., Feusner J. Twice weekly pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2011; Vol. 33, № 1. P. e1–e4.
291. Schröder H., Agger K.E., Rosthøj S., et al. Antibacterial prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole during induction treatment for acute lymphoblastic leukemia // *Danish medical bulletin* 2001; Vol. 48, № 4. P. 275–277.
292. Taplitz R.A., Kennedy E.B., Bow E.J., et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology

- and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update // Journal of Clinical Oncology 2018; Vol. 36, № 14. P. 1443–1453.
293. Hakim H., Flynn P.M., Knapp K.M., et al. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer // Journal of Pediatric Hematology/Oncology 2009; Vol. 31, № 9. P. 623–629.
294. Tam C.S., O'Reilly M., Andresen D., et al. Use of empiric antimicrobial therapy in neutropenic fever. Australian Consensus Guidelines 2011 Steering Committee // Internal Medicine Journal 2011; Vol. 41, № 1b. P. 90–101.
295. Li Y., Gong Y.H., Zhao M.F., et al. Ileus induced by the combination of vinca alkaloids and posaconazole in a patient with acute lymphoblastic leukemia: a case report and literature review // Journal of International Medical Research 2023; Vol. 51, № 8.
296. Moriyama B., Henning S.A., Leung J., et al. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases // Mycoses 2012; Vol. 55, № 4. P. 290–297.
297. Castells G., Rodríguez-Reyes M., Chaguaceda C., et al. Paralytic Ileus and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion Potentially due to an Interaction Between Vincristine and Voriconazole/Posaconazole // American Journal of Therapeutics 2019; Vol. 26, № 6. P. e722–e723.
298. Pekpak E., İleri T., İnce E., et al. Toxicity of Vincristine Combined With Posaconazole in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia // Journal of Pediatric Hematology/Oncology 2018; Vol. 40, № 5. P. e309–e310.
299. Yang L., Yu L., Chen X., et al. Clinical Analysis of Adverse Drug Reactions between Vincristine and Triazoles in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia // Medical Science Monitor 2015; Vol. 21: 1656–61.
300. Monagle P., Cuello C.A., Augustine C., et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism // Blood Advances 2018; Vol. 2, № 22. P. 3292–3316.
301. Monagle P., Chan A.K.C., Goldenberg N.A., et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest 2012; Vol. 141 (2 Suppl). P. e737S–e801S.
302. Свирин П.В., Ларина Л.Е., Жарков П.А., и др. Педиатрические тромбозы: применение далтепарина натрия для лечения и профилактики // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО) 2015; Том 2, № 1. стр. 61–65.

303. Жарков П.А., Ершов Н.М., Пшонкин А.В. Эффективность и безопасность применения низкомолекулярных гепаринов у детей с тромбозами правого предсердия // Тромбоз, гемостаз и реология 2018; Том 73, № 1. стр. 61–65.
304. Жарков П.А., Шифрин Ю.А., Новичкова Г.А. Эффективность антитромботической терапии тромбозов глубоких вен у детей с заболеваниями крови // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2019; Том 18, № 1. стр. 34–42.
305. Морозова Д.С., Евстратов Д.А., Жарков П.А. Рецидивирующее течение тромбозов глубоких вен у детей со злокачественными заболеваниями крови: обзор литературы // Онкогематология 2019; Том 14, № 2. стр. 24–28.
306. Brandão L.R., Tartakovsky I., Albisetti M., et al. Dabigatran in the treatment and secondary prophylaxis of venous thromboembolism in children with thrombophilia // Blood Advances 2022; Vol. 26, № 22. P. 5908–5923.
307. Connor P., Sánchez van Kammen M., Lensing A.W.A., et al. Safety and efficacy of rivaroxaban in pediatric cerebral venous thrombosis (EINSTEIN-Jr CVT) // Blood Advances 2020; Vol. 4, № 24. P. 6250–6258.
308. Thom K., Lensing A.W.A., Nurmeev I., et al. Safety and efficacy of anticoagulant therapy in pediatric catheter-related venous thrombosis (EINSTEIN-Jr CVC-VTE) // Blood Advances 2020; Vol. 4, № 19. P. 4632–4639.
309. Palumbo J.S., Lensing A.W.A., Brandão L.R., et al. Anticoagulation in pediatric cancer-associated venous thromboembolism: a subgroup analysis of EINSTEIN-Jr // Blood Advances 2022; Vol. 6, № 22. P. 5821–5828.
310. Жарикова Л.И., Румянцева Ю.В., Карачунский А.И. Тромбозы у детей с острым лимфобластным лейкозом // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015; Том 14, № 3. стр. 39–47.
311. van Ommen C.H., van den Dool E.J., Peters M. Nadroparin therapy in pediatric patients with venous thromboembolic diseases // Journal of Pediatric Hematology/Oncology 2008; Vol. 30, № 3. P. 230–234
312. Shen X., Wile R., Young G. FondaKIDS III: A long-term retrospective cohort study of fondaparinux for treatment of venous thromboembolism in children. Pediatric Blood & Cancer 2020; Vol. 67, № 8. P. e28295.
313. Федорова Д.В., Жарков П.А., Пшонкин А.В., и др. Эффективность и безопасность off-label применения эптакога альфа у педиатрических пациентов гематологического

- и онкологического профиля // Тромбоз, гемостаз и реология 2018; Том 76, №4. стр. 44–53.
314. Ueda M., Berger M., Gale R.P., Lazarus H.M. Immunoglobulin therapy in hematologic neoplasms and after hematopoietic cell transplantation // Blood Reviews 2018; Vol. 32, № 2. P. 106–115.
315. Essa M.F., Abdellatif R., Elimam N., et al. Outcomes of blinatumomab based therapy in children with relapsed, persistent, or refractory acute lymphoblastic leukemia: a multicenter study focusing on predictors of response and post-treatment immunoglobulin production // Pediatric Hematology and Oncology 2022; Vol. 39, № 7. P. 613–628.
316. Абузарова Г.Р., Невзорова Д.В., Кумирова Э.В. и др. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России., 2016, 94 с.
317. Lim Y.J., Park E.K., Koh H.C., Lee Y.H. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone as a leading cause of hyponatremia in children who underwent chemotherapy or stem cell transplantation // Pediatric Blood & Cancer 2010; Vol. 54, № 5. P. 734–737.
318. Yasir M., Mechanic O.J. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024
319. Дзагахова А.В., Катамадзе Н.Н., Пигарова Е.А. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона в практике эндокринолога // Эндокринная хирургия 2020; Том 14, № 3. стр. 4–12.
320. Patel P., Robinson P.D., Wahib N., et al. Interventions for the prevention of acute phase chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult and pediatric patients: a systematic review and meta-analysis // Supportive Care in Cancer 2022; Vol. 30, № 11. P. 8855–8869.
321. Васильева Е.С., Вашура А.Ю., Литвинов Д.В. Нутритивный статус детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, находящихся на лечении в ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» (результаты скринингового исследования) // Современная онкология 2016; Том 18, № 4. стр. 48–52.
322. Muscaritoli M., Arends J. Bachmann P., et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer // Clinical Nutrition 2021; Vol. 40, № 5. P. 2898–2913.
323. Joosten K., Embleton N., Yan W., et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy // Clinical Nutrition 2018; Vol. 37, № 6 (Pt B). P. 2309–2314.

324. Gaudichon J., Jakobczyk H., Debaize L., et al. Mechanisms of extramedullary relapse in acute lymphoblastic leukemia: Reconciling biological concepts and clinical issues // *Blood Reviews* 2019; Vol. 36. P. 40–56.
325. Carolan A., Batie S., Rakheja D., et al. Testicular relapse of acute lymphoblastic leukemia // *Urology Case Reports* 2023; Vol. 50. P. 102449.
326. Hill F.G.H., Richards S., Gibson B., et al. Successful treatment without cranial radiotherapy of children receiving intensified chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia: Results of the risk-stratified randomized central nervous system treatment trial MRC UKALL XI (ISRC TN 16757172) // *British Journal of Haematology* 2004; Vol. 124, № 1. P. 33–46.
327. Kelly M.J., Trikalinos T.A. Dahabreh I.J., et al. Cranial radiation for pediatric T-lineage acute lymphoblastic leukemia: A systematic review and meta-analysis // *American Journal of Hematology* 2014; Vol. 89, № 10. P. 992–997.
328. Vora A., Andreano A., Pui C.H., et al. Influence of Cranial Radiotherapy on Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Contemporary Therapy // *Journal of Clinical Oncology* 2016; Vol. 34, № 9. P. 919–926.
329. McNeer J.L., Schmiegelow K. Management of CNS Disease in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia // *Current Hematologic Malignancy Reports* 2022; Vol. 17, № 1. P. 1–14.
330. Wu S.Y., Short N.J., Nasr L., et al. Central Nervous System Prophylaxis and Treatment in Acute Leukemias // *Current Treatment Options in Oncology* 2022; Vol. 23, № 12. P. 1829–1844.
331. Нечеснюк А.В., Виллих Н.А. Стандартизация в современной лучевой терапии пациентов детского возраста // *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО)* 2016; Том 3, № 2. стр. 46–49.
332. Dave D.S., Leppert J.T., Rajfer J. Is the testis a chemo-privileged site? Is there a blood-testis barrier? // *Reviews in urology* 2007; Vol. 9, № 1. P. 28–32.
333. Peters C., Dalle J.H., Locatelli F., et al. Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study // *Journal of Clinical Oncology* 2021; Vol. 39, № 4. P. 295–307.
334. Hoeben B.A.W., Pazos M., Seravalli E., et al. ESTRO ACROP and SIOPE recommendations for myeloablative Total Body Irradiation in children // *Radiotherapy and Oncology* 2022; Vol. 173. P. 119–133.

335. Rehman M.E.U., Chattaraj A., Mahboob A., et al. Total Body Irradiation Versus Chemotherapy Conditioning in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplant: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2023; Vol. 23; № 4. P. 249–258.
336. Khimani F., Dutta M., Faramand R., et al. Impact of Total Body Irradiation-Based Myeloablative Conditioning Regimens in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis // *Transplantation and Cellular Therapy* 2021; Vol. 27, № 7. P. 620.e1–620.e9.
337. Dholaria B., Labopin M., Angelucci E., et al. Improved Outcomes of Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation with Total Body Irradiation-Based Myeloablative Conditioning in Acute Lymphoblastic Leukemia // *Transplantation and Cellular Therapy* 2021; Vol. 27, № 2. P. 171.e1–171.e8.
338. Aamir S., Anwar M.Y., Khalid F., et al. Systematic Review and Meta-analysis of CD19-Specific CAR-T Cell Therapy in Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the Pediatric and Young Adult Population: Safety and Efficacy Outcomes // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2021; Vol. 21, № 4. P. e334–e347.
339. Sheykhhasan M., Manoochchri H., Dama P. Use of CAR T-cell for acute lymphoblastic leukemia (ALL) treatment: a review study // *Cancer Gene Therapy* 2022; Vol. 29, № 8-9. P. 1080–1096.
340. Knight E.T., Oluwole O., Kitko C. The Implementation of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell Therapy in Pediatric Patients: Where Did We Come From, Where Are We Now, and Where are We Going? // *Clinical Hematology International* 2024; Vol. 6, № 1. P. 96–115.
341. Lato M.W., Przysucha A., Grosman S., et al. The New Therapeutic Strategies in Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia // *International Journal of Molecular Sciences* 2021; Vol. 22, № 9. P. 4502.
342. Pehlivan K.C., Duncan B.B., Lee D.W. CAR-T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia: Transforming the Treatment of Relapsed and Refractory Disease // *Current Hematologic Malignancy Reports* 2018; Vol. 13, № 5. P. 396–406.
343. Zhai Y., Hong J., Wang J., et al. Comparison of blinatumomab and CAR T-cell therapy in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis // *Expert Review of Hematology* 2024; Vol. 17, № 1-3. P. 67–76.

344. Cao X.Y., Li J.J., Lu P.H., Liu K.Y. Efficacy and safety of CD19 CAR-T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia patients relapsed after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *International Journal of Hematology* 2022; Vol. 116, № 3. P. 315–329.
345. Rogosic S., Ghorashian S. CAR-T cell therapy in paediatric acute lymphoblastic leukaemia - past, present and future // *British Journal of Haematology* 2020; Vol. 191, № 4. P. 617–626.
346. Qayed M., Bleakley M., Shah N.N. Role of chimeric antigen receptor T-cell therapy: bridge to transplantation or stand-alone therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia // *Current Opinion in Hematology* 2021; Vol. 28, № 6. P. 373–379.
347. Tian J., Wei A., Wang B., et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia // *Annals of Hematology* 2024; Vol. 103, № 1. P. 297–305.
348. Khazal S., Kebriaei P. Hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: review of current indications and outcomes // *Leukemia & Lymphoma* 2021; Vol. 62, № 12. P. 2831–2844.
349. Algeri M., Merli P., Locatelli F., Pagliara D. The Role of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Leukemia // *Journal of Clinical Medicine* 2021; Vol. 10, № 17. P. 3790.
350. Peters C., Locatelli F., Bader P. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children and Adolescents // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 539–547.
351. Dworzak M.N., Fröschl G., Printz D., et al. Prognostic significance and modalities of flow cytometric minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia // *Blood* 2002; Vol. 99, № 6. P. 1952–1958.
352. Abou Dalle I., Jabbour E., Short N.J. Evaluation and management of measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia // *Therapeutic Advances in Hematology* 2020; Vol. 11.
353. Eckert C., Hagedorn N., Sramkova L., et al. Monitoring minimal residual disease in children with high-risk relapses of acute lymphoblastic leukemia: prognostic relevance of early and late assessment // *Leukemia* 2015; Vol. 29, № 8. P. 1648–1655.
354. Масчан М.А. Деплеция альфа/бета-Т-лимфоцитов – надежная платформа для развития трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичных доноров // *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО)* 2015; Том 2, № 3. стр. 34–38.

355. Aversa F., Terenzi A., Tabilio A., et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse // *Journal of Clinical Oncology* 2005; Vol. 23, № 15. P. 3447–3454.
356. August K.J., Narendran A., Neville K.A. Pediatric relapsed or refractory leukemia: new pharmacotherapeutic developments and future directions // *Drugs* 2013; Vol. 73, № 5. P. 439–461.
357. Eckert C., Henze G., Seeger K., et al. Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group // *Journal of Clinical Oncology* 2013; Vol. 31, № 21. P. 2736–2742.
358. Sharma A., Rastogi N., Chatterjee G., et al. Haploidentical Stem Cell Transplantation With Post-transplant Cyclophosphamide for Pediatric Acute Leukemia is Safe and Effective // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2021; Vol. 43, № 7. P. e1033–e1036.
359. Zhou B., Xu M., Lu S., et al. Clinical Outcomes of B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Treated with Haploidentical Stem Cells Combined with Umbilical Cord Blood Transplantation // *Transplantation and Cellular Therapy* 2022; Vol. 28, № 3. P. 173.e1–173.e6.
360. Owattanapanich W., Leelakanok N., Sanpakit K., Buaboonnarn J. A Comparison of the Clinical Outcomes of Haploidentical Transplantation and Other Graft Sources in Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2022; Vol. 22, № 3. P. 174–191.
361. Moreno C., Ramos-Elbal E., Velasco P., et al. Haploidentical vs. HLA-matched donor hematopoietic stem-cell transplantation for pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia in second remission: A collaborative retrospective study of the Spanish Group for Bone Marrow Transplantation in Children (GETMON/GETH) and the Spanish Childhood Relapsed ALL Board (ReALLNet) // *Frontiers in Pediatrics* 2023; Vol. 11. P. 1140637.
362. Wieduwilt M.J., Metheny L., Zhang M.J., et al. Haploidentical vs sibling, unrelated, or cord blood hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia // *Blood Advances* 2022; Vol. 6, № 1. P. 339–357.
363. L'Hotta A.J., Randolph S.B., Reader B., et al. Clinical practice guideline and expert consensus recommendations for rehabilitation among children with cancer: A systematic review // *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2023; Vol. 73, № 5. P. 524–545.

364. Ospina P.A., Wiart L., Eisenstat D.D., McNeely M.L. Physical Rehabilitation Practices for Children and Adolescents with Cancer in Canada // *Physiotherapy Canada* 2020; Vol. 72, № 2. P. 207–216.
365. Fischmeister G., Riedl D., Sanio G., et al. Rehabilitation for children and adolescents after cancer: importance and implementation in Austria // *Memo* 2021; Vol. 14. P. 278–283.
366. Баринкова ЕА., и др. Диспансерное наблюдение детей с гематологическими заболеваниями в детской поликлинике. Методические рекомендации. Под ред. Румянцева А.Г., Финогеновой Н.А. ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И.Пирогова, 2008.
367. Шарапова Г.Р., Румянцева Ю.В., Бойченко Э.Г., и др. Терапия Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза у детей: опыт Российско-Белорусской кооперированной группы // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2015; Том 14, № 1. стр. 26–37
368. Пшонкин А.В., Румянцева Ю.В., Литвинов Д.В., и др. Лечение острого лимфобластного лейкоза у подростков и молодых взрослых: опыт Москва–Берлин // *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО)* 2016; Том 3, № 1. стр. 35–43
369. Popov A., Henze G., Roumiantseva J., et al. A Single Dose of PEG-Asparaginase at the Beginning of Induction Not Only Accelerates MRD Clearance but Also Improves Long-Term Outcome in Children with B-Lineage ALL // *Cancers (Basel)* 2023; Vol. 15, № 23. P. 5547
370. Biondi A., Schrappe M., De Lorenzo P., et al. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study // *The Lancet Oncology* 2012; Vol. 13, № 9. P. 936–945
371. Lynggaard L.S., Rank C.U., Als-Nielsen B., et al. PEG-asparaginase treatment regimens for acute lymphoblastic leukaemia in children: a network meta-analysis // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023; Vol. 5, № 5. CD014570
372. Mesegué M., Alonso-Saladrigues A., Pérez-Jaume S., et al. Lower incidence of clinical allergy with PEG-asparaginase upfront versus the sequential use of native *E. coli* asparaginase followed by PEG-ASP in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia // *Hematological Oncology* 2021; Vol. 39, № 5. P. 687–696
373. Sidhu J., Masurekar A.N., Gogoi M.P., et al. Activity and toxicity of intramuscular 1000 iu/m² polyethylene glycol-*E. coli* L-asparaginase in the UKALL 2003 and UKALL 2011 clinical trials // *British Journal of Haematology* 2022; Vol. 198, № 1. P. 142–150

374. Derman B.A., Streck M., Wynne J., et al. Efficacy and toxicity of reduced vs. standard dose pegylated asparaginase in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia // *Leukemia & Lymphoma* 2020; Vol. 61, № 3. P. 614–622.
375. Kloos R.Q.H., Pieters R., Jumelet F.M.V., et al. Individualized Asparaginase Dosing in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia // *Journal of Clinical Oncology* 2020; Vol. 38, № 7. P. 715–724.
376. Teachey D.T., Devidas M., Wood B.L., et al. Children's Oncology Group Trial AALL1231: A Phase III Clinical Trial Testing Bortezomib in Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma // *Journal of Clinical Oncology* 2022; Vol. 40, № 19. P. 2106–2118
377. Miyagawa N., Goto H., Ogawa A., et al. Phase 2 study of combination chemotherapy with bortezomib in children with relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia // *International Journal of Hematology* 2023; Vol. 118, № 2. P. 267–276
378. Iguchi A., Cho Y., Sugiyama M., et al. Bortezomib combined with standard induction chemotherapy in Japanese children with refractory acute lymphoblastic leukemia // *International Journal of Hematology* 2017; Vol. 106, № 2. P. 291–298
379. Bertaina A., Vinti L., Strocchio L., et al. The combination of bortezomib with chemotherapy to treat relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia of childhood // *British Journal of Haematology* 2017; Vol. 176, № 4. P. 629–636
380. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В., и др. Протокол ALL-IC BFM 2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования // *Клиническая онкогематология* 2022; Том 15, № 2. стр. 119–29.
381. Литвинов Д.В., Мякова Н.В., Алейникова О.В., и др. Острый лимфобластный лейкоз высокого риска в исследовании ALL-MB 2002 // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2022; Том 21, № 3. стр. 28–41
382. Chen A.R., Wang Y.M., Lin M., Kuo D.J. High-Dose Methotrexate in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Predictors of Delayed Clearance and the Effect of Increased Hydration Rate on Methotrexate Clearance // *The Cureus Journal of Medical Science* 2020; Vol. 12, № 6. P. e8674.
383. Sajith M., Pawar A., Bafna V., et al. Serum Methotrexate Level and Side Effects of High Dose Methotrexate Infusion in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) // *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion* 2020; Vol. 36, № 1. P. 51–58

384. Parker C., Waters R., Leighton C., et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial // *The Lancet* 2010; Vol. 376, № 9757. P.2009–2017
385. Higashigawa M., Hori H., Hirayama M., et al. Salvage therapy for relapsed or refractory childhood acute lymphocytic leukemia by alternative administration a lymphoid- and myeloid-directed chemotherapeutic regimen consisting of dual modulation of ara-C, hydroxyurea, and etoposide // *Leukemia Research* 1997; Vol. 21, № 9. P. 811–815
386. Kern W., Schleyer E., Braess J., et al. Efficacy of fludarabine, intermittent sequential high-dose cytosine arabinoside, and mitoxantrone (FIS-HAM) salvage therapy in highly resistant acute leukemias // *Annals of Hematology* 2001; Vol. 80, № 6. P. 334–339
387. Hayashi R.J., Winter S.S., Dunsmore K.P., et al. Successful Outcomes of Newly Diagnosed T Lymphoblastic Lymphoma: Results From Children's Oncology Group AALL0434 // *Journal of Clinical Oncology* 2020; Vol. 38, № 26. P. 3062–3070
388. Von Stackelberg A., Harms D., Klingebiel T., et al. Improved outcome after relapse of childhood ALL: Results of trial ALL-REZ BFM 95/96 // *Medical and Pediatric Oncology* 2002; Vol. 39. P. 236.
389. Herold R., von Stackelberg A., Hartmann R., et al. Acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Munster Group (ALL-REZ BFM) experience: early treatment intensity makes the difference // *Journal of Clinical Oncology* 2004; Vol. 22, № 3. P. 569–570.
390. Eckert C., von Stackelberg A., Seeger K., et al. Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia – long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96 // *European Journal of Cancer* 2013; Vol. 49, № 6. P. 1346–1355.
391. Ayuk F., Balduzzi A. Donor Selection for Adults and Pediatrics // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 87–99.
392. Gibson B.E.S., Sauer M.G., Amrolia P. Acute Myeloid Leukemia in Children // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 523–531.
393. Carreras E., Rambaldi A. Evaluation and Counseling of Candidates // *EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 77–87.

394. Confer D.L., Miller J.P., Chell J.W. Bone Marrow and Peripheral Blood Cell Donors and Donor Registries // Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation 2016; Vol. 1–2. P. 423–432.
395. Witt V., Peters C. Collection of HSC in Children // The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 123–127.
396. Witt V., Pichler H. Mobilization and Collection of HSCs in Children // The EBMT Handbook Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies. ed. Anna Sureda et al. Springer, 2024 P. 159–116.
397. Gorin N.C. Bone Marrow Harvesting for HSCT // The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 109–117.
398. Hübel K. Mobilization and Collection of HSC // The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 117–123.
399. Kurnikova E., Trakhtman P., Balashov D., et al. Efficacy and safety of a reduced dose of plerixafor in combination with granulocyte colony-stimulating factor in healthy haploidentical stem cell donors // Vox Sanguinis 2022; Vol. 117, № 6. P.853–861.
400. Балашов Д.Н., Курникова Е.Е., Масчан М.А., и др. Применение плериксафора для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток у доноров аллогенного трансплантата // Онкогематология 2014; Том 9, № 4. стр. 24–27.
401. Querol S., Rocha V. Procurement and Management of Cord Blood // The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 131–137.
402. Wuchter P. Processing, Cryopreserving and Controlling the Quality of HSCs // The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 127–131.
403. Schumm M., Lang P., Handgretinger R. Graft Manipulation // The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 137–143.
404. Nagler A., Shimoni A. Conditioning // The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 99–109.

405. Peters C., Dalle J.H., Locatelli F., et al. Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study // *Journal of Clinical Oncology* 2021; Vol. 39, № 4. P. 295–307.
406. Ansari F., Behfar M., Jafari L., et al A comprehensive comparison between TBI vs non-TBI-based conditioning regimen in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: A systematic review and meta-analysis // *Leukemia Research* 2023; Vol. 135. P. 107416.
407. Bader P., et al. Monitoring Measurable Residual Disease in ALL and AML// *The EBMT Handbook Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies*. ed. Anna Sureda et al. Springer, 2024. P. 513-523
408. Penack O., Marchetti M., Ruutu T., et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation // *The Lancet Haematology* 2020; Vol. 7, № 2. P. e157–e167.
409. Michonneau D., Socié G. GVHD Prophylaxis (Immunosuppression) // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 177–183.
410. Watanabe N. et al. Relationship between tacrolimus blood concentrations and clinical outcome during the first 4 weeks after SCT in children // *Bone Marrow Transplantation* 2010; Vol. 45, № 7. P. 1161–1166.
411. Sandmaier B.M., Maloney D.G., Storer B.E., et al. Sirolimus Combined with Mycophenolate Mofetil (MMF) and Cyclosporine (CSP) Significantly Improves Prevention of Acute Graft-Versus-Host-Disease (GVHD) after Unrelated Hematopoietic Cell Transplantation (HCT): Results from a Phase III Randomized Multi-Center Trial. *Blood* 2016; Vol. 128, № 22. P. 506
412. Boelens J.J., et al. GVHD Prophylaxis // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies*. ed. Anna Sureda et al. Springer, 2024; Chapter 26.
413. Jacoby E., Chen A., Loeb D.M., et al. Single agent post-transplantation cyclophosphamide as GVHD prophylaxis after HLA-matched related BMT for pediatric and young adult patients with hematologic malignancies // *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2016; Vol. 22, № 1. P. 112.
414. Baron F., Mohty M., Blaise D., et al. Anti-thymocyte globulin as graft-versus-host disease prevention in the setting of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: a review from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation // *Haematologica* 2017; Vol. 102, № 2. P. 224–234.

415. Koreth J., Kim H.T., Lange P.B., et al. Bortezomib-based immunosuppression after reduced-intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation: randomized phase II results // *Haematologica* 2018; Vol. 103, № 3. P. 522–530.
416. Wertheimer T., Dohse M., Afram G., et al. Abatacept as salvage therapy in chronic graft-versus-host disease—a retrospective analysis // *Annals of Hematology* 2021; Vol. 100, № 3. P. 779–787.
417. Drobyski W.R., Pasquini M., Kovatovic K., et al. Tocilizumab for the Treatment of Steroid Refractory Graft-versus-Host Disease // *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2011; Vol. 17, № 12. P. 1862–1868.
418. Dunaikina M., Zhekhovtsova Z., Shelikhova L., et al. Safety and efficacy of the low-dose memory (CD45RA-depleted) donor lymphocyte infusion in recipients of $\alpha\beta$ T cell-depleted haploidentical grafts: results of a prospective randomized trial in high-risk childhood leukemia // *Bone Marrow Transplantation* 2021; Vol. 56, № 7. P. 1614–1624.
419. Abouelnasr A., Roy J., Cohen S., et al. Defining the Role of Sirolimus in the Management of Graft-versus-Host Disease: From Prophylaxis to Treatment // *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2013; Vol. 19. P. 12–21.
420. Schäfer H., Blümel-Lehmann J., Ihorst G., et al. A prospective single-center study on CNI-free GVHD prophylaxis with everolimus plus mycophenolate mofetil in allogeneic HCT // *Annals of Hematology* 2021; Vol. 100, № 8. P. 2095–2103.
421. Chao Y.H., Chang Y.C., Wu H.P., et al. Everolimus for pediatric patients with acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation: A pilot study // *Medicine (Baltimore)* 2017; Vol. 96, № 44. P. e8464.
422. Malard F., Labopin M., Yakoub-Agha I., et al. Rituximab-based first-line treatment of cGVHD after allogeneic SCT: results of a phase 2 study // *Blood* 2017; Vol. 130, № 20. P. 2186–2195.
423. Shelikhova L., Glushkova S., Nikolaev R., et al. Serotherapy-Free Regimen Improves Non-Relapse Mortality and Immune Recovery Among the Recipients of $\alpha\beta$ TCell-Depleted Haploidentical Grafts: Retrospective Study in Childhood Leukemia // *Transplantation and Cellular Therapy* 2021; Vol. 27, № 4. P. 330.e1–330.e9.
424. Wolff D., Lawitschka A. Chronic Graft-Versus-Host Disease // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 331–347.

425. Chen Y.B., Mohty M., Zeiser R., et al. Vedolizumab for the prevention of intestinal acute GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a randomized phase 3 trial // *Nature Medicine* 2024; Vol. 30, № 8. P. 2277–2287
426. Fukuta T., Muramatsu H., Yamashita D., et al. Vedolizumab for children with intestinal graft-versus-host disease: a case report and literature review // *International Journal of Hematology* 2023; Vol. 118, № 3. P. 411–417
427. Atia O., Shavit-Brunschwig Z., Mould D.R., et al. Outcomes, dosing, and predictors of vedolizumab treatment in children with inflammatory bowel disease (VEDOKIDS): a prospective, multicentre cohort study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2023; Vol. 8, № 1. P. 31–42
428. Locatelli F., Antmen B., Kang H.J., et al. Ruxolitinib in treatment-naive or corticosteroid-refractory paediatric patients with chronic graft-versus-host disease (REACH5): interim analysis of a single-arm, multicentre, phase 2 study // *The Lancet Haematology* 2024; Vol. 11, № 8. P. e580–e592
429. Cutler C., Antin J.H. Manifestations and Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease // *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation* 2016; Vol. 2–2. P. 1012–1025.
430. Toubai T., Magenau J. Immunopathology and biology-based treatment of steroid-refractory graft-versus-host disease // *Blood* 2020; Vol. 136, № 4. P. 429–440.
431. Martin P.J. How I treat steroid-refractory acute graft-versus-host disease // *Blood* 2020; Vol. 135, № 19. P. 1630–1638.
432. Bacigalupo A., Milone G., Cupri A., et al. Steroid treatment of acute graft-versus-host disease grade I: a randomized trial // *Haematologica* 2017; Vol. 102, № 12. P. 2125–2133.
433. Nassar A., Elgohary G., Elhassan T., et al. Methotrexate for the Treatment of Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *Journal of Transplantation* 2014; Vol. 2014. P. 1–10.
434. Kawashima N., Iida M., Suzuki R., et al. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan // *International Journal of Hematology* 2019; Vol. 109, № 4. P. 491–498.
435. Khandelwal P., Lawrence J., Filipovich A.H., et al. The successful use of alemtuzumab for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease in pediatric patients // *Pediatric Transplantation* 2014; Vol. 18, № 1. P. 94–102.
436. González Vicent M., Molina B., González de Pablo J., et al. Ruxolitinib treatment for steroid refractory acute and chronic graft vs host disease in children: Clinical and

- immunological results // American Journal of Hematology 2019; Vol. 94, № 3. P. 319–326.
437. Faraci M., Calevo M.G., Giardino S., et al. Etanercept as Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease in Pediatric Patients // Biology of Blood and Marrow Transplantation 2019; Vol. 25, № 4. P. 743–748.
438. Agarwal N., Rotz S., Hanna R. Medical emergencies in pediatric blood & marrow transplant and cellular therapies // Frontiers in Pediatrics 2023; Vol. 11. P. 1075644.
439. Sleight B.S., Chan K.W., Braun T.M., et al. Infliximab for GVHD therapy in children // Bone Marrow Transplantation 2007; Vol. 40, № 5. P. 473–480.
440. Albert M.H., Becker B., Schuster F.R., et al. Oral graft vs. host disease in children - Treatment with topical tacrolimus ointment // Pediatric Transplantation 2007; Vol. 11, № 3. P. 306–309.
441. Zangrilli A., Campione E., Diluvio L., et al. Treatment of disfiguring chronic graft versus host disease in a child with topical pimecrolimus // Pediatrics International 2010; Vol. 52, № 3. P. e161–e163.
442. Baird K., Comis L.E., Joe G.O., et al. Imatinib Mesylate for the Treatment of Steroid-Refractory Sclerotic-Type Cutaneous Chronic Graft-versus-Host Disease // Biology of Blood and Marrow Transplantation 2015; Vol. 21, № 6. P. 1083–1090.
443. Filipovich A.H., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. diagnosis and staging working group report // Biology of Blood and Marrow Transplantation 2005; Vol. 11, № 12. P. 945–956.
444. Jagasia M.H., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report // Biology of Blood and Marrow Transplantation 2015; Vol. 21, № 3. P. 389-401
445. Carpenter P.A., Kitko C.L., Elad S., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report // Biology of Blood and Marrow Transplantation 2015; Vol. 21, № 7. P. 1167–1187.
446. Martin P.J., Inamoto Y., Carpenter P.A., et al. Treatment of chronic graft-versus-host disease: Past, present and future // The Korean Journal of Hematology 2011; Vol. 46, № 3. P. 153–163.

447. Flowers M.E., Martin P.J. How we treat chronic graft-versus-host disease // *Blood* 2015; Vol. 125, № 4. P. 606–615.
448. Inamoto Y., Flowers M.E., Sandmaier B.M., et al. Failure-free survival after initial systemic treatment of chronic graft-versus-host disease // *Blood* 2014; Vol. 124, № 8. P. 1363–1371.
449. Penack O., Marchetti M., Ruutu T., et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation // *The Lancet Haematology* 2020; Vol. 7, № 2. P. e157–e167
450. Zeiser R., Fatoum H., Hashmi S.K. A personalized, organ-based approach to the treatment of chronic steroid-refractory graft-versus-host disease // *Blood reviews* 2024; Vol. 63. P.101142.
451. Schoemans H.M., Lee S.J., Ferrara J.L., et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment // *Bone marrow transplantation* 2018; Vol. 53, № 11. P. 1401–1415.
452. Couriel D., Carpenter P.A., Cutler C., et al. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report // *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2006; Vol. 12, № 4. P. 375–396.
453. Shekhovtsova Z., Shelikhova L., Balashov D., et al. Control of graft-versus-host disease with rabbit anti-thymocyte globulin, rituximab, and bortezomib in TCR $\alpha\beta$ /CD19-depleted graft transplantation for leukemia in children: a single-center retrospective analysis of two GVHD-prophylaxis regimens // *Pediatric Transplantation* 2020; Vol. 24, № 1. P. e13594
454. Kim B.K., Kang H.J., Hong K.T., et al. Successful preemptive therapy with single-dose rituximab for Epstein-Barr virus infection to prevent post-transplant lymphoproliferative disease after pediatric hematopoietic stem cell transplantation // *Transplant Infectious Disease* 2019; Vol. 21, № 6. P. e13182.
455. Albert M.H., Sirin M., Hoenig M., et al. Salvage HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide for graft failure in non-malignant disorders // *Bone Marrow Transplantation* 2021; Vol. 56, № 9. P. 2248–2258
456. Mikulska M. Infection Control and Isolation Procedures // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 189–197.

457. Mikulska M. Neutropenic Fever // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 259–265.
458. Ljungman P., Styczynski J., Einsele H. Viral Infections // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 281–291.
459. Polomeni A., Moreno E., Schulz-Kindermann F. Psychological Morbidity and Support. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. 7th ed. Cham (CH): Springer; 2019. Chapter 30.
460. Ljungman P., de la Camara R., Robin C., et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7) // *The Lancet Infectious Diseases* 2019; Vol. 19, № 8. P. e260–e272.
461. Winston D.J., Yeager A.M., Chandrasekar P.H., et al. Randomized comparison of oral valganciclovir and intravenous ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation // *Clinical Infectious Diseases* 2003; Vol. 36, № 6. P. 749–758.
462. Zaia J., Baden L., Boeckh M.J., et al. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation // *Bone Marrow Transplantation* 2009; Vol. 44, № 8. P. 471–482.
463. Кожушная О.С., Солопова Г.Г., Маркелов М.И, и др. Мониторинг мутаций в гене UL97 цитомегаловируса, ассоциированных с резистентностью к ганцикловиру, у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2022; Том 24, № 1. стр. 47–51.
464. Platzbecker U., Bandt D., Thiede C., et al. Successful preemptive cidofovir treatment for CMV antigenemia after dose-reduced conditioning and allogeneic blood stem cell transplantation // *Transplantation* 2001; Vol. 71, № 7. P. 880–885.
465. Cesaro S., Zhou X., Manzardo C., et al. Cidofovir for cytomegalovirus reactivation in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation // *Journal of Clinical Virology* 2005; Vol. 34, № 2. P. 129–132.
466. *Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2024*, 54th edition (Spiral Edition). Eds.: Gilbert D.N., Chambers H.F., Saag M.S., et al. Antimicrobial Therapy Inc., 2024

467. Maertens J.A. Invasive Fungal Infections // The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 273–281.
468. Groll A.H., Pana D., Lanternier F., et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation // The Lancet Oncology 2021; Vol. 22, № 6. P. e254–e269.
469. Decembrino N., Perruccio K., Zecca M., et al. A Case Series and Literature Review of Isavuconazole Use in Pediatric Patients with Hemato-oncologic Diseases and Hematopoietic Stem Cell Transplantation // Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2020; Vol. 64, № 3. P. e01783–e01819
470. Солопова Г.Г., Масчан А.А., Новичкова Г.А. Рекомендации 2020 года по диагностике и терапии инвазивного аспергиллеза у детей с онкогематологическими заболеваниями // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020; Том 19, № 1. стр. 158–166
471. Cesaro S. Haemorrhagic Cystitis and Renal Dysfunction // The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 387–393.
472. Carreras E., Diaz-Ricart M. Early Complications of Endothelial Origin // EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 315–323.
473. Mahadeo K.M., Bajwa R., Abdel-Azim H., et al. Diagnosis, grading, and treatment recommendations for children, adolescents, and young adults with sinusoidal obstructive syndrome: an international expert position statement // The Lancet Haematology 2020; Vol. 7, № 1. P. e61–e72.
474. Carreras E., Dufour C., Mohty M., Kröger N., editors. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. 7th ed. Cham (CH): Springer; 2019
475. Dignan F.L., Wynn R.F., Hadzic N., et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation // British Journal of Haematology 2013; Vol. 163, № 4. P. 444–457.
476. Sung L., Robinson P., Treister N., et al. Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing

- haematopoietic stem cell transplantation // *BMJ Supportive and Palliative Care* 2017; Vol. 7, № 1. P. 7–16.
477. Ghali M.G.Z., Davanzo J., Leo M., et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in pediatric patients: pathophysiology, diagnosis, and management // *Leukemia & Lymphoma* 2019; Vol. 60, № 10. P. 2365–2372.
478. Cooke K.R. Acute lung injury after allogeneic stem cell transplantation: From the clinic, to the bench and back again // *Pediatric Transplantation* 2005; Vol. 9, Suppl. 7. P. 25–36.
479. Jodele S., Dandoy C.E., Myers K.C., et al. New approaches in the diagnosis, pathophysiology, and treatment of pediatric hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy // *Transfusion and Apheresis Science* 2016; Vol. 54, № 2. P. 181–190.
480. Khaled S.K., Claes K., Goh Y.T., et al. Narsoplimab, a Mannan-Binding Lectin-Associated Serine Protease-2 Inhibitor, for the Treatment of Adult Hematopoietic Stem-Cell Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy // *Journal of Clinical Oncology* 2022; Vol. 40, № 22. P. 2447–2457.
481. Yeates L., Slatter M.A., Bonanomi S., et al. Use of defibrotide to treat transplant-associated thrombotic microangiopathy: a retrospective study of the Paediatric Diseases and Inborn Errors Working Parties of the European Society of Blood and Marrow Transplantation // *Bone Marrow Transplantation* 2017; Vol. 52, № 5. P. 762–764.
482. Uderzo C.C., Jodele S., Missiry M.E., et al. Transplant-associated thrombotic microangiopathy (TATMA) and consensus based diagnostic and therapeutic recommendations: which TA-TMA patients to treat and when? // *Journal Of Bone Marrow Research* 2014; Vol. 2. P. 152–159.
483. Hayden P.J., Roddie C., Bader P., et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA) // *Annals of Oncology* 2022; Vol. 33, № 3. P. 259–275.
484. Baumgartner A., Schuetz P. Nutritional Support // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 171–177.
485. Schrezenmeier H. et al. Transfusion Support // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 163–171.

486. Bahar B., Tormey C.A. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease with blood product irradiation the past, present, and future // Archives of Pathology and Laboratory Medicine 2018; Vol. 142, № 5. P. 662–667.
487. Bresters D., Lawitschka A., Cugno C., et al. Incidence and severity of crucial late effects after allogeneic HSCT for malignancy under the age of 3 years: TBI is what really matters // Bone Marrow Transplantation 2016; Vol. 51, № 11. P. 1482–1489.
488. Mulcahy Levy J.M., Tello T., Giller R., et al. Late effects of total body irradiation and hematopoietic stem cell transplant in children under 3 years of age // Pediatric Blood & Cancer 2013; Vol. 60, № 4. P. 700–704.
489. Vrooman L.M., Millard H.R., Brazauskas R., et al. Survival and Late Effects after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancy at Less than Three Years of Age // Biology of Blood and Marrow Transplantation 2017; Vol. 23, № 8. P. 1327–1334.
490. Perkins J.L., Kunin-Batson A.S., Youngren N.M., et al. Long-term follow-up of children who underwent hematopoietic cell transplant (HCT) for AML or ALL at less than 3 years of age // Pediatric Blood & Cancer 2007; Vol. 49, № 7. P. 958–963.
491. Kobyzeva D., Shelikhova L., Loginova A., et al. Optimized Conformal Total Body Irradiation Among Recipients of TCR $\alpha\beta$ /CD19-Depleted Grafts in Pediatric Patients With Hematologic Malignancies: Single-Center Experience // Frontiers in Oncology 2021; Vol. 11. P. 785916.
492. Mohty M., Malard F., Abecassis M., et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) // Bone Marrow Transplantation 2015; Vol. 50, № 6. P. 781–789.
493. Cellini M., Bergadano A., Crocoli A., et al. Guidelines of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology for the management of the central venous access devices in pediatric patients with onco-hematological disease // The Journal of Vascular Access 2022; Vol. 23, № 1. P. 3–17.
494. Schiffer C.A., Mangu P.B., Wade J.C., et al. Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline // Journal of Clinical Oncology 2013; Vol. 31, № 10. P. 1357–1370.
495. Лахин Р. Е., Заболотский Д. В., Теплых Б. А. Клинические рекомендации ФАР. Катетеризация сосудов под контролем ультразвука, 2015

496. Bonciarelli G., Batacchi S., Biffi R., et al. GAVeCeLT* consensus statement on the correct use of totally implantable venous access devices for diagnostic radiology procedures // *The Journal of Vascular Access* 2011; Vol. 12, № 4. P. 292–305.
497. Burbridge B., Plewes C., Stoneham G., et al. Randomized Clinical Trial Evaluating Complications and Complication-Related Removal of Arm-Situated Power-Injectable and Non-Power-Injectable Totally Implanted Venous Access Devices among Cancer Patients // *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2018; Vol. 29, № 5. P. 648–656.
498. Skinner R, Koller K, McIntosh N, et al. Prevention and management of central venous catheter occlusion and thrombosis in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(4):826-30.
499. Thurman C.B., Abbott M., Liu J., Larson E. Risk for Health Care-Associated Bloodstream Infections in Pediatric Oncology Patients With Various Malignancies // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology Nursing* 2017; Vol. 34, № 3. P. 196–202.
500. Cameron GS. Central venous catheters for children with malignant disease: surgical issues // *Journal of Pediatric Surgery* 1987; Vol. 22, № 8. P. 702–704.
501. Pittiruti M., Annetta M.G., Marche B., et al. Ten years of clinical experience with cyanoacrylate glue for venous access in a 1300-bed university hospital // *British Journal of Nursing* 2022; Vol. 31, № 8. P. S4–S13.
502. Di Puccio F., Giacomarro D., Mattei L., et al. Experimental study on the chemico-physical interaction between a two-component cyanoacrylate glue and the material of PICCs // *The Journal of Vascular Access* 2018; Vol. 19, № 1. P. 58–62.
503. Nickel B., Gorski L., Kleidon T., et al. Infusion Therapy Standards of Practice, 9th Edition. *Journal of Infusion Nursing* 2024; Vol. 47, 1S Suppl 1. P. S1–S285.
504. Pittiruti M., Van Boxtel T., Scoppettuolo G., et al. European recommendations on the proper indication and use of peripheral venous access devices (the ERPIUP consensus): A WoCoVA project // *Journal of Vascular Access* 2023; Vol. 24, № 1. P. 165–182.
505. Mehta N.M., Corkins M.R., Lyman B., et al. Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2013; Vol. 37, № 4. P. 460–481.
506. Jang R.W., Caraiscos V.B., Swami N., et al. Simple prognostic model for patients with advanced cancer based on performance status // *Journal of Oncology Practice* 2014; Vol. 10, № 5. P. e335–e341.

507. Martin L., Senesse P., Gioulbasanis I., et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss // *Journal of Clinical Oncology* 2015; Vol. 33, № 1. P. 90–99.
508. Kondrup J., Allison S.P., Elia M., et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002 // *Clinical Nutrition* 2003; Vol. 22, № 4. P. 415–421.
509. Arends J., Bachmann P., Baracos V., et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // *Clinical Nutrition* 2017; Vol. 36, № 1. P. 11–48.
510. Вашура АЮ, Кучер МА, Ковтун ТА, и др. Роль и актуальность нутрициологического диагноза в онкопедиатрии. *Медицинский Совет* 2023;(12):99-109.
511. Yaprak D.S., Yalçın B., Pınar A.A., Büyükpamukçu M. Assessment of nutritional status in children with cancer: Significance of arm anthropometry and serum visceral proteins // *Pediatric Blood & Cancer* 2021; Vol. 68, № 1. P. e28752.
512. Rayar M., Webber C.E., Nayiager T., et al. Sarcopenia in children with acute lymphoblastic leukemia // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2013; Vol. 35, № 2. P. 98–102.
513. Pietilä S., Mäkiperna A., Sievänen H., et al. Obesity and metabolic changes are common in young childhood brain tumor survivor // *Pediatric Blood & Cancer* 2009; Vol. 52, № 7. P. 853–859.
514. Joosten K.F., Kerklaan D., Verbruggen S.C. Nutritional support and the role of the stress response in critically ill children // *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2016; Vol. 19, № 3. P. 226–233.
515. Elia M., Normand C., Laviano A., Norman K. A systematic review of the cost and cost effectiveness of using standard oral nutritional supplements in community and care home settings // *Clinical Nutrition* 2016; Vol. 35, № 1. P. 125–137.
516. Langius J.A., Zandbergen M.C., Eerenstein S.E., et al. Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo)radiotherapy: a systematic review // *Clinical Nutrition* 2013; Vol. 32, № 5. P. 671–678.
517. Corry J., Poon W., McPhee N., et al. Randomized study of percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tubes for enteral feeding in head and neck cancer patients treated with (chemo)radiation // *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 2008; Vol. 52, № 5. P. 503–510.
518. Парентеральное и энтеральное питание детей. Практические рекомендации. Под ред. Ерпулевой Ю.В., Чубаровой А.И., Чугуновой Ю.Л. ГЭОТАР-Медиа, 2016, 304 с.

519. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition // *Clinical Nutrition* 2006; Vol. 25. P. 177–360.
520. Viani K., Trehan A., Manzoli B., Schoeman J. Assessment of nutritional status in children with cancer: A narrative review // *Pediatric Blood & Cancer* 2020; Vol. 67, Suppl 3. P. e28211.
521. Hesketh P.J., Kris M.G., Basch E., et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update // *Journal of Clinical Oncology* 2020; Vol. 38, № 24. P. 2782–2797.
522. Naik R.D., V S., Singh V., et al. Olanzapine for Prevention of Vomiting in Children and Adolescents Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy: Investigator-Initiated, Randomized, Open-Label Trial // *Journal of Clinical Oncology* 2020; Vol. 38, № 32. P. 3785–3793.
523. Жуков Н.В., Рабаева Л.Л., Литвинов Д.В. Эффективность и безопасность малых доз оланзапина в профилактике тошноты и рвоты у детей и подростков, получающих высокоэметогенную химиотерапию. Промежуточные результаты рандомизированного исследования // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2022; Том 21, № 4. стр. 70–82.
524. Mohammed O., Thota N.K. Efficacy, safety and cost effectiveness of reduced-dose olanzapine versus aprepitant as a part of triple-antiemetic therapy in the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting // *Journal of Clinical Oncology* 2022; Vol. 40, 16 Suppl. P. e24078.
525. Navari R.M., Le-Rademacher J., Smieliauskas F., et al. Olanzapine with or without an NK-1 receptor antagonist for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ALLIANCE A221602) // *Journal of Clinical Oncology* 2022; Vol. 40, 16 Suppl. P. e12107.
526. Patil V., Prasada H., Prasad K., Shenoy U.V. Comparison of antiemetic efficacy and safety of palonosetron vs ondansetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children // *Journal of Community and Supportive Oncology* 2015; Vol. 13, № 6. P. 209–213.
527. Chaudhary N.K., John R.R., Boddu D., et al. Palonosetron is a Better Choice Compared With Ondansetron for the Prevention of Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting (CINV) in a Resource-limited Pediatric Oncology Center: Results From a Randomized Control Trial // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2019; Vol. 41, № 4. P. 294–297.

528. Flank J., Robinson P.D., Holdsworth M., et al. Guideline for the Treatment of Breakthrough and the Prevention of Refractory Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Children With Cancer // *Pediatric Blood & Cancer* 2016; Vol. 63, № 7. P. 1144–1151.
529. Patel P., Robinson P.D., Thackray J., et al. Guideline for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients: A focused update // *Pediatric Blood & Cancer* 2017; Vol. 64, № 10.
530. Patel P., Olteanu A., Cabral S., et al. Dexamethasone dosing for prevention of acute chemotherapy-induced vomiting in pediatric patients: A systematic review // *Pediatric Blood & Cancer* 2020; Vol. 67, №12. P. e28716
531. Bercovitz R.S., Josephson C.D. Transfusion Considerations in Pediatric Hematology and Oncology Patients // *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2016; Vol. 30, № 3. P. 695–709.
532. Steiner M.E., Zantek N.D., Stanworth S.J., et al. Recommendations on RBC transfusion support in children with hematologic and oncologic diagnoses from the pediatric critical care transfusion and anemia expertise initiative // *Pediatric Critical Care Medicine* 2018. Vol. 19, № 9. P. S149–S156.
533. Shah N., Andrews J., Goodnough L.T. Transfusions for anemia in adult and pediatric patients with malignancies // *Blood Reviews* 2015; Vol. 29, № 5. P. 291–299.
534. World Health Organization. Educational modules on clinical use of blood. 2021. P. 183.
535. Долгов В.В., Вавилова Т.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. Триада, 2019, 400 с.
536. Кречетова А.В. Нарушение гемостаза при сепсисе у онкогематологических больных с миелотоксическим агранулоцитозом: автореферат диссертации кандидата медицинских наук. М.: Гематологический научный центр, 2011, 25 с.
537. Kozek-Langenecker S.A., Ahmed A.B., Afshari A., et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016 // *European Journal of Anaesthesiology* 2017; Vol. 34, № 6. P. 332–395.
538. O'Shaughnessy D.F., Atterbury C., Bolton Maggs P., et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant // *British Journal of Haematology* 2004; Vol. 126, № 1. P. 11–28.
539. Галстян Г.М., Гапонова Т.В., Жибурт Е.Б., и др. Клиническое использование криопреципитата // *Гематология и трансфузиология* 2020; Том 65, № 1. стр. 87–114.

540. Darmon M., Guichard I., Vincent F., et al. Prognostic significance of acute renal injury in acute tumor lysis syndrome // *Leukemia & Lymphoma* 2010; Vol. 51, № 2. P. 221–227.
541. Weeks A.C., Kimple M.E. Spontaneous Tumor Lysis Syndrome: A Case Report and Critical Evaluation of Current Diagnostic Criteria and Optimal Treatment Regimens // *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports* 2015; Vol. 3, № 3.
542. Faheem B., Kollimuttathuillam S., Ashkar H., Maroules M. Spontaneous Tumor Lysis Syndrome in T-Cell Leukemia // *Cureus* 2020; Vol. 12, № 10. P. e11002.
543. Hsu H.H., Chan Y.L., Huang C.C. Acute spontaneous tumor lysis presenting with hyperuricemic acute renal failure: clinical features and therapeutic approach // *Journal of Nephrology* 2004; Vol. 17, № 1. P. 50–56.
544. Cairo M.S., Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification // *British Journal of Haematology* 2004; Vol. 127, № 1. P. 3–11.
545. Howard S.C., Jones D.P., Pui C.H. The tumor lysis syndrome // *The New England Journal of Medicine* 2011; Vol. 364, № 19. P. 1844–1854.
546. Tosi P., Barosi G., Lazzaro C., et al. Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome // *Haematologica* 2008; Vol. 93, № 12. P. 1877–1885.
547. Williams S.M., Killeen A.A. Tumor Lysis Syndrome // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2019; Vol. 143, № 3. P. 386–393.
548. Martin A., Acierno M.J. Continuous renal replacement therapy in the treatment of acute kidney injury and electrolyte disturbances associated with acute tumor lysis syndrome // *Journal of Internal Medicine* 2010; Vol. 24, № 4. P. 986–989.
549. Rampello E., Fricia T., Malaguarnera M. The management of tumor lysis syndrome // *Nature Clinical Practice Oncology* 2006; Vol. 3, № 8. P. 438–447.
550. Новичкова Г.А., Птушкин В.В., Румянцев А.Г. Клинические рекомендации по профилактике и лечению синдрома лизиса опухоли у детей и подростков // *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО)* 2014; Том 1, № 1. стр. 37–50
551. Schwartz W.B., Bennett W., Curelop S., Bartter F.C. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone // *The American Journal of Medicine* 1957; Vol. 23, № 4. P. 529–542.
552. Verbalis J.G., Goldsmith S.R., Greenberg A., et al. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations // *The American Journal of Medicine* 2007; Vol. 120, Suppl 1. P. S1–S21.

553. Spasovski G., Vanholder R., Alolio B., et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia // *European Journal of Endocrinology* 2014; Vol. 170, № 3. P. G1–G47.
554. Garrahy A., Dineen R., Hannon A.M., et al. Continuous Versus Bolus Infusion of Hypertonic Saline in the Treatment of Symptomatic Hyponatremia Caused by SIAD // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2019; Vol. 104, № 9. P. 3595–3602.
555. Alenazi A.O., Alhalimi Z.M., Almatar M.H., Alhajji T.A. Safety of Peripheral Administration of 3% Hypertonic Saline in Critically Ill Patients: A Literature Review // *Critical Care Nurse* 2021; Vol. 41, № 1. P. 25–30.
556. *Paediatric Intensive Care*. Edited by Peter Barry, Kevin Morris, and Tariq Ali, 2010, 896 p.
557. Shelikhova L., Ilushina M., Shekhovtsova Z., et al. $\alpha\beta$ T Cell-Depleted Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation without Antithymocyte Globulin in Children with Chemorefractory Acute Myelogenous Leukemia // *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2019; Vol. 25, № 5. P. e179–e182.
558. Maschan M., Shelikhova L., Ilushina M., et al. Outcome of $\alpha\beta$ T cell-depleted transplantation in children with high-risk acute myeloid leukemia, grafted in remission // *Bone Marrow Transplantation* 2020; Vol. 55, № 1. P. 256–259.
559. . Karakaş Z., Koç B.S., Karaman S., et al. Clofarabine experience in children with multi-relapsed acute leukemia // *Turkish Journal of Hematology* 2014; Vol. 31, № 3. P. 323–324.
560. Militano O., Ozkaynak M.F., Mehta B., et al. Mycophenolate mofetil administered every 8 hours in combination with tacrolimus is efficacious in the prophylaxis of acute graft versus host disease in childhood, adolescent, and young adult allogeneic stem cell transplantation recipients // *Pediatric Blood & Cancer* 2018; Vol. 65, № 8. P. e27091.
561. Pulsipher M.A., Langholz B., Wall D.A., et al. The addition of sirolimus to tacrolimus/methotrexate GVHD prophylaxis in children with ALL: a phase 3 Children's Oncology Group/Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium trial // *Blood* 2014; Vol. 123, № 13. P. 2017–2025.
562. Pulsipher M.A., Wall D.A., Grimley M., et al. A phase I/II study of the safety and efficacy of the addition of sirolimus to tacrolimus/methotrexate graft versus host disease prophylaxis after allogeneic haematopoietic cell transplantation in paediatric acute lymphoblastic leukaemia (ALL) // *British Journal of Haematology* 2009; Vol. 147, № 5. P. 691–699.

563. Abdalla S., Briand C., Oualha M., et al. Population Pharmacokinetics of Intravenous and Oral Acyclovir and Oral Valacyclovir in Pediatric Population to Optimize Dosing Regimens // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2020; Vol. 64, № 12. P. e01426
564. Nguyen T., Oualha M., Briand C., et al. Population Pharmacokinetics Ganciclovir and Oral Valganciclovir in a Pediatric Population To Optimize Dosing Regimens // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2021; Vol. 65, № 3. P.e02254.
565. Alcamo A.M., Wolf M.S., Alessi L.J., et al. Successful Use of Cidofovir in an Immunocompetent Child With Severe Adenoviral Sepsis // *Pediatrics* 2020; Vol. 145, № 1. P. e20191632
566. Marjanska A., Pogorzala M., Dziedzic M., et al. Impact of prophylaxis with rituximab on EBV-related complications after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children. *Frontiers in Immunology* 2024; Vol. 15. P. 1427637
567. Xie R., McFadyen L., Raber S., et al. Population Analysis of Anidulafungin in Infants to Older Adults With Confirmed or Suspected Invasive Candidiasis // *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2020; Vol. 108, № 2. P. 316–325

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Карачунский А.И.** — д.м.н., профессор, директор института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России; член правления РОДОГ
2. **Румянцев А.Г.** — академик РАН, д.м.н., научный руководитель ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ имю Н.И.Пирогова» Минздрава России; член правления Союза педиатров России
3. **Румянцева Ю.В.** — д.м.н., доцент, заведующий отделом исследования лимфопролиферативных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России; член РОДОГ
4. **Попов А.М.** — к.м.н., зав. лабораторией иммунофенотипирования гемобластозов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
5. **Ольшанская Ю.В.** — к.м.н., зав. лабораторией цитогенетики и молекулярной гентики ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
6. **Мякова Н.В.** — д.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе, заведующий отделением онкогематологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
7. **Литвинов Д.В.** — д.м.н., заместитель генерального директора – главный врач ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.
8. **Жуков Н.В.** — д.м.н., руководитель отдела междисциплинарной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.
9. **Шелихова Л.Н.** — к.м.н., заведующий отделением ТГСК №1 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
10. **Вашура А.Ю.** — к.м.н., врач-диетолог, заведующий отделом научных основ питания и нутритивно-метаболической терапии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

11. **Жарков П.А.** — д.м.н., заведующий лабораторией патологии гемостаза, врач-гематолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России
12. **Нечеснюк А.В.** — к.м.н., заведующий отделением лучевой терапии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.
13. **Логина А.А.** — кандидат физ.-мат. наук, руководитель группы медицинской физики и радиационного контроля в отделении лучевой терапии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
14. **Щукин В.В.** — к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации с операционным блоком, врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.
15. **Хамин И.Г.** — к.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.
16. **Солопова Г.Г.** — к.м.н., заместитель главного врача по инфекционному контролю, заведующий отделением инфекционного контроля, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.
17. **Рабаева Л.Л.** — к.м.н., заведующий отделением - врач-детский онколог отделения гематологии и онкологии старшего возраста ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
18. **Трахтман П.Е.** — д.м.н., заведующий отделением трансфузиологии, заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток, врач-трансфузиолог ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
19. **Валиев Т.Т.** — д.м.н., заведующий отделением химиотерапии гемобластозов №1 НИИ ДОиГ им. Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
20. **Батманова Н.А.** — к.м.н., заведующий отделением химиотерапии гемобластозов №2 НИИ ДОиГ им. Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
21. **Киргизов К.И.** — к.м.н., заместитель директора по научной работе, и.о. заведующего отделением НИИ ДОиГ им. Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор РОДОГ

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-детские онкологи/гематологи
2. Врач-гематологи
3. Врачи-детские онкологи
4. Врачи-онкологи
5. Врачи-педиатры
6. Врачи-радиологи
7. Врачи клинико-лабораторной диагностики
8. Врачи анестезиологи-реаниматологи
9. Врачи клинические фармакологи

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

| УДД | Расшифровка |
|-----|---|
| 1 | Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа |
| 3 | Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов |

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на

использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| УДЦ | Расшифровка |
|-----|--|
| 1 | Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа |
| 3 | Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль» |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов |

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

| УУР | Расшифровка |
|-----|---|
| А | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными) |
| В | Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |
| С | Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) |

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения,

профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённому КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

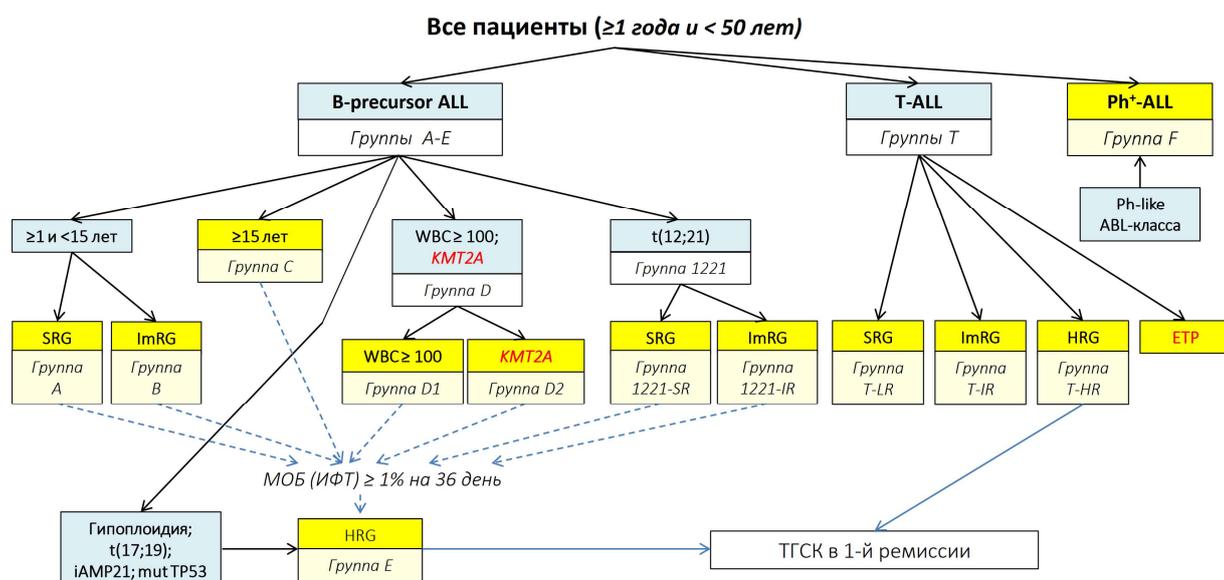
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение А3.1. Протоколы лечения ОЛЛ у пациентов до 18 лет

А3.1.1 Основные положения и схемы терапии протокола российской исследовательской группы ALL-MB 2015

В исследовании ALL-MB 2015 вместо понятия «группа риска» используется термин «терапевтическая группа». Терапевтическая группа определяется предварительно перед началом терапии и окончательно определяется после получения результатов генетического исследования. Повторно каждый пациент оценивается на 36 день терапии (для ОЛЛ из В-клеток-предшественников), на 15 и 36 день (для Т-ОЛЛ) и, в случае плохого ответа на лечение, переводится в одну из групп высокого риска.

Протокол для конкретной терапевтической группы должны получать только те пациенты, у которых известны все инициальные данные и проведены все необходимые обследования. Если информация по какому-либо пункту отсутствует (например, не проведено иммунофенотипирование, первичная люмбальная пункция и т. д.), пациент не может быть отнесен к определенной терапевтической группе, и терапевтический план для него устанавливается индивидуально руководителем исследования совместно с врачами клиники.



Стратификация на терапевтические группы в исследовании ALL-MB 2015

Критерии стратификации на терапевтические группы

Все пациенты изначально стратифицируются в зависимости от иммунофенотипа бластных клеток на ОЛЛ из В-клеток-предшественников и Т-ОЛЛ. Пациенты с наличием Ph-позитивного ОЛЛ (t(9;22); *BCR-ABL1*) выделяются в отдельную группу (группа F).

Среди пациентов с ОЛЛ из В-клеток-предшественников выделяются:

- **Пациенты с t(12;21)** любого возраста и независимо от наличия/отсутствия любых других критериев, выделяются отдельно. В зависимости от наличия или отсутствия дополнительных клинических критериев они делятся на 2 группы: группу «1221-SR» (пациенты «стандартного риска») и группу «1221-IR» (пациенты «промежуточного риска»)
Группа «1221-SR»: инициальное количество лейкоцитов $<30 \times 10^9/\text{л}$ и размеры селезенки <4 см, статус ЦНС I/II. Группа «1221-IR»: инициальное количество лейкоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ и/или размеры селезенки ≥ 4 см и/или статус ЦНС III (достаточно одного критерия).
- В **терапевтическую группу D** независимо от возраста выделяются пациенты с инициальным лейкоцитозом $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ (группа «D1») и/или наличием любых перестроек *KMT2A* независимо от инициального лейкоцитоза (группа «D2»). При этом больные с инициальным лейкоцитозом $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ и t(12;21) в группу «D1» не включаются.
- Среди остальных пациентов проводится стратификация в зависимости от возраста: **пациенты младше 15 лет** получают терапию в зависимости от наличия или отсутствия дополнительных критериев: группа «А» — пациенты «стандартного риска» и группа «В» — пациенты «промежуточного риска». Группа «А»: инициальное количество лейкоцитов $<30 \times 10^9/\text{л}$ и размеры селезенки <4 см, статус ЦНС I/II. Группа «В»: инициальное количество лейкоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ и/или размеры селезенки ≥ 4 см и/или статус ЦНС III (достаточно одного критерия).
- **Больные старше 15 лет** выделяются в отдельную терапевтическую группу «С».
- **Пациенты с наличием t(17;19), iAMP21, гипоплоидного клона или мутациями TP53** инициально стратифицируются в группу высокого риска (группа «Е»).
- Пациенты с ОЛЛ из В-клеток предшественников всех терапевтических групп («А», «В», «С», «D1», «D2», «1221-SR», «1221-IR») при отсутствии ремиссии на 36 день терапии переводятся в группу высокого риска (группа «Е»). Отсутствие ремиссии определяется как наличие $\geq 1\%$ опухолевых клеток по данным ИФТ МОБ.

Пациенты с **Т-ОЛЛ** независимо от возраста разделяются на 3 терапевтические группы (низкого, промежуточного и высокого риска). Стратификация производится на

основании инициальных данных, экспрессии CD1a и T-клеточных рецепторов (TCR — T cell receptor) на бластных клетках и ответа на 8, 15 и 36 день терапии. Для каждой группы («T-LR», «T-IR», «T-HR») предусмотрена своя линия терапии.

Группа «T-LR»: «CD1a+, TCR-» при инициальном лейкоцитозе $<500 \times 10^9/\text{л}$ и при условии хорошего ответа на 8 (<1000 бластных клеток/мкл ПК) и 15 ($<30\%$ в КМ) дни терапии и достижения ремиссии на 36 день терапии. При наличии на 8 день терапии ≥ 1000 бластных клеток в мкл ПК пациенты переводятся в группу T-IR.

Группа «T-IR»: «CD1a+, TCR+» или «CD1a-, TCR-» при условии хорошего ответа на 15 день терапии ($<30\%$ в КМ) и достижения ремиссии на 36 день терапии.

Пациенты групп T-LR и T-IR при плохом ответе на 15 день ($\geq 30\%$ в КМ) или не достижении ремиссии на 36 день терапии переводятся в группу высокого риска (T-HR).

Пациенты с вариантом экспрессии «CD1a-, TCR+» изначально относятся к группе T-HR.

При выявлении генетических маркеров ***BCR::ABL1-подобного*** острого лимфобластного лейкоза ABL-класса (перестройки *ABL1*, *ABL2*, *PDGFRb*, *CSFR1*) пациенты стратифицируются в терапевтическую группу «F»

Терапевтические планы

Пациенты групп «A», «B», «1221-SR», «1221-IR» получают индукцию, три консолидации и поддерживающую терапию. Пациенты группы «B» в возрасте 10 лет и старше получают дополнительно краниальное облучение в дозе 12 Гр.

Терапия группы «1221-SR» практически не отличается от таковой в группе «A», а «1221-IR» — от таковой в группе «B». Единственным отличием является то, что никто из пациентов группы «1221-IR» не получает краниальное облучение.

Пациенты группы «C» после индукции получают 6 консолидаций с общим количеством 36 введений нативной аспарагиназы** или 18 введений пэгаспаргазы**, но в дозе $5\,000 \text{ ЕД}/\text{м}^2$ (в случае нативной аспарагиназы**) или $500 \text{ ЕД}/\text{м}^2$ (в случае пэгаспаргазы**) (таким образом, кумулятивная доза аспарагиназы** соответствует таковой для больных промежуточного риска исследований ALL-MB 2002 и ALL-MB 2008), и поддерживающую терапию. Пациенты этой группы при отсутствии инициального поражения ЦНС не облучаются.

Пациенты группы «D1» получают индукцию, три консолидации, краниальное облучение в дозе 12 Гр и поддерживающую терапию. Пациентам этой группы пэгаспаргаза** вводится на 5-е сутки индукции (а не на 3-и, учитывая, как правило,

большую массу опухоли). Пациенты этой группы в возрасте младше 3 лет, при отсутствии инициального поражения ЦНС, не облучаются; они должны получать дополнительную интратекальную терапию на консолидациях 2 и 3.

Все пациенты с ВП-ОЛЛ при недостижении МОБ-негативной ремиссии по окончании индукции (МОБ ИФТ на 36 день $\geq 0,1 < 1\%$ (группы «А» и «1221-SR») и $\geq 0,01 < 1\%$ (группы «В», «1221-IR», «D1», «С»)) дополнительно получают курс иммунотерапии (#блинатумомаб**). При недостижении МОБ-негативности после курса блинатумомаба, пациенты переводятся в группу высокого риска (группа «Е»).

Терапия в группе «D2» аналогична таковой в группе «D1», но с дополнительным включением введений #бортезомиба** в реиндукциях. Все пациенты этой группы получают дополнительно курс иммунотерапии (#блинатумомаб**). Пациенты этой группы в возрасте младше 3 лет, при отсутствии инициального поражения ЦНС, не облучаются; они должны получать дополнительную интратекальную терапию на консолидациях 2 и 3.

Пациенты групп «Т-LR» и «Т-IR» получают индукцию, протокол «Ib», три консолидации и поддерживающую терапию. Пациенты этих групп при отсутствии инициального поражения ЦНС не облучаются. Пациенты, не достигшие МОБ-негативности после протокола «Ib» переводятся в группу высокого риска (терапевтическая группа «Т-NR»).

Пациенты группы «F» получают индукцию, курс иммунотерапии (#блинатумомаб**), три консолидации, краниальное облучение в дозе 12 Гр и поддерживающую терапию. Начиная с 15 дня индукции, в течение всей терапии (включая поддерживающую) и как минимум еще 3 года после ее окончания, пациенты постоянно получают иматиниб** в дозе 300 мг/м²/сут, если в процессе мониторингования молекулярного ответа не возникнет необходимости в смене препарата на другой ИТК. Пациенты этой группы в возрасте младше 3 лет, при отсутствии инициального поражения ЦНС, не облучаются; они должны получать дополнительную интратекальную терапию на консолидациях 2 и 3.

Все пациенты групп «В», «С», «1221-IR», «Т-LR», «Т-IR» при наличии инициального поражения ЦНС (ЦНС III) получают терапию согласно протоколу для соответствующей терапевтической группы с дополнительным проведением краниального облучения в дозе: в возрасте от 1 года до 3 лет — 8 Гр, старше 3 лет — 12 Гр.

При проведении терапии консолидации в любой терапевтической группе возможно использование в качестве препарата аспарагиназы либо нативной E.coli L-аспарагиназы в дозе 5000 Ед/м² (группы «А», «1221-SR» и «С») или 10 000 Ед/м² (все остальные группы)

еженедельно в/м, либо пэгаспаргазы** в дозе 500 Ед/м² (группа «С») или 1000 Ед/м² (все остальные группы) 1 раз в 2 недели в/м (предпочтительно) или в/в. Мониторинг активности аспарагиназы в сыворотке крови обязателен независимо от типа используемого препарата.

Всем пациентам групп «Е» и «Т-НР» (пациенты высокого риска) после достижения ремиссии в рамках химиотерапии высокого риска в максимально короткие сроки облигатно показана аллогенная ТКМ любого типа (в зависимости от доступности доноров и от технических возможностей). Поэтому всем пациентам этих групп НЛА-типирование и инициация поиска НЛА-совместимого донора должны проводиться сразу после стратификации пациентов в эту терапевтическую группу. С целью достижения МОБ-негативной ремиссии перед проведением ТГСК у пациентов групп высокого риска могут использоваться различные опции, в зависимости от количества бластных клеток в костном мозге, ответа опухоли на химиотерапию, иммунофенотипического варианта, наличия дополнительных генетических aberrаций и т. д. Фактически, терапия этих пациентов до момента проведения ТГСК индивидуальна, и определяется уровнем МОБ после очередного этапа, сроками проведения ТГСК и наличием технических возможностей проведения различных вариантов иммунотерапии/высокодозной ПХТ.

Состав основных курсов химиотерапии

Индукция

- #Дексаметазон** — 6 мг/м²/сут per os в 2 приёма (введения) в день с интервалом соответственно в 12 часов. Дни с 1 по 28-й. Полная суточная доза достигается постепенно в зависимости от инициальной массы опухоли. [157-159,167].
- #Пэгаспаргаза** — 1 000 Ед/м² в/в кап. на 3 день терапии [161,167,367–369].
- Винкристин** — 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 8, 15, 22, 29 и 36 дни.
- Даунорубицин** — 45 мг/м² в/в кап. на 8 и 22 день терапии. У пациентов групп «А» и «1221-SR» введение на 22 день осуществляется только при обнаружении более 10% бластных клеток в костном мозге на 15 день лечения.
- #Иматиниб** — пациенты группы «F» с 15 дня индукции в дозе 300 мг/м²/сут per os [49,171,174,370].
- Инtrateкально (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**) [157-159,167] — в возрастных дозировках в 0/1, 8, 15, 22, 29 и 36 дни лечения (см. табл. А3.1.1.1).

Таблица А3.1.1.1. Дозирование препаратов для интратекальной терапии в зависимости от возраста:

| Возраст | Метотрексат** (мг) | Цитарабин** (мг) | #Преднизолон** (мг) |
|--------------------|-----------------------|---------------------|------------------------|
| Менее 1 года | 6 | 20 | 4 |
| От 1 года до 2 лет | 8 | 30 | 6 |
| От 2 лет до 3 лет | 10 | 40 | 8 |
| Старше 3 лет | 12 | 50 | 10 |

Консолидация 1

- Меркаптопурин** — 50 мг/м² в день per os ежедневно (7–12 неделя); в группах «Т-LR», «Т-IR» — 12–17 неделя
- Метотрексат** — 30 мг/м² внутримышечно 1 раз в неделю (7–12 неделя); в группах «Т-LR», «Т-IR» — 12–17 неделя

*Доза меркаптопурина** и метотрексата** корректируется в зависимости от лейкоцитов крови.*

- Аспарагиназа** — внутримышечно 1 раз в неделю ровно через сутки после введения метотрексата**, (7–12 неделя; в группах «Т-LR», «Т-IR» — 12–17 неделя); в дозе 5 000 Ед/м² в группах «А», «С», «1221-SR», в дозе 10 000 Ед/м² в группах «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «Т-LR», «Т-IR» или #пэгаспаргаза** [167,371–375] — внутримышечно (предпочтительно) или внутривенно 1 раз в 2 недели (7, 9 и 11 недели; в группах «Т-LR», «Т-IR» — 12, 14 и 16 недели); в дозе 500 Ед/м² в группе «С», в дозе 1000 Ед/м² во всех остальных группах.

Мониторинг активности аспарагиназы в сыворотке крови независимо от типа используемого препарата

- Интратекально (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**) [157-159,167] — в возрастных дозировках на 7, 9, 11 и 13 неделе; в группах «Т-LR», «Т-IR» — 12, 14, 16 и 18 неделя (см. табл. А3.1.1.1).
- #Дексаметазон** — 6 мг/м²/сут per os в 2 приёма (введения) в день с интервалом соответственно в 12 часов на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3 дней — недели 13–14; в группах «Т-LR», «Т-IR» — 18–19 неделя [157-159,167].

- Винкристин** — 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 85, 92 день (13, 14 неделя); в группах «Т-LR», «Т-IR» — на 124, 131 день (18, 19 неделя).
- Даунорубицин** — 30 мг/м² в/в кап. Дважды в группах «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR» — на 44 и 65 дни (недели 7, 10), «Т-LR», «Т-IR» — на 79 и 93 дни (недели 12, 14); и один раз в группе «С» — на 85 день (13 неделя).
- #Иматиниб** — пациенты группы «F» постоянно в течение всей консолидации получают в дозе 300 мг/м²/сут per os [49,171,174,370].
- #Бортезомиб** — пациенты группы «D2» в дозе 1,3 мг/м² в/в болюсно за 3–5 сек с последующим промыванием катетера физиологическим раствором на 85, 89, 92, 96 дни (13, 14 неделя) [376–379].

Консолидация 2

- Меркаптопурин** — 50 мг/м² в день per os ежедневно (15–20 неделя); в группах «Т-LR», «Т-IR» — 20–25 неделя
- Метотрексат** — 30 мг/м² внутримышечно 1 раз в неделю (15–20 неделя); в группах «Т-LR», «Т-IR» — 20–25 неделя

Доза меркаптопурина** и метотрексата** корректируется в зависимости от лейкоцитов крови.

- Аспарагиназа** — внутримышечно 1 раз в неделю ровно через сутки после введения метотрексата**, (15–20 неделя; в группах «Т-LR», «Т-IR» — 20–25 неделя); в дозе 5 000 Ед/м² в группах «А», «С», «1221-SR», в дозе 10 000 Ед/м² в группах «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «Т-LR», «Т-IR» или #пэгаспаргаза** [167,371–375] — внутримышечно (предпочтительно) или внутривенно 1 раз в 2 недели (15, 17 и 19 недели; в группах «Т-LR», «Т-IR» — 20, 22 и 24 недели); в дозе 500 Ед/м² в группе «С», в дозе 1000 Ед/м² во всех остальных группах

Мониторинг активности аспарагиназы в сыворотке крови независимо от типа используемого препарата

- Интратекально (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**) [157-159,167] — в возрастных дозировках (см. табл. А3.1.1.1):

| | |
|-------|------------|
| 1 раз | 4 введения |
|-------|------------|

| 21 неделя | 15, 17, 19 и 21 неделя |
|--|---|
| Группа «А» Группа «1221-SR» Группы «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «С» — те, кому планируется облучение | Группы «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «С» — не получающие лучевую терапию |
| 1 раз 26 неделя | 4 введения 20, 22, 24 и 26 неделя |
| Группы «Т-LR», «Т-IR» — те, кому планируется облучение | Группы «Т-LR», «Т-IR» — не получающие лучевую терапию |

- #Дексаметазон** — 6 мг/м²/сут per os в 2 приёма (введения) в день с интервалом соответственно в 12 часов на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3 дней — недели 21–22; в группах «Т-LR», «Т-IR» — 26–27 неделя [157-159,167].
- Винкристин** — 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 141, 148 день (21, 22 неделя); в группах «Т-LR», «Т-IR» — на 180, 187 день (26, 27 неделя)
- Даунорубицин** — 30 мг/м² в/в кап. Дважды в группах «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR» — на 98 и 121 день (недели 15, 18), «Т-LR», «Т-IR» — на 135 и 156 дни (недели 20, 23); и один раз в группе «С» — на 141 день (21 неделя).
- #Иматиниб** — пациенты группы «F» постоянно в течение всей консолидации получают в дозе 300 мг/м²/сут per os [49,171,174,370].
- #Бортезомиб** — пациенты группы «D2» в дозе 1,3 мг/м² в/в болюсно за 3–5 сек с последующим промыванием катетера физиологическим раствором на 141, 145, 148, 152 дни (21, 22 неделя) [376–379].

Консолидация 3

- Меркаптопурин** — 50 мг/м² в день per os ежедневно (23–28 неделя); в группах «Т-LR», «Т-IR» — 28–33 неделя
- Метотрексат** — 30 мг/м² внутримышечно 1 раз в неделю (23–28 неделя); в группах «Т-LR», «Т-IR» — 28–33 неделя

*Доза меркаптопурина** и метотрексата** корректируется в зависимости от лейкоцитов крови.*

- Аспарагиназа** — внутримышечно 1 раз в неделю ровно через сутки после введения метотрексата**, (23–28 неделя; в группах «Т-LR», «Т-IR» — 28–33 неделя); в дозе 5 000 Ед/м² в группах «А», «С», «1221-SR», в дозе 10 000 Ед/м² в группах «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «Т-LR», «Т-IR»
или #пэгаспаргаза** [167,371–375] — внутримышечно (предпочтительно) или внутривенно 1 раз в 2 недели (23, 25 и 27 недели; в группах «Т-LR», «Т-IR» — 28, 30 и 32 недели); в дозе 500 Ед/м² в группе «С», в дозе 1000 Ед/м² во всех остальных группах

Мониторинг активности аспарагиназы в сыворотке крови независимо от типа используемого препарата

- Инtrateкально (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**) [157-159,167] — в возрастных дозировках (см. табл. А3.1.1.1):

| 1 раз 29 неделя | 4 введения 23, 25, 27 и 29 неделя |
|--|---|
| Группа «А» Группа «1221-SR» Группы «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «С» — те, кому планируется облучение | Группы «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR», «С» — не получающие лучевую терапию |
| 1 раз 34 неделя | 4 введения 28, 30, 32 и 34 неделя |
| Группы «Т-LR», «Т-IR» — те, кому планируется облучение | Группы «Т-LR», «Т-IR» — не получающие лучевую терапию |

- #Дексаметазон** — 6 мг/м²/сут per os в 2 приёма (введения) в день с интервалом соответственно в 12 часов на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3-х дней — недели 29–30; в группах «Т-LR», «Т-IR» — 34–35 неделя [157-159,167]
- Винкристин** — 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 197, 204 день (29, 30 неделя); в группах «Т-LR», «Т-IR» — на 232, 239 день (34, 35 неделя)
- Даунорубицин** — 30 мг/м² в/в кап. Однократно в группах «В», «D1», «D2», «F», «1221-IR» — на 163 день (24 неделя); в группах «С», «Т-LR» и «Т-IR» — на 197 день (29 неделя).

- #Иматиниб** — пациенты группы «F» постоянно в течение всей консолидации получают в дозе 300 мг/м²/сут per os [49,171,174,370]
- #Бортезомиб** — пациенты группы «D2» в дозе 1,3 мг/м² в/в болюсно за 3–5 сек с последующим промыванием катетера физиологическим раствором на 197, 201, 204, 208 дни (29, 30 неделя) [376–379]

Консолидация 4 (только пациенты группы «C»)

- Меркаптопурин** – 50 мг/м² в день per os ежедневно (31–36 неделя)
 - Метотрексат** — 30 мг/м² внутримышечно 1 раз в неделю (31–36 неделя)
- Доза меркаптопурина** и метотрексата** корректируется в зависимости от лейкоцитов крови.*
- Аспарагиназа** — внутримышечно 1 раз в неделю ровно через сутки после введения метотрексата** (31–36 неделя); в дозе 5 000 Ед/м² или #пэгаспаргаза** [374,375] — внутримышечно (предпочтительно) или внутривенно 1 раз в 2 недели (31, 33 и 35 недели); в дозе 500 Ед/м²
- Мониторинг активности аспарагиназы в сыворотке крови независимо от типа используемого препарата*
- Интратекально (метотрексат**, цитарабин**, преднизолон**) [157-159,167] — в возрастных дозировках — однократно на 253 день (37 неделя). Интратекальная терапия после лучевой терапии проводится двумя препаратами (цитарабин**, преднизолон**)
 - #Дексаметазон** — 6 мг/м²/сут per os в 2 приёма (введения) в день с интервалом соответственно в 12 часов на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3 дней — недели 37–38 [157-159,167]
 - Винкристин** — 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 253, 260 дни (37, 38 неделя)
 - Даунорубицин** — 30 мг/м² в/в кап. Однократно на 253 день (37 неделя).

Консолидация 5 (только пациенты группы «C»)

- Меркаптопурин** — 50 мг/м² в день per os ежедневно (39–44 неделя)
 - Метотрексат** — 30 мг/м² внутримышечно 1 раз в неделю (39–44 неделя)
- Доза меркаптопурина** и метотрексата** корректируется в зависимости от лейкоцитов крови.*

- Аспарагиназа** — внутримышечно 1 раз в неделю ровно через сутки после введения метотрексата**, (39–44 неделя); в дозе 5 000 Ед/м² или #пэгаспаргаза** [374,375] — внутримышечно (предпочтительно) или внутривенно 1 раз в 2 недели (39, 41 и 43 недели); в дозе 500 Ед/м².

Мониторинг активности аспарагиназы в сыворотке крови независимо от типа используемого препарата

- Инtrateкально (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**) [157-159,167] — в возрастных дозировках (см. табл. А3.1.1.1) — однократно на 309 день (45 неделя). Инtrateкальная терапия после лучевой терапии проводится двумя препаратами (цитарабин**, #преднизолон**)
- #Дексаметазон** — 6 мг/м²/сут per os в 2 приёма (введения) в день с интервалом соответственно в 12 часов на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3 дней — недели 45–46 [157-159,167].
- Винкристин** — 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 309, 316 дни (45, 46 неделя)
- Даунорубин** — 30 мг/м² в/в кап. Однократно на 309 день (45 неделя).

Консолидация 6 (только пациенты группы «С»)

- Меркаптопурин** — 50 мг/м² в день per os ежедневно (47–52 неделя)
- Метотрексат** — 30 мг/м² внутримышечно 1 раз в неделю (47–52 неделя)

Доза меркаптопурина** и метотрексата** корректируется в зависимости от лейкоцитов крови.

- Аспарагиназа** — внутримышечно 1 раз в неделю ровно через сутки после введения метотрексата** (47–52 неделя); в дозе 5 000 Ед/м² или #пэгаспаргаза** [374,375] — внутримышечно (предпочтительно) или внутривенно 1 раз в 2 недели (47, 49 и 51 недели); в дозе 500 Ед/м²

Мониторинг активности аспарагиназы в сыворотке крови независимо от типа используемого препарата

- Инtrateкально (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**) [157-159,167] — в возрастных дозировках (см. табл. А3.1.1.1) — однократно на 365 день (53 неделя). Инtrateкальная терапия после лучевой терапии проводится двумя препаратами (цитарабин**, #преднизолон**).

- #Дексаметазон** — 6 мг/м²/сут per os в 2 приёма (введения) в день с интервалом соответственно в 12 часов на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3 дней — недели 53–54 [157-159,167]
- Винкристин** — 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 365, 372 день (53, 54 неделя)

Вторая фаза индукции (протокол Ib) (только пациенты групп «T-LR», «T-IR»)

- Циклофосфамид** — в дозе 1000 мг/м², в/в кап. за 1 час, в дни 43 и 71.
- Месна** — 400 мг/м² внутривенно перед инфузией циклофосфамида, а также на 4 и 8 час после введения препарата
- Цитарабин** — в дозе 75 мг/м²/сут, вводится внутривенно струйно, в дни 45, 46, 47, 48; 52, 53, 54, 55; 59, 60, 61, 62 и 66, 67, 68, 69 (четыре 4-дневных блока).
- Меркаптопурин** — в дозе 60 мг/м²/сут, per os, с 43 по 71 день (всего 28 дней; 4 недели)
- Интратекально (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**) [157-159,167] — в возрастных дозировках (см. табл. А3.1.1.1) на 52 и 66 день.

Иммунотерапия (#Блинатумомаб) (только пациенты с ВП-ОЛЛ групп «А» и «I221-SR» при МОБ ИФТ на 36 день $\geq 0,1 < 1\%$; групп «В», «I221-IR», «D1», «С» при МОБ ИФТ на 36 день $\geq 0,01 < 1\%$; группы «Е» перед проведением ТГСК)**

- #Блинатумомаб** — круглосуточной непрерывной инфузией детям в дозе 5 мкг/м²/сут 1–7 день курса, в дозе 15 мкг/м²/сут 8–28 день курса. [217,225,227,236–243]

Терапия пациентов высокого риска (группы «Е» и «T-HR»)

Блок F1

- #Дексаметазон** — 20 мг/м²/сут, per/os или в/в; дни 1–5 [380,381]
- Винкристин** — 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр.; дни 1, 6.
- Метотрексат** — 5 000 мг/м² в/в за 24 часа в день 1.
1/10 общей дозы, как нагрузочную дозу в/в кап. за 30 минут
9/10 общей дозы в виде длительной внутривенной инфузии за 23,5 часа.
- Кальция фолинат** — 15 мг/м² в/в на 42, 48 и 54 часы инфузии метотрексата**
Увеличение количества введений и дозы кальция фолината в зависимости от концентрации метотрексата** в крови**

- #Пэгаспаргаза** [214,215,371–373] — 1 000 Ед/м² в/в капельно за 2 часа; день 4.
- Инtrateкально (метотрексат**, цитарабин**, преднизолон**) [157-159,167] — в возрастных дозировках; день 1.

Блок F2

- #Дексаметазон** — 20 мг/м²/сут, per/os или в/в; дни 1–5 [380,381]
- Винкристин** — 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр.; день 1.
- Цитарабин** — 2 000 мг/м² в/в в виде 3-часовой инфузии на 1 и 2 дни. 4 введения с интервалом в 12 часов
- #Пэгаспаргаза** [214,215,371–373] — 1 000 Ед/м² в/в капельно за 2 часа; день 4.
- Инtrateкально (метотрексат**, цитарабин**, преднизолон**) [157-159,167] — в возрастных дозировках; день 5.

Блок HR-1

- #Дексаметазон** — 20 мг/м²/сут, per/os или в/в; дни 1–5 [380,381]
- Винкристин** — 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр.; дни 1 и 6.
- Метотрексат** — 5 000 мг/м² в/в за 24 часа в день 1.
1/10 общей дозы, как нагрузочную дозу в/в кап. за 30 минут
9/10 общей дозы в виде длительной внутривенной инфузии за 23,5 часа.
- Кальция фолинат** — 15 мг/м² в/в на 42, 48 и 54 часы инфузии метотрексата**
Увеличение количества введений и дозы кальция фолината в зависимости от концентрации метотрексата** в крови**
- Циклофосфамид** — 200 мг/м² в/в капельно за 1 час; дни 2–4. 5 введений с интервалом в 12 часов
- Месна** — 70 мг/м² внутривенно перед инфузией циклофосфамида**, а также на 4 и 8 час после введения препарата
- Цитарабин** — 2 000 мг/м² в/в в виде 3-часовой инфузии на 5 день. 2 введения с интервалом в 12 часов
- #Пэгаспаргаза** [214,215,371–373] — 1 000 Ед/м² в/в капельно за 2 часа; на 6 день.
- Инtrateкально (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**) [157-159,167] — в возрастных дозировках (см. табл. А3.1.1.1); в 1-й день.

Блок HR-2

- #Дексаметазон** — 20 мг/м²/сут, per/os или в/в; дни 1–5 [380,381]

- Метотрексат** — 5 000 мг/м² в/в за 24 часа в день 1.
1/10 общей дозы, как нагрузочную дозу в/в кап. за 30 минут.
9/10 общей дозы в виде длительной внутривенной инфузии за 23,5 часа.
- Кальция фолинат** — 15 мг/м² в/в на 42, 48 и 54 часы инфузии метотрексата**
Увеличение количества введений и дозы кальция фолината** в зависимости от концентрации метотрексата** в крови
- #Пэгаспаргаза** [214,215,371–373] — 1 000 Ед/м² в/в капельно за 2 часа; на 6 день.
- Инtrateкально (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**) [157-159,167] — в возрастных дозировках (см. табл. А3.1.1.1); в 1-й день.
- Винкристин** — 1,5 мг/м² (максимальная разовая доза 2 мг) в/в стр.; в дни 1 и 6.
- Ифосфамид** — 800 мг/м², в/в в течение 1 часа, дни 2–4. 5 введений с интервалом в 12 часов.
- Месна** — 400 мг/м² внутривенно перед инфузией ифосфамида**, а также на 4 и 8 час после введения препарата
- Даунорубин** — 30 мг/м², в/в кап. за 24 часа, день 5.

Блок HR-5

- #Дексаметазон** — 20 мг/м²/сут, per/os или в/в; дни 1–5 [380,381]
- #Клофарабин — 52 мг/м² (для больных младше 30 лет) в/в кап. за 2 часа, дни 1–5 [205,215,216]
- Циклофосфамид** — 300 мг/м² в/в кап. за 1 час; дни 1–5. 5 введений с интервалом в 24 часа
- Месна** — 100 мг/м² внутривенно перед инфузией циклофосфамида**, а также на 4 и 8 час после введения препарата.
- #Этопозид** — 100 мг/м², дни 1–5, в/в кап. за 2 часа. 5 введений с интервалом в 24 часа [215]
- Инtrateкально (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**) [157-159,167] — в возрастных дозировках (см. табл. А3.1.1.1); в 1-й день.

Блок HR-6

- #Дексаметазон** — 20 мг/м²/сут, per/os или в/в; дни 1–5 [380,381]
- Неларабин** — 1 400 мг/м² в/в кап. за 1 час; дни 1, 3, 5.
- #Цитарабин** — 300 мг/м² в/в за 3 часа, дни 3–5. 6 введений с интервалом в 12 часов [214–216]

- Циклофосфамид** — 200 мг/м² в/в капельно за 1 час; дни 1–5. 5 введений с интервалом в 24 часа.
- Месна** — 70 мг/м² внутривенно перед инфузией циклофосфамида**, а также на 4 и 8 час после введения препарата [41,380]
- #Пэгаспаргаза** [214,215,371–373] — 1 000 Ед/м² в/в капельно за 2 часа; на 6-й день.
- Интратекально (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**) [157-159,167] — в возрастных дозировках (см. табл. А3.1.1.1); на 6-й день.

Блок HR-7

- Дексаметазон** — 6 мг/м²/сут, per/os или в/в в два приёма; дни 1–5
- #Клофарабин — 52 мг/м² (для больных младше 30 лет) в/в кап. за 2 часа, дни 1–5 [205,215,216]
- #Цитарабин** — 1000 мг/м² в/в в виде 3-часовой инфузии, дни 1–5. 5 введений с интервалом в 24 часа [216]
- #Идарубицин** [216] — 8 мг/м², в/в кап. за 6 часов, дни 3–5

Блок FLAM

- Дексаметазон** — 6 мг/м²/сут, per/os или в/в в два приёма; дни 1–5
- #Флударабин** — 30 мг/м² в/в кап. за 30 мин, дни 1–5. 5 введений с интервалом в 24 часа [212–215]
- Цитарабин** — 2000 мг/м² в/в в виде 3-часовой инфузии, дни 1–5. 5 введений с интервалом в 24 часа
- #Митоксантрон** — 10 мг/м², в/в кап. за 1 час, дни 1, 3 и 5 [384–386]

Краниальное облучение

Лучевая терапия проводится у пациентов в возрасте 10–15 лет терапевтической группы «В», у всех пациентов старше 3 лет терапевтических групп «D» и «F». Доза облучения одинакова для всех терапевтических групп и составляет 12 Гр.

Лучевая терапия проводится у всех пациентов с инициальным поражением ЦНС (статус ЦНС III), принадлежащих по другим критериям к любой группе. Доза облучения у пациентов в возрасте от 1 года до 3 лет составляет 8 Гр, в возрасте ≥3 лет — 12 Гр.

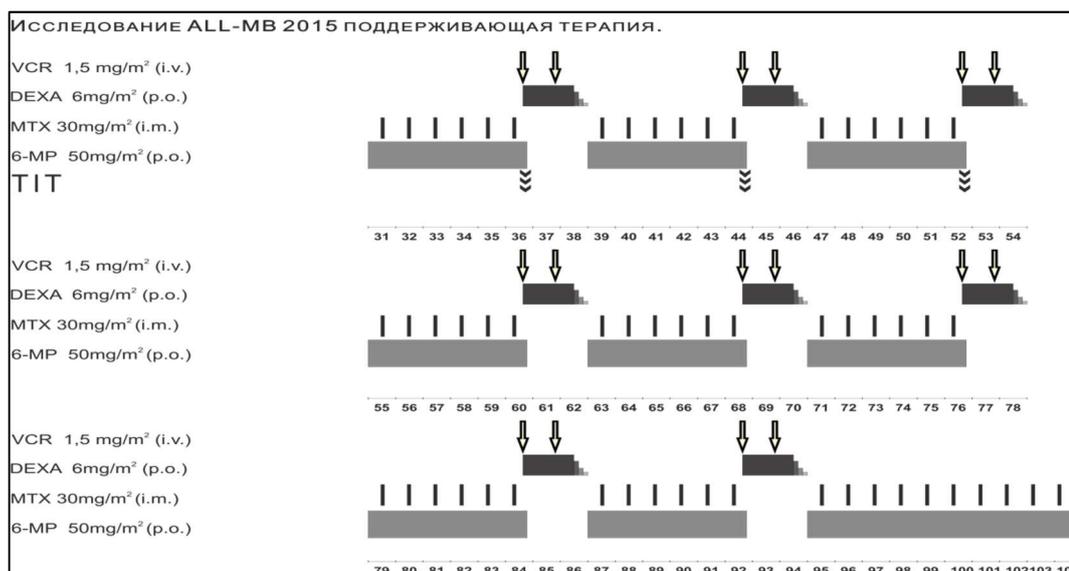
В период облучения проводится 2 интратекальных введения препаратов (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**) [157-159,167] — 1 раз в неделю.

Меркаптопурин**– 50 мг/м² в день per os ежедневно на протяжении всего периода краниального облучения. *Доза меркаптопурина** корригируется в зависимости от лейкоцитов крови.*

Поддерживающая терапия

Поддерживающая терапия начинается на 31 неделе протокола для пациентов терапевтических групп «А», «В», «D1», «D2», «F», «1221-SR», «1221-IR». У пациентов группы «С» она начинается на 55 неделе терапии. У пациентов групп «Т-LR» и «Т-IR» — на 36 неделе. У пациентов с ВП-ОЛЛ, получающих дополнительно курс #блинатумомаба**, поддерживающая терапия начинается на 35 неделе.

Поддерживающая терапия продолжается до достижения общей длительности лечения 2 года. Она состоит из 6-недельных курсов меркаптопурин** + метотрексат**, с последующей 2-недельной реиндукцией дексаметазон** + винкристин** с одним интратекальным введением 3 препаратов (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**). Интратекальная терапия проводится только на 1-м году терапии.



- Меркаптопурин** — 50 мг/м² в день per os ежедневно
- Метотрексат** — 30 мг/м² внутримышечно 1 раз в неделю.

*Доза меркаптопурина** и метотрексата** корригируется в зависимости от лейкоцитов крови.*

- #Дексаметазон** — per os ежедневно на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой в течение 3 дней. Суточная доза препарата распределяется на 2 приема с интервалом 12 часов. [157-159,167]
- Винкристин** — 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. 1 раз в неделю (в 1 и 8 дни реиндукции).

- Интратекально (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**) [157-159,167] — в возрастных дозировках (см. табл. А3.1.1.1) на 37, 45 и 53 неделе (вместе с первым введением винкристина** на каждой реиндукции). Далее интратекальная терапия не проводится. Интратекальная терапия после лучевой терапии проводится двумя препаратами (цитарабин**, #преднизолон**; дозировки см. табл. А3.1.1.1), без метотрексата**.

А3.1.2 Основные положения и схемы терапии протокола немецкой исследовательской группы ALL IC – BFM 2002

Критерии стратификации на терапевтические группы

Группа стандартного риска

- Хороший ответ на префазу преднизолоном** (<1000 бластных клеток/мкл крови на 8 день терапии)
- Возраст ≥ 1 года и <6 лет
- Инициальное количество лейкоцитов < $20 \times 10^9/\text{л}$
- <25% бластных клеток в костном мозге на 15 день терапии
- Достижение ремиссии на 33 день терапии

Все критерии обязательны

Группа промежуточного риска

- Хороший ответ на префазу преднизолоном** (<1000 бластных клеток/мкл крови на 8 день терапии)
- Возраст <1 года или ≥ 6 лет и/или инициальное количество лейкоцитов $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$
- <25% бластных клеток в костном мозге на 15 день терапии
- Достижение ремиссии на 33 день терапии
и/или
- Критерии группы стандартного риска + $\geq 25\%$ бластных клеток в костном мозге на 15 день + достижение ремиссии на 33 день терапии

Группа высокого риска

- Плохой ответ на префазу преднизолоном** (≥ 1000 бластных клеток/мкл крови на 8 день терапии)
- Критерии группы промежуточного риска + $\geq 25\%$ бластных клеток в костном мозге на 15 день терапии
- Нет ремиссии на 33 день терапии
- Наличие t(9;22)
- Наличие t(4;11)

Достаточно одного критерия

Терапевтические планы

Пациенты групп стандартного и промежуточного риска получают Протокол I, протокол M, Протокол II и поддерживающую терапию. Краниальное облучение проводится только пациентам с Т-ОЛЛ.

Пациенты группы высокого риска получают Протокол I, затем 6 блоков интенсивной высокодозной химиотерапии, Протокол II, краниальное облучение и поддерживающую терапию.

Состав основных курсов химиотерапии

Протокол I

- Преднизолон** — 60 мг/м²/сут per os. Дни с 1 по 28. Полная суточная доза достигается постепенно в зависимости от инициальной массы опухоли. С 29 дня терапии начинается снижение дозы преднизолона до полной отмены за 9 дней.
- Винкристин** — 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 8, 15, 22 и 29 дни.
- Даунорубицин** — 30 мг/м² в/в кап. за 1 час, на 8, 15, 22 и 29 день терапии. У пациентов с ВП-ОЛЛ группы стандартного риска введения на 22 и 29 день не проводятся.
- #Пэгаспаргаза** — в/в кап. за 2 часа в дозе 1000 Ед/м² (максимальная доза 3750 Ед) на 12 и 24 день [161,167,369,371–373]
- Циклофосфамид** — в дозе 1000 мг/м², в/в кап. за 1 час, в дни 36 и 64.
- Месна** — 400 мг/м² внутривенно перед инфузией циклофосфамида, а также на 4 и 8 час после введения препарата.
- Цитарабин** — в дозе 75 мг/м²/сут, вводится внутривенно струйно, в дни 38, 39, 40, 41, 45, 46, 47, 48, 52, 53, 54, 55 и 59, 60, 61, 62 (четыре 4-дневных блока).
- Меркаптопурин** — в дозе 60 мг/м²/сут, per os, с 36 по 63 день (всего 28 дней; 4 недели)
- Инtrateкально (метотрексат**) — в возрастных дозировках (см. табл. А3.1.2.1) на 1, 12, 33, 45 и 59-й дни. У пациентов со статусом ЦНС 2 и 3 проводится два дополнительных введения на 18 и 27 день.

Таблица А3.1.2.1. Дозирование препаратов для интратекальной терапии в зависимости от возраста:

| Возраст | <1 года | ≥1<2 лет | ≥2<3 лет | ≥3 лет |
|--------------------|---------|----------|----------|--------|
| Метотрексат** (мг) | 6 | 8 | 10 | 12 |

Протокол М

- Меркаптопурин** — в дозе 25 мг/м²/сут, per os, с 1 по 56 день.
- Метотрексат** — в/в кап. за 24 часа в дни 8, 22, 36 и 50 в дозе 2 000 мг/м² (пациенты с ВП-ОЛЛ) или в дозе 5 000 мг/м² (пациенты с Т-ОЛЛ)
1/10 общей дозы, как нагрузочную дозу в/в кап. за 30 минут
9/10 общей дозы в виде длительной внутривенной инфузии за 23,5 часа.
- Кальция фолинат** — 15 мг/м² в/в на 42, 48 и 54 часы инфузии метотрексата**
*Увеличение количества введений и дозы кальция фолината** в зависимости от концентрации метотрексата** в крови*
- Интратекально (метотрексат**) — в возрастных дозировках (см. табл. А3.1.2.1) на 8, 22, 36 и 50-й дни.

Протокол II

- Дексаметазон** — 10 мг/м²/сут per os. Дни с 1 по 21. С 22 дня терапии начинается снижение дозы дексаметазона до полной отмены за 9 дней.
- Винкристин** — 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 8, 15, 22, и 29 дни.
- Доксорубин** — 30 мг/м² в/в кап. за 1 час на 8, 15, 22 и 29 день терапии.
- Аспарагиназа** — в/в кап. за 1 час в дозе 10 000 Ед/м² на 8, 11, 15 и 18 день
или #пэгаспаргаза** — в/в кап. за 2 часа в дозе 1000 Ед/м² на 8 день [161,167,369,371–373].
- Циклофосфамид** — в дозе 1000 мг/м², в/в кап. за 1 час, на 36 день.
- Месна** — 400 мг/м² внутривенно перед инфузией циклофосфамида, а также на 4 и 8 час после введения препарата.
- #Цитарабин** — в дозе 75 мг/м²/сут, вводится внутривенно струйно, в дни 38, 39, 40, 41 и 45, 46, 47, 48 (два 4-дневных блока) [380].
- Меркаптопурин** — в дозе 60 мг/м²/сут, per os, с 36 по 49 день (всего 14 дней; 2 недели)

- Инtrateкально (метотрексат**) — в возрастных дозировках (см. табл. А3.1.2.1) на 38 и 45 дни. У пациентов со статусом ЦНС3 проводится два дополнительных введения на 1 и 18 день.

Терапия пациентов высокого риска

Блок HR-1

- #Дексаметазон** — 20 мг/м²/сут, per/os; дни 1–5 [380,381]
- Винкристин** — 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр.; дни 1 и 6.
- Метотрексат** — 5 000 мг/м² в/в за 24 часа в день 1.
1/10 общей дозы, как нагрузочную дозу в/в кап. за 30 минут
9/10 общей дозы в виде длительной внутривенной инфузии за 23,5 часа.
- Кальция фолинат** — 15 мг/м² в/в на 42, 48 и 54 часы инфузии метотрексата**
Увеличение количества введений и дозы кальция фолината в зависимости от концентрации метотрексата** в крови**
- Циклофосфамид** — 200 мг/м² в/в капельно за 1 час; дни 2–4. 5 введений с интервалом в 12 часов
- Месна** — 70 мг/м² внутривенно перед инфузией циклофосфамида**, а также на 4 и 8 час после введения препарата [41,380]
- Цитарабин** — 2 000 мг/м² в/в в виде 3-часовой инфузии на 5 день. 2 введения с интервалом в 12 часов
- #Пэгаспаргаза** [214,215,371–373] — в/в кап. за 2 часа в дозе 1000 Ед/м² (максимальная доза 3750 Ед) на 6 день.
- Инtrateкально (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**) [157-159,167,380] — в возрастных дозировках (см. табл. А3.1.2.2); в 1 день.

Таблица А3.1.2.2. Дозирование препаратов для инtrateкальной терапии в зависимости от возраста:

| Возраст | Метотрексат** (мг) | Цитарабин** (мг) | #Преднизолон** (мг) |
|--------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Менее 1 года | 6 | 20 | 4 |
| От 1 года до 2 лет | 8 | 30 | 6 |
| От 2 лет до 3 лет | 10 | 40 | 8 |

| | | | |
|--------------|----|----|----|
| Старше 3 лет | 12 | 50 | 10 |
|--------------|----|----|----|

Блок HR-2

- #Дексаметазон** — 20 мг/м²/сут, per/os; дни 1–5 [380,381]
- Метотрексат** — 5 000 мг/м² в/в за 24 часа в день 1.
1/10 общей дозы, как нагрузочную дозу в/в кап. за 30 минут
9/10 общей дозы в виде длительной внутривенной инфузии за 23,5 часа.
- Кальция фолинат** — 15 мг/м² в/в на 42, 48 и 54 часы инфузии метотрексата**
Увеличение количества введений и дозы кальция фолината в зависимости от концентрации метотрексата** в крови**
- #Пэгаспаргаза** [214,215,371–373] — в/в кап. за 2 часа в дозе 1000 Ед/м² (максимальная доза 3750 Ед) на 6 день.
- Инtrateкально (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**) [157-159,167,380] — в возрастных дозировках (см. табл. А3.1.2.2); в 1 день. У пациентов со статусом ЦНС3 проводится дополнительное введение на 5 день.
- Винкрестин — 1,5 мг/м² (максимальная разовая доза 2 мг) в/в в дни 1 и 6.
- Ифосфамид** — 800 мг/м², в/в в течение 1 часа, дни 2–4. 5 введений с интервалом в 12 часов.
- Месна** — 400 мг/м² внутривенно перед инфузией ифосфамида, а также на 4 и 8 час после введения препарата.
- Даунорубин** — 30 мг/м², в/в кап. за 24 часа, день 5.

Блок HR-3

- #Дексаметазон** — 20 мг/м²/сут, per/os; дни 1–5 [380,381]
- Цитарабин** — 2 000 мг/м² в/в в виде 3-часовой инфузии на 1 и 2-й дни. 4 введения с интервалом в 12 часов
- #Пэгаспаргаза** — в/в кап. за 2 часа в дозе 1000 Ед/м² (максимальная доза 3750 Ед) на 6 день. [214,215,371–373]
- #Этопозид** — 100 мг/м², дни 3–5, в/в кап. за 1 час. 5 введений с интервалом в 12 часов [380]
- Инtrateкально (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**) [157-159,167,380] — в возрастных дозировках (см. табл. А3.1.2.2); день 5.

Краниальное облучение

Лучевая терапия проводится в группах стандартного и промежуточного риска только у пациентов с Т-ОЛЛ; в группе высокого риска у всех пациентов. Доза облучения составляет 12 Гр.

Поддерживающая терапия

Поддерживающая терапия начинается через 2 недели после окончания интенсивной терапии и продолжается до достижения общей длительности лечения 2 года (104 недели).

- Меркаптопурин** – 50 мг/м² в день per os ежедневно
- #Метотрексат** — 20 мг/м² per os 1 раз в неделю [380]

*Доза меркаптопурина** и метотрексата** корректируется в зависимости от лейкоцитов крови.*

А3.1.3 Основные положения и схемы терапии протокола LBL-2018

Стадирование и стратификация групп риска

Стадирование осуществляется согласно Международной системе стадирования неходжкинской лимфомы детского возраста (IPNHLSS). После подтверждения диагноза, проведения пункции/биопсии костного мозга и люмбальной пункции процесс стадирования завершается процедурами по визуализации.

Международная система стадирования неходжкинской лимфомы детского возраста

| Стадия | Критерии степени распространения заболевания |
|--------|---|
| I | Единичная опухоль с распространением на средостение и брюшную полость |
| II | Единичная опухоль с поражением регионарных лимфатических узлов ≥ 2 лимфатических узла по одну сторону диафрагмы Первичная опухоль ЖКТ (обычно в илеоцекальной области) с наличием или без поражения ассоциированных брыжеечных узлов, поддающаяся полной резекции (опухоль следует отнести к стадии 3 при наличии злокачественных асцитов или распространения опухоли на соседние органы) |
| III | ≥ 2 экстранодальные опухоли (включая EN-B (экстранодальное поражение костей) или EN-S (экстранодальное поражение кожи) ≥ 2 узловые опухоли выше и ниже диафрагмы Любая интраторакальная опухоль (медиастинальная, прикорневая, пульмональная, плевральная или вилочковая) Интраабдоминальное и ретроперитонеальное заболевание, включая локализацию в печени, селезенке, почке и/или яичниках, вне зависимости от степени резекции (кроме опухоли в желудочно-кишечном тракте [обычно в илеоцекальной области] и/или поражения ассоциированных брыжеечных узлов, поддающейся полной резекции) Любая параспинальная или эпидуральная опухоль, вне зависимости от наличия поражения в других участках Единичный участок поражения в костях в сочетании с экстранодальным поражением и/или поражением нерегионарных узлов. |
| IV | Любой из вышеприведенных вариантов + Инициальное поражение ЦНС (стадия IV ЦНС) Инициальное поражение костного мозга (стадия IV КМ) Инициальное поражение ЦНС и костного мозга (стадия IV комбинированное) на основе конвенциональных методов |

В, кость; КМ, костный мозг; EN, экстранодальный; N, нодальный; S, кожа; EN-B, экстранодальное поражение кости; EN-S: экстранодальное поражение кожи

Стратификация пациентов осуществляется согласно статусу ЦНС, иммунофенотипу, генетическим маркерам и стадии заболевания на момент постановки диагноза. Пациенты, у которых отсутствуют данные мутационного анализа, стратифицируются в группу лечения для стандартного риска при условии, что они не отвечают критериям включения в группу высокого риска ввиду наличия заболевания ЦНС.

Классификация лимфомы (по определению менее 25% бластных клеток в КМ) со смешанным фенотипом осуществляется согласно определению MPALs классификации ВОЗ. Для определения MPAL в группы высокого риска применяется следующий порядок: Т-клеточные маркеры > В-клеточные маркеры > миелоидные маркеры. При возможности исследовать ЛБЛ MPAL на наличие клональной перестройки TCR (и иммуноглобулина, при наличии показаний по результатам иммуногистохимического исследования).

Определение группы высокого риска

В группу высокого риска относятся пациенты, отвечающие следующим критериям:

- ЛБЛ любого иммунофенотипа с вовлечением ЦНС (тип 3) на момент постановки первичного диагноза
- Т-ЛБЛ, а также MPAL ЛБЛ (Т/миелоидная или Т/В) стадия I-IV с *NOTCH1* и *FBXW7* дикого типа (N/F^{wT})
- Пре-В-ЛБЛ, включая MPAL ЛБЛ (В/миелоидная), заболевание стадии III и IV

Определение группы стандартного риска

Группа стандартного риска подразделяется на группу стандартного риска I/II (SR I/II) с проведением лечения без реинтенсификации и на группу стандартного риска (SR) с осуществлением лечения с реинтенсификацией.

В группу стандартного риска I/II (SR I/II) относятся пациенты, отвечающие следующим критериям:

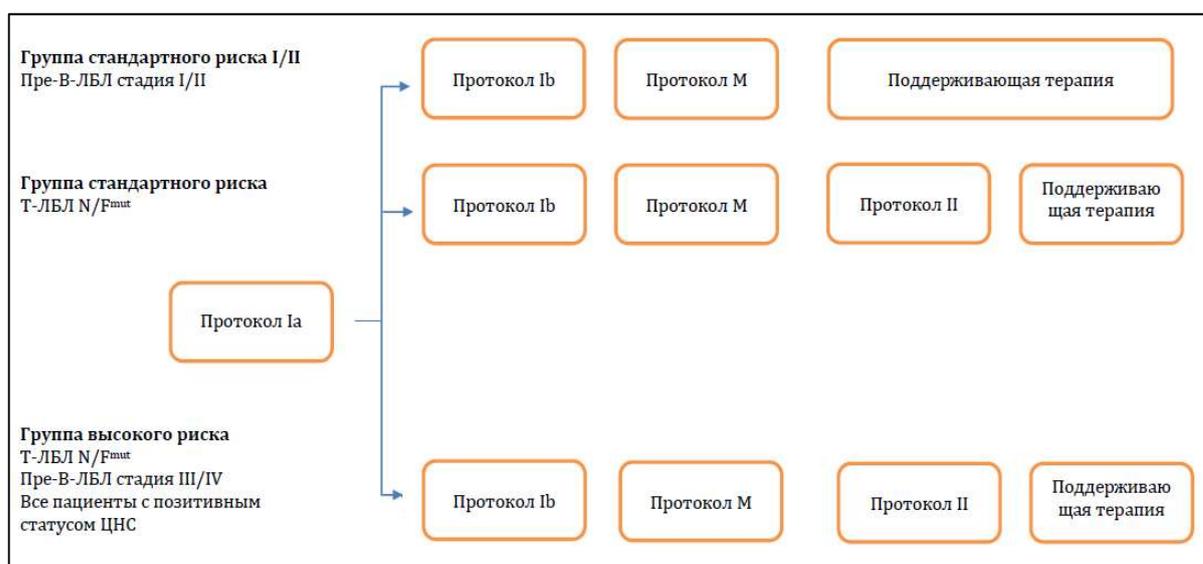
- Пре-В-ЛБЛ, а также MPAL ЛБЛ (В/миелоидная), заболевание стадии I и II

В группу стандартного риска (SR) относятся пациенты, отвечающие следующим критериям:

- Т-ЛБЛ, а также MPAL ЛБЛ (Т/миелоидная или Т/В) стадия I-IV, отрицательный статус ЦНС (тип 1 или 2), с мутациями в *NOTCH1* и/или *FBXW7* (*NIF^{mut}*)

- Т-ЛБЛ, в случае которой молекулярный анализ не был осуществлен или не привел к однозначному заключению
- Все ЛБЛ с недостаточной стратификацией группы риска или неизвестным статусом ЦНС и/или КМ, которые ЕЩЕ не отвечают требованиям включения в группу высокого риска

Общая схема протокола



Пациенты группы стандартного риска I/II получают Протокол Ia, Протокол Ib, Протокол М и поддерживающую терапию до тех пор, пока общая продолжительность лечения не составит 24 месяца.

Пациенты группы стандартного риска получают Протокол Ia, Протокол Ib, Протокол М, Протокол II и поддерживающую терапию до тех пор, пока общая продолжительность лечения не составит 24 месяца.

Пациенты группы высокого риска получают Протокол Ia, Протокол Ib, Протокол М, Протокол II и поддерживающую терапию до тех пор, пока общая продолжительность лечения не составит 24 месяца.

Пациенты с поражением ЦНС (тип 3) получают интенсивную интратекальную терапию. Интратекальная терапия состоит из ТПТ, которые проводятся два раза в неделю до полного клиренса бластных клеток в СМЖ. Дальнейшая интратекальная терапия проводится в то же время, что и для пациентов без поражения ЦНС, однако вместо интратекального метатрексата вводится ТПТ. Помимо этого, пациенты получают 4

дополнительные дозы ТТТ во время поддерживающей терапии. Краниальное облучение пациентам с поражением ЦНС не проводится.

Состав основных курсов химиотерапии

Протокол Ia

- Преднизолон** — 60 мг/м²/сут per os или в/в. Дни с 1 по 28. С 29 дня терапии начинается снижение дозы преднизолона до полной отмены за 9 дней с уменьшением дозы вдвое каждый 3й день.
- Винкристин** — 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 8, 15, 22 и 29 дни.
- Даунорубицин** — 30 мг/м² в/в кап. за 1 час, на 8, 15, 22 и 29 день терапии.
- #Пэгаспаргаза** — в/в кап. за 2 часа в дозе 2500 Ед/м² (максимальная доза 3750 Ед) на 12 и 26 день [387].
- Инtrateкально (метотрексат**) — в возрастных дозировках на 12, 18, 27 и 33-й дни. У пациентов со статусом ЦНС 3 инtrateкально вводятся три препарата (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**) в возрастных дозировках [157-159,167,380] дважды в неделю до тех пор, пока в СМЖ не перестанут определяться бластные клетки, и в предусмотренные схемой моменты времени в дни 12, 18, 27, 33 (минимум 4 дозы).

Дозирование препаратов для инtrateкальной терапии в зависимости от возраста:

| Возраст | <1 года | ≥1<2 лет | ≥2<3 лет | ≥3 лет |
|--------------------|---------|----------|----------|--------|
| Метотрексат** (мг) | 6 | 8 | 10 | 12 |

| Возраст | Метотрексат** (мг) | Цитарабин** (мг) | #Преднизолон** (мг) |
|--------------------|-----------------------|---------------------|------------------------|
| Менее 1 года | 6 | 16 | 4 |
| От 1 года до 2 лет | 8 | 20 | 6 |
| От 2 лет до 3 лет | 10 | 26 | 8 |
| Старше 3 лет | 12 | 30 | 10 |

Протокол Ib

- Циклофосфамид** — в дозе 1000 мг/м², в/в кап. за 1 час, в дни 36 и 64.

- Месна** — 400 мг/м² внутривенно перед инфузией циклофосфида, а также на 4 и 8 час после введения препарата
- Цитарабин** — в дозе 75 мг/м²/сут, вводится внутривенно струйно, в дни 38, 39, 40, 41, 45, 46, 47, 48, 52, 53, 54, 55 и 59, 60, 61, 62 (четыре 4-дневных блока).
- Меркаптопурин** — в дозе 60 мг/м²/сут, per os, с 36 по 63 день (всего 28 дней; 4 недели)
- #Пэгаспаргаза** — в/в кап. за 2 часа в дозе 2500 Ед/м² (максимальная доза 3750 Ед); день 40 [387].
- Инtrateкально (метотрексат**) — в возрастных дозировках на 45 и 59-й дни. У пациентов со статусом ЦНС 3 инtrateкально вводятся три препарата (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**) в возрастных дозировках [157-159,167,380] на 45 и 59-й день.

Протокол М

- Меркаптопурин** — в дозе 25 мг/м²/сут, per os, с 1 по 56 день.
- Метотрексат** — в дозе 5 000 мг/м² в/в кап. за 24 часа в дни 8, 22, 36 и 50
1/10 общей дозы, как нагрузочную дозу в/в кап. за 30 минут
9/10 общей дозы в виде длительной внутривенной инфузии за 23,5 часа.
- Кальция фолинат** — 15 мг/м² в/в на 42, 48 и 54 часы инфузии метотрексата**
Увеличение количества введений и дозы кальция фолината** в зависимости от концентрации метотрексата** в крови
- Инtrateкально (метотрексат**) — в возрастных дозировках на 8, 22, 36 и 50-й дни. У пациентов со статусом ЦНС 3 инtrateкально вводятся три препарата (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**) в возрастных дозировках [157-159,167,380] на 8, 22, 36 и 50-й дни.

Протокол II

- Дексаметазон** — 10 мг/м²/сут per os или в/в. Дни с 1 по 21. С 22 дня терапии начинается снижение дозы дексаметазона до полной отмены за 9 дней с уменьшением дозы вдвое каждый 3й день.
- Винкристин** — 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 8, 15, 22, и 29 дни.
- Доксорубин** — 30 мг/м² в/в кап. за 1 час на 8, 15, 22 и 29 день терапии.
- Циклофосфамид** — в дозе 1000 мг/м², в/в кап. за 1 час, на 36 день.

- Месна** — 400 мг/м² внутривенно перед инфузией циклофосфида, а также на 4 и 8 час после введения препарата.
- Цитарабин** — в дозе 75 мг/м²/сут, вводится внутривенно струйно, в дни 38, 39, 40, 41 и 45, 46, 47, 48 (два 4-дневных блока).
- Меркаптопурин** — в дозе 60 мг/м²/сут, per os, с 36 по 49 день (всего 14 дней; 2 недели)
- Интратекально (метотрексат**) — в возрастных дозировках на 1, 18, 38 и 45 дни. У пациентов со статусом ЦНС 3 интратекально вводятся три препарата (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**) в возрастных дозировках [157-159,167,380] на 1, 18, 38 и 45 дни.

Поддерживающая терапия

Поддерживающая терапия меркаптопурином** и метотрексатом** продолжается до тех пор, пока общая продолжительность лечения не составит 24 месяца. Пациенты с инициальным поражением ЦНС (тип 3) дополнительно получают 4 введения ТПТ с трехнедельными интервалами.

- Меркаптопурин**– 50 мг/м² в день per os ежедневно
- #Метотрексат** — 20 мг/м² per os 1 раз в неделю [380].

*Доза меркаптопурина** и метотрексата** корректируется в зависимости от лейкоцитов крови.*

Приложение А3.2. Основные положения протокола лечения рецидивов ОЛЛ.

Рецидив острого лимфобластного лейкоза можно определить, как возобновление острого течения первичного лейкоза (заболевания после достижения полной ремиссии) любой локализации, как во время, так и после завершения инициальной терапии. Диагноз рецидива острого лимфобластного лейкоза должен быть точно установлен путем проведения диагностических мероприятий, включающих в себя морфологическое исследование костного мозга, цереброспинальной жидкости или биопсийного материала в случае экстрамедуллярных локализаций рецидива. При рецидиве ОЛЛ возможна эволюция рецидивного клона опухолевых клеток, который может возникнуть как из основного лейкемического клона (определен как первичный при постановке диагноза ОЛЛ), так и из минорного (не определялся в момент диагноза) или непосредственно из общего прелейкемического клона.

Ранний рецидив может быть результатом селекции резистентного к химиотерапии первичного диагностического клона. В противоположность этому, поздний рецидив может представлять собой результат развития вторичной (*de novo*) лейкемии из общего прелейкемического клона. Лейкемические бласты в рецидиве обладают повышенной лекарственной резистентностью, что, возможно, является результатом персистенции более устойчивого субклона имевшегося уже в момент диагноза или развивается в результате дополнительных геномных повреждений.

По сравнению с первичным ОЛЛ при рецидивах общая вероятность 5 летней общей выживаемости при использовании различных вариантов 2-ой линии терапии составляет не более 65%.

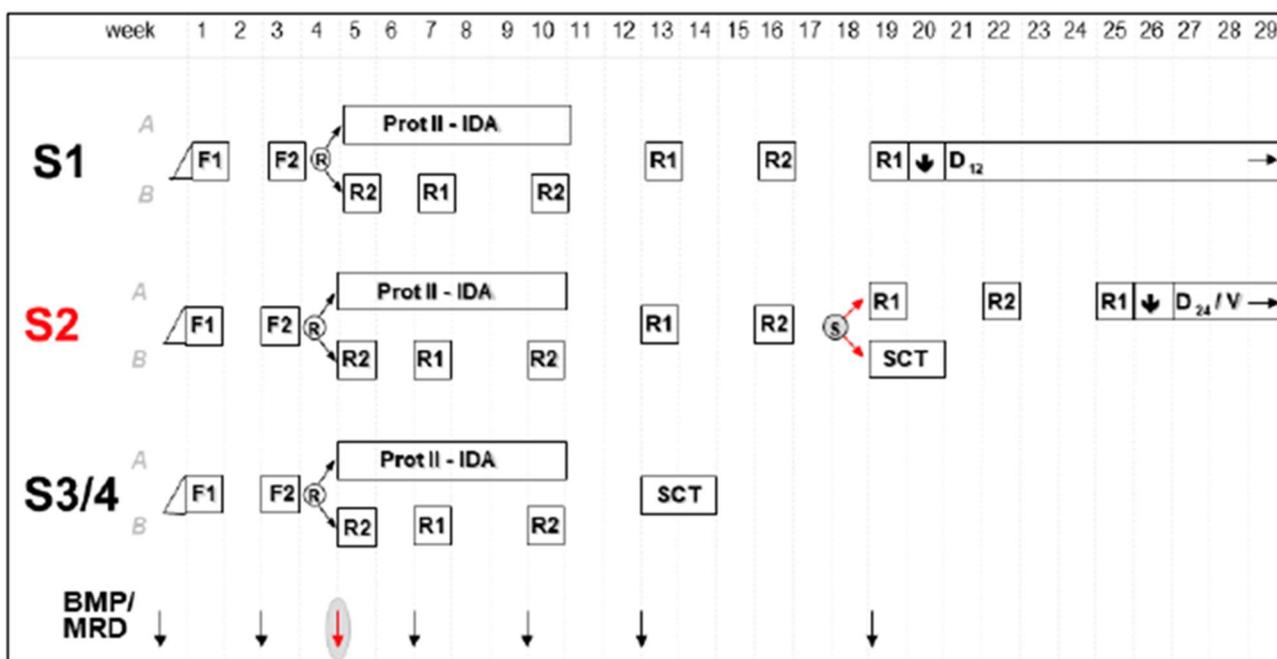
Около 80% всех рецидивов диагностируются по поражению костного мозга. Как показали исследования ALL REZ BFM 85-90, изолированное поражение костного мозга имеет худший прогноз по сравнению с комбинированными или изолированными экстрамедуллярными рецидивами ОЛЛ. Т-иммунофенотип также выделен как прогностически неблагоприятный. Используя многофакторный анализ, 3 данных категории были определены как наиболее важные, прогностически значимые для рецидива ОЛЛ, и, таким образом, в следующей версии протокола были сформированы 4 группы риска – S1-S4, определяющие выбор терапии для каждой из них. Группа S1 включала пациентов с поздними изолированными экстрамедуллярными рецидивами, группа S3/S4 (группа высокого риска) – пациентов с очень ранними и ранними костномозговыми рецидивами Т-

и В- 19 иммунофенотипов, S2 (промежуточный риск) – все остальные. Данная стратификация была принята с 1995г. и до сих пор используется широко в мире [388–390].

В отличие от впервые диагностированного ОЛЛ, по изучению и лечению которого существует много национальных клинических кооперативных групп и национальных протоколов, количество исследований для лечения детей с рецидивами ОЛЛ ограничено. Самые крупные исследования проводили группы BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) и COG (Children’s Oncology Group, USA). Группа BFM накопила колоссальный опыт в лечении детей с рецидивами ОЛЛ за десятилетия своей деятельности и по праву относится к самой мощной в мире, исследования включают более 10 тысяч пациентов. Основными принципами, лежащими в основе стратегии терапии, являются стратификация на группы по риску развития повторного рецидива ОЛЛ, дифференцированный подход к определению показаний к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в группе промежуточного риска исходя из уровня минимальной остаточной болезни 5 (МОБ) после индукции, а также использование элементов («блоков») интенсивной высокодозной терапии в течение индукции ремиссии.

Единственным методом лечения, показавшим свою эффективность при ранних и очень ранних рецидивах ОЛЛ, является алло-ТГСК, и основной целью терапии пациентов, включенных в группу высокого риска, должно быть достижение приемлемого уровня МОБ перед алло-ТГСК с помощью в т.ч. иммунотерапии.

A3.2.1 Общая схема протокола ALLREZ BFM – 2002



Пациентам группы высокого риска S3/4 и группы промежуточного риска S2 с уровнем МОБ $\geq 10^{-3}$ после индукции блоками F1-F2 в последующем, после достижения ремиссии, должна проводиться алло-ТГСК. Исследование 2002 подтвердило значение МОБ после индукционных блоков как прогностически значимое для определения показаний к ТГСК. По результатам рандомизационного исследования протокол II-Ida показал свои преимущества и был принят как стандарт терапии после блоков индукции в последующих протоколах [262,357].

В последние годы несколько крупных кооперативных групп по изучению лечения детей с ОЛЛ решили объединить усилия для совместной работы в области изучения рецидивов (интернациональная исследовательская группа БФМ (I-BFM), что проявилось в создании интернационального консорциума IntReALL. Проектом данного консорциума стало создание новой стратификации на группы риска. В основе лежит стратификация группы БФМ. В новой стратификации выделены группы стандартного и высокого риска; к группе высокого риска относятся все без исключения очень ранние рецидивы, независимо от иммунофенотипа и локализации.

| | иммунофенотип: не-Т | | | иммунофенотип: Т | | |
|-------------------------------|---------------------|-----------|----------|------------------|-----------|----------|
| | изол. ЭМ | комбинир. | изол. КМ | изол. ЭМ | комбинир. | изол. КМ |
| BFM классификация | | | | | | |
| оч.ранний | S2 | S4 | S4 | S2 | S4 | S4 |
| ранний | S2 | S2 | S3 | S2 | S4 | S4 |
| поздний | S1 | S2 | S2 | S1 | S4 | S4 |
| IntReALL классификация | | | | | | |
| оч.ранний | HR | HR | HR | HR | HR | HR |
| ранний | SR | SR | HR | SR | HR | HR |
| поздний | SR | SR | SR | SR | HR | HR |

Т.о. пациенты с рецидивами должны быть прежде всего разделены на группы риска по иммунофенотипу, срокам и локализации рецидива. Терапия основана на применении блоков химиотерапии с возможным включением иммунотерапии биспецифическими антителами и конъюгатами при наличии мишени на клетках опухоли, для достижения минимального/негативного уровня МОБ.

A3.2.2 Основные положения мультицентрового протокола ALL-REZ 2016

В качестве варианта терапии может использоваться и созданный на основе протоколов группы BFM-REZ, мультицентровый протокол ALL-REZ 2016, в котором опция иммунотерапии блинатумомабом включена для пациентов группы S2, не достигших МОБ-негативной ремиссии после индукции блоками F1-F2 – курс блинатумомаба проводится после протокола 2 Ida для достижения полной ремиссии перед ТГСК. Пациенты с В-линейным ОЛЛ групп высокого риска после циторедукции при возможности проводят аферез лимфоцитов периферической крови, затем получают блок FLAM и курс блинатумомаба** (возможно с реинфузиями лимфоцитов) для достижения МОБ-негативного статуса перед ТГСК.

Пациенты с Т-ОЛЛ всегда относятся к группе высокого риска, и по данному протоколу получают протокол N в составе дексаметазона**, #винбластин**, идарубицина**, протеасомного ингибитора #бортезомиба**, затем блоки FLAM и/или блоки с неларабином** или клофарabiном и ТГСК при достижении МОБ-негативной ремиссии.

A3.2.3 Состав основных курсов химиотерапии

Далее представлены отдельные блоки химиотерапии с указанием лекарств, доз и путей введения.

Блок F1

- Дексаметазон** — 20 мг/м²/сут, per/os или в/в; дни 1–6
- Винкристин** — 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр.; дни 1, 6.
- Метотрексат** — 1 000 мг/м² в/в за 36 часов в день 1.
1/10 общей дозы, как нагрузочную дозу в/в кап. за 30 минут
9/10 общей дозы в виде длительной внутривенной инфузии за 35,5 часов.
- Кальция фолинат** — 15 мг/м² в/в на 48 и 54 часы инфузии метотрексата**
Увеличение количества введений и дозы кальция фолината** в зависимости от концентрации метотрексата** в крови
- #Пэгаспаргаза** [214,215,371–373] — 1 000 Ед/м² в/в капельно за 1 час; день 6.
- Инtrateкально (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**) — в возрастных дозировках; день 1. [157-159,167,380]

Таблица А3.2.3.1 Дозирование препаратов для интратекальной терапии в зависимости от возраста:

| Возраст | Метотрексат** (мг) | Цитарабин** (мг) | #Преднизолон** (мг) |
|--------------------|-----------------------|---------------------|------------------------|
| Менее 1 года | 6 | 20 | 4 |
| От 1 года до 2 лет | 8 | 30 | 6 |
| От 2 лет до 3 лет | 10 | 40 | 8 |
| Старше 3 лет | 12 | 50 | 10 |

Блок F2

- Дексаметазон** — 20 мг/м²/сут, per/os или в/в; дни 1–6
- Винкристин** — 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр.; дни 1, 6.
- Цитарабин** — 3 000 мг/м² в/в в виде 3-часовой инфузии на 1 и 2 дни. 4 введения с интервалом в 12 часов
- #Пэгаспаргаза** [214,215,371–373] — 1 000 Ед/м² в/в капельно за 1 час; день 6.
- Интратекально (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**) — в возрастных дозировках; день 5. [157-159,167,380]

Блок R2

- Дексаметазон** — 20 мг/м²/сут, per/os или в/в; дни 1–6
- Метотрексат** — 1 000 мг/м² в/в за 36 часов в день 1.
1/10 общей дозы, как нагрузочную дозу в/в кап. за 30 минут
9/10 общей дозы в виде длительной внутривенной инфузии за 35,5 часа.
- Кальция фолинат** — 15 мг/м² в/в на 48 и 54 часы инфузии метотрексата**
Увеличение количества введений и дозы кальция фолината в зависимости от концентрации метотрексата** в крови**
- #Пэгаспаргаза** [214,215,371–373] — в/в кап. за 1 час в дозе 1000 Ед/м² – день 6.
- Интратекально (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**) — в возрастных дозировках; в 1 день. В случаях с вовлечением в процесс ЦНС проводится дополнительное введение на 5 день. [157-159,167,380]
- Винкристин — 1,5 мг/м² (максимальная разовая доза 2 мг) в/в; день 1.

- Ифосфамид** — 400 мг/м², в/в в течение 1 часа, дни 1–5; 5 введений.
- Месна** — 200 мг/м² внутривенно перед инфузией ифосфамида, а также на 4 и 8 час после введения препарата. [41,380]
- Даунорубицин** — 35 мг/м², в/в кап. за 24 часа, день 5.
- Меркаптопурин** — в дозе 100 мг/м²/сут, per os, дни 1–5

Блок R1

- Дексаметазон** — 20 мг/м²/сут, per/os или в/в; дни 1–6
- Винкристин** — 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр.; дни 1 и 6.
- Метотрексат** — 1 000 мг/м² в/в за 36 часов в день 1.
1/10 общей дозы, как нагрузочную дозу в/в кап. за 30 минут
9/10 общей дозы в виде длительной внутривенной инфузии за 35,5 часа.
- Кальция фолинат** — 15 мг/м² в/в на 48 и 54 часы инфузии метотрексата**
Увеличение количества введений и дозы кальция фолината** в зависимости от концентрации метотрексата** в крови
- Цитарабин** — 2 000 мг/м² в/в в виде 3-часовой инфузии на 5 день. 2 введения с интервалом в 12 часов
- #Пэгаспаргаза** [214,215,371–373] — в/в кап. за 1 час в дозе 1000 Ед/м² на 6 день.
- Меркаптопурин** — в дозе 100 мг/м²/сут, per os, дни 1–5
- Интратекально (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**) — в возрастных дозировках; в 1 день. [157-159,167,380]

Протокол II-IDA

- Дексаметазон** — 6 мг/м²/сут per os или в/в. Дни с 1 по 22.
- Винкристин** — 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 1, 8, 15 и 22 дни.
- Идарубицин** — 6 мг/м² в/в кап. за 1 час на 1, 8, 15, и 22 день терапии.
- #Пэгаспаргаза** [214,215,371–373] — в/в кап. за 1 час в дозе 1000 Ед/м²; дни 1, 14.
- Циклофосфамид** — в дозе 1000 мг/м², в/в кап. за 1 час, на 29 день.
- Месна** — 400 мг/м² внутривенно перед инфузией циклофосфамида, а также на 4 и 8 час после введения препарата.
- Цитарабин** — в дозе 75 мг/м²/сут, в/в кап. за 1 час, в дни 30, 31, 32, 33 и 37, 38, 39, 40 (два 4-дневных блока).
- Меркаптопурин** — в дозе 50 мг/м²/сут, per os, с 30 по 40 день

- Инtrateкально (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**) — в возрастных дозировках; на 1, 15, 30 и 37 дни. В случаях с вовлечением в процесс ЦНС проводится дополнительное введение на 8 день. [214,215,371–373]
- Контроль МОБ на 15 день терапии

Протокол N (для Т-ОЛЛ)

- Преднизолон** — 60 мг/м²/сут per os или в/в; дни 1-8 и 15-22.
- #Винбластин** — 25 мг/м² (максимальная доза 2 мг) в/в стр. на 1, 8, 15 и 22 дни [215].
- Идарубицин** — 6 мг/м² в/в кап. за 1 час на 1, 8, 15, и 22 день терапии.
- #Пэгаспаргаза** [214,215,371–373] — в/в кап. за 1 час в дозе 1000 Ед/м²; дни 1, 15.
- #Бортезомиб** — 1,3 мг/м² в/в кап. за 1 час; на 1, 4, 8 и 11 дни [215,376–379]
- Циклофосфамид** — в дозе 1000 мг/м², в/в кап. за 1 час, на 29 день.
- Месна** — 400 мг/м² внутривенно перед инфузией циклофосфамида, а также на 4 и 8 час после введения препарата.
- Цитарабин** — в дозе 75 мг/м²/сут, в/в кап. за 1 час, в дни 30, 31, 32, 33 и 37, 38, 39, 40 (два 4-дневных блока).
- Меркаптопурин** — в дозе 50 мг/м²/сут, per os, с 30 по 40 день
- Инtrateкально (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**) — в возрастных дозировках; на 1, 8, 15 и 22 дни [214,215,371–373].
- Контроль МОБ на 15 день терапии

Блок R6 (для Т-ОЛЛ)

- Дексаметазон** — 20 мг/м²/сут, per/os или в/в; дни 1–5
- Неларабин** — 650 мг/м² в/в кап. за 1 час; дни 1–5.
- Цитарабин** — 300 мг/м² в/в за 1 час, дни 3–5. 6 введений с интервалом в 12 часов
- #Этопозид** — 150 мг/м², дни 3–5, в/в кап. за 1 час. 3 введения с интервалом в 24 часа [214–216].
- #Пэгаспаргаза** [214,215,371–373] — 1 000 Ед/м² в/в капельно за 1 час; на 6-й день.
- Инtrateкально (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**) — в возрастных дозировках; на 6-й день [214,215,371–373].

Блок CLAi

- Преднизолон ** — 60 мг/м²/сут, per/os или в/в; дни 1–5

- #Клофарабин — 52 мг/м² в/в кап. за 1 час, дни 1–5 [205,215,216]
- Цитарабин** — 1000 мг/м²в/в в виде 3-часовой инфузии, дни 1–5. 5 введений с интервалом в 24 часа
- #Идарубицин** — 8 мг/м², в/в кап. за 1 час, дни 2–4 [216]
- Интратекально (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**) — в возрастных дозировках; на 6-й день [214,215,371–373].

Блок FLAi

- Преднизолон ** — 60 мг/м²/сут, per/os или в/в; дни 1–5
- #Флударабин** — 30 мг/м² в/в кап. за 1 час, дни 1–5. 5 введений с интервалом в 24 часа [212–215]
- Цитарабин** — 1000 мг/м²в/в в виде 3-часовой инфузии, дни 1–5. 5 введений с интервалом в 24 часа
- #Идарубицин** — 8 мг/м², в/в кап. за 1 час, дни 2–4 [216]
- Интратекально (метотрексат**, цитарабин**, #преднизолон**) — в возрастных дозировках; на 6-й день [214,215,371–373].

*Курс блинатумомаба***

- Блинатумомаб** — круглосуточной непрерывной инфузией детям, весом до 45 кг в дозе 5 мкг/м²/сут 1–7 день курса, в дозе 15 мкг/м²/сут 8–28 день курса. Детям с весом больше 45 кг — в дозе 9 мкг/сут и 28 мкг/сут, соответственно.

Приложение А3.3. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с ОЛЛ в возрасте от 0 до 18 лет.

1. Общие положения

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) — медицинская технология, применяемая при лечении злокачественных болезней крови, неизлечимых иными (консервативными) методами. Принцип метода состоит в комбинированном воздействии на гемопоэтическую и лимфоидную систему, пораженные болезнью, которое складывается из 1) иммуно- и миелосупрессивного эффекта высокодозной химио- и лучевой терапии; 2) замещения кроветворной функции костного мозга донорскими гемопоэтическими стволовыми клетками; и 3) иммунологическом (аллоиммунном) воздействии со стороны донорских иммунокомпетентных клеток на резидуальную популяцию опухолевых и/или лимфогемопоэтических клеток реципиента.

ТГСК от аллогенного донора является стандартом терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) высокого риска в первой линии терапии, а также рецидивов и рефрактерных форм ОЛЛ.

2. Этапы ТГСК и клиническая периодизация

Процедура ТГСК состоит из следующих этапов (периодов):

1. Определение показаний к ТГСК
2. Выбор и поиск аллогенного донора
3. Предтрансплантационное обследование донора и реципиента
4. Предтрансплантационная подготовка донора и реципиента
5. Кондиционирование реципиента
6. Заготовка и обработка трансплантата
7. Миелоинфузия (собственно трансплантация)
8. Иммуносупрессивная и сопроводительная терапия до миелореконституции (приживления трансплантата)
9. Мониторинг приживления и статуса основного заболевания
10. Иммуносупрессивная и сопроводительная терапия на раннем этапе после приживления (день 30–100)
11. Иммуносупрессивная и сопроводительная терапия на позднем этапе после приживления (день 100–365)
12. Диспансерное наблюдение пациента после ТГСК

13. Вакцинопрофилактика

3. Выбор донора и источника ГСК [391,392]

С целью своевременного выбора донора всем пациентам с ОЛЛ при установлении показаний к ТГСК выполняется тканевое (HLA) типирование пациента и потенциальных родственных доноров. Тактика типирования членов семьи определяется стратегией клиники в отношении использования доноров ГСК. Донором для пациента с ОЛЛ может быть (в порядке снижения приоритета):

- a. Родственный полностью совместимый донор
- b. Родственный частично совместимый (гаплоидентичный) донор
- c. Неродственный совместимый донор
- d. Неродственный частично совместимый донор с допустимой степенью несовместимости
- e. Неродственная пуповинная кровь

HLA-типирование пациента осуществляется на этапе его лечения при определении абсолютных показаний к проведению аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) либо в соответствии с клиническим протоколом.

При определении показаний к ТГСК и наличии сиблингов в лабораторию для HLA-типирования направляют замороженный образец крови пациента и образцы крови всех сиблингов. При наличии родственных браков в семье можно искать донора среди других близких родственников.

В лаборатории проводится HLA-типирование низкого разрешения (генотипирование, 2-digit типирование) всех образцов по двум локусам II класса HLA-DRB1, DQB1. Для пациента и сиблинга, имеющего три или четыре общих с пациентом аллелей, проводится HLA-типирование низкого разрешения антигенов I класса комплекса гистосовместимости. При совпадении результатов генотипирования пациента и сиблинга или наличии одного несовпадения выполняется типирование высокого разрешения (типирование аллелей или 4-digit).

HLA-совместимым родственным донором считается сиблинг, который обнаруживает совпадение с реципиентом 10 из 10 HLA-антигенов. Совпадением считается полное соответствие HLA-антигенов на аллельном (4-digit) уровне. В очень редких случаях полностью совместимым донором может стать родитель или другой член семьи. Частично совместимым родственным донором считается имеющий 9 из 10 совпадающих антигенов.

Если среди представленных образцов нет совместимого родственного донора, лаборатория информирует об этом лечащего врача пациента, начинается поиск гаплоидентичного донора среди членов семьи или неродственного донора в регистрах РФ и международных регистрах.

При проведении гаплоидентичных ТГСК необходимо осуществление 4-digit (high-resolution) HLA-типирования пациента и донора по аллелям HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1.

Показания к инициации поиска неродственного донора определяются решением консилиума. При положительном решении консилиума лаборатория проводит HLA-типирование высокого разрешения и выделение ДНК для скринингового поиска потенциальных доноров в регистрах РФ и международном регистре (включая неродственную пуповинную кровь).

Полностью совместимым неродственным донором костного мозга или стволовых клеток является донор, совпадающий с реципиентом по 10 из 10 аллелей HLA-A,-B,-C,-DRB1,-DQB1 (полное аллельное совпадение). Частично совместимым неродственным донором считается донор, совпадающий по 9 из 10 HLA-антигенов. Наименее влияющим на результат ТГСК считается расхождение по DQB1.

Каждое аллельное расхождение по A, B, C, или DRB1 ассоциировано со снижением выживаемости на 8-12%. 1 антигенное расхождение по A, B, C, или DRB1 еще больше снижает выживаемость.

Совместимой неродственной единицей пуповинной крови считается единица, генотипически идентичная пациенту по HLA-A и B и имеющая те же аллели DRB1 (6 из 6 антигенов). Для частичной совместимости допускается не более двух расхождений при вышеназванном HLA-типировании при условии достаточной клеточности пуповинной единицы: $NC > 2,5 \times 10^7 / \text{кг}$ веса пациента. При использовании двух единиц пуповинной крови допустимо одно антигенное расхождение каждой из единиц с реципиентом и одно расхождение между пуповинными единицами (максимум – 2 антигенных расхождения между обеими единицами и реципиентом).

При наличии нескольких совместимых неродственных доноров для пациента, выбор донора будет осуществляться решением консилиума индивидуально с учетом ЦМВ-статуса донора и реципиента, возраста и пола донора, совместимости по системе АВО.

Окончательное решение о выборе донора для каждого конкретного пациента осуществляется на совместном заседании руководителей и заинтересованных сотрудников клинических отделений (профильное отделение для данного пациента, отделения ТГСК),

руководителя и сотрудников лаборатории HLA-типирования и координатора по неродственным трансплантациям

Источник ГСК выбирается исходя из технологической платформы ТГСК, реализуемой в клинике. Источником ГСК может являться:

- Костный мозг (КМ)
- Стволовые клетки периферической крови (СКПК)
- Пуповинная кровь (ПК)

4. Обследование пациента перед ТГСК [393]

Обследование пациента перед ТГСК направлено на установление статуса основного заболевания, оценку коморбидности, функционального, нутритивного, инфекционного, психологического статусов. Объем обследования с использованием лабораторных и инструментальных методов определяется исходя из типа донора и технологической платформы ТГСК, используемой в клинике.

Методы клинической лабораторной диагностики, применяемые при обследовании пациента перед ТГСК:

- Общий (клинический) анализ крови развернутый
- Анализ крови биохимический общетерапевтический с исследованием следующих показателей: альбумин, общий белок, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевины, глюкоза, электролиты (К, Na, Mg, Са), аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, альфа-амилаза, панкреатическая амилаза, холестерин общий, триглицериды, липаза, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности
- Исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови, определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови
- Исследование кислотно-основного состояния и газов крови
- Иммунофенотипирование периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основные)
- Исследование уровня иммуноглобулинов в крови
- Определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное исследование

- Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное исследование
- Определение ДНК вируса герпеса 6 типа (HHV6) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное исследование
- Определение ДНК аденовируса (Human Adenovirus) в мазках со слизистой оболочки носоглотки/ротоглотки методом ПЦР
- Микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность
- Микробиологическое (культуральное) исследование фекалий/ректального мазка для определения колонизации микроорганизмами, устойчивыми к действию антибиотиков
- Определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор)
- Непрямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса), определение содержания антител к антигенам эритроцитов в крови, определение содержания антител к антигенам групп крови, определение холодных антиэритроцитарных антител в крови
- Прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)
- Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение международного нормализованного отношения (МНО)
- Определение активированного частичного тромбопластинового времени
- Определение тромбинового времени в крови
- Определение антител к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus* spp.) в крови
- Госпитальный скрининг: определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к ядерному антигену вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, молекулярно-биологическое исследование крови на вирус гепатита С (Hepatitis C virus), молекулярно-биологическое исследование крови на *Treponema pallidum*, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови
- Определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование
- Определение РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование

- Иммунохроматографическое экспресс-исследование кала на токсины А и В клостридии (*Clostridium difficile*)
- Микробиологические исследования основных возбудителей инфекционных заболеваний со слизистых оболочек/поверхности кожи
- Общеклиническое исследование спинномозговой жидкости (ликвора): исследование физических свойств спинномозговой жидкости, микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза), цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости
- Общий (клинический) анализ мочи, микроскопическое исследование осадка мочи
- Определение белка в моче
- Исследование уровня глюкозы в моче
- Исследование уровня креатинина в моче
- Исследование уровня мочевины в моче
- Микробиологическое (культуральное) исследование на стерильность крови, спинномозговой жидкости, мочи, фрагментов медицинских устройств (ЦВК, имплант)
- Микробиологические исследования основных возбудителей инфекционных заболеваний в биологических жидкостях (экссудатах, транссудатах)
- Микробиологические исследования основных возбудителей инфекционных заболеваний в биоптатах
- Микробиологические исследования основных возбудителей инфекционных заболеваний в бронхоальвеолярном лаваже/мокроте
- Микробиологические исследования основных возбудителей инфекционных заболеваний в раневом отделяемом
- Микробиологические исследования основных возбудителей инфекционных заболеваний фекалий/ректального мазка
- Исследование уровня кальция в моче
- Исследование уровня фосфора в моче
- Исследование уровня калия, натрия, кальция, хлора в моче
- Определение активности панкреатической амилазы в крови
- Исследование уровня тропонинов I, T в крови
- Исследование функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга)
- Молекулярно-генетическое исследование минимальной остаточной болезни при лейкозах при помощи пациент-специфичных праймеров

- Сортировка клеточных линий методом проточной цитофлуориметрии (исследование биологического материала методом проточной цитофлуориметрии)
- Флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) (после гипотонической обработки клеток, на готовой суспензии клеток, на отпечатках и мазках) (1 ДНК-зонд)* (молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH-метод) на одну пару хромосом)
- Определение химерного транскрипта методом ПЦР
- Дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула)
- Исследование уровня свободного трийодтиронина (СТ3) в крови
- Исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови
- Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови
- Исследование уровня общего кортизола в крови
- Исследование уровня инсулиноподобного ростового фактора I в крови
- Исследование уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови, исследование уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови
- Исследование уровня общего эстрадиола в крови, исследование уровня общего тестостерона в крови
- Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови
- Определение антител класса G (IgG) к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в крови
- Определение антител класса M (IgM) к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в крови
- Определение антител класса G (IgG) к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus) в крови
- Определение антител класса M (IgM) к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus) в крови
- Определение антител класса G (IgG) к вирусу простого герпеса 1 и 2 типа (Herpes simplex virus 1, 2) в крови
- Определение антител класса M (IgM) к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) в крови
- Определение антител класса G (IgG) к токсоплазме (*Toxoplasma gondii*) в крови
- Определение антител класса M (IgM) к токсоплазме (*Toxoplasma gondii*) в крови

Инструментальные методы, применяемые при обследовании пациента перед ТГСК:

- Прицельная рентгенография грудной клетки (2 проекции)
- Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием
- Спиральная компьютерная томография придаточных пазух носа
- Компьютерная томография органов грудной полости
- Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием под наркозом - 3Т (Тесла)
- Ультразвуковое исследование почек, надпочечников мочевого пузыря, органов брюшной полости (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка), забрюшинного пространства, малого таза
- Регистрация электрокардиограммы; расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных (дети 1-18 лет)
- Суточное мониторирование артериального давления
- Эргоспирометрия
- Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока
- Дуплексное сканирование нижней полой вены и вен портальной системы
- Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма)
- Спинномозговая пункция
- Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)
- Эзофагогастродуоденоскопия (при наличии показаний)
- Колоноскопия (при наличии показаний)
- Бронхоскопия диагностическая (при выявлении клинико-рентгенологических признаков пневмонии)
- Электроэнцефалография с видеомониторингом
- Ортопантомография

Консультации врачей-специалистов в предтрансплантационном периоде:

- Врач-офтальмолог
- Врач-отоларинголог

- Врач-невролог
- Врач-стоматолог
- Психолог
- Врач-кардиолог
- Врач-пульмонолог (при наличии показаний)
- Врач-эндокринолог
- Врач-акушер-гинеколог (при наличии показаний)

5. Обследование донора перед ТГСК [394]

Обследование донора перед ТГСК выполняется в два этапа:

Этап 1: обследование потенциального донора. Направлен на установление степени совместимости по антигенам HLA, выявление абсолютных противопоказаний к донации.

Этап 2: обследование актуального донора. Направлен на объективную оценку состояния здоровья донора, инфекционного статуса, выявление относительных противопоказаний к донации, установление приоритетного метода заготовки ГСК.

Методы клинической лабораторной диагностики, применяемые при обследовании донора перед ТГСК:

- Общий (клинический) анализ крови развернутый
- Анализ крови биохимический общетерапевтический с исследованием следующих показателей: альбумин, общий белок, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевины, глюкоза, электролиты (K, Na), аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, альфа-амилаза, панкреатическая амилаза, холестерин общий, триглицериды, липаза, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности
- Определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор)
- Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение международного нормализованного отношения (МНО)
- Определение активированного частичного тромбопластинового времени
- Определение тромбинового времени в крови
- Госпитальный скрининг: определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к ядерному антигену вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, молекулярно-биологическое исследование крови на вирус

гепатита С (Hepatitis C virus), молекулярно-биологическое исследование крови на *Treponema pallidum*, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови

- Определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование
- Определение РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование
- Общий (клинический) анализ мочи, микроскопическое исследование осадка мочи
- Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови
- Определение антител класса G (IgG) к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в крови
- Определение антител класса М (IgM) к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в крови
- Определение антител класса G (IgG) к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus) в крови
- Определение антител класса М (IgM) к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus) в крови
- Определение антител класса G (IgG) к вирусу простого герпеса 1 и 2 типа (Herpes simplex virus 1, 2) в крови
- Определение антител класса М (IgM) к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) в крови
- Определение антител класса G (IgG) к токсоплазме (*Toxoplasma gondii*) в крови
- Определение антител класса М (IgM) к токсоплазме (*Toxoplasma gondii*) в крови

Инструментальные методы, применяемые при обследовании донора перед ТГСК:

- Прицельная рентгенография грудной клетки (2 проекции)
- Ультразвуковое исследование почек, надпочечников мочевого пузыря, органов брюшной полости (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка), забрюшинного пространства, малого таза
- Регистрация электрокардиограммы; расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных

- Суточное мониторирование артериального давления
- Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока
- Дуплексное сканирование нижней полой вены и вен портальной системы
- Эхокардиография
- Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)

6. Заготовка трансплантата [395,396]

Заготовка и обработка трансплантата ГСК включают мероприятия по извлечению ГСК донора и их последующую обработку, направленную на формирование оптимальных функциональных характеристик трансплантата. Этапами заготовки трансплантата являются:

- Подготовка донора
- Заготовка трансплантата
- Обработка трансплантата
- Контроль качества трансплантата
- Транспортировка и хранение трансплантата (при разобщении места и времени заготовки трансплантата и инфузии трансплантата)

Подготовка донора

Подготовка донора зависит от метода заготовки трансплантата и, соответственно, от избранного источника ГСК (КМ или СКПК).

При использовании в качестве источника ГСК костного мозга подготовка донора включает:

- Предоперационное обследование
- Обеспечение сосудистого доступа

При использовании в качестве источника ГСК СКПК подготовка донора включает:

- Фармакологическую мобилизацию ГСК в сосудистое русло. Целью фармакологической мобилизации ГСК является временное перемещение ГСК костного мозга в сосудистое русло с целью обеспечения возможности заготовки необходимого количества ГСК.
- Обеспечение сосудистого доступа

Заготовка трансплантата

Заготовка донорского КМ [397]

Заготовка донорского КМ выполняется в условиях операционного блока под общей или эпидуральной анестезией. Технически заготовка КМ представляет собой последовательные пункции в области верхней задней части подвздошной ости и подвздошного гребня и аспирацию КМ. Целевой объем донорского КМ составляет 20 мл/кг массы тела реципиента и не должен превышать 20 мл/кг массы тела донора. Аспирированный КМ переносится в гепаринизированную емкость (пакет).

Заготовка донорских СКПК [398]

Заготовка донорских СКПК выполняется в условиях отделения переливания крови или врачом-трансфузиологом отделения ТГСК. Технически заготовка донорских СКПК осуществляется методом аппаратного лейкоцитафереза на сепараторе клеток крови. Объем лейкоцитафереза определяется исходя из концентрации ГСК в крови в результате фармакологической мобилизации и составляет от 0,5 до 2 объемов циркулирующей крови (ОЦК).

Медикаменты, необходимые для заготовки СКПК донора:

- Колонистимулирующие факторы (группа L03AA по классификации АТХ)
- #Плериксафор 0,24 мг/кг/сут п/к (у взрослых доноров) [399,400]

Заготовка ПК [401]

Заготовка ПК выполняется в условиях родильного блока. Технически заготовка ПК осуществляется путем пункции пупочной вены пупочного канатика и сбора ПК в систему для заготовки (четырёхкамерный мешок с антикоагулянтом).

Обработка трансплантата ГСК [402]

Обработка трансплантата — набор технических манипуляций, направленных на изменение качественных и количественных параметров трансплантата ГСК с целью обеспечения оптимальных функциональных характеристик трансплантата с точки зрения эффективности и безопасности процедуры ТГСК. Обработка трансплантата выполняется на базе специализированной лаборатории в составе отделения переливания крови или отделения ТГСК. Основными типами обработки трансплантата являются [403]:

- Разделение трансплантата

- Редукция объема трансплантата
- Редукция (удаление) плазмы
- Редукция (удаление) эритроцитов
- Селекция ГСК (CD34 селекция)
- Избирательная деплеция лимфоцитов (ab T деплеция, CD19 деплеция, CD45RA деплеция, CD3 деплеция)
- Криоконсервация и разморозка

Выбор метода (комбинации методов) обработки трансплантата определяется исходными характеристиками пары донор-реципиент, источником ГСК и технологической платформой ТГСК, реализуемой в трансплантационном центре.

Контроль качества трансплантата

Трансплантат ГСК представляет собой взвесь ядросодержащих клеток донора, обогащенных ГСК. Перед введением трансплантата ГСК реципиенту обязательно выполняется контроль качества трансплантата.

Обязательными параметрами трансплантата ГСК, подлежащими контролю и регистрации, являются:

- Объем трансплантата
- Концентрация и абсолютное содержание ядросодержащих клеток
- Концентрация и абсолютное содержание CD34+ клеток (фракция, обогащенная ГСК)

Дополнительными параметрами трансплантата ГСК, подлежащими контролю и регистрации, являются:

- Концентрация и абсолютное содержание субпопуляций лейкоцитов (в зависимости от избранного метода обработки трансплантата)
- Жизнеспособность CD34+ клеток (фракция, обогащенная ГСК)

| | Объем забора | Медиана CD34 клеток | Медиана CD3 клеток | Целевая доза клеток |
|--------------|--------------|-----------------------------|----------------------------|--|
| Костный мозг | 10–20 мл/кг | $2-3 \times 10^6/\text{кг}$ | $25 \times 10^6/\text{кг}$ | $>2 \times 10^8 \text{ TNC}/\text{кг}$ |

| | | | | |
|---------------------|---------------|-----------------------------|-----------------------------|--|
| ПСКК | 150–400 мл | $8 \times 10^6/\text{кг}$ | $250 \times 10^6/\text{кг}$ | $5\text{--}10 \times 10^6 \text{ CD34+}/\text{кг}$ |
| Пуповинная кровь | 80–160 мл | $0.2 \times 10^6/\text{кг}$ | $2.5 \times 10^6/\text{кг}$ | $>3 \times 10^7 \text{ TNC}/\text{кг}$ |

Транспортировка и хранение трансплантата ГСК

Транспортировка и хранение трансплантата ГСК (или его части) необходимы в ситуации разобщения процедур заготовки, обработки и введения трансплантата во времени и пространстве. Транспортировка трансплантата ГСК может осуществляться в нативном виде и после криоконсервации. Транспортировка нативного трансплантата осуществляется в температурном режиме от +4 до +8 °С с соблюдением холодной цепи. Максимальный срок транспортировки и хранения (включая обработку) без криоконсервации составляет 72 часа от момента заготовки трансплантата ГСК. Транспортировка криоконсервированного трансплантата осуществляется в температурном режиме от –150 до –196 °С с соблюдением холодной цепи.

7. Режим кондиционирования [404–406]

Режим кондиционирования представляет собой программу высокодозной химиотерапии +/- лучевой терапии, целью которой является эрадикация опухоли (лейкемии), гемопоэтической и иммунной системы реципиента, и создание, таким образом, условий, необходимых для приживания и функционирования донорского гемопоэза, формирования донорской иммунной системы и реакции трансплантат против лейкемии (РТПЛ). В состав режима кондиционирования включают химиопрепараты, обладающие выраженным иммуносупрессивным и/или миелосупрессивным эффектом. Набор препаратов, дозы и последовательность введения химиопрепаратов в составе режима кондиционирования могут варьировать. Как правило, в режиме кондиционирования используют высокие дозы химиопрепаратов, ассоциированные с высоким риском развития дозо-зависимых побочных эффектов.

Тотальное облучение тела (ТОТ) в сочетании с химиотерапией широко используется во всем мире в качестве режима кондиционирования перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с гемобластомами.

Основными эффектами ТОТ являются элиминация опухолевых клеток, а также иммуносупрессия. Комбинация ТОТ с химиотерапией продемонстрировала лучшие результаты выживаемости пациентов в сравнении с режимами кондиционирования,

включающими только химиотерапию. Применение тотального облучения тела возможно у пациентов старше 3-х лет.

Выбор режима кондиционирования определяется технологической платформой ТГСК, реализуемой в трансплантационном центре, исходными характеристиками пары донор–реципиент.

Медикаменты, используемые в составе режима кондиционирования при ОЛЛ (суммарная курсовая доза) [350,557–559]:

- #Треосульфан 42 г/м²
- #Бусульфан** 8–16 мг/кг, пероральная форма
- #Бусульфан** 6,8–12,8 мг/кг, внутривенная форма
- #Мелфалан** 70–180 мг/м²
- #Флударабин** 120–160 мг/м²
- Тиотепа 5–10 мг/кг или 300 мг/м²
- #Циклофосфамид** 60–120 мг/кг
- Этопозид** 30–60 мг/кг
- #Бендамустин** 200 мг/м²
- #Ритуксимаб** 100–200 мг/м²
- Клофарабин 52 мг/м²
- Тотальное облучение тела 8–12 Гр

8. Мониторинг приживления трансплантата, основного заболевания, а также иммунореконституции [407].

Сроки и кратность мониторинга определяются клиникой, проводимой ТГСК

Методы клинической лабораторной диагностики, применяемые при мониторинге:

- Молекулярно-генетическое исследование химеризма кроветворения после неродственной трансплантации костного мозга
- Иммунофенотипирование периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основные)
- Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма)
- Молекулярно-генетическое исследование минимальной остаточной болезни при лейкозах при помощи пациент - специфичных праймеров

- Иммунофенотипирование биологического материала для выявления маркеров минимальной остаточной болезни при гемобластозах
- Сортировка клеточных линий методом проточной цитофлуориметрии (исследование биологического материала методом проточной цитофлуориметрии)
- Флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) (после гипотонической обработки клеток, на готовой суспензии клеток, на отпечатках и мазках) (1 ДНК-зонд)* (молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH-метод) на одну пару хромосом)

9. Реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) [408]

Реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) — ключевое иммунологическое осложнение ТГСК. РТПХ — иммунопатологический процесс, в основе которого лежит распознавание донорскими иммунокомпетентными клетками антигенных различий между донором и реципиентом, формирование иммунного ответа и воспалительное повреждение органов и тканей реципиента. Выделяют 4 категории РТПХ: 1) классическая острая РТПХ (oРТПХ); 2) поздняя острая РТПХ; 3) «синдром перекреста» острой и хронической РТПХ; 4) хроническая РТПХ (xРТПХ). Согласно Консенсусу ВОЗ две последние категории формируют широкую категорию хронической РТПХ.

- 1) Классическая oРТПХ: клинический синдром, развивающийся в интервале до 100 дня после ТГСК или инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ). В основе — острое воспалительное повреждение органов и их дисфункция. Классические органы-мишени: кожа, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), печень. Поражение кожи проявляется пятнисто-папулезной сыпью, эпидермолизом. Поражение ЖКТ — диарея, тошнота, рвота, гемоколит, илеус. Поражение печени — гепатит с преобладанием холестаза.
- 2) Поздняя oРТПХ: типичные клинические проявления oРТПХ, развившиеся после дня 100 после ТГСК или инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ). Часто наблюдается при отмене иммуносупрессивной терапии.
- 3) «Синдром перекреста» oРТПХ и xРТПХ: сочетание типичных клинических проявлений oРТПХ и xРТПХ, независимо от срока развития.
- 4) xРТПХ: хроническое иммуно-опосредованное повреждение органов и тканей, в основе которого лежит нарушение формирования иммунологической толерантности. Гистопатологически характерен исход в фиброз.

К основным факторам риска развития РТПХ относятся: различия в HLA-совместимости донора и реципиента (при классическом подходе к профилактике РТПХ), донор женского пола у реципиента мужского пола, использование СКПК в качестве источника трансплантата, аллоиммунизация донора (беременности, гемотрансфузии в анамнезе), предлеченность пациента, миелоаблативное кондиционирование, наличие цитомегаловирусной инфекции.

10. Профилактика РТПХ

Целью профилактики РТПХ является предотвращение развития РТПХ в целом и в особенности тяжелых, угрожающих жизни и инвалидизирующих форм РТПХ. Профилактика РТПХ может быть основана на целенаправленном удалении эффекторов РТПХ из трансплантата ГСК *ex vivo* (см. раздел Заготовка трансплантата) и на фармакологическом воздействии на реципиента. Список препаратов, применяющихся в профилактике РТПХ, представлен ниже [409]. Препараты группируют в схемы профилактики РТПХ, выбор схемы определяется риском развития РТПХ в паре донор–реципиент и технологической платформой ТГСК, реализуемой в трансплантационном центре.

- #Циклоспорин** А 3 мг/кг [406]
- #Метотрексат** 15 мг/м² [406]
- #Такролимус** 0,02–0,03 мг/кг [410]
- #Мофетила микофенолат** 30 мг/кг [411,412]
- #Циклофосфамид** 50–100 мг/кг [413]
- #Иммуноглобулин антиtimoцитарный**, кроличий 2,5–10 мг/кг [414]
-
- #Бортезомиб** 1,3 мг/кг [415]
- #Абатацепт** 10 мг/кг [416]
- #Тоцилизумаб** 8 мг/кг [418]
- #Сиролимус 1 мг/м² [419]
- #Эверолимус** 1,6 мг/м²/сут, за 2 приема [421]
- #Ритуксимаб** 100 мг/м² [423]
- #Ведолизумаб** 10 мг/кг (для пациентов до 30 кг); далее 300 мг [409,424,426,427]
- #Руксолитиниб** 10 мг × 2 р/сут (от 12 до 18 лет), 5 мг × 2 р/сут (от 6 до 12 лет), 4 мг/м² (до 6 лет) [409,424,428]
-

11. Приживление трансплантата (миелореконституция)

Первый этап оценки эффективности ТГСК — достижение приживления трансплантата. К критериям приживления трансплантата относятся: достижение концентрации лейкоцитов более 1 тыс. в мкл, нейтрофилов более 0,5 тыс. в мкл и тромбоцитов выше 20 тыс. в мкл в течение 3 последовательных дней. Дополнительным критерием приживления является наличие донорского химеризма в костном мозге. Первичное неприживление можно констатировать при отсутствии критериев приживления в течение 30 дней, однако, использование ряда трансплантационных технологий (например, посттрансплантационный циклофосфамид** или трансплантация 2 доз пуповинной крови) приживление может наступать и в более поздние сроки. Оппортунистические вирусные инфекции также могут задерживать приживление трансплантата.

12. Диагностика и терапия острой РТПХ [429]

Диагностика оРТПХ основана на наблюдении и фиксации характерных клинических проявлений и симптомов у реципиента после инфузии трансплантата ГСК. Для верификации клинического диагноза оРТПХ необходимо выполнение биопсии вовлеченного органа и гистологического исследования. Тяжесть оРТПХ оценивается в соответствии международной шкалой, приведенной в таблицах А3.3.1 и А3.3.2 [429].

| Таблица А3.3.1. Клиническое стадирование острой РТПХ (тяжесть органного поражения) [429] | | | |
|--|--|---------------------------------------|---|
| Степень | Кожа | Печень | Кишечник |
| + (I) | Макуло–папулезная сыпь <25% поверхности тела | Билирубин, 2–3 мг/дл (34–50 мкмоль/л) | Диарея, 500–1000 мл/сутки (300–580 мл/м ² в сутки). *Диарея > 10–15 мл/кг/24 ч либо постоянная тошнота и «+» биопсия |

| | | | |
|-----------|--|--|---|
| ++ (II) | Макуло–папулезная сыпь 25–50% поверхности тела | Билирубин, 3–6 мг/дл (51–102 мкмоль/л) | Диарея, 1000–1500 мл/сутки (580–880 мл/м ² в сутки). *Диарея > 16–20 мл/кг/24 ч |
| +++ (III) | Генерализованная эритродерма | Билирубин, 6–15 мг/дл (102–255 мкмоль/л) | Диарея, >1500 мл/сутки (>880 мл/м ² в сутки)/ *Диарея > 21–25 мл/кг/24 ч |
| ++++ (IV) | Десквамация и образование булл | Билирубин, >15 мг/дл (>255 мкмоль/л) | Сильная боль или илеус *Диарея > 26 мл/кг/24 ч * St Jude |

Таблица А3.3.2. Клиническое стадирование острой РТПХ (общая стадия (grade) [429]

| Стадия | Степень | | | Нарушение функции |
|----------------------|---------------|---------------|---------------|-------------------|
| | Кожа | Печень | Кишечник | |
| 0 (отсутствует) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| I (легкая) | + до ++ | 0 | 0 | 0 |
| II (умеренная) | + до +++ | + | + | + |
| III (выраженная) | ++ до +++ | ++ до +++ | ++ до +++ | ++ |
| IV (жизнеугрожающая) | ++ до ++++ | ++ до ++++ | ++ до ++++ | +++ |

При установлении клинического диагноза оРТПХ инициируется терапия, состав которой определяется тяжестью оРТПХ. Тяжесть оРТПХ и ответ на терапию первой линии определяют прогноз течения оРТПХ и выживаемости. При отсутствии ответа на терапию первой линии принимают решение о назначении терапии второй и последующих линий.

Методы клинической лабораторной диагностики, применяемые при диагностике и терапии РТПХ [429]:

- Общий (клинический) анализ крови развернутый

- Анализ крови биохимический общетерапевтический с исследованием следующих показателей: альбумин, общий белок, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочеви́на, глюкоза, электролиты (K, Na, Mg, Ca), аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, альфа-амилаза, панкреатическая амилаза, холестерин общий, триглицериды, липаза, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности
- Исследование кислотно-основного состояния и газов крови
- Иммунофенотипирование периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основные)
- Исследование уровня иммуноглобулинов в крови
- Молекулярно-генетическое исследование химеризма кроветворения после неродственной трансплантации костного мозга
- Определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное исследование
- Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное исследование
- Определение ДНК вируса герпеса 6 типа (HHV6) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное исследование
- Определение ДНК аденовируса (Human Adenovirus) в мазках со слизистой оболочки носоглотки/ротоглотки методом ПЦР
- Микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность
- Определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор)
- Непрямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса), определение содержания антител к антигенам эритроцитов в крови, определение содержания антител к антигенам групп крови, определение холодных антиэритроцитарных антител в крови
- Прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)
- Совместимость эритрома́ссы индивидуальная (проба на совместимость по иммунным антителам реципиента и антигенам главного комплекса гистосовместимости донора)
- Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение международного нормализованного отношения (МНО)
- Определение активированного частичного тромбопластинового времени

- Определение тромбинового времени в крови
- Определение антител к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus spp.*) в крови
- Госпитальный скрининг: определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови, определение антител к ядерному антигену вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови, молекулярно-биологическое исследование крови на вирус гепатита С (*Hepatitis C virus*), молекулярно-биологическое исследование крови на *Treponema pallidum*, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (*Human immunodeficiency virus HIV 1*) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (*Human immunodeficiency virus HIV 2*) в крови
- Определение ДНК вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови методом ПЦР, количественное исследование
- Определение РНК вируса гепатита С (*Hepatitis C virus*) в крови методом ПЦР, количественное исследование
- Иммунохроматографическое экспресс-исследование кала на токсины А и В клостридии (*Clostridium difficile*)
- Микробиологические исследования основных возбудителей инфекционных заболеваний со слизистых оболочек/поверхности кожи
- Общеклиническое исследование спинномозговой жидкости (ликвора): исследование физических свойств спинномозговой жидкости, микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза), цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости
- Общий (клинический) анализ мочи, микроскопическое исследование осадка мочи
- Определение белка в моче
- Исследование уровня глюкозы в моче
- Исследование уровня креатинина в моче
- Исследование уровня мочевины в моче
- Микробиологическое (культуральное) исследование на стерильность крови, спинномозговой жидкости, мочи, фрагментов медицинских устройств (ЦВК, имплант)
- Микробиологические исследования основных возбудителей инфекционных заболеваний в биологических жидкостях (экссудатах, транссудатах)
- Микробиологические исследования основных возбудителей инфекционных заболеваний в биоптатах

- Микробиологические исследования основных возбудителей инфекционных заболеваний в бронхоальвеолярном лаваже/мокроте
- Микробиологические исследования основных возбудителей инфекционных заболеваний в раневом отделяемом
- Микробиологические исследования основных возбудителей инфекционных заболеваний фекалий/ректального мазка
- Исследование уровня кальция в моче
- Исследование уровня фосфора в моче
- Исследование уровня калия, натрия, кальция, хлора в моче
- Определение активности панкреатической амилазы в крови
- Исследование уровня тропонинов I, T в крови
- Исследование функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга),
- Сортировка клеточных линий методом проточной цитофлуориметрии (исследование биологического материала методом проточной цитофлуориметрии)
- Флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) (после гипотонической обработки клеток, на готовой суспензии клеток, на отпечатках и мазках) (1 ДНК-зонд)* (молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH-метод) на одну пару хромосом)

Инструментальные методы и пособия, применяемые при диагностике и терапии РТПХ [429]:

- Прицельная рентгенография грудной клетки (2 проекции)
- Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием
- Спиральная компьютерная томография придаточных пазух носа
- Компьютерная томография органов грудной полости
- Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием под наркозом - 3Т (Тесла)
- Ультразвуковое исследование почек, надпочечников мочевого пузыря, органов брюшной полости (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка), забрюшинного пространства, малого таза
- Регистрация электрокардиограммы; расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных (дети 1–18 лет)
- Суточное мониторирование артериального давления

- Эргоспирометрия
- Исследование диффузионной способности легких (дети >10 лет)
- Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока
- Эхокардиография в динамике (предоставляется пациентам, находящимся в стационаре)
- Дуплексное сканирование нижней полой вены и вен портальной системы
- Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма)
- Спинномозговая пункция
- Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)
- Эзофагогастродуоденоскопия
- Колоноскопия
- Биопсия пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии
- Биопсия ободочной кишки эндоскопическая
- Биопсия прямой кишки с помощью видеэндоскопических технологий
- Биопсия кожи
- Бронхоскопия диагностическая
- Электроэнцефалография с видеомониторингом

Медикаменты, используемые в терапии РТПХ (суточная доза) [429–431]:

- #Метилпреднизолон**, 1-2 мг/кг/сут [432]
- Иммуноглобулин антиtimoцитарный** кроличий, 1,5–2,5 мг/кг/сут, суммарная доза 2,5–10 мг/кг [414]
- Циклоспорин**, 1–3 мг/кг/сут
- #Метотрексат**, 5–15 мг/м²/сут [433]
- #Такролимус**, 0,02-0,03 мг/кг/сут [410]
- #Микофенолата мофетил**, 900 мг/м² (max 1,5 гр) [411,412,434,560]
- #Циклофосфамид**, 50 мг/кг/сут [413]
- #Алемтузумаб**, 0,3–2 мг/кг (суммарная доза, вводимая в течение 2–6 дней) [435]
- Ибрутиниб**, 140–420 мг/сут
- #Руксолитиниб**, 2,5–20 мг/м² в сутки [436]

- #Этанерцепт**, 0,4 мг/кг 2 раза в неделю [437]
- #Бортезомиб**, 1,3 мг/м²/сут [423]
- #Абатацепт**, 10 мг/кг (не более 800 мг) каждые 2 недели первые 3 дозы, далее — каждые 4 недели [416]
- #Тоцилизумаб**, 8–10 мг/кг 1 раз в неделю [417,418,438]
- #Сиролимус 2,5 мг/м²/сут (максимальная доза – 4 мг) [419,561,562]
- #Инфликсимаб**, 10 мг/кг 1 раз в неделю [439]
- #Ритуксимаб**, 375 мг/м²/нед. [422]
- Глюкокортикоиды для местного применения
- Топические ингибиторы кальциневрина (из группы «Препараты для лечения дерматита, кроме глюкокортикостероидов», D11АН по АТХ классификации) — #такролимус**, #пимекролимус** в форме для наружного применения [440,441]
- Экстракорпоральный фотоферез
- Мезенхимальные стромальные клетки
- #Иматиниб**, 65–260 мг/м²/день [442]

13. Диагностика и терапия хронической РТПХ [424]

Диагноз хронической РТПХ устанавливается при выявлении одной диагностической манифестации либо одного отличительного проявления с подтверждением биопсией, лабораторными тестами или рентгенологическим исследованием (табл. А3.3.3).

| ОРГАН ИЛИ ЛОКАЛИЗАЦИЯ | Диагностические (достаточные для постановки диагноза хронической РТПХ) | Отличительные (наблюдаемые при хронической РТПХ, но недостаточные для постановки диагноза) | Другие проявления | Общие (для острой и хронической РТПХ) |
|------------------------------|--|--|---|---|
| Кожа | - пойкилодерма - лихеноиды - склеротические изменения - кольцевидная склеродермия | - депигментация - папулосквамозные поражения | - нарушение потоотделения - ихтиоз - кератоз - гипопигментация - гиперпигментация | - эритема - макуло-папулезная сыпь - зуд |

| | | | | |
|-------------------|---------------------------------|---|--|--|
| | - склерозированные лихеноиды | | | |
| Ногти | | - дистрофия - вертикальная исчерченность - лизис ногтевых пластинок - птеригиум ногтя (гипертрофия эпонихия) - симметричная потеря ногтевых пластинок | | |
| Волосистой покров | | - возобновление алопеции с/без рубцевания (после восстановления роста волос после химиотерапии) - потеря волос на теле - шелушение, папуло-сквамозные участки | - истончение волос, обычно очаговое, жесткие и тусклые волосы (не связано с эндокринными и иными нарушениями), - преждевременное поседение волос | |
| Ротовая полость | - лихеноидные проявления | - ксеростомия - мукоцеле - атрофия слизистой - псевдомембраны - язвенное поражение | | - гингивит - мукозит - эритема - боль |
| Глаза | | - сухость, зуд, боли в глазах - рубцующий конъюнктивит - сухой кератоконъюнктивит | - фотофобия - периорбитальная гиперпигментация - блефарит (эритема и отек век) | |

| | | | | |
|------------------------|---|--|--|--|
| | | - точечная кератопатия | | |
| Гениталии | - лихеноиды - рубцевание и стеноз влагалища, фимоз или стеноз уретры | - эрозии - трещины - язвы | | |
| ЖКТ | - пищеводные спайки - стриктуры или стеноз верхней и средней третей пищевода | | - экзокринная панкреотическая недостаточность | - анорексия - тошнота - рвота - диарея - потеря веса - нарушение развития у детей |
| Печень | | | | - общий билирубин, ЩФ ¹ в 2 р > нормы - АЛТ ² или АСТ ³ в 2 раза > нормы |
| Легкие | - облитерирующий бронхолит, подтвержденный биопсией - синдром облитерирующего бронхолита | - облитерирующий бронхолит, подтвержденный радиологически и тестами — воздушные ловушки или бронхоэктазы | - облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией - рестриктивная болезнь легких | |
| Мышцы, фасции, суставы | - фасциит - тугоподвижность суставов или контрактуры вследствие склероза | - миозит или полимиозит (проксимальная мышечная слабость; миалгии нехарактерны) | - отек - судороги в мышцах - артралгия или артрит | |

| | | | | |
|------------------------------|--|--|---|--|
| Гемопоз и иммунные нарушения | | | <ul style="list-style-type: none"> - тромбоцитопения - эозинофилия - лимфопения - гипо- или гипергаммаглобулинемия - аутоантитела (АИГА⁴, ИТП⁵) - феномен Рейно | |
| Другие | | | <ul style="list-style-type: none"> - выпоты в перикард или плевральную полость - асцит - периферическая нейропатия - нефротический синдром - миастения gravis - нарушения сердечной сократимости или кардиомиопатии | |

Тяжесть хРТПХ определяется на основании числа пораженных органов и степени выраженности нарушения функции пораженного органа (см. табл. А3.3.4) [444].

- Незначительная (mild) хРТПХ — вовлечение 1–2 органов или локализаций (кроме легких), без клинически значимого функционального нарушения (максимально 1 балл во всех пораженных органах)
- Умеренная (moderate) хРТПХ — вовлечение по меньшей мере одного органа или участка с клинически значимой, но не обширной дисфункцией (максимально 2 балла), либо 3 и более органов без нарушения клинической функции (максимально 1 балл в каждом органе), либо поражение легких не более 1 балла.
- Тяжелая (severe) хРТПХ — значительная дисфункция (3 балла в каждом органе), либо поражение легких (2 балла и более).

| Таблица А3.3.4. Балльная оценка проявлений хронической РТПХ [444] | | | | |
|---|---|--|--|---|
| <i>Орган</i> | <i>Балл 0</i> | <i>Балл 1</i> | <i>Балл 2</i> | <i>Балл 3</i> |
| ОБЩЕЕ СОСТОЯНИЕ: Индекс Карновского (ИК) или ECOG | отсутствие симптомов или полная активность (ECOG* 0; ИК 100%) | симптоматика, амбулаторное наблюдение, ограничение физической активности (ECOG 1, ИК 80–90%) | симптоматика, амбулаторное наблюдение, способность к самообслуживанию, > 50% бодрствования вне постели (ECOG 2, ИК 60–70%) | симптоматика, ограничение самообслуживания, > 50% бодрствования в постельном режиме (ECOG 3–4, ИК < 60%) |
| КОЖА <i>Клинические проявления:</i> | нет симптомов | < 18% ППТ с признаками заболевания, но без склеротических изменений | 19–50% ППТ или поверхностные склеротические изменения (не глубокие, возможность щипка) | > 50% ППТ или глубокие склеротические изменения или нарушение мобильности, язвенные поражения, или выраженный зуд |
| <ul style="list-style-type: none"> • пятнисто-папулезная сыпь • лихеноиды • папуло-сквамозные участки, ихтиоз • гиперпигментация • гипопигментация • кератоз • эритема • эритродермия | | | | |

Таблица А3.3.4. Балльная оценка проявлений хронической РТПХ [444]

| <i>Орган</i> | <i>Балл 0</i> | <i>Балл 1</i> | <i>Балл 2</i> | <i>Балл 3</i> |
|---|---------------|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • пойкилодермия • склеротические изменения • зуд • повреждение волос • нарушение структуры ногтей <p>ППТ — % вовлеченной площади</p> | | | | |
| | | | | |
| <p>ПОЛОСТЬ РТА</p> <p>Лейкоплакии</p> | нет симптомов | незначительные симптомы с признаками заболевания, но без значительного ограничения перорального приема пищи | умеренные проявления с признаками заболевания и с частичным ограничением перорального приема | выраженные симптомы с признаками заболевания и выраженным ограничением перорального приема |
| | | | | |
| <p>ГЛАЗА</p> <ul style="list-style-type: none"> • Сухой кератоконъюнктивит (подтвержден офтальмологом) | нет симптомов | легкая сухость, без нарушения ежедневной активности (ЕДА) (капли ≤ 3 раз в день) | умеренная сухость с частичным нарушением ЕДА (капли > 3 х раз в | выраженная сухость со значительным нарушением ЕДА (специальные гели для обезболивания) |

Таблица А3.3.4. Балльная оценка проявлений хронической РТПХ [444]

| <i>Орган</i> | <i>Балл 0</i> | <i>Балл 1</i> | <i>Балл 2</i> | <i>Балл 3</i> |
|--|--|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Тест Ширмера (мм) | | или асимптоматическое течение сухого кератоконъюнктивита | день), без нарушения зрения | или неспособность работать вследствие поражения глаз либо потеря зрения вследствие сухого кератоконъюнктивита |
| ЖКТ | нет симптомов | дисфагия, анорексия, тошнота, рвота, боли в животе или диарея без значительной потери веса (< 5%) | симптомы ассоциированы с незначительной либо умеренной потерей веса (5–15%) | симптомы ассоциированы со значительной потерей веса > 15%, требуют нутритивной поддержки для обеспечения основных энергетических затрат либо дилатации пищевода |
| <ul style="list-style-type: none"> стриктуры пищевода дисфагия анорексия тошнота рвота диарея потеря веса $\geq 5\%$ за 3 мес. нарушение глотания | | | | |
| Печень | общий билирубин в норме, АЛТ или ЩФ < 3 х норм | общий билирубин в норме, АЛТ 3–5 норм, или ЩФ** ≥ 3 х норм | общий билирубин повышен, но ≤ 3 мг/дл, или АЛТ > 5 норм | общий билирубин > 3 мг/дл |

Таблица А3.3.4. Балльная оценка проявлений хронической РТПХ [444]

| Орган | Балл 0 | Балл 1 | Балл 2 | Балл 3 |
|--|---------------------------------|---|--|---|
| ЛЕГКИЕ*** | нет симптомов ОВФ1 > 80% | незначительные симптомы (одышка при подъеме по лестнице) ОВФ1 60–79% | умеренные симптомы (одышка при ходьбе по плоскости) ОВФ1 40–59% | выраженные симптомы (одышка в покое; требующая O ₂) ОВФ1 ≤ 39% |
| СУСТАВЫ И ФАСЦИИ | нет симптомов | легкая тугоподвижность рук или ног, нормальная или несколько сниженная АД, не влияющая на ЕДА | тугоподвижность рук или ног либо контрактуры суставов, эритема вследствие фасциита, умеренное снижение АД и от незначительного до временного ограничения ЕДА | контрактуры со значительным снижением АД и выраженным ограничением ЕДА (невозможность обуться, завязать шнурки, застегнуть рубашку, одеться самостоятельно и т. д.) |
| ГЕНИТАЛИИ Активная половая жизнь | нет симптомов | незначительные проявления при осмотре, без влияния на коитус и минимальный дискомфорт при гинекологическом обследовании | умеренные проявления при осмотре, с незначительной диспареунией или дискомфортом при гинекологическом обследовании | выраженные симптомы (стриктуры, лабиаагглютинация с язвенным поражением) и сильная боль при коитусе либо невозможность влагалищной пенетрации |

Примечания.

* *ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), шкала Европейской Кооперативной Группы Онкологов*

** *ЩФ может быть повышена у растущих детей, без отражения печеночной дисфункции*

*** *Оценка легочной функции по шкале должна осуществляться с учетом клиники и функции внешнего дыхания.*

Сокращения: ИК — индекс Карновского, ППТ — площадь поверхности тела, ЕДА — ежедневная активность, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ЩФ — щелочная фосфатаза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ОВФ1 — объем формированного выдоха за 1 сек, DLCO — диффузионная способность легких по монооксиду углерода, АД — активность движений

С целью своевременной постановки диагноза и раннего начала терапии, предупреждения развития жизнеугрожающих состояний и инвалидизации, необходимо проведение систематической и тщательной оценки органов и систем пациентов. Это также помогает оценивать ответ на терапию и определять дальнейшую стратегию лечения. Частота систематической оценки вовлеченности органов и тяжести хРТПХ составляет 1 раз в 4 недели.

Терапия хРТПХ основана на фармакологической иммуносупрессии. Целью терапии является восстановление функции пораженных органов, предотвращение или минимизация инвалидизации, восстановление качества жизни. Базовым препаратом является преднизолон** в дозе 1 мг/кг/сутки (или метилпреднизолон в эквивалентной дозе). Подход к дополнительной лекарственной терапии и терапии второй линии определяется тяжестью процесса, набором вовлеченных органов, базовой иммуносупрессивной терапией на момент манифестации хРТПХ.

Для оптимального результата в лечении хРТПХ необходимо как можно более раннее начало терапии, поэтому пациенты из групп риска развития хРТПХ должны подлежать проактивному наблюдению, начиная с момента 100 дней после ТГСК и не реже 1 р в 3 мес далее не менее 2х лет после ТГСК, при этом обращают внимание на минимальные изменения со стороны различных органов и систем - кожи и ее придатков, слизистых глаз и полости рта, желудочно-кишечного тракта, легких, гениталий, объема движения в суставах, изменений в анализах крови. К ранним признакам хРТПХ могут относиться боли

в мышцах, зуд кожи, светобоязнь, эозинофилия в гемограмме, снижение дыхательных объемов при спирометрии.

Задачей лечения хронической РТПХ, как и любого хронического заболевания, является достижение улучшения состояния пациента путем уменьшения выраженности симптомов, контроля над активностью заболевания, а также предупреждение развития необратимых изменений и инвалидизации, минимизирование токсических эффектов терапии.

Критерии для начала системной терапии хронической РТПХ определены консенсусом ВОЗ и включают в себя: балльная оценка поражения > 2 в одном органе, вовлечение трех и более органов, любое вовлечение легких, умеренная хроническая РТПХ с факторами высокого риска (количество тромбоцитов < 100 тыс/мл, гипербилирубинемия, применение иммуносупрессантов на момент развития хронической РТПХ) [443,444]. Минимальная продолжительность лечения должна составлять 1 год. Легкие лимитированные формы хронической РТПХ лечатся назначением топических препаратов (ингаляционные кортикостероиды). Топические препараты всегда добавляют к системной терапии [440,441].

Оценка ответа хронической РТПХ на терапию осуществляется согласно критериям ВОЗ 2014 г. с учетом балльной системы (полный ответ, частичный ответ, стабилизация, прогрессирование) [445].

Общим подходом в настоящее время является назначение ингибиторов кальциневрина в комбинации с преднизолоном в инициальной дозе 1 мг/кг/сутки [446,447]. В такой дозе ГКС продолжают минимум 2 недели с последующим постепенным переходом (за 2-3 мес) на альтернирующую схему приема в дозе 0,3-0,5 мг/кг по преднизолону в сутки через день. Альтернирующая схема приема ГКС позволяет устранить многие побочные эффекты ГКС. Одно из проспективных исследований рекомендует проводить снижение дозы ГКС до 0,2-0,25 мг/кг в день или 0,4-0,5 мг/кг через день и продолжить такую схему на протяжении 3 мес от момента начала терапии [446]. Желательно остановиться на минимальной дозе ГКС, достаточной для контроля над проявлениями РТПХ. После достижения эффекта от лечения (полный ответ или очень хороший частичный ответ) системная терапия сохраняется 3 мес, а далее происходит постепенная отмена препаратов, начинают с того лекарства, токсические эффекты которого наиболее выражены. Самые быстрые схемы предлагают снижение ГКС на 20-30% каждые 2 недели - чем ниже доза ГКС, тем медленнее должно происходить снижение. Каждая ступень снижения дозы ГКС должна осуществляться после тщательного физикального осмотра пациента. Прием

преднизолона может быть прекращен после минимум 4х недель терапии в дозе 0,1 мг/кг через день. У некоторых пациентов снижение даже таких низких доз может приводить к обострению процесса, в таком случае рекомендуется оставить лечение низкими дозами на протяжении года и более [447]. Таким образом, средняя длительность терапии хронической РТПХ составляет от 2 до 3 лет. Главное за время формирования иммунной толерантности – предупреждение иммуно-опосредованных реакций и инфекционных осложнений.

Около 50-60% пациентов требуют усиления ИСТ хронической РТПХ на протяжении 2 лет от момента начала системного лечения [448]. Показаниями к терапии второй линии является ухудшение клинического состояния со стороны пораженного органа, вовлечение в процесс нового органа, отсутствие улучшения после 1 мес терапии, невозможность снизить дозу преднизолона менее 1 мг/кг/сутки в течение 2 мес лечения, либо выраженная токсичность проводимой ранее терапии [445]. К сожалению, консенсуса по лечению второй линии не достигнуто, в большинстве случаев оно является эмпирическим. Выбор определяется опытом лечащего врача, риском токсических эффектов, учетом коморбидных состояний. Опираясь на существующие рандомизированные исследования, наиболее часто терапия включает в себя экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ), #руксолитиниб**, #микофенолата мофетил** (ММФ), #ритуксимаб**, мезенхимальные стволовые клетки (МСК), #сиролимус или #иматиниб** [449]. Для преодоления стероид-резистентности и ухода от ГКС, что является основной современной задачей улучшения терапии хРТПХ, применяют препараты и способы лечения с доказанной эффективностью (см. табл.А3.3.5) [450,451].

Таблица А3.3.5. Способы преодоления стероид-резистентности в лечении хРТПХ [450,451]

| <i>Метод/препарат</i> | <i>Механизм</i> | <i>Ссылка/исследование</i> |
|------------------------------|--|--|
| <i>ЭКФ</i> | Воспитание иммунной толерантности | Oarbeascoa G, BBMT 2020 |
| <i>МСК</i> | Снижение степени выраженности хРТПХ | Метаанализ Fisher S, 2019 |
| <i>Руксолитиниб</i> | Ингибиторы JAK1/2 | REACH3, Zeiser R, 2020 |
| <i>Ритуксимаб</i> | Анти-CD20 | Solomon SR, BMT 2019 |
| <i>Ибрутиниб</i> | Ингибиторы тирозинкиназ (TKIs) | INTEGRATE phase 3, Miklos D, et al, Blood 2017 |
| <i>Абатацепт</i> | Ингибирование T-клеточной костимуляции | Ngwube A., Ther Adv Hematol 2023 |

| | | |
|--------------------|---|--------------------------------|
| Ведолизумаб | Блокирование миграции лейкоцитов в слизистую оболочку кишки | Исследование NCT02728895, 2019 |
|--------------------|---|--------------------------------|

Согласно Консенсусу ВОЗ по клиническим исследованиям при хРТПХ к 2020 году показали эффективность новые агенты, позволяющие осуществлять терапию без использования ГКС или при минимизации их доз. В мультицентровых исследованиях 2-й и 3-й фаз изучали ибрутиниб (частичный ответ достигнут у 67% пациентов), руксолитиниб (показана лучшая доступность, минимальные побочные эффекты - миелотоксичность, риск ЦМВ-инфекции), итацитиниб, белумосудил (частичный ответ составляет 65%). Одобрены к широкому применению руксолитиниб, ибрутиниб, белумосудил [449].

Основной прогресс в лечении хронической РТПХ за последние 30 лет был связан с улучшением сопроводительной терапии [452]. Соответствующими рабочими группами при ВОЗ созданы специальные руководства по ведению данных пациентов, включая лечение симптомов, рекомендации для больных, профилактические мероприятия и должный мониторинг.

Медикаменты, используемые в терапии хРТПХ (суточная доза) [429–431,445–448,449,452]:

- #Метилпреднизолон**, 1 мг/кг/сут [430]
- Циклоспорин**, 1–3 мг/кг/сут
- #Метотрексат**, 5–15 мг/м²/сут [433]
- #Такролимус**, 0,02-0,03 мг/кг/сут [410]
- #Микофенолата мофетил**, 900 мг/м² (max 1,5 гр) [411,412,434,560]
- #Циклофосфамид**, 50 мг/кг/сут [413]
- Ибрутиниб**, 140–420 мг/сут
- #Руксолитиниб**, 10 мг × 2 р/сут (от 12 до 18 лет), 5 мг × 2 р/сут (от 6 до 12 лет), 4 мг/м² (до 6 лет) [409,424,428,436]
- #Этанерцепт**, 0,4 мг/кг 2 раза в неделю [437]
- #Бортезомиб**, 1,3 мг/м²/сут [423]
- #Абатацепт**, 10 мг/кг (не более 800 мг) каждые 2 недели первые 3 дозы, далее — каждые 4 недели [416]
- #Тоцилизумаб**, 12 мг/кг для пациентов <30 кг; 8 мг/кг для пациентов ≥30 кг [438]

- #Сиролимус 2–4 мг/сут [419]
- #Эверолимус** 1,6 мг/м²/сут, за 2 приема [421]
- #Инфликсимаб**, 10 мг/кг 1 раз в неделю [439]
- #Ритуксимаб**, 375 мг/м²/нед. [422,453–455]
- #Иматиниб**, 65–260 мг/м²/день [442]
- Глюкокортикоиды для местного применения
- Топические ингибиторы кальциневрина (из группы «Препараты для лечения дерматита, кроме глюкокортикостероидов», D11АН по АТХ классификации) — #такролимус**, #пимекролимус** в форме для наружного применения [440,441]
- Экстракорпоральный фотоферез
- Мезенхимальные стромальные клетки

14. Профилактика и терапия инфекционных осложнений [456]

Вторичный иммунодефицит у реципиентов ТГСК формируется вследствие основного заболевания, базовой терапии, режима кондиционирования, режима профилактики и терапии РТПХ и собственно РТПХ. Иммунодефицит носит комбинированный характер и включает нарушения всех основных компонентов иммунной защиты: 1) нарушение барьерной функции кожи и слизистых; 2) нарушение нормальной микробиоты с потерей колонизационной резистентности; 3) гранулоцитопения; 4) моноцитопения; 5) гуморальный иммунодефицит; 6) клеточный иммунодефицит; Характер иммунодефицита и его тяжесть варьирует на разных этапах ТГСК. В первые 30 дней (до приживления и ранние сроки после приживления) доминирует гранулоцитопения и нарушение барьерной функции кожи и слизистых. Между 30 и 100 днем доминирует клеточный иммунодефицит. После 100 дней сохраняется гуморальный иммунодефицит, а выраженность клеточного варьирует в зависимости от объема иммуносупрессивной терапии. Характер иммунодефицита определяет предрасположенность к развитию определенного типа инфекций и диктует набор мер по профилактике и терапии инфекционных осложнений в соответствии с периодом после ТГСК.

а. Бактериальные инфекции [457]

Основными факторами риска развития бактериальных инфекций у реципиентов ТГСК на ранних сроках являются гранулоцитопения, использование центральных венозных катетеров, мукозит, дерматит, предрасполагающая колонизация мультирезистентными

патогенами, рефрактерное течение основного заболевания. Бактериальные инфекции на ранних сроках вызываются Грам-положительными кокками и Грам-отрицательными палочками. На поздних сроках основным фактором риска становится дефицит гуморального звена иммунитета и гипоспленения, предрасполагающие к инфекциям инкапсулированными микроорганизмами (пневмококк, гемофильная палочка, менингококк). Основными типами бактериальных инфекций после ТГСК являются пневмония, синуситы, проктиты, инфекции мягких тканей и бактериемия/сепсис.

Профилактика бактериальных инфекций включает санитарно-эпидемические меры: контроль доступа, обработка рук персонала и ухаживающего члена семьи, микробиологическая безопасность продуктов питания и воды. Фармакологическая профилактика бактериальных инфекций возможна в соответствии с политикой инфекционного контроля в стационаре.

Диагностика бактериальных инфекций включает клиническую, инструментальную и лабораторную диагностику.

Терапия бактериальных инфекций у реципиентов ТГСК проводится по принципу эмпирической терапии с последующей коррекцией в соответствии с результатами микробиологического исследования. Существует два принципа назначения терапии: эскалационный – назначение бета-лактамов антибактериальных препаратов, пенициллинов (группа J01C по АТХ-классификации) с активностью против грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку, в качестве базового препарата (при соматически стабильном состоянии пациента, низком уровне антибиотикорезистентности в стационаре) и де-эскалационный – назначение препаратов группы антибактериального резерва: карбапенемов (группа J01DH по АТХ-классификации), других цефалоспоринов и пенициллинов (группа J01DI по АТХ-классификации) (цефтазидим/авибактам** и цефтолозан/тазобактам**), монобактамов (группа J01DF по АТХ-классификации) (азтреонама), полимиксинов (группа J01XB по АТХ-классификации), фторхинолонов (группа J01MA по АТХ-классификации) (при развитии клиники сепсиса, у пациентов с заведомо известной колонизацией/инфекцией, вызванной резистентными микроорганизмами. Дальнейшую модификацию терапии проводят в соответствии с динамикой течения инфекционного процесса [74,148].

в. Вирусные инфекции [458]

Основными факторами риска развития вирусных инфекций у реципиентов ТГСК являются лимфопения, клеточный иммунодефицит, течение РТПХ, терапия

глюкокортикоидами, терапия лимфодеплетирующими моноклональными и поликлональными антителами, использование неродственных и частично совместимых доноров, наличие персистирующей вирусной инфекции у пациента и/или донора до ТГСК, *ex vivo* Т деплеция, рефрактерное течение основного заболевания. Основными вирусными патогенами у реципиентов ТГСК являются цитомегаловирус (ЦМВ), Эпштейн-Барр вирус, Герпес вирус человека 6 типа, Вирус простого герпеса, вирус варицелла-зостер, парвовирус В19, аденовирус, респираторно-синтициальный вирус. Вирусные инфекции у реципиентов ТГСК могут протекать в типичной форме, однако характерно тяжелое течение и генерализация инфекции. Вероятность симптоматической инфекции намного выше после алло-ТГСК по сравнению с ауто-ТГСК [459].

Профилактика вирусных инфекций включает санитарно-эпидемические меры: контроль доступа, обработка рук персонала и ухаживающего члена семьи, микробиологическая безопасность продуктов питания и воды, микробиологическая безопасность компонентов крови. Специфической мерой профилактики является выбор донора, соответствующего пациенту в части экспозиции к ключевым вирусным патогенам, и выбор технологии ТГСК с минимизацией объема и длительности фармакологической иммуносупрессии после ТГСК. Всем пациентам и донорам стволовых клеток перед трансплантацией необходимо проводить определение антител класса G к ЦМВ. Серологический статус по ЦМВ у пациентов и доноров влияет на исход трансплантации. Для серонегативного реципиента необходимо при возможности подбирать серонегативного донора ; при серопозитивности реципиента – серопозитивного донора [460].

Фармакологическая профилактика вирусных инфекций проводится в отношении вирусов семейства герпес в соответствии с индивидуальным риском развития инфекции соответствующим представителем группы. Еженедельный мониторинг ЦМВ в крови более предпочтителен в сравнении с противовирусной профилактикой. В ряде рандомизированных исследований доказано, что внутривенная профилактика ганцикловиром снижает риск ЦМВ болезни, однако не влияет на общую выживаемость, а также ассоциирована с токсичностью [461].

Диагностика вирусных инфекций включает клиническую, инструментальную и лабораторную диагностику. Пациентов после алло-ТГСК следует еженедельно контролировать на предмет репликации ЦМВ в крови с помощью доступных тестов, по крайней мере в течение первых 3 месяцев после ТГСК. Пациенты с РТПХ и пациенты с документированной репликацией ЦМВ должны находиться под наблюдением дольше.

Наиболее достоверным является количественное выявление ДНК ЦМВ методом ПЦР и в центрах, выполняющих ТГСК, данный вид исследования должен быть доступен [460,462].

Терапия вирусных инфекций у реципиентов ТГСК проводится по принципу упреждающей терапии и эмпирической терапии с последующей коррекцией в соответствии с результатами микробиологического исследования и этапной эскалацией или дезэскалацией в зависимости от динамики течения инфекционного процесса. Ганцикловир** (ГЦВ) показан в первой линии терапии, пероральный валганцикловир** может быть также использован за исключением пациентов с РТПХ желудочно-кишечного тракта. Длительность терапии составляет не менее 2х недель до получения отрицательного результата ПЦР ЦМВ в крови. Необходимо знать, что повторный подъем вирусной нагрузки ЦМВ в крови пациентов на фоне терапии ГЦВ, может быть обусловлен формированием мутаций резистентности к ГЦВ, что обуславливает необходимость диагностики и/или эмпирической модификации терапии замены ГЦВ на производные фосфоновой кислоты (группа J05AD по АТХ-классификации) или #цидофовир [460,463–465].

Упреждающая терапия является стандартом для контроля ЦМВ инфекции и включает еженедельный количественный мониторинг вирусной нагрузки в крови пациента и назначение противовирусной терапии при превышении пороговых значений. Аналогичная тактика применяется для ЭБВ, аденовируса и ГВЧ 6 типа в группе высокого риска.

Препараты, используемые в терапии вирусных инфекций [458,466]:

- #Ацикловир** 750 – 1500 мг/м²/сут за 3 введения
- #Валацикловир 60 мг/кг/сут за 3 приема [563]
- #Ганцикловир** ** 10 – 20 мг/кг/сут за 2 введения – лечебная доза (не менее 14-21 дня), далее поддерживающая/профилактическая доза – 5 – 10 мг/кг/сут за 1 введение [564]
- #Валганцикловир** 40 мг/кг/сут – лечебная доза, 32 мг/кг/сут – профилактическая доза [564]
- #Цидофовир 3-5 мг/кг, 1 р/нед, при снижении клиренса креатинина – 1 мг/кг – 1 р/нед [565]
- #Ритуксимаб** (профилактика и лечение ЭБВ инфекции) 375 мг/м², 1 р/нед, – до достижения двух отрицательных результатов ПЦР в крови [566]

с. Грибковые инфекции [467,468]

Основными факторами риска развития вирусных инфекций у реципиентов ТГСК являются гранулоцитопения, лимфопения, клеточный иммунодефицит, течение РТПХ, терапия глюкокортикоидами, терапия лимфодеплетирующими моноклональными и поликлональными антителами, использование неродственных и частично совместимых доноров, наличие колонизации слизистых дрожжевыми грибами, инвазивная грибковая инфекции у пациента до ТГСК, ex vivo Т деплеция, рефрактерное течение основного заболевания. Основными грибковыми патогенами у реципиентов ТГСК являются грибы род *Candida*, рода *Aspergillus* и Зигомицеты. Грибковые инфекции у реципиентов ТГСК могут протекать в виде поверхностного микоза, однако характерно тяжелое течение, инвазивный рост и генерализация инфекции.

Профилактика грибковых инфекций включает санитарно-эпидемические меры: контроль качества воздуха, контроль доступа, обработка рук персонала и ухаживающего члена семьи, микробиологическая безопасность продуктов питания и воды. Специфической мерой профилактики является выбор технологии ТГСК с минимизацией объема и длительности фармакологической иммуносупрессии после ТГСК. Фармакологическая профилактика грибковых инфекций проводится в соответствии с индивидуальным риском развития инфекции в конкретный период после ТГСК.

Диагностика грибковых инфекций включает клиническую, инструментальную и лабораторную диагностику. В зависимости от локальной эпидемиологии грибковых инфекций может использоваться мониторинг биомаркеров грибковых инфекций и упреждающая тактика терапии.

Терапия грибковых инфекций у реципиентов ТГСК проводится по принципу упреждающей терапии и эмпирической терапии с последующей коррекцией в соответствии с результатами микробиологического исследования и этапной эскалацией или дезэскалацией в зависимости от динамики течения инфекционного процесса.

Препараты, используемые в терапии грибковых инфекций [466–470]:

- Флуконазол** 8-12 мг/кг/сут
- #Амфотерицин [липосомальный] в стартовой дозе 3 мг/кг/сут с повышением дозы в зависимости от показаний (при лечении мукормикоза и подозрении на поражение ЦНС доза может быть увеличена до 10/кг/кг/сут)
- #Амфотерицин [липидный комплекс] 5 мг/кг/сут

- Каспофунгин** нагрузочная доза 70 мг/м²/сут (максимально 70 мг/сут), далее по 50 мг/м²/сут (максимально 50 мг/сут)
- #Вориконазол** детям 2-12 лет или 12-14 лет с массой тела менее 50 кг нагрузочная доза 18 мг/кг/сут за 2 введения – первые сутки, далее 16 мг/кг/сут за 2 введения; старше 12 лет – 12 мг/кг/сут за 2 введения первые сутки, далее 16 мг/кг/сут за 2 введения (терапию вориконазолом** всегда начинают с внутривенных введений). Детям 12-14 лет с массой тела 50 кг и более, а также детям старше 15 лет рекомендуются дозировки 12 мг/кг/сут за 2 введения первые сутки (насыщающая доза), далее 8 мг/кг/сут за 2 введения
- #Изавуконазол в нагрузочной дозе 10 мг/кг (по изавуконазониуму сульфату) x 3 р/сут в течение двух дней (максимально 372 мг изавуконазониума сульфата), далее по 10 мг/кг/сут. Детям с 6 мес до 1 года разовая доза составляет 6 мг/кг с аналогичным режимом дозирования. Контроль концентрации препарата в сыворотке крови не требуется. В связи с отсутствием регистрации педиатрических показаний является препаратом второй линии терапии.
- Анидулафунгин 1-е сут – 3 мг/кг (максимально 200 мг/сут); далее 1,5 мг/кг (максимально 100 мг/сут) [567]
- #Микафунгин** для лечения: 100 мг один раз в сутки внутривенно или 2–4 мг/кг в сутки (детям первого месяца жизни при подозрении на инфекцию ЦНС доза может быть увеличена до 10 мг/кг/сут), для профилактики 1 мг/кг/сут (максимально 50 мг в сутки) либо 4 мг/кг x 2 р/неделю - внутривенно

15. Профилактика и терапия специфических (органных) осложнений

а. Геморрагический цистит [471]

Геморрагический цистит — специфическое осложнение ТГСК, развивающееся вследствие повреждения слизистой мочевого пузыря препаратами, применяемыми в составе кондиционирования и/или инфекционного процесса. Наибольший риск развития раннего гемооррагического цистита характерен для режимов кондиционирования, включающих высокие дозы циклофосфида**, бусульфана** и тотального облучения тела. Поздний геморрагический цистит ассоциирован с инфекцией полиомавирусом ВК, некоторыми серотипами аденовируса и, реже, цитомегаловирусом. Определенную роль в развитии геморрагического цистита играет РТПХ. Клинически геморрагический цистит проявляется дизурией, гематурией (от микрогематурии до массивного кровотечения обтурации уретры сгустками). Профилактика геморрагического цистита включает выбор режима кондиционирования с минимизацией экспозиции к высоким дозам

циклофосфамида**, режим гиперинфузии во время терапии циклофосфамидом**, системное введение месны**. Терапия раннего геморрагического цистита включает инфузию, форсированный диурез, системную гемостатическую терапию, локальный гемостаз. Терапия позднего геморрагического цистита включает инфузию, форсированный диурез, системную гемостатическую терапию, локальный гемостаз, прооивовирусную терапию.

в. Вено-окклюзионная болезнь печени (синдром обструкции синусоидов)
[472,473]

Вено-окклюзионная болезнь печени — специфическое осложнение ТГСК, обусловленное повреждением эндотелия синусоидов портальной системы, развитием микротромбоза и окклюзии сосудов портальной системы, с исходом в портальную гипертензию и печеночную недостаточность. Факторами риска веноокклюзивной болезни (ВОБ) печени являются миелоаблативные режимы кондиционирования с использованием таких препаратов, как бусульфан**, циклофосфамид** или этопозид**, а также применение тотального облучения тела. Вероятность развития данной патологии также увеличивают флударабин**, сиролimus и ингибиторы кальциневрина. Кроме того, риском развития ВОБ являются предрасполагающие нарушения функции печени (цирроз, фиброз), гепатит С, перегрузка печени железом (ферритин сыворотки >1000 нг/дл), применение препарата гемтузумаб озогамицин.

Диагноз ВОБ устанавливается на основании следующих критериев:

Наличие двух и более симптомов:

- Тромбоцитопения, рефрактерная к трансфузиям концентрата тромбоцитов
- Необъяснимая прибавка массы тела в течение 3 дней, несмотря на диуретическую терапию или увеличение массы тела >5% от исходного значения
- Гепатомегалия
- Асцит
- Повышение уровня билирубина выше исходного значения в течение 3 дней или ≥ 2 мг/дл в течение 72 часов

Профилактика ВОБ включает выбор режима кондиционирования в соответствии с анализом факторов риска ВОБ, в частности отказ от применения высоких доз бусульфана** и комбинации алкилирующих препаратов у пациентов с предрасполагающим поражением печени.

с. Мукозит [476]

Поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, обусловленное цитотоксичностью химиопрепаратов и лучевой терапии, входящих в состав кондиционирования. Основными факторами риска развития является состав кондиционирования и дозы цитотоксических препаратов. Локализация поражения варьирует от ограниченных форм (стоматит, эзофагит, гастрит, энтероколит) до генерализованного поражения. Определенный вклад в развитие мукозита вносят инфекции, в частности вирус простого герпеса и грибы рода *Candida*. Клинические проявления мукозита включают болевой синдром, отек, гиперемию и изъязвление слизистой, нарушение глотания, диарейный синдром. Профилактика мукозита включает гигиену полости рта, стоматологическое пособие на этапе подготовки пациента к ТГСК, медикаментозное подавление желудочной секреции и антацидные препараты. Терапия мукозита носит симптоматический характер, центральной задачей является адекватное обезболивание и обработка антисептическими растворами.

d. Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES) [477]

Синдром задней обратимой энцефалопатии (posterior reversible encephalopathy syndrome). Специфическое неврологическое осложнение ТГСК, в основе которого лежит локальный субкортикальный обратимый вазогенный отек вещества головного мозга. Характерна ассоциация с терапией ингибиторами кальциневрина, артериальной гипертензией. Клиническая картина включает головную боль, судороги, нарушение зрения, энцефалопатию, фокальный неврологический дефицит. Диагноз верифицируется характерными изменениями на МРТ головного мозга. Терапия включает отмену препаратов, ассоциированных с развитием PRES, контроль артериальной гипертензии.

e. Респираторный дистресс-синдром [478]

Острый респираторный дистресс-синдром (РДС) является частым осложнением после ТГСК и может развиваться в рамках септического процесса, синдромом приживления трансплантата, синдрома выброса цитокинов, поражения легких, ассоциированного с трансфузиями (TRALI). РДС у реципиентов ТГСК обусловлен повышенной проницаемостью капиллярного русла легких и развитием некардиогенного отека легких. Клинически проявляется дыхательной недостаточностью, гипоксемией, крепитирующими хрипами при аускультации. При визуализации характерно диффузное снижение

прозрачности легочной ткани. Специфической профилактики РДС не разработано. Терапия включает респираторную поддержку, от дотации кислорода до искусственной вентиляции легких, высокие дозы глюкокортикоидов, строгое соблюдение баланса жидкости.

f. Тромботическая микроангиопатия [479]

Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с ТГСК (ТА-ТМА) — это гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся микроангиопатической гемолитической анемией и тромбоцитопенией потребления вследствие образования сгустков в микроциркуляторном русле, что является причиной ишемического поражения органов.

При развитии ТА-ТМА повреждение эндотелия приводит к активации воспалительного и прокоагулянтного каскадов, что в результате приводит к окклюзии капилляров. Однако, в отличие от других эндотелиальных синдромов, в развитии ТА-ТМА может играть роль дисрегуляция системы комплемента. Это в свою очередь способствует продукции C4d фракции комплемента и мембран-атакующего комплекса C5b-9. Клинические и лабораторные проявления представлены в таблице 7. К факторам риска развития ТА-ТМА относят применение ингибиторов кальциневрина, вирусные инфекции (ЦМВ, аденовирус, ВК-вирус и некоторые другие), грибковые инфекции и РТПХ. Терапия ТА-ТМА включает снижение дозы или отмену ингибиторов кальциневрина, посиндромную сопроводительную терапию и специфическую лекарственную терапию: экулизумаб** или равулизумаб [480]; заменное переливание плазмы – при отсутствии возможности проведения специфической терапии с помощью комплемент-блокирующих агентов [474]; ритуксимаб** 375 мг/м² в неделю [482].

g. Синдром выброса цитокинов (СВЦ)

СВЦ чаще проявляется после CAR-t клеточной терапии. Тем не менее, встречается и у пациентов после ТГСК, так как является следствием массивного высвобождения цитокинов вследствие антигенной стимуляции и активации Т-клеток, инфузировавшихся с трансплантатом. Чаще данное осложнение реализуется в первые дни после миелоинфузии. Тяжелый СВЦ является основанием для проведения антицитокиновой терапии моноклональными антителами [483]. В терапии используют: #тоцилизумаб** 8 мг/кг; метилпреднизолон** (доза может варьировать в зависимости от тяжести состояния); #анакинра** 6-10 мг/кг [474].

16. Нутритивная поддержка [484]

Реципиенты ТГСК сталкиваются с существенным дефицитом питания, обусловленным комплексом факторов: стоматит, эзофагит, гастроэнтероколит, разрушение микробиома кишечника, потеря аппетита, тошнота/рвота, термическая обработка пищи. Коррекция нутритивной недостаточности основана на технологиях клинического питания, включая энтеральное и парентеральное питание. Препараты энтерального и парентерального, применяемые в клиническом питании реципиентов ТГСК приведены ниже

17. Гемотрансфузионная терапия [485]

В процессе ТГСК происходит замена гемопоэза реципиента на гемопоэз донора. В процессе ТГСК формируется транзиторная аплазия кроветворения, длительность которой составляет от нескольких дней до нескольких недель. Аплазия кроветворения по определению развивается в первые 2–3 недели после кондиционирования, однако может развиваться и на более поздних сроках после ТГСК в результате дисфункции трансплантата различной этиологии. В заместительной трансфузионной терапии используются следующие гемокомпоненты:

1. Эритроцитсодержащие компоненты донорской крови
2. Концентрат тромбоцитов
3. Гранулоцитный концентрат
4. Свежезамороженная плазма

Донор и реципиент могут быть несовместимы по различным системам антигенов группы крови. В зависимости от характера несовместимости по системе АВ0 выделяют большую (*major*), малую (*minor*) и смешанную (*major+minor*). Под большой (*major*) несовместимостью по АВ0 системе подразумевают наличие в плазме у реципиента агглютининов, активных в отношении донорских эритроцитов, например, при проведении ТГСК от донора с А (II) группой крови пациенту с 0 (I) группой. Малая (*minor*) несовместимость по АВ0 системе обусловлена обратной ситуацией, то есть наличием в плазме донора ГСК агглютининов, активных в отношении эритроцитов реципиента, например, при ТГСК от донора с 0 (I) группой крови реципиенту с А(II) группой. О смешанной (*major+minor*) несовместимости говорят в том случае, когда и у донора, и у реципиента присутствуют агглютинины, активные в отношении эритроцитов реципиента и донора соответственно. В связи с вероятностью развития тяжелых осложнений, связанных

с групповой АВ0-несовместимостью донора и реципиента ГСК, сформулированы правила проведения трансфузионной терапии после трансплантации (начиная с дня миелоинфузии), таблица А3.3.6.

Таблица А3.3.6. Правила проведения трансфузионной терапии у пациентов после ТГСК

| АВ0 - несовместимость | Реципиент | Донор | Эритроцитсодержащие компоненты донорской крови | Концентрат тромбоцитов и СЗП |
|------------------------------|------------------|--------------|---|-------------------------------------|
| Большая | 0 | А | 0 | А, АВ |
| | 0 | В | 0 | В, АВ |
| | 0 | АВ | 0 | АВ |
| | А | АВ | А, 0 | АВ |
| | В | АВ | В, 0 | АВ |
| Малая | А | 0 | 0 | А, АВ |
| | В | 0 | 0 | В, АВ |
| | АВ | 0 | 0 | АВ |
| | АВ | А | А, 0 | АВ |
| | АВ | В | В, 0 | АВ |
| Смешанная | А | В | 0 | АВ |
| | В | А | 0 | АВ |

Примечание: в таблице указаны правила проведения заместительных трансфузий для пациентов после миелоинфузии; в период кондиционирования пациент должен получать заместительную терапию компонентами крови в соответствие со своей групповой принадлежностью

Профилактика посттрансфузионной реакции трансплантат против хозяина.

Посттрансфузионная (ассоциированная с трансфузией компонентов крови) реакция трансплантат против хозяина (ПТ-РТПХ) — одно из наиболее тяжелых и в большинстве случаев фатальных осложнений у иммунокомпрометированных пациентов. В основе

патогенеза развития ПТ-РТПХ лежит приживление трансфузированных вместе с компонентами крови Т-лимфоцитов, их дальнейшая активация, пролиферация и цитотоксическое поражение различных органов-мишеней реципиента, таких как кожа, печень, кишечник и костный мозг. В редких случаях ПТ-РТПХ иногда может развиваться и у иммунокомпетентных пациентов, например, когда донор и реципиент имеют схожие HLA-гаплотипы.

Стандартная процедура профилактики ПТ-РТПХ — гамма-облучение компонентов крови в дозе 25 Гр [486].

Приложение А3.4. Принципы тотального облучения тела (ТОТ)

Миелоаблативные режимы тотального облучения тела (ТОТ) при кондиционировании проводят пациентам с ОЛЛ высокого риска или пациентам с рецидивирующими гематологическими злокачественными новообразованиями, как установлено в проспективном и рандомизированном многоцентровом исследовании FORUM [333].

Публикации, касающиеся ТОТ, в основном представляют собой ретроспективные исследования с уровнем достоверности 3–4. ТОТ не рекомендуется проводить детям младше 3–4 лет из-за повышенного риска токсичности [334,487–490]. Однако решение о применении ТОТ у этой когорты пациентов может быть принято индивидуально после консультации в специализированных центрах.

ТОТ может быть реализовано с использованием одного из следующих подходов:

- 1-й подход: традиционные методы ТОТ.

Облучение всего тела пациента происходит одновременно с использованием больших радиационных полей на увеличенном расстоянии от источника до поверхности тела. Снижение дозы в органах риска достигается использованием экранирующих блоков.

- 2-й подход: конформные методы ТОТ.

Облучение тела реализуется последовательно, с использованием наложения радиационных полей друг на друга, при стандартных расстояниях от источника до поверхности тела пациента. Для получения оптимального распределения дозы в мишени, органах риска и зонах наложения радиационных полей используются методы лучевой терапии с модуляцией интенсивности.

А3.4.1 Технические требования к оборудованию

- 1-й подход: традиционные методы ТОТ.

Линейный ускоритель электронов с энергией фотонов 6-10 МэВ; устройства иммобилизации пациента, обеспечивающие возможность сохранять длительно стабильное неподвижное положение (кушетки или сиденья, возможно вакуумные матрасы или другие приспособления); блоки для защиты легких; оборудование для позиционирования блоков и выполнения контрольных снимков, регистрирующих положение блоков относительно легких пациента; компенсаторы для обеспечения равномерности облучения тела; устройства для in-vivo дозиметрии.

- 2-й подход: конформные методы ТОТ

Линейный ускоритель электронов с энергией фотонов 6 - 10 МэВ, оснащенный многолепестковым коллиматором, системой/системами визуального контроля укладки, использующей объемные изображения: компьютерную томографию в коническом пучке или мегавольтную компьютерную томографию.

Фиксирующие приспособления для головы и тела (термопластические маски, вакуумные матрасы и др.). Рентгеновский компьютерный томограф для топометрии, имеющий плоскую деку с возможностью крепления и индексацией систем фиксации.

Система 3D планирования облучения с возможностью оптимизации распределения дозы (методы обратного планирования) и расчета дозы с применением методик лучевой терапии с модуляцией интенсивности, желательное ротационное облучение в динамическом режиме.

А3.4.2 Предлучевая подготовка

При использовании конформных методов ТОТ выполнение КТ-топометрии должно проводиться на рентгеновском компьютерном томографе, приспособленном для нужд радиотерапии. Используются индивидуальные средства фиксации: термопластические маски и, возможно, вакуумные матрасы с возможностью крепления к кушетке лечебного стола ускорителя.

Пациенты располагаются в положении лежа на спине, в область сканирования должно входить все тело пациента и используемые средства фиксации, рекомендуемая толщина среза- не менее 5 мм.

При необходимости (обычно для пациентов ростом более 120 см) область сканирования разделяют на две серии изображений – верхнюю (голова, тело и верхняя часть бедер) и нижнюю часть тела (нижняя часть бедер, голени и ступни).

Необходимо предусмотреть, что при топометрии и лучевой терапии пациентов младше 5 лет может потребоваться общая анестезия.

А3.4.3 Объемы и дозы лучевой терапии

Мишенью является все тело пациента.

Традиционные и конформные методы ТОТ: Предпочтительная суммарная очаговая доза (СОД) у детей составляет 12 Гр за 6 фракций по 2 Гр, 2 раза в день с промежутком не менее 6 часов. Средняя доза в легких должна быть снижена до значений ≤ 8 Гр, при наличии технической возможности средняя доза в почках ≤ 10 Гр и в хрусталиках до ≤ 12 Гр. Детям

с высоким риском ЦНС рецидивов не следует применять средства защиты хрусталиков в случае применения традиционных методов ТОТ.

В случае применения конформных методов ТОТ возможно облучение в СОД 12Гр при разовой очаговой дозе 3 Гр 1 раз в день. При этом рекомендуется достижение следующих целевых значений при планировании [334,491,492]:

95% объема мишени (за исключением легких, почек, печени, хрусталиков) покрывается дозой 11,4 Гр;

не более 5% мишени получает дозу 13 Гр;

95% ребер (включает только объем ребер на уровне легких) покрываются дозой 10Гр;

средняя доза в печени ≤ 10 Гр;

объем легких, получающих дозу 8 Гр, не должен превышать 40% и при этом не менее 90% легких получают дозу 6Гр;

средняя доза в почках ≤ 8 Гр,

средняя доза в хрусталиках глаза ≤ 12 Гр (снижается до уровня, позволяющего сохранить покрытие мишени требуемой дозой в прилегающих к хрусталикам зонах)

А3.4.4 Дополнительные указания

Учитывая жесткие сроки между ТОТ и ТГСК, каждый центр, проводящий ТОТ должен предусмотреть запасной сценарий облучения в случае выхода из строя основного оборудования.

Приложение А3.5. Особенности венозного доступа в обеспечении успешных диагностических и лечебных мероприятий у детей с ОЛЛ/ЛБЛ, ОЛНЛ

А3.5.1 Общие особенности венозного доступа

Прилагаемая производителем инструкция и документация к устройству венозного доступа позволяет предоставить ключевую информацию об устройстве, возможных скоростях и ограничении давления при введении, объеме заполнения устройства всему персоналу, занимающемуся ежедневным уходом за пациентом или проводящим диагностические процедуры [493]. Данная документация должна быть быстро и постоянно доступна персоналу, работающему с пациентом.

А3.5.2 Рекомендации по выбору устройства

Выбор устройства венозного доступа должен основываться на потребностях пациента и учитывать:

- Диагноз, план ведения и ожидаемую продолжительность внутривенного лечения;
- Возраст пациента;
- Возможные предпочтения пациента в отношении типа или расположения устройства;
- Состояние вен пациента;
- Доступные ресурсы для установки и поддержания работоспособности устройства.

Не существует достаточных доказательств однозначного преимущества одного устройства перед другим для каждой категории пациентов. Желательно использовать катетер с наименьшим числом просветов [494].

При наличии противопоказаний к введению катетера через вены бассейна верхней полой вены используются бедренно-вводимые центральные катетеры.

Для постоянного использования (ежедневно или хотя бы один раз в неделю) рекомендуется применять внешние катетеры, такие как PICC, CICC и FICC, для периодического использования (реже одного раза в неделю) – полностью имплантированные системы (порт) [493].

А3.5.3 Рекомендации по установке устройства

Устройство центрального венозного доступа вводится по срочным и плановым показаниям в условиях асептического операционного зала [283]. Подробное описание имеется в клинических рекомендациях ФАР [495].

Выбор вены зависит от состояния венозной системы пациента. Предпочтительнее использовать устройства, позволяющие вводить высокие потоки и контрастное вещество [496,497]. Следует стремиться, чтобы соотношение диаметра катетера к диаметру вены не превышало 1/3.

Использование многопросветных катетеров, хоть и показано некоторым специфическим категориям пациентов, но при этом связано с повышенным риском инфицирования [498,499].

Выбирать материал катетера необходимо, основываясь на высоких характеристиках потока и сопротивления давлению, а также долговечности устройств.

Введение катетера путем хирургического разреза вены не желательно у пациентов, страдающих онкогематологическими заболеваниями [500].

Для катетеров из полиуретана используется цианакрилатный тканевой клей [501], для силиконовых катетеров он в практике не используется [502].

А3.5.4 Уход за венозным доступом и его удаление

Уход за венозным доступом осуществляется с соблюдением правил асептики и антисептики, показана периодическая смена повязки, промывание венозного доступа, его «закрытие» в случае прерывистого характера лечения, удаление в соответствии с показаниями [284,503,504].

Приложение А3.6. Рекомендации по оценке нутритивного статуса и его коррекции

А3.6.1 Нутритивный скрининг и мониторинг

Всем пациентам при поступлении в стационар и далее от 1 до 4 раз в месяц рекомендуется проводить нутритивный скрининг (скрининговую оценку нутритивного статуса) с целью выявления белково-энергетической недостаточности либо риска ее развития [321,505,506].

Выявление нутритивных нарушений на ранних этапах их развития, особенно до начала противоопухолевой терапии позволяет своевременно начать нутритивную коррекцию. Критерии белково-энергетической недостаточности, ожирения и факторы нутритивного риска – см. раздел А3.6.3. Первичный скрининг проводится либо с помощью оценки антропометрических показателей и выявления риска, либо с использованием стандартных шкал/инструментов для проведения нутритивного скрининга [507]. Нутритивный скрининг заключается в первичной и затем регулярной оценке нутритивного статуса и риска развития белково-энергетической недостаточности, в том числе скрытой, у каждого пациента, с момента поступления в стационар. Частота должна определяться конкретной клинической ситуацией и особенностями проводимого лечения [508,509].

Для проведения нутритивного скрининга целесообразно использовать специальные валидированные опросники/ инструменты, особенно актуальным их использование является на этапе первичного поступления в стационар и/или на (очередном) этапе поступления в клиническое отделение [322,510].

В своем большинстве скрининговые инструменты ориентированы на объединение данных об основном диагнозе, клиническом статусе, антропометрических показателях, динамике массы тела, состоянии питания и интеграции этих данных в общий балл с последующим разделением пациентов на 2 или 3 когорты: не нуждаются в нутритивной коррекции (поддержке); требуют повторного скрининга в динамике («тревожная» группа); нуждаются в нутритивной коррекции (поддержке). Клиническое подразделение (или учреждение) вправе использовать тот инструмент, или комбинацию инструментов, которую посчитает наиболее приемлемой для проведения нутритивного скрининга среди своих пациентов. Необходимо помнить, что существующие скрининговые инструменты не предназначены для ответа на вопрос об объеме и способе необходимой нутритивной поддержки, не несут в себе прогностической информации для конкретного пациента,

поскольку их применение нацелено исключительно на медицинскую сортировку. К тому же, универсального инструмента для скрининга в педиатрии не существует

Для первичной (общей) оценки нутритивного статуса и выявления нутритивного риска необходимо учитывать антропометрические показатели, изменение массы тела за определенный период (3, 6 или 12 месяцев), данные о питании (режим, привычный состав питания, особенности приема пищи, возможные нарушения приема пищи, наличие непереносимости/аллергии на компоненты пищи), об эндокринном статусе (данные о выявленных эндокринных нарушениях у ребенка), данные о выявленных гастроинтестинальных нарушениях [508,510].

В качестве обязательного минимума основных антропометрических параметров для первичной и регулярной оценки нутритивного статуса необходимо использовать следующие: масса тела, рост (длина тела), индекс массы тела [322,505].

В качестве дополнительных антропометрических параметров в случае потребности в детальном антропометрическом исследовании для первичной и регулярной оценки нутритивного статуса используются следующие: измерение окружностей, длин, толщины складок, кистевая динамометрия [322,505].

Для соотнесения полученных данных антропометрии (рост, масса тела, индекс массы тела, окружность плеча) с нормативными значениями по педиатрической популяции используются референсные значения (шкалы), либо локальных (отечественных) референсов, либо мировых общеиспользуемых номограмм: центильные значения / перцентили, либо величина отклонения полученного значения от среднего по популяции (SDS или z-score) [505,510].

Часто используемыми «по умолчанию» в РФ являются референсы ВОЗ (WHO growth charts), для удобства работы с которыми существуют свободно доступные программы (WHO anthro и WHO anthro plus), которые быстро позволяют высчитать ключевые антропометрические параметры в соотнесении их с референсными данными ВОЗ. Однако возможно использование и других референтных данных для соотнесения данных пациента с нормативами – в таком случае необходимо указывать, какие конкретно референсы применялись.

Пациентам с выявленными нутритивными нарушениями при первичном скрининге показано более детальное обследование нутритивного статуса: анализ питания, оценка тканевого состава тела, оценка лабораторных показателей, а также детальный физикальный осмотр и опрос на предмет выявления нутритивно-метаболических нарушений и их предикторов [508,511].

В виду высокой распространенности в детской популяции с онкологическими заболеваниями нарушений состава тела, тканевого дисбаланса в виде скрытой белково-энергетической недостаточности (саркопении), скрытого ожирения (накопления жировой массы), в виду распространенности отеков (в том числе и скрытых), а также нарушений распределения компартментов жидкости показана оценка состава тела различными имеющимися методами: биоимпедансный анализ, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, МРТ, КТ и др. – для уточняющей и углубленной оценки состава тела в группах риска. Эти группы следующие: хроническая белково-энергетическая недостаточность, длительная, более 2 месяцев, необходимость в парентеральном питании, включение в терапию гормональных препаратов, опухоли ЦНС, хронические расстройства приема пищи (пищевое поведение), реципиенты ГСК при выявленных антропометрически нутритивных нарушениях [322,510].

Всем пациентам, получающим нутритивную поддержку, проводят нутритивный мониторинг, в который включают опрос, антропометрию, анализ тканевого состава тела, лабораторные показатели (анализ крови биохимический общетерапевтический, копрологическое исследование) [322,511].

А3.6.2 Нутритивная поддержка

Всем пациентам с белково-энергетической недостаточностью или высоким риском ее развития (независимо от нутритивного статуса) целесообразно проведение нутритивной поддержки (НП) [322].

Наличие белково-энергетической недостаточности или высокого риска ее развития у детей с ЗНО в процессе противоопухолевого лечения обуславливает связанные с этим риски увеличения инвалидизации, увеличения длительности и объема основного и сопроводительного лечения, низкой успешности проводимого лечения, увеличения смертности и общих финансовых затрат на лечебно-реабилитационные мероприятия - в процессе активного противоопухолевого лечения и после его окончания. Скрытая БЭН (например, избыток жировой массы на фоне длительного приема глюкокортикоидов) сопровождается такими же рисками. Поэтому, учитывая высокую вероятность усугубления нутритивных проблем на фоне лечения, пациентам показано назначение нутритивной поддержки в дополнение к существующему рациону или заменяя его.

У пациентов с ожирением (избытком жировой массы) возможно развитие скрытой белково-энергетической недостаточности, определяемой дефицитом безжировой массы тела и критическим уменьшением ее скелетно-мышечного компартмента, в связи с чем

целесообразно проведение коррекции данного вида дефицита, наличие ожирения само по себе не является противопоказанием для проведения нутритивной поддержки энтеральным или парентеральным путем [510,512,513].

При выборе формы, метода, вида и объема нутритивной поддержки необходимо руководствоваться, в первую очередь, принципом индивидуального пациент-ориентированного подхода – сообразно клинической ситуации и логике [322].

Расчет объема нутритивной поддержки осуществляют посредством расчета нутритивной потребности, или тотального расхода энергии (ТРЭ) [3221,323].

Расчет тотального расхода энергии (ТРЭ) проводится по формуле: $ТРЭ = ЭОО \times КК$, где ЭОО – энергия основного обмена, КК – конверсионный коэффициент. Золотым стандартом для определения ЭОО является непрямая калориметрия. При невозможности проведения непрямой калориметрии, ЭОО возможно вычислять по формуле (например, Schofield) [514]. Во избежание гипералиментации на начальных этапах нутритивной поддержки детям с хронической белково-энергетической недостаточностью и/или с предполагаемым дефицитом поступления нутриентов 3 и более месяцев подряд в анамнезе для вычисления ТРЭ используется $КК=0,85-1,4$. Точный объем нутритивного вмешательства определяется в зависимости от конкретной клинической ситуации.

При выборе пути нутритивной поддержки показано в качестве приоритетного использование энтерального питания (ЭП) [515,516].

ЭП является наиболее физиологичным, обеспечивая внутрипросветную трофику слизистой оболочки ЖКТ, препятствует микробной транслокации из просвета кишечника в кровь, является экономически более выгодным, чем парентеральное питание

В случае, если пациент не может/ не хочет/ не готов принимать назначенный объем смеси в необходимом режиме самостоятельно необходимо использование для энтерального питания назогастрального (-еюнального) зонда или гастростомы [322,516].

Отсутствие аппетита, нежелание принимать пищу и смеси для ЭП, нарушение глотательной функции, невозможность перорального восполнения потребности в нутриентах и энергии – показания для проведения ЭП через назогастральный зонд. Наличие патологических состояний, при которых пациент не должен принимать пищу естественным путем (острый панкреатит, стеноз выходного отдела желудка, высокие проксимальные свищи) – в этих случаях показана реализация ЭП через назоеюнальный зонд.

При текущей или потенциальной необходимости проведения зондового питания продолжительностью более 6 недель, показано наложение гастростомы [322].

В случае, когда выявляется необходимость длительного проведения энтерального питания и прогнозируется риск развития нутритивной недостаточности (в т.ч. при проведении химиолучевого лечения), возможно превентивное наложение гастростомы, минуя этап зондового питания

Постановка гастростомы целесообразна в случае невозможности адекватной алиментации другими методами ЭП, при отсутствии противопоказаний для проведения ЭП и самой гастростомии [517].

В случаях наличия у ребенка тяжелой хронической белково-энергетической недостаточности, с высоким риском ее усугубления в дальнейшем, особенно если ему еще предстоит продолжение противоопухолевого лечения возможна постановка гастростомы, минуя этап зондового питания и даже сипинга [509].

Пациентам с гастроинтестинальной дисфункцией, или длительно (более 3 недель) не получавших регулярного питания энтерально начинать энтеральную нутритивную поддержку необходимо с изокалорической смеси, и, если необходимо, с последующим переходом на гиперкалорическую (под контролем переносимости) [509,518].

Смеси по своей энергетической плотности делятся на изокалорические (1 ккал/мл для детей старше года и 0,67-0,69 ккал/мл для детей до года) и гиперкалорические (более 1ккал/мл для детей старше года, и 1ккал/мл для детей до года). Начинать нутритивную поддержку, особенно детям с имеющимися в анамнезе или в настоящее время гастроинтестинальными нарушениями и/или никогда до этого не получавшими энтерального питания, целесообразно с изокалорических формул

При наличии явлений мальабсорбции/ тяжелых гастроинтестинальных нарушений (но отсутствии противопоказаний для проведения ЭП), тяжелой пищевой аллергии (или аллергии к белкам коровьего молока) показано назначение полуэлементной/олигомерной (или, по показаниям, элементной) смеси [322,518].

Смеси по своему химическому составу делятся на полимерные (в своей основе содержат цельный белок) и олигомерные (содержат гидролизат белка) или полуэлементные. Элементные смеси не содержат белок как таковой: белковый компонент в них представлен аминокислотами. Обычно элементные смеси назначаются при установленной аллергии к белкам коровьего молока

Всем пациентам, которым невозможно обеспечить расчетную нутритивную потребность энтеральным путем и/или в случаях, когда ЭП не может обеспечить потребности энергии основного обмена, необходимо назначение парентерального питания. В числе этих пациентов особое внимание должно уделяться детям с имеющейся белково-

энергетической недостаточностью, особенно умеренной и тяжелой степени. В таких случаях парентеральное питание, при отсутствии противопоказаний и наличия возможности, не стоит откладывать [322,323].

Ключевым показанием для назначения парентерального питания (ПП) является невозможность обеспечить расчетную нутритивную потребность (как минимум, на уровне энергопотребности основного обмена) пациента энтеральным путем – текущая или потенциально возможная в краткосрочной перспективе.

Начало парентерального питания производят постепенно, ступенчато увеличивая объем (и скорость) суточной инфузии, начиная от трети/ половины расчетного целевого объема и, под мониторингом показателей биохимии крови (прежде всего, глюкоза, прямой билирубин, мочевины) и КЩС, за несколько суток (скорость достижения целевого объема определяется индивидуально по клинической ситуации) довести объем до целевого. Отмену парентерального питания производят также постепенно, ступенчато, в обратном порядке [322,518].

Крайне нежелательно назначение парентерального питания сразу в полном объеме, равно как разовая («со следующих суток») отмена полного парентерального питания. Особенно опасным является назначение полного парентерального питания больным с длительным отсутствием алиментации – в виду возможного развития рефидинг-синдрома. Объем ПП должно постепенно (ступенчато) увеличивать под параллельным контролем КЩС, электролитов, глюкозы, мочевины, прямого билирубина в крови. При необходимости, объем и состав ПП должны корректироваться.

А3.6.3 Справочно-информационные таблицы по оценке нутритивного статуса и его коррекции

Интерпретация нутритивного статуса на основании Z-score согласно референсным данным ВОЗ [505].

| Степень/Форма (варианты интерпретации) | Z-скор, SDS | Показатели * |
|--|-------------------|--|
| Недостаточность питания тяжелой степени / Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени | -3,00 и ниже | Масса тела на возраст, ИМТ на возраст, окружность плеча на возраст |
| Недостаточность питания умеренной степени / Белково-энергетическая недостаточность умеренной степени | От -2,00 до -2,99 | |
| Недостаточность питания легкой степени / Белково-энергетическая недостаточность легкой степени | От -1,00 до -1,99 | |
| Эутрофия / Нормотрофия/ Нормальный нутритивный статус | От -0,99 до +0,99 | |
| Избыточное питание | От +1,00 до +1,99 | |
| Ожирение 1 степени | От +2,00 до +2,49 | |
| Ожирение 2 степени | От +2,50 до +2,99 | |
| Ожирение 3 степени | От +3,00 до +3,99 | |
| Ожирение морбидное | +4,00 и выше | |

Примечания: нутритивный статус в онкопедиатрии оценивается по совокупным данным (клинические, лабораторные, инструментальные), с учетом нутритивного риска, антропометрические показатели позволяют критериально ориентироваться в определении нутритивного статуса и не могут быть единственно определяющими [510];

*– в определении нутритивного статуса используется показатель с минимальным SDS; SDS – standard deviation score (величина стандартного отклонения), ожирение – простое; гипоталамическое; при нейроэндокринных заболеваниях; ятрогенное; моногенное; синдромальное

Факторы высокого риска развития нарушений нутритивного статуса [497]

| Критерии |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Нарушения аппетита в течение ближайшей недели или особенности аппетита (избирательность, привередливость в питании, нестабильный и непостоянный аппетит и др.), выявленные анамнестически, свойственные данному ребенку с раннего возраста 2. Снижение объема потребления пищи на 1/3-1/2 и более от рекомендуемых возрастных норм (или снижение частоты/ объема питания в динамике за неделю по данным опроса или данным пищевого дневника) 3. Потеря более 2% массы тела за неделю или более 5% за месяц 4. Исходная гастроинтестинальная дисфункция (хронические заболевания ЖКТ, непереносимость компонентов пищи и пищевая аллергия) или сформировавшаяся на фоне противоопухолевого лечения 5. Заболевания обмена веществ и/или эндокринные заболевания 6. Опухоли брюшной полости, малого таза, локализованные забрюшинно, опухоли головы и шеи 7. Предстоящая ТГСК и ранний – до 3-х месяцев – посттрансплантационный период 8. Возраст менее 3 лет |
| <p>При наличии минимум двух вышеперечисленных критериев пациент относится к группе высокого нутритивного риска – вне зависимости от текущего нутритивного статуса, его текущего питания и клинической ситуации</p> |

Рекомендуемые потребности детей в основных нутриентах и энергии (на кг массы тела в сутки) при расчете диетотерапии и энтерального питания [518,519]

| Возраст | Белки, г/кг в сутки | Жиры, г/кг в сутки | Углеводы, г/кг в сутки | Энергия, ккал/кг в сутки |
|---------------|---------------------|--------------------|------------------------|--------------------------|
| Новорожденные | 1,5 – 4 | 3 - 4 | 18 | 110 - 120 |
| до 1 года | 1 - 2,5 | 3 - 4 | 16 - 18 | 90 - 100 |
| 1-2 года | 1 – 2 | 2 - 3 | 12 - 14 | 75 - 90 |
| 3-6 лет | | | 10 - 12 | 75 - 90 |
| 7-12 лет | | | до 12 | 60 - 75 |
| 13-18 лет | | | до 10 | 30 - 60 |

Примечания: Потребности приведены для ориентировки расчета и назначения энтерального питания; они не отменяют и не заменяют пациент-ориентированный подход в назначении нутритивной поддержки: в каждом конкретном случае следует учитывать клиническую картину, возможные метаболические и органые дисфункции и корректировать поступление нутриентов с учетом возможности и переносимости ребенком

Основные скрининговые инструменты для выявления риска нутритивных нарушений в педиатрии [510,520]

| Скрининговый инструмент | Данные, необходимые для оценки риска |
|---|---|
| Определение степени острой и хронической БЭН | Антропометрические данные |
| Простая педиатрическая шкала для выявления детей с риском недоедания (PNRS) | Антропометрические данные Прием пищи Желудочно-кишечная дисфункция Симптомы, которые могут нарушать аппетит (боль, одышка, депрессия) Тяжесть основного заболевания |
| Инструмент скрининга для оценки недоедания в педиатрии (STAMP) | Антропометрические данные Прием пищи Тяжесть основного заболевания |
| Инструмент скрининга нутритивного риска у детей в стационаре (STRONGkids) | Прием пищи Субъективная клиническая оценка Тяжесть основного заболевания Потеря веса |
| Детская шкала недоедания по Йоркиллу (PYMS) | Индекс массы тела Потеря веса Изменения в приеме пищи |
| Инструмент нутритивного скрининга для детской онкологии (SCAN) | Тип онкологического заболевания Интенсивность лечения (химиотерапия, лучевая терапия, ТГСК) Желудочно-кишечная дисфункция Прием пищи Потеря веса Субъективная клиническая оценка |
| Субъективная глобальная оценка питания (SGNA) | Антропометрические данные Потеря веса Желудочно-кишечная дисфункция Клинический статус Прием пищи |

Приложение А3.7. Профилактика и лечение тошноты и рвоты, обусловленных проведением противоопухолевой терапии

А3.7.1 Определение уровня эметогенности и варианта профилактики ТИР

Для выбора адекватного режима профилактики ТИР на первом этапе необходимо определение уровня эметогенности (риска развития ТИР) режима противоопухолевой терапии, который планируется использовать у пациента. Уровень эметогенности влияет на выбор препаратов для профилактики ТИР, их дозы и длительность применения [320]. В Приложении А3.7.6. представлена общая классификация эметогенности препаратов химиотерапии согласно рекомендациям ASCO (American Society of Clinical Oncology) [521] и COG (Children's Oncology Group) [320].

А3.7.2 Профилактика тошноты и рвоты на фоне высокоэметогенной химиотерапии

Для оптимальной профилактики *острой* ТИР, возникающих в день/дни введения препаратов химиотерапии, для детей в возрасте от 5 лет и/или массой 15 кг и более подходит использование четырехкомпонентной схемы, включающей антагониста 5HT₃-рецепторов (группа А04АА Блокаторы серотониновых 5HT₃-рецепторов по АТХ-классификации), антагониста NK₁-рецепторов (группа А04АD Другие противорвотные препараты по АТХ-классификации), #дексаметазон**, и #оланзапин** [320,522,523]. Режимы и дозы представлены в Приложении А3.7.6.

Если в режим противоопухолевой терапии входит кортикостероид (группа Н02А Кортикостероиды системного действия по АТХ-классификации) в дозе равной или превышающей дозу, показанную к использованию с противорвотной целью, дополнительного (к режиму противоопухолевой терапии) введения кортикостероида (группа Н02А Кортикостероиды системного действия по АТХ-классификации) для профилактики ТИР в этот день не требуется. Использование оланзапина у детей в возрасте менее 5 лет и/или массой тела менее 15 кг не исследовалось, и не может быть рекомендовано.

Для оптимальной профилактики *отсроченной* ТИР, проводимой в течение 3-х дней после завершения введения препаратов химиотерапии, подходит использование комбинации #дексаметазона** и #оланзапина** [522,523]. Режимы и дозы представлены в Приложении А3.7.6.

В случае отсутствия возможности назначения антагониста NK₁-рецепторов (группа A04AD Другие противорвотные препараты по АТХ-классификации) использование комбинации, состоящей из любого антагониста 5HT₃-рецепторов (группа A04AA Блокаторы серотониновых 5HT₃-рецепторов по АТХ-классификации), #дексаметазона** и #оланзапина** [524,525]. Режимы и дозы представлены в Приложении А3.7.6.

В случае отсутствия возможности назначения #дексаметазона**, в качестве предпочтительного антагониста 5HT₃-рецептора (группа A04AA Блокаторы серотониновых 5HT₃-рецепторов по АТХ-классификации) используется палоносетрон** в комбинации с антагонистом NK₁-рецепторов (группа A04AD Другие противорвотные препараты по АТХ-классификации) (при возможности назначения) и #оланзапином** [526,527]. Режимы и дозы представлены в Приложении А3.7.6.

А3.7.3 Профилактика тошноты и рвоты на фоне умеренно эметогенной химиотерапии

Для оптимальной профилактики *острой* ТИР, возникающих в день/дни введения препаратов химиотерапии, использование двухкомпонентной схемы, включающей антагониста 5HT₃-рецепторов (группа A04AA Блокаторы серотониновых 5HT₃-рецепторов по АТХ-классификации) и #дексаметазон** [320]. Режимы и дозы представлены в Приложении А3.7.6.

Если в режим противоопухолевой терапии входит кортикостероид (группа H02A Кортикостероиды системного действия по АТХ-классификации) в дозе равной или превышающей дозу, показанную к использованию с противорвотной целью, дополнительного (к режиму противоопухолевой терапии) введения кортикостероида (группа H02A Кортикостероиды системного действия по АТХ-классификации) для профилактики ТИР в этот день не требуется.

Для оптимальной профилактики *отсроченной* ТИР, проводимой в течение 1 дня после завершения введения цитостатиков, использование #дексаметазона** [320]. Режимы и дозы представлены в Приложении А3.7.6.

В случае отсутствия возможности назначения #дексаметазона** использование комбинации, состоящей из любого антагониста 5HT₃-рецептора (группа A04AA Блокаторы серотониновых 5HT₃-рецепторов по АТХ-классификации) и антагониста NK₁-рецептора (группа A04AD Другие противорвотные препараты по АТХ-классификации) [320]. Режимы и дозы представлены в Приложении А3.7.6.

В случае отсутствия возможности назначения и #дексаметазона**, и антагониста NK₁-рецепторов (группа A04AD Другие противорвотные препараты по АТХ-классификации), в качестве предпочтительного антагониста 5HT₃-рецепторов (группа A04AA Блокаторы серотониновых 5HT₃-рецепторов по АТХ-классификации) использование палоносетрона** [320]. Режимы и дозы представлены в Приложении А3.7.6.

А3.7.4 Профилактика тошноты и рвоты на фоне низко- и минимально эметогенной химиотерапии

Профилактика ТИР на фоне низко- и минимально эметогенной химиотерапии включает в себя однокомпонентную профилактику, включающей антагониста 5HT₃-рецепторов (группа A04AA Блокаторы серотониновых 5HT₃-рецепторов по АТХ-классификации), при низкоэметогенной терапии или же вовсе отсутствие ее в случае химиотерапии с минимальной эметогенной активностью [320]. Режимы и дозы представлены в Приложении А3.7.6.

А3.7.5 Лечение прорывной и рефрактерной рвоты

Пациентам с прорывной и рефрактерной рвотой на фоне цитостатической терапии рекомендовано:

1. Если прорывная ТИР возникла на фоне цитостатической терапии (и соответственно профилактики), относящейся к минимально, низко- или среднеэметогенному уровню, то необходимо использовать препараты, предусмотренные следующим, более высоким уровнем профилактики.

2. Если пациент и так получает профилактику, предусмотренную для высокоэметогенной терапии, то при возникновении прорывной ТИР необходимо рассмотреть вопрос о добавлении #оланзапина** (если он не применялся ранее в связи с неподходящим возрастом или массой тела). При невозможности использовать #оланзапин** в качестве альтернативы может быть применен метоклопрамид**.

В случае, если у пациента наблюдается рефрактерная ТИР и он еще не получает максимальный уровень профилактики, то необходимо провести эскалацию противорвотной терапии. Если рефрактерная ТИР наблюдается на фоне максимального уровня профилактики, возможна замена используемого 5-HT₃-антагониста (группа A04AA Блокаторы серотониновых 5HT₃-рецепторов по АТХ-классификации) на палоносетрон**, введение дополнительных доз антагонистов 5-HT₃ рецепторов. При неудаче этих подходов к профилактике рекомендуется на постоянной основе добавить #оланзапин**,

метоклопрамид** или другие препараты, показавшие у пациента эффективность при лечении прорывной рвоты [528].

А3.7.6 Справочно-информационные таблицы

Уровень эметогенности противоопухолевых препаратов [320,521]

| Степень эметогенности (риск развития рвоты) | Рекомендации COG 2022 (педиатрические) + Рекомендации ASCO 2020 (общие для взрослых и детей) | |
|--|---|---|
| Высокая (>90%) | Монотерапия | |
| | Аспарагиназа** (в/в) $\geq 20\ 000$ МЕ/м ² #Бусульфан (в/в) $\geq 0,8$ мг/кг #Бусульфан (р.о.)** ≥ 1 мг/кг Доксорубицин** (в/в) ≥ 30 мг/м ² #Идарубицин** (р.о.) ≥ 30 мг/м ² | #Мелфалан** (в/в) #Метотрексат** (в/в) ≥ 12 г/м ² Циклофосфамид** (в/в) ≥ 1200 мг/м ² Цитарабин** (в/в) ≥ 3 г/м ² /сутки |
| | Комбинированные режимы | |
| Циклофосфамид** ≥ 400 мг/м ² + доксорубицин** ≥ 40 мг/м ² | Цитарабин** ≥ 90 мг/м ² (в/в) + метотрексат** (в/в) ≥ 150 мг/м ² #Этопозид** (в/в) ≥ 60 мг/м ² + #ифосфамид** (в/в) $\geq 1,2$ г/м ² #Этопозид** (в/в) ≥ 250 мг/м ² + тиотепа (в/в) ≥ 300 мг/м ² | |
| Умеренная (31-90%) | Монотерапия | |
| | #Бендамустин** (в/в) Даунорубицин** (в/в) Доксорубицин** (в/в) 25 мг/м ² #Идарубицин** (в/в) #Иматиниб** (р.о.) > 260 мг/м ² /сутки #Ифосфамид** (в/в) | #Клофарабин (в/в) #Метотрексат** (в/в) 5 г/м ² Метотрексат** (и/г) Тиотепа (в/в) Циклосфамид** (в/в) 1000 мг/м ² #Цитарабин** (в/в) 75 мг/м ² |
| | Комбинированные режимы | |
| #Цитарабин** (в/в) 100 мг/м ² + даунорубицин** (в/в) 45 мг/м ² + #этопозид** (в/в) 100 мг/м ² + Преднизолон** (р.о.) + | #Цитарабин** 60 или 90 мг/м ² + метотрексат** 120 мг/м ² | |

| | | |
|------------------------------|---|--|
| Низкая (10-30%) | Монотерапия | |
| | Блинатумомаб** (в/в) #Бортезомиб** (в/в) #Дазатиниб** (в/в) 60–120 мг/м ² #Децитабин (в/в) #Иматиниб** (р.о.) 260 мг/м ² /сутки #Инотузумаб озогамицин (в/в) #Мелфалан** (р.о.) 0,2 мг/г Меркаптопурин** (р.о.) ≤ 4,2 мг/кг Метотрексат** (в/в) 38–83 мг/м ² #Митоксантрон** (в/в) ≤ 33 мг/м ² | #Неларабин** (в/в) #Руксолитиниб** (р.о.) 15–21 мг/м ² #Сорафениб** (р.о.) 150–325 мг/м ² #Тисагенлеклейцел (в/в) Циклофосфамид** (в/в) 500 мг/м ² Циклофосфамид** (р.о.) 2–3 мг/кг #Эверолимус ** (р.о.) 0,8–9 мг/м ² /сутки #Этопозид** (в/в) |
| | Комбинированная терапия | |
| | #Цитарабин** (в/в) 60 мг/м ² + метотрексат** (в/в) 90 мг/м ² | |
| Минимальная (<10%) | Монотерапия | |
| | Аспарагиназа** (E. coli) (в/м) ≤ 6000 МЕ/м ² #Бусульфан** (в/в) #Винбластин** (в/в) Винкристин** (в/в) ≤ 1,5 мг/м ² #Винорелбин** (в/в) #Даратумумаб** (в/в) Доксорубицин** (в/в) 10 мг/м ² | Меркаптопурин** (р.о.) ≤ 4.2 мг/кг Метотрексат** (р.о.) ≤ 10 мг/м ² #Ритуксимаб** (в/в) #Флударабин** (в/в) |
| | Комбинированные режимы | |
| | Меркаптопурин** (р.о.) ≤ 2.5 мг/кг + #метотрексат** (р.о.) ≤ 0.1 мг/кг/сутки | |

Дозы и режимы противорвотных препаратов [320,522-530]

| Степень эметогенности | Режимы | Дозы |
|-----------------------|--|---|
| Высокая | <p>Антагонисты 5-НТ₃-рецепторов (группа А04АА по АТХ) + #Дексаметазон** + НК₁-антагонисты (группа А04АD по АТХ) + #Оланзапин**</p> | <p>I. #Дексаметазон** 1. Дети, получающие высокоэметогенную химиотерапию: 5 мг/м² внутривенно/перорально все дни химиотерапии и три дня после ее завершения; 2. Дети, получающие химиотерапию с умеренной эметогенной активностью: ≤ 0,6 м²: 2 мг внутривенно/перорально каждые 12 часов; > 0,6 м²: 4 мг внутривенно/перорально каждые 12 часов. При одновременном применении с апрепитантом необходимо уменьшение дозы дексаметазона на 50%.</p> <p>II. Антагонисты 5-НТ₃ рецепторов (группа А04АА Блокаторы серотониновых 5НТ₃-рецепторов по АТХ-классификации) #Гранисетрон 1. Дети, получающие высокоэметогенную химиотерапию: 40 мкг/кг внутривенно однократно. 2. Дети, получающие химиотерапию с умеренной эметогенной активностью: 40 мкг/ кг внутривенно однократно или 40 мкг/ кг перорально каждые 12 часов. 3. Дети, получающие химиотерапию с низкой эметогенной активностью: 40 мкг/кг внутривенно однократно или 40 мкг/кг перорально каждые 12 часов #Ондансетрон** 1. Дети, получающие высокоэметогенную химиотерапию: 5 мг/м² (0,15 мг/кг) внутривенно/ перорально перед терапией однократно, а затем каждые 8 часов. 2. Дети, получающие химиотерапию с умеренной эметогенной активностью: 5 мг/м² (0,15 мг/кг; максимум 8 мг) внутривенно/ перорально перед терапией однократно, а затем каждые 12 часов. 3. Дети, получающие химиотерапию с низкой эметогенной активностью: 10 мг/м² (0,3 мг/кг; максимум 16 мг внутривенно или 24 мг перорально) до начала терапии однократно. Палонсетрон** 1. Дети от 1 месяца до 17 лет: 0,02 мг/кг (максимум 1,5 мг) внутривенно один раз перед терапией. 2. Дети 17 лет и старше: 0,5 мг перорально однократно перед терапией.</p> <p>III. Антагонисты НК-1 рецепторов (группа А04АD Другие противорвотные препараты по АТХ-классификации) #Апрепитант Дети старше 6 месяцев: - 1-й день: 3 мг/кг (максимум 125 мг) перорально 1 раз в сутки за 1 час до химиотерапии - 2-й и 3-й дни: 2 мг/кг (максимум 80 мг) перорально один раз в сутки.</p> |
| | <p>Антагонисты 5-НТ₃-рецепторов (группа А04АА по АТХ) + #Дексаметазон** + НК₁-антагонисты (группа А04АD по АТХ)</p> | |
| | <p>Антагонисты 5-НТ₃-рецепторов (группа А04АА по АТХ) + #Дексаметазон** + #Оланзапин**</p> | |

| | | |
|-------------|--|--|
| | <p>Антагонисты 5-НТ₃-рецепторов (группа А04АА по АТХ) (палоносетрон**) + #Оланзапин** +/- НК₁-антагонисты (группа А04АD по АТХ)</p> | <p>#Фосапрепитант</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Дети от 6 месяцев до 2-х лет: 5 мг/кг (максимальная доза 150 мг) внутривенно в течение 30 минут за 60 минут до начала химиотерапии в первый день; 2. Дети от 2-х до 12 лет: 4 мг/кг (максимальная доза 150 мг) внутривенно в течение 30 минут за 60 минут до начала химиотерапии в первый день; 3. Дети от 12 до 17 лет: 150 мг внутривенно в течение 30 минут за 60 минут до начала химиотерапии в первый день <p>Комбинация #апрепитант + #фосапрепитант</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Дети от 6 месяцев до 12 лет: - 3 мг/кг (максимальная доза 115 мг) внутривенно в течение 30 минут за 60 минут до начала химиотерапии в первый день; - 2 мг/кг (максимальная доза 80 мг) перорально, дни 2,3; 2. Дети от 12 до 17 лет: - 115 мг внутривенно в течение 30 минут за 60 минут до начала химиотерапии в первый день - 80 мг перорально, дни 2,3. |
| Умеренная | <p>Антагонисты 5-НТ₃-рецепторов (группа А04АА по АТХ) + #Дексаметазон**</p> | <p>IV. #Оланзапин**</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Дети весом от 30 кг - 0,07 мг/кг (от 30 до 55 кг – 2,5 мг/сут, свыше 55 кг – 5 мг/сут) перорально за 1 час до введения цитостатиков, все дни химиотерапии и три дня после ее завершения; 2. Дети весом ≥15 и <30 кг - 2,5 мг/сут перорально за 1 час до введения цитостатиков, все дни химиотерапии и три дня после ее завершения; <p>Для детей весом менее 15 кг и/или возрастом менее 5 лет – неприменимо в силу отсутствия данных исследований об эффективности и безопасности оланзапина.</p> |
| | <p>Антагонисты 5-НТ₃-рецепторов (группа А04АА по АТХ) + НК₁-антагонисты (группа А04АD по АТХ)</p> | |
| | <p>Антагонисты 5-НТ₃-рецепторов (группа А04АА по АТХ) (палоносетрон**)</p> | |
| Низкая | <p>Антагонисты 5-НТ₃-рецепторов (группа А04АА по АТХ)</p> | |
| Минимальная | <p>Антагонисты 5-НТ₃-рецепторов (группа А04АА по АТХ)</p> | |

| | | |
|--|--|--|
| | <i>или</i> отсутствие профилактики | |
|--|--|--|

Приложение А3.8. Гемотрансфузионная поддержка

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 октября 2020 г. N 1170н "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "трансфузиология", зарег. в Минюсте РФ 27.11.2020 №61123 регламентирует порядок гемотрансфузионной поддержки пациентов, нуждающихся в оказании такого рода медицинской помощи.

Детям со злокачественными новообразованиями, получающими химио- и/или лучевую терапию, при тяжелой анемии ($Hb < 70$ г/л, $Ht < 25\%$) с проявлениями симптомов и признаков анемической гипоксии и без кровотечений показаны трансфузии эритроцитсодержащих компонентов донорской крови [531].

Трансфузии могут не потребоваться для хорошо компенсированных пациентов, восстанавливающихся после индуцированной аплазии. Однако, в случае предстоящей интенсивной химиотерапии в отсутствии клинических проявлений анемического синдрома трансфузии эритроцитсодержащих компонентов донорской крови могут быть оправданы. Решение о применении трансфузий должно обосновываться, прежде всего, клиническими, а не лабораторными данными [532,533].

Стабильным пациентам детского возраста со злокачественными новообразованиями в отсутствие кровотечений показано проводить трансфузии эритроцитсодержащих компонентов донорской крови в дозе 10-15 мл на кг массы тела [75,534].

Пациентам детского возраста с онкологическими заболеваниями необходимо проводить трансфузии лейкоредуцированных компонентов крови [75].

Было показано, что применение лейкоредуцированных компонентов крови позволяет снизить частоту фебрильных негемолитических трансфузионных реакций, а также существенно снижает вероятность HLA-аллоиммунизации пациента и передачу некоторых гемотрансмиссивных инфекций (цитомегаловирус, вирус Эбштейн-Барра).

С целью предотвращения посттрансфузионной реакции трансплантат против хозяина, пациентам со злокачественными заболеваниями, получающими химио- и/или лучевую терапию и находящимися в иммуносупрессии, необходимо проводить трансфузии клеточных компонентов крови, облученных ионизирующим излучением в дозе 25 Гр [75].

У детей со злокачественными новообразованиями и гипопролиферативной тромбоцитопенией, вызванной основным заболеванием и/или его лечением, показаны профилактические трансфузии концентрата тромбоцитов при следующих условиях [534]:

- стабильным новорожденным при снижении количества тромбоцитов $\leq 25 \times 10^9$ /л;
- стабильным пациентам при снижении количества тромбоцитов $\leq 10 \times 10^9$ /л;

- пациентам с лихорадкой при снижении количества тромбоцитов $\leq 15 \times 10^9/\text{л}$;
- у пациентов с повышенным риском кровотечений при снижении количества тромбоцитов $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$;
- перед выполнением малой хирургической манипуляции в некритических локусах при снижении количества тромбоцитов $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$;
- перед выполнением люмбальной пункции, при снижении количества тромбоцитов $\leq 40 \times 10^9/\text{л}$;
- перед выполнением чрезкожной биопсии печени, если количество тромбоцитов $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$;
- при хирургических вмешательствах в критических сайтах (например, центральная нервная система), если количество тромбоцитов $\leq 75-100 \times 10^9/\text{л}$;
- перед иными оперативными вмешательствами при количестве тромбоцитов $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$

Повышенный риск кровотечений имеют пациенты получающие антитромботические средства (группа V01A по АТХ-классификации), пациенты с ДВС, сепсисом и др.

Трансфузии концентрата тромбоцитов у детей с гипопролиферативной тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом показаны при [534]:

- малом геморрагическом синдроме и снижении количества тромбоцитов $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$;
- умеренном геморрагическом синдроме и снижении количестве тромбоцитов $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$;
- тяжелом геморрагическом синдроме и снижении количестве тромбоцитов $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$;
- при кровотечении в критически важной локализации (например, ЦНС) синдроме и снижении количестве тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$

Трансфузии тромбоцитов у детей со злокачественными новообразованиями показаны в следующей дозе [534]:

- новорожденные 10-15мл/кг
- дети с массой тела более 10кг: 10мл/кг

Трансфузии концентрата гранулоцитов необходимы детям с онкологическими заболеваниями и тяжелой, затяжной нейтропенией (количество нейтрофилов менее 200/мкл) при наличии тяжелой бактериальной или грибковой инфекции, неподдающейся лечению адекватной противомикробной терапией [75].

Трансфузии донорской плазмы крови показаны детям с онкологическими заболеваниями при наличии клинически-значимого кровотечения в сочетании с повышением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и/или международного нормализованного отношения (МНО) более чем в 1,5 раза от верхней границы нормы [75].

Трансфузии донорской плазмы детям со злокачественными новообразованиями показаны в дозе 15 мл/кг массы тела [75].

Трансфузии криопреципитата у детей с онкологическими заболеваниями необходимы при снижении концентрации фибриногена менее 1-1.5г/л [535–539].

Трансфузии криопреципитата при приобретённом дефиците фибриногена, вызванном различными причинами, возможны при снижении его концентрации в сыворотке менее 1 г/л. Трансфузии криопреципитата при снижении его концентрации в крови ниже 1,5 г/л показаны для пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом, при тяжёлом интраоперационном кровотечении и у пациентов с сепсисом при развитии геморрагического синдрома.

Трансфузии криопреципитата показаны в дозе 1 единица на каждые 5 кг массы тела больного [539].

Приложение А3.9. Правила проведения биопсии

В результате хирургической (эксцизионной) биопсии опухоли (лимфоузла) должно быть получено достаточное количество материала для проведения комплекса необходимых исследований, включая цитологическое и гистологическое исследование отпечатков и биоптата опухоли с оценкой морфологии и иммуногисто-(cito-)химических характеристик, cito- и молекулярно-генетические анализы; часть материала оставить для возможных дополнительных исследований, обеспечить условия для их длительного хранения (архив биопрепаратов).

Биопсию проводят под общей анестезией, до начала противоопухолевой терапии, за исключением жизнеугрожающих ситуаций вследствие синдрома сдавления; хирургическое вмешательство должно быть максимально щадящим; материал немедленно доставить в патологоанатомическую лабораторию с соблюдением условий, определенных патологом; желательно присутствие патолога на операции и участие в обработке материала.

Получение и забор диагностического материала. Общие правила.

- Количество материала должно быть адекватно поставленной диагностической задаче.
- Материал от игольной биопсии образования не является диагностически значимым. Не стоит проводить краевые биопсии лимфоидной ткани. Фрагментирование материала затрудняет его диагностику.
- Направление на гистологическое и иммуногистохимическое исследование должно содержать полную информацию о пациенте, исследуемом материале (точная локализация енр получения, наличие других поражений).
- Если выполняется согласно имеющимся показаниям гистологическое исследование костного мозга, необходимы данные анализа периферической крови, миелограммы, результаты иммунофенотипирования (если было сделано).

Полученный материал поместить в физиологический раствор (не дольше чем на 2 ч) и передать в патологоанатомическую лабораторию, где материал должен быть помещен в фиксатор и подвергнут дальнейшей обработке.

Фиксация происходит только в забуференном 10% растворе формальдегида. Если нет условий для передачи материала в указанные сроки в лабораторию, то полученная ткань должна быть сразу помещена в указанный раствор формальдегида, где может храниться без ограничения времени до проведения дальнейших процедур процессинга (приготовление парафиновых блоков).

При наличии влажного архива фрагменты ткани хранятся в забуференном 10% формальдегиде и при необходимости предоставляются на референс-исследование.

Приложение А3.10. Диагностика и лечение синдрома лизиса опухоли (СОЛ)

СОЛ является неотложным состоянием, приводящим к жизнеугрожающим осложнениям, характеризуется метаболическими изменениями, последующими полиорганными повреждениями, требующими перевода пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии, и проведения мониторинга функций жизнеобеспечения и интенсивного лечения [289,540].

Большинство случаев СОЛ индуцировано специфической терапией основного заболевания, но может быть и спонтанное его развитие в случае большой опухолевой нагрузки, высокой скорости патологической клеточной пролиферации, при ускоренном спонтанном апоптозе злокачественных клеток [288,541,542].

Симптомы СОЛ могут возникать спонтанно или в течение 12–72 часов после начала циторедуктивной химиотерапии и требуют быстрого распознавания с последующим интенсивным лечением. Осложнения, возникающие в результате СОЛ, могут поставить под угрозу эффективность или дальнейшее проведение химиотерапии [287,289,543] и оказывают влияние на заболеваемость и смертность. Они также связаны с более длительным и дорогостоящим лечением.

В патогенезе СОЛ условно можно выделить метаболические и последующие органые нарушения.

Метаболические нарушения при СОЛ характеризуются классической тетрадой:

- гиперурикемией
- гиперкалиемией
- гиперфосфатемией
- вторичной гипокальциемией.

Органые нарушения включают:

- Острое повреждение почек
- Гемодинамические нарушения
- Острое повреждение легких
- Острое поражение нервной системы
- Синдром системного повреждение капилляров
- Синдром системной воспалительной реакции

Своевременная диагностика СОЛ не всегда возможна ввиду отсутствия специфических клинических симптомов на ранних стадиях его развития (даже при наличии лабораторных изменений показателей). Чаще всего видимые признаки СОЛ развиваются через 12–72 ч после начала лечения, но могут возникнуть и до его начала. В ряде случаев

этот период сокращается до 6 ч. Иногда могут быть отсроченные проявления СОЛ – через 4-7 дней от начала терапии.

Симптомы, связанные с СОЛ, в значительной степени отражают связанные с ними метаболические нарушения (гиперурикемия, гиперкалиемия, гиперфосфатемия и гипокальциемия) и последующие органные дисфункции. Они включают тошноту, рвоту, диарею, снижение аппетита, нарушения сознания вплоть до комы, нарушение зрения, онемение, ощущение покалывания, отеки, перегрузку жидкостью, гематурию, отечный синдром, сердечную недостаточность, аритмии, гипотензию, судорожный синдром, мышечные спазмы, тетанию, обмороки и даже внезапную смерть.

Со стороны нервной системы клиническая картина обусловлена главным образом гипокальциемией. Неврологические симптомы могут прогрессировать вплоть до тетании и эпилептиформных припадков. При гипокальциемии также могут развиваться психотические симптомы раздражимости, паранойи, депрессии, галлюцинаций, делирия, психоза и синдром органического поражения головного мозга. Гиперфосфатемия также способствует развитию мышечных судорог и тетании.

Острое отложение мочевой кислоты или фосфата кальция обычно не вызывает симптомов со стороны мочевыводящих путей, хотя боль в боку может возникать при образовании камней в почечных лоханках или мочеточниках.

При лечении пациента с СЛЮ проводится мониторинг следующих показателей:

- Физикальное обследование, оценка отечного синдрома, веса пациента, учет введенной и выделенной жидкости,
- Лабораторный контроль (проводится с регулярностью каждые 6 часов при высоком и среднем риске, и дважды в сутки при низком риске): уровня калия, натрия, фосфора, кальция, креатинина и мочевины, цистатина С (наиболее точный маркер скорости клубочковой фильтрации, ренальной дисфункции, более динамичный, чем креатинин), мочевой кислоты, ЛДГ
- Общий (клинический) анализ мочи.
- Общий (клинический) анализ крови однократно в сутки и по показаниям чаще.
- Мониторинг гемодинамики и дыхания, пульсоксиметрия, капнография проводится согласно общепринятым рекомендациям в детской реаниматологии.
- - ЭКГ, УЗИ, ЭХО-КГ, МРТ, КТ (по показаниям)

Основные направления в терапии [287–289,541,544–549]:

1. Инфузионная терапия
2. Диуретическая терапия
3. Алкализация (ощелачивание) – редко, только при обоснованности
4. Гипоурикемические средства (Группа M04A Противоподагрические препараты по АТХ-классификации)
5. Коррекция гиперфосфатемии
6. Коррекция гипокальциемии
7. Терапия гиперкалиемии
8. Экстракорпоральные методы детоксикации

Инфузионная терапия

Золотым стандартом лечения и профилактики СЛЮ является инфузионная терапия, т.е. терапия, направленная на увеличение объема первичной мочи. Диурез должен быть более 2 мл/кг/час.

Инфузионная терапия проводится в режиме гипергидратации, из расчета 3000 мл/м² (max 5000 мл/м²), детям с массой тела менее 10 кг – 200 мл/кг/сут.

Базисный раствор: 5-10% раствор декстрозы** + 0,9% натрия хлорид** (допустимо применение сбалансированных полиионных растворов) в соотношении: 2:1 (возможно 1:1)

Инфузия без добавления калия хлорида для любой группы риска!

Диуретическая терапия

Поддержание адекватного диуреза:

- на уровне 80–100 мл/м²/час
- при массе тела < 10 кг – 4–6 мл/кг/ч

При необходимости в/в фуросемид**:

- диапазон дозы: 1-10 мг/кг/сутки
- болюсное или непрерывное введение (продолжительное инфузионное введение более эффективно, чем повторное болюсное введение)
- противопоказан при гиповолемии и обструкции мочевых путей

Алкализация (ощелачивание)

Ранее метод широко применялся: назначалось 50 мл 4,2% натрия гидрокарбоната** на каждые 500 мл инфузионных сред. Обоснование введения натрия гидрокарбоната** основывалось на его способности:

- улучшать растворимость уратов (при pH 5,0 растворимость мочевой кислоты - 0,15 мг/мл, а при pH 7,0 - повышается до 2,2 мг/мл).
- увеличивать переход калия в клетку
- стабилизировать миокард.

Но в то же время, на фоне индуцированного алкалоза:

- дополнительно увеличивается образование нерастворимых кристаллов фосфатов кальция в почках при гиперфосфатемии;
- увеличивается связывание кальция с альбумином, а уменьшение концентрации ионизированного кальция усугубляет имеющуюся гипокальциемию, может вызвать тетанию или аритмию.

В настоящее время считается, что наиболее эффективная стратегия профилактики обструкции мочевых путей, вызываемой уратами – повышение диуреза. Если диурез не повышен, увеличение pH мочи более 7,0 не позволяет предупредить кристаллизацию мочевой кислоты. Применение натрия гидрокарбоната** показано только при наличии изменений в анализе КЩС (наличие ацидоза, выраженного дефицита оснований и тд).

Гипоурикемические средства

#Аллопуринол**[41,285,287,288]

- Блокирует преобразование ксантина и гипоксантина в мочевую кислоту
- Не снижает уровень уже синтезированной мочевой кислоты
- Аллопуринол** метаболизируется ксантиноксидазой (*in vivo*) до его активного метаболита оксипуринола (является конкурентным ингибитор ксантиноксидазы). Аллопуринол** почти полностью метаболизируется в оксипуринол в течение двух часов после орального введения, затем оксипуринол медленно выделяется почками за 18-30 часов.

Недостатки:

- #аллопуринол** ингибирует ксантиноксидазу, тем самым блокируя катаболизм ксантина и гипоксантина, за счет чего уровень этих метаболитов возрастает (возможно выпадение кристаллов ксантина в почечных канальцах и развитие острой обструкции мочевых путей).

- #аллопуринол** также замедляет выведение противоопухолевых средств – аналогов пурина (например, меркаптопурин** и азатиоприн**).
- #аллопуринол** вызывает аллергические реакции, которые могут проявляться кожной сыпью или повышением температуры тела.

Режим дозирования: 100 мг/м² внутрь каждые 8 ч (суточная доза 10 мг/кг делится на 3 приема каждые 8 ч; максимальная суточная доза – 800 мг). При почечной недостаточности дозу снижают на 50 % и более. При совместном применении с #аллопуринолом** может потребоваться коррекция доз тиазидных диуретиков, циклоспорина** и некоторых других препаратов.

Коррекция гиперфосфатемии

При отсутствии симптомов (Р плазмы – не более 2,1 ммоль/л):

- прекращение инфузии растворов, содержащих фосфат
- поддержание адекватной гидратации
- препараты, связывающие фосфаты:

Препараты, содержащие гидроксид алюминия (группа A02AB по АТХ-классификации) внутрь или назогастрально (суточная доза 50-150 мг/кг в 4 введения; 15–30 мл 4 р в сутки) не более 1-2 суток (кумулятивная токсичность!)

#севеламер (при уровне 1,76-2,42 ммоль/л: по 800 мг 3 раза в день, при $\geq 2,42$ ммоль/л: 1600 мг 3 раза в день) [288]

При тяжелой гиперфосфатемии (Р в плазме > 3,3 ммоль/л):

- показана экстренная заместительная почечная терапия

Коррекция гипокальциемии

При отсутствии симптомов:

- лечение не требуется
- внутривенное назначение препаратов кальция недопустимо из-за риска преципитации фосфатов кальция.

При наличии симптомов (тетания, судороги, выраженные ЭКГ изменения, аритмии):

- вводится Кальция глюконат** 10% 50-100 мг/кг внутривенно медленно под контролем ЭКГ

Терапия гиперкалиемии

Консервативная терапия:

- Прекращение введения калий-содержащих препаратов (группа B05XA по АТХ-классификации)
- Ограничение энтерального поступления калия
- Постоянный ЭКГ мониторинг
- Увеличение скорости введения изотонических растворов

При появлении ЭКГ-признаков или при $K^+ > 6,5$ ммоль/л (экстренные меры временного снижения уровня K^+ , проводится подготовка к гемодиализу):

- *Снижение вероятности развития аритмий:* в/в струйно медленно Кальция глюконат** 10% 0,5-1 мл/кг за 5-10 мин (при аритмии 1-2 мл/кг).
Длительность эффекта около 2 часов.
- *Перераспределение калия:*
 - в/в капельно 20-40% р-р декстрозы** (0,5 г/кг) с добавлением препаратов инсулина (группа A10AB по АТХ-классификации) (из расчета 1 ЕД на 4 г Глюкозы или 0,1 Ед/кг) за 30 мин. Гипокалиемический эффект развивается через 10 минут (позволяет снизить уровень калия более чем на 0,5 ммоль/л у всех пациентов), а максимальный эффект (снижение концентрации калия от 0,65 до 1 ммоль/л) достигается к 30 минуте и длится от 4 до 6 часов.
 - В/в струйно медленно натрия гидрокарбонат** 2 ммоль/кг.
 - Ингаляция #сальбутамола** через небулайзер (при этом возможно снижение K^+ на 0,5-1,5 ммоль/л) [287,288]
- *Усиление выведения:* петлевые диуретики (группа C03C по АТХ-классификации) (при отсутствии обструктивной нефропатии и гиповолемии) [41,287,288,550]

Гемодиализ:

- при $K^+ \geq 6,5$ ммоль/л; или $K^+ \geq 6$ ммоль/л и тенденция к повышению, несмотря на проводимую терапию.

Экстракорпоральные методы детоксикации

- Цель: увеличение клиренса калия, фосфата и мочевой кислоты
- Непрерывный режим гемодиализа предпочтителен, учитывая потенциальное продолжающееся высвобождение этих веществ из лизирующих клеток.
- Перитонеальный диализ менее эффективен, при СОЛ не рекомендуется (однако применение допустимо)

- При кровотечении и его риске используется регионарная цитратно-кальциевая антикоагуляция

Показания к заместительной почечной терапии при СОЛ:

Общепринятые экстренные показания:

- Олигурия более 48 часов/анурия более 24 часов
олигурия – снижение скорости диуреза менее 0,5 мл/кг/час (у детей < 1 года жизни – менее 1,0 мл/кг/час),
анурия – снижение скорости диуреза менее 0,3 мл/кг/час (у детей 1-го года жизни – менее 0,5 мл/кг/час).
- Гипергидротация (+более 15% от массы тела (отек мозга, легких, перикардит) без ответа на диуретики
- Мочевина крови > 25-30 ммоль/л (или быстрый прирост – на 5 ммоль/л/сутки)
- Креатинин крови выше 250-300 мкмоль/л (или суточный прирост более 40-45 мкмоль/л/сут)
- СКФ <15 мл/мин/1,73 м²
- Гиперкалиемия ($K^+ \geq 6,5$ Ммоль/л; $K^+ \geq 6$ Ммоль/л и тенденция к повышению, несмотря на терапию; Наличие ЭКГ признаков гиперкалиемии!
- Метаболический ацидоз: рН < 7,15 или дефицит ВЕ >15 ммоль/л
- уремическая энцефалопатия, перикардит, сепсис

Специфические для СЛО:

- Уровень фосфора в плазме 3,3 ммоль/л
- Уровень мочевой кислоты > 1,2 ммоль/л

Приложение А3.11. Диагностика и лечение синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ)

Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ) – это состояние, характеризующееся неконтролируемым высвобождением АДГ из гипофиза/эктопического источника или постоянной, наследственно обусловленной, активацией V₂-рецепторов в почках [319]. Это состояние было впервые обнаружено у двух пациентов с раком легких Уильямом Шварцем и Фредериком Барттером в 1957 году. Они разработали классические критерии Шварца и Бартера для диагностики СНСАДГ, которые не изменились [551]. Отличительной чертой СНСАДГ является сочетание нормоволемии, гипотонической плазмы, неадекватно концентрированной мочи (осмоляльность мочи >100 мосм/кг H₂O) и высокого содержания натрия в моче (>20 мэкв/л) [552]. СНСАДГ является основной причиной гипонатриемии у детей после химиотерапии или трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [317].

Клинические проявления СНСАДГ могут быть связаны с гипонатриемией и снижением осмоляльности экстрацеллюлярной жидкости, что приводит к перемещению воды в клетки, вызывая отек мозга. Признаки и симптомы зависят от частоты и тяжести гипонатриемии, а также степени отека мозга. Самые ранние клинические проявления острой гипонатриемии включают тошноту и недомогание, которые могут наблюдаться, когда концентрация натрия в сыворотке крови падает ниже 125–130 мэкв/л (в норме 135–145 мэкв/л). Рвота является зловещим признаком для больных с острой гипонатриемией. При более тяжелом и остром падении концентрации натрия могут возникнуть головная боль, вялость, заторможенность, судороги. Кома и остановка дыхания могут возникнуть, если уровень натрия в сыворотке крови падает ниже 115–120 мэкв/л. Острая гипонатриемическая энцефалопатия может быть обратимой, но может возникнуть необратимое неврологическое повреждение или смерть [318].

Хроническая гипонатриемия обеспечивает церебральную адаптацию, и пациенты часто остаются бессимптомными, несмотря на концентрацию натрия в сыворотке ниже 120 ммоль/л. При хронической гипонатриемии могут возникать неспецифические симптомы, такие как тошнота, рвота, нарушения походки, памяти, когнитивные проблемы, утомляемость, головокружение, спутанность сознания и мышечные судороги. Тошнота и рвота наблюдаются примерно у трети пациентов с хронической гипонатриемией, у которых концентрация натрия в сыворотке крови менее 120 ммоль/л [318].

Физикальное обследование должно включать оценку объемного статуса, поскольку у этих пациентов обычно наблюдается эуволемия. Тургор кожи и артериальное давление в

пределах нормы. Влажные слизистые оболочки без признаков пульсации яремных вен или отека обычно указывают на эуволемию [318].

Классификация гипонатриемии в зависимости от тяжести биохимических нарушений:

- «легкая» – концентрация натрия в сыворотке крови 130-135 ммоль/л
- «среднетяжелая» – концентрация натрия в сыворотке крови 125-129 ммоль/л
- «тяжелая» – концентрация натрия в сыворотке крови менее 125 ммоль/л

Классификация гипонатриемии в зависимости от сроков развития:

- «острая» – если гипонатриемия развилась за период менее 48 ч.
- «хроническая» – если гипонатриемия развилась в течение как минимум 48 ч.

В тех случаях, когда установить давность гипонатриемии не представляется возможным, ее предлагают рассматривать как хроническую, если только данные анамнеза или клинического обследования не свидетельствуют об обратном [553].

Единого общепринятого алгоритма для диагностики СНСАДГ не существует. Диагноз СНСАДГ ставится методом исключения. Диагностическими критериями является гипоосмолярная и нормоволемическая гипонатриемия при неадекватно высокой концентрации натрия в моче.

Выявление триады 1) гипонатриемия, 2) нормоволемия, 3) высокая концентрация натрия в моче у пациента, не получающего диуретиков, побуждает врача с высокой вероятностью предполагать СНСАДГ при проведении дифференциального диагноза с другими возможными причинами нормоволемической гипонатриемии [318,319].

При подозрении на СНСАДГ всем пациентам необходимо провести следующие лабораторные исследования:

- Исследование уровня осмолярности (осмоляльности) крови; исследование уровня калия, натрия, хлоридов в крови;
- Определение осмолярности мочи, исследование уровня натрия в моче;
- Исследование уровня креатинина в крови; исследование функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга) (для исключения почечной недостаточности);
- Исследование уровня глюкозы в крови; анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический натошак (для исключения псевдогипонатриемии, перераспределительной гипонатриемии);
- Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (СТ4) в крови (для исключения гипотиреоза);

- Исследование уровня общего кортизола в крови утром в 8:00 (для исключения надпочечниковой недостаточности);
- Определение активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы в крови (для исключения заболеваний печени).

При лечении и коррекции гипонатриемии перед врачом встают три основных задачи:

- 1) остановить процесс снижения концентрации натрия в крови;
- 2) провести коррекцию концентрации натрия в крови (повысить), чтобы не допустить развития последствий быстрого критического снижения концентрации натрия в крови (отёк легких, отёк мозга, кома, судороги);
- 3) в ходе коррекции концентрации натрия в крови не допустить развития ятрогенных повреждений (осмотический демиелинизирующий синдром).

Принципы лечения [318,319,552–556]

1. Мониторинг водного баланса.

Строгий учёт количества вводимой и выделяемой жидкости. В зависимости от степени нестабильности состояния, может потребоваться суточный, двенадцатичасовой или даже почасовой учёт количества вводимой жидкости и темпа диуреза.

2. проведение анализов концентраций основных электролитов крови – контроль КЩС каждые 2-4-6 часов в зависимости от тяжести гипонатриемии

3. определение причины развития гипонатриемии

4. оценка отношения концентрации Na в плазме к волемии.

Если у пациента гипонатриемия и гиповолемия нужно возмещать дефицит натрия и воды. Если у пациента гипонатриемия и нормоволемия нужно возмещать натрий и ограничить поступление воды, поддерживая нормоволемию.

5. Контроль темпа коррекции.

Скорость коррекции хронической гипонатриемии не должна превышать 8 ммоль/сутки. Коррекция острой гипонатриемии не быстрее чем 1 ммоль/час.

6. необходимо учитывать возможность полигормональной недостаточности, прежде всего надпочечники и гипотиреоз. При поражении диэнцефальной области возможны любые сочетания.

При лечении гипонатриемии нужно возмещать дефицит кортикоидных и тиреоидных гормонов (если выявлено).

Неотложная помощь при тяжелой гипонатриемии

Начальное лечение гипонатриемии включает оценку неврологических симптомов и признаков, чтобы определить, требуется ли срочное лечение тяжелой гипонатриемии гипертоническим раствором.

Тяжелая гипонатриемия может вызвать отек мозга, приводящий к судорогам, коме или смерти, поэтому **необходимо срочное вмешательство с болюсным введением гипертонического (3%) в течение примерно 15-20 минут**. После первоначальной дозы следует провести повторную клиническую оценку и повторить дозу, если нет клинического ответа.

Гипертонический раствор натрия хлорида (3%) (изготавливается экстенпорально) является препаратом выбора, поскольку он сразу эффективен и поддается титрованию; он достоверно повышает уровень натрия в сыворотке крови независимо от основной этиологии, по крайней мере на начальном этапе, поскольку его осмоляльность (1026 мОсмоль/л) превышает максимальную осмоляльность мочи.

Не стоит продолжать прием гипертонического раствора натрия хлорида после разрешения острых тяжелых симптомов из-за риска гиперкоррекции натрия в сыворотке крови, которая может возникнуть примерно в 20% случаев (если не подтверждено, что гипонатриемия имеет острую продолжительность <24 часов и требуется быстрая коррекция). Давно признано, что гипертонический раствор натрия хлорида не обязательно будет иметь долгосрочный терапевтический эффект при СНСАДГ, поскольку введенный натрий в конечном итоге выводится с мочой; однако его немедленное назначение в терапии может спасти жизнь.

Безопасно вводить 3% раствор натрия хлорида через периферическую или центральную линию.

После достижения первоначального умеренного повышения уровня натрия, достаточного для предотвращения осложнений, связанных с повышением ВЧД, основное внимание уделяется предотвращению дальнейшего быстрого повышения уровня натрия, чтобы избежать чрезмерной коррекции и развития осмотического демиелинизирующего синдрома.

Дефицит натрия при острой гипонатриемии рассчитывается по формуле:

На дефицит (mmol) = Вес (кг) × 0,6 × (125 – Na плазмы)

Рассчитанный дефицит дают за 4 часа (3% NaCl).

Или 4 мл/кг 3% натрия хлорида за 20 минут. Если симптоматика остается: еще 2 мл/кг за 15 минут и повторяют при сохранении симптоматики.

Терапия СНСАДГ при хронической гипонатриемии

При хронической гипонатриемии коррекция должна быть медленной. Темп коррекции не должен превышать 1 ммоль/л/час.

Дефицит натрия при хронической гипонатриемии рассчитывается по формуле:

$$\text{Na (дефицит в mmol)} = (\text{Na норма} - \text{Na больного}) \times 0,3 \times \text{Вес (кг)}$$

Следует помнить, что 1 мл 10% натрия хлорида содержит 1,7 ммоль Na

Таким образом, получается:

$$\text{Na (дефицит, в ml 10\% NaCl)} = (140 - \text{Na больного}) \times 0,3 \times \text{Вес (кг)} / 1,7.$$

Пациентам с хронической гипонатриемией без острой клинической симптоматики не показано введение гипертонического раствора натрия хлорида с целью увеличения концентрации уровня натрия в крови.

Принципы инфузионной терапии и медикаментозная терапия при СНСАДГ:

1) один из основных принципов терапии – ограничение объема инфузионной терапии/потребления жидкости до 800-1000 мл/сут у взрослых или до 500 мл/м2/сут со строгим учетом баланса введенной и выделенной жидкости

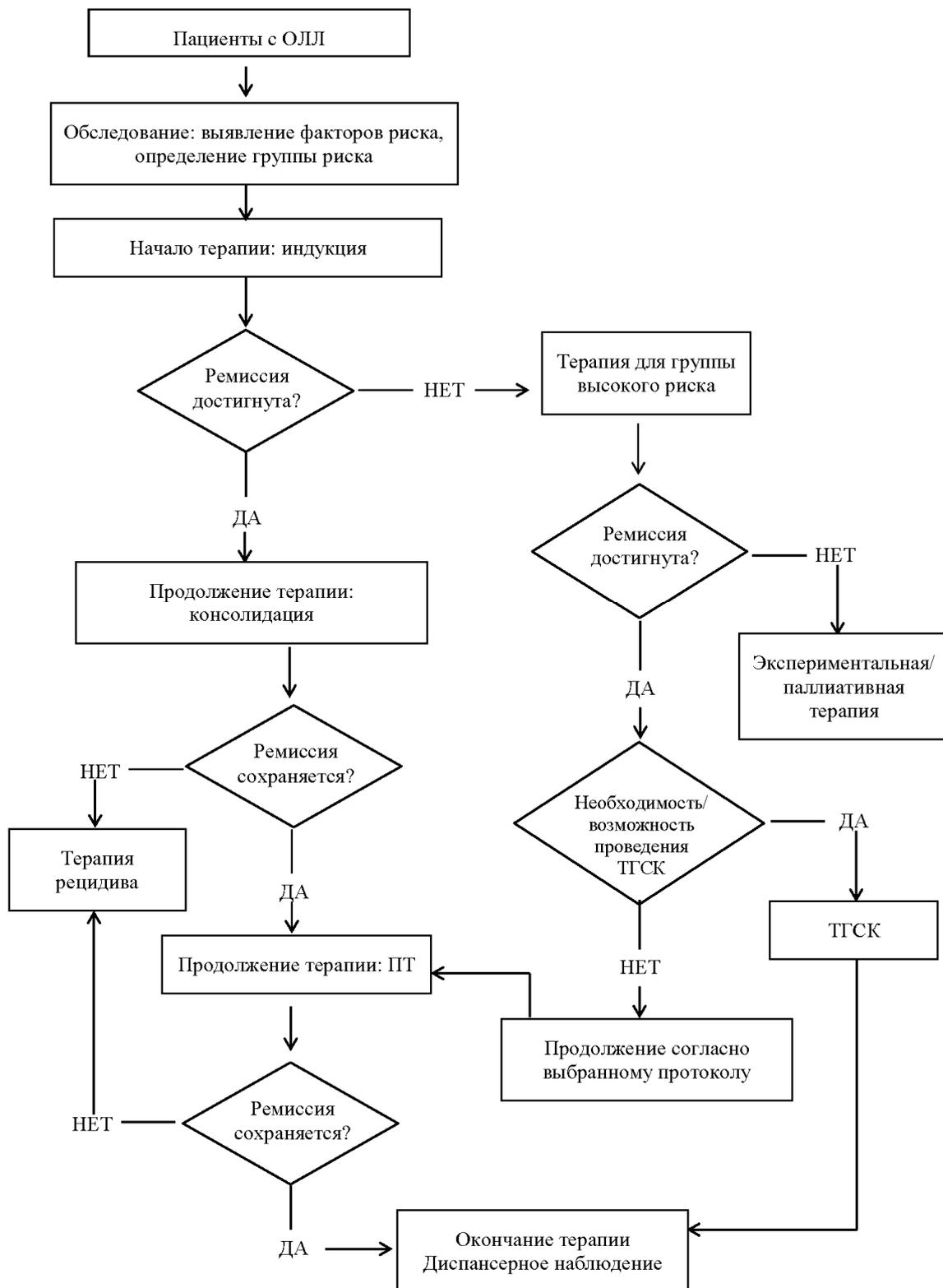
При необходимости более тщательного контроля баланс жидкости учитывается до нескольких раз в сутки с мониторингом почасового диуреза.

2) избегают назначения растворов с низким содержанием натрия и глюкозосодержащих растворов.

3) применение петлевых диуретиков – фуросемид** в дозе 1 мг/кг. Возможно микроструйное введение, до 10 мг/кг/сут.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ (ОЛЛ)



Приложение В. Информация для пациента

Лейкоз, или лейкемия — заболевание костного мозга, в обиходе иногда называемое «раком крови». При лейкозе нарушено нормальное кроветворение: производится избыточное количество аномальных незрелых клеток крови — предшественников лейкоцитов. Эти бластные клетки, размножаясь и накапливаясь в костном мозге, мешают выработке и функционированию нормальных клеток крови, что и обуславливает основные симптомы заболевания. Кроме того, эти опухолевые клетки могут накапливаться в лимфоузлах, печени, селезенке, центральной нервной системе и других органах, также вызывая появление специфических симптомов.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — самый распространенный вид лейкоза у детей и подростков, на его долю приходится 75–80% всех опухолевых заболеваний кроветворной системы у детей (3–4 случая на 100 тысяч детей в год). Чаще всего ОЛЛ возникает в возрасте до 14 лет; пик детской заболеваемости приходится на возраст 2–5 лет. У мальчиков эта болезнь встречается чаще, чем у девочек. Термин «острый» означает быстрое развитие болезни, в противоположность хроническому лейкозу. Термин «лимфобластный» означает, что незрелые клетки, составляющие основу болезни, являются лимфобластами, то есть предшественниками лимфоцитов.

ОЛЛ характеризуется множеством различных признаков и у разных больных может проявляться по-разному. Большинство наблюдаемых симптомов, однако, обусловлено тяжелыми нарушениями кроветворения. Обычно наблюдаются слабость, бледность, снижение аппетита, потеря веса, учащенное сердцебиение (тахикардия) — проявления анемии и опухолевой интоксикации. Недостаток тромбоцитов проявляется мелкими кровоизлияниями на коже и слизистых оболочках, кровотечениями из десен, носовыми и кишечными кровотечениями, кровоподтеками, синяками. Из-за накопления бластных клеток часто увеличиваются лимфоузлы — в частности, шейные, подмышечные, паховые. Нередко увеличиваются также печень и селезенка. Дефицит полноценных лейкоцитов приводит к ослаблению иммунитета, развиваются частые инфекции с высокой температурой.

Распространяясь по организму, лейкемические клетки приводят не только к изменениям в составе крови. Так как лейкозные клетки заполняют костные полости и костный мозг, то появляются боли в костях и суставах, иногда возникают патологические (то есть вызванные заболеванием) переломы костей. Опухолевые клетки могут скапливаться в печени, селезенке и лимфатических узлах; могут наблюдаться боли в животе. В некоторых случаях ОЛЛ вызывает изменения и в других органах: глазах, почках,

яичках у мальчиков и яичниках у девочек, причем у мальчиков поражение половых органов наблюдается чаще. Нередко возникает поражение центральной нервной системы — нейрорлейкемия.

Так как все наблюдаемые симптомы могут быть связаны и с другими заболеваниями и не специфичны для ОЛЛ, перед началом лечения необходима лабораторная диагностика, которая в срочном порядке производится в больничных условиях.

При ОЛЛ возникают изменения в обычном клиническом анализе крови: могут быть понижены уровни эритроцитов и тромбоцитов, появляются бластные клетки, может быть увеличено количество лейкоцитов. Но для окончательной диагностики необходимо получить клетки костного мозга, для этой цели необходима костномозговая пункция.

При морфологическом исследовании диагноз «острый лимфобластный лейкоз» ставится при обнаружении более 25% бластных клеток в костном мозге. Но обязательно производятся более тонкие исследования: цитохимическое (окрашивание клеток, позволяющее более точно установить их природу), цитогенетическое (изучение строения хромосом в лейкоцитарных клетках), иммунофенотипирование (изучение белковых молекул на поверхности клеток). Дело в том, что важно не только диагностировать ОЛЛ, но и определить конкретный вариант ОЛЛ. Это важное условие для планирования терапии.

Как только диагноз лейкоза поставлен, для планирования терапии необходимо выяснить, насколько в процесс вовлечены другие органы, кроме костного мозга. Более точную информацию дают такие методы диагностики как ультразвуковое и рентгеновское исследование, магнитно-резонансная и компьютерная томография и др.

В ходе диагностики ОЛЛ также необходимо исследовать состояние центральной нервной системы. Анализ спинномозговой жидкости (ликвора) позволяет определить, нет ли у пациента поражения центральной нервной системы — нейрорлейкемии. Образец ликвора для анализа получают посредством пункции спинномозгового канала (люмбальная пункция).

Перед лечением (и в процессе) у ребенка проверяют, как работает сердце (электрокардиограмма — ЭКГ и эхокардиограмма — ЭхоКГ). Комплексные лабораторные исследования помогают объективно оценить состояние ребенка и обнаружить нарушения обмена веществ или функций каких-либо органов. Эти изменения обязательно учитываются во время лечения. Для возможно необходимых переливаний крови устанавливают группу крови пациента.

Центральное место в лечении ОЛЛ занимает химиотерапия. У некоторых пациентов дополнительно облучается центральная нервная система и/или проводится трансплантация стволовых клеток. Цель лечения — по возможности полностью уничтожить лейкемические клетки во всем организме. Интенсивность и продолжительность химиотерапии, необходимость лучевой терапии и трансплантации, а также прогноз зависят от типа лейкоза, различных факторов и ответа на терапию.

Химиотерапия — это лечение медикаментами (цитостатики), которые блокируют деление клеток или убивают опухолевые клетки. Для наиболее эффективного лечения применяют различные комбинации препаратов.

Современное лечение ОЛЛ основано на разделении пациентов на группы риска, от которой зависят прогноз заболевания и планируемое лечение. Так, говорят о стандартном риске, высоком риске и т. д. Отнесение к той или иной группе зависит от многих факторов. Соответственно, пациенты, относящиеся к группам более высокого риска (то есть те, у кого изначальный прогноз хуже), получают более интенсивную терапию, а в группах более низкого риска можно использовать менее интенсивную терапию и тем самым избегать излишней токсичности и тяжелых осложнений.

Терапия ОЛЛ, как правило, состоит из трех этапов:

1. Индукция ремиссии — это начальный этап интенсивной химиотерапии, цель которого уничтожить за короткое время максимально возможное число лейкозных клеток и достичь ремиссии. Лечение длится приблизительно 6–7 недель. Под ремиссией подразумевается содержание менее 5% бластных клеток в костном мозге и отсутствие их в крови в сочетании с признаками восстановления нормального кроветворения. На этом этапе применяются различные противоопухолевые препараты. Индукция позволяет достигнуть ремиссии более чем у 95% детей.
2. Консолидация (закрепление) ремиссии направлена на уничтожение остаточных аномальных бластных клеток во избежание рецидива заболевания. Общая продолжительность этого этапа составляет несколько месяцев и сильно зависит от конкретного протокола лечения.

Существует также понятие реиндукции: это периодически повторяемые уже после достижения ремиссии циклы полихимиотерапии, аналогичные используемым при индукции. Реиндукция позволяет дополнительно снизить число лейкемических клеток и тем самым повысить «надежность» ремиссии.

3. Поддерживающая терапия проводится для поддержания ремиссии, то есть для дополнительного снижения риска рецидива после этапов индукции и консолидации. На этом этапе назначаются невысокие дозы химиопрепаратов. Особенность заключается в том, что терапия проводится длительное время и непрерывно — до достижения 2 лет от начала лечения.

На этапах индукции и консолидации введение химиотерапевтических препаратов производится в основном внутривенно и внутримышечно, в условиях больничного стационара или стационара одного дня. Поддерживающая терапия представляет собой этап наименее интенсивного лечения, пребывание в больнице при этом не требуется (за исключением периода реиндукций).

Для лечения и профилактики нейролейкемии на перечисленных этапах химиопрепараты должны вводиться интратекально, то есть в спинномозговой канал посредством люмбальных пункций. У некоторых пациентов используется и облучение головы — краниальное облучение.

В ходе лечения ОЛЛ может применяться трансплантация костного мозга от родственного или неродственного донора. Если по плану лечения предусмотрена трансплантация, то ее проводят после достижения ремиссии. Как правило, трансплантация показана только при высоком риске, поскольку вероятность хорошего ответа на стандартную терапию при ОЛЛ в среднем высока, особенно у детей.

К сожалению, несмотря на все перечисленные меры, иногда возникает рецидив ОЛЛ — костномозговой, экстрамедуллярный (то есть вне костного мозга — например, с поражением центральной нервной системы или яичек) или комбинированный. В этом случае проводится противорецидивная терапия.

Химиотерапия ОЛЛ высокоэффективна, но зачастую тяжело переносится и может быть связана с серьезными побочными эффектами. Так, в процессе лечения подавляется кроветворение и бывают необходимы переливания компонентов донорской крови — тромбоцитов во избежание кровотечений при очень низком уровне собственных тромбоцитов пациентов, эритроцитов для борьбы с анемией. Переливания донорских лейкоцитов (гранулоцитов) применяются только в редких случаях при тяжелых инфекционных осложнениях.

В числе побочных эффектов химиотерапии можно также назвать тошноту, рвоту, выпадение волос. У каждого из цитостатиков есть свои побочные эффекты. Чаще всего они возникают временно, но иногда сопровождают весь курс лечения.

Серьезная проблема связана с возможностью аллергических реакций на химиопрепараты, вплоть до анафилактического шока — жизнеугрожающего состояния, которое характеризуется отеком, затруднением дыхания, сильным зудом и т. д. Так, сравнительно часто встречается аллергия на аспарагиназу, и может быть необходимо использование аналогов этого препарата.

Поскольку и лейкоз сам по себе, и используемая при его лечении химиотерапия резко снижают сопротивляемость организма различным инфекциям, то пациентам во время лечения необходимы эффективные антибактериальные и противогрибковые лекарства для профилактики и терапии инфекционных осложнений.

Интенсивное лечение ОЛЛ накладывает серьезные ограничения на образ жизни пациента. Необходимо соблюдать определенную диету и строгие гигиенические требования. Во избежание инфекций ограничиваются контакты с внешним миром. При очень низком уровне тромбоцитов нельзя не только допускать травмы, но даже, например, чистить зубы зубной щеткой — чтобы не спровоцировать кровотечение из десен. После достижения ремиссии строгость этих ограничений постепенно снижается. Врачи и медсестры сообщают каждому пациенту, что ему можно и что нельзя на текущем этапе лечения.

Без лечения ОЛЛ приводит к гибели больного в течение нескольких месяцев или даже недель. Однако использование современных протоколов лечения дает при ОЛЛ очень хороший результат: можно вылечить около 80% пациентов детей (некоторые источники приводят и более высокие цифры — например, до 85%).

**Приложение Г1–ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные
инструменты состояния пациента, приведенные в клинических
рекомендациях**

**Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента Восточной
объединенной онкологической группы (ECOG)**

Оригинальное название: The ECOG Scale of Performance Status

Источник: Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am. J. Clin. Oncol. 1982;5(6):649–65

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация:

| Статус (баллы) | Описание общего состояния пациента |
|----------------|---|
| 0 | Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания. |
| 1 | Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу). |
| 2 | Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени проводит активно – в вертикальном положении. |
| 3 | Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования. |
| 4 | Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели. |
| 5 | Смерть пациента |

Приложение Г2. Шкала Карновского

Оригинальное название: Karnofsky performance status

Источник: Karnofsky DA, Burchenal JH: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Evaluation of chemotherapeutic agents. edn. Edited by MacLeod C. New York: Columbia University Press; 1949: 191-205

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация:

| | |
|------|--|
| 100% | Состояние нормальное, жалоб нет |
| 90% | Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания |
| 80% | Нормальная активность с усилием, незначительные симптомы или признаки заболевания |
| 70% | Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе |
| 60% | Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей |
| 50% | Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании |
| 40% | Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т. ч. Медицинской |
| 30% | Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть непосредственно не угрожает |
| 20% | Тяжелый больной. Необходимы госпитализация и активное лечение |
| 10% | Умиравший |
| 0% | Смерть |