

ПОСТАНОВЛЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
5 декабря 2022 г. № 113

**Об утверждении клинического протокола**

На основании абзаца девятого части первой статьи 1 Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-ХІІ «О здравоохранении», подпункта 8.3 пункта 8 и подпункта 9.1 пункта 9 Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446, Министерство здравоохранения Республики Беларусь ПОСТАНОВЛЯЕТ:

1. Утвердить клинический протокол «Диагностика и лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями» (прилагается).

2. Признать утратившим силу приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 13 января 2012 г. № 38 «Об утверждении некоторых клинических протоколов и признании утратившим силу отдельного структурного элемента приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27 сентября 2005 г. № 549».

3. Настоящее постановление вступает в силу после его официального опубликования.

**Министр**

**Д.Л.Пиневиц**

СОГЛАСОВАНО

Государственный пограничный  
комитет Республики Беларусь

Комитет государственной безопасности  
Республики Беларусь

Министерство внутренних дел  
Республики Беларусь

Министерство обороны  
Республики Беларусь

Министерство по чрезвычайным  
ситуациям Республики Беларусь

Национальная академия  
наук Беларуси

Управление делами Президента  
Республики Беларусь

Брестский областной  
исполнительный комитет

Витебский областной  
исполнительный комитет

Гомельский областной  
исполнительный комитет

Гродненский областной  
исполнительный комитет

Минский городской  
исполнительный комитет

Минский областной  
исполнительный комитет

Могилевский областной  
исполнительный комитет

УТВЕРЖДЕНО

Постановление  
Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь  
05.12.2022 № 113

**КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ**  
**«Диагностика и лечение детей с онкологическими**  
**и гематологическими заболеваниями»**

**ГЛАВА 1**  
**ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

1. Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к объемам медицинской помощи, оказываемой с целью диагностики и лечения в стационарных и амбулаторных условиях пациентам в возрасте 0–18 лет с онкологическими и гематологическими заболеваниями (далее, если не указано иное, – дети) и пациентам в возрасте 18–30 лет с некоторыми онкологическими заболеваниями: в возрасте 18–29 лет с впервые выявленным острым лимфобластным лейкозом (далее – ОЛЛ); в возрасте 18–21 год с впервые выявленными опухолями костей (остеогенная саркома, саркома Юинга), лимфомами (Ходжкина и неходжкинскими (далее – НХЛ)), острым миелобластным лейкозом (далее – ОМЛ), герминоклеточными опухолями; в возрасте 22–30 лет с герминогенными опухолями яичка (группа неблагоприятного прогноза, рецидив заболевания) (далее, если не указано иное, – молодые взрослые).

2. Требования настоящего клинического протокола являются обязательными для юридических лиц и индивидуальных предпринимателей, осуществляющих медицинскую деятельность в порядке, установленном законодательством о здравоохранении.

3. Для целей настоящего клинического протокола используются основные термины и их определения в значениях, установленных Законом Республики Беларусь «О здравоохранении», Законом Республики Беларусь от 19 ноября 1993 г. № 2570-ХП «О правах ребенка», а также следующие термины и определения:

изолированный костномозговой рецидив – костный мозг (далее – КМ) содержит  $\geq 25$  % лимфобластов при отсутствии экстрамедуллярных очагов;

комбинированный костномозговой рецидив – КМ содержит  $\geq 25$  % лимфобластов и имеется не менее одного экстрамедуллярного очага ОЛЛ;

миелодиспластический синдром (далее – МДС) с кольцевыми сидеробластами (далее – КС) и линейной (однолинейной) дисплазией – вариант МДС, для которого характерна анемия, чаще нормо- или макроцитарного характера. Диагностически значимым является обнаружение КС в КМ в 15 % и более клеток красного ряда, вне зависимости от наличия мутации гена SF3B1, а при ее наличии диагностически значимым является обнаружение 5 % и более КС, без увеличения процента бластных клеток в периферической крови ( $< 1$  %) и КМ ( $< 5$  %), без абсолютного моноцитоза в периферической крови, при этом дисплазия выявляется в клетках красного ряда более чем в 10 %, в гранулоцитарном и мегакариоцитарном ростках – менее чем в 10 %;

МДС с КС и мультилинейной дисплазией – вариант МДС, для которого характерна цитопения любой степени выраженности. Диагностически значимым является обнаружение КС в КМ в 15 % и более клеток красного ряда, вне зависимости от наличия мутации гена SF3B1, а при ее наличии диагностически значимым является обнаружение 5 % и более КС, без увеличения процента бластных клеток в периферической крови ( $< 1$  %) и КМ ( $< 5$  %), без абсолютного моноцитоза в периферической крови, при этом дисплазия выявляется в клетках эритроидного, гранулоцитарного и (или) мегакариоцитарного ростков более чем в 10 %;

синдром лизиса опухоли (далее – СЛО) – комплекс метаболических расстройств в результате массивного распада опухолевых клеток и высвобождения в плазму и периферические ткани внутриклеточного содержимого и метаболитов;

тестикулярный рецидив – одно- или двухстороннее безболезненное увеличение яичек с инфильтрацией лейкоэмическими клетками, подтвержденное биопсией.

4. Госпитализация детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями осуществляется в порядке, установленном Министерством здравоохранения.

## ГЛАВА 2 КЛАССИФИКАЦИЯ ЗНО

5. В настоящем клиническом протоколе для классификации злокачественных новообразований (далее – ЗНО) используется система TNM (Т – лат. tumor – опухоль, N – лат. nodus – узел, M – лат. metastasis – метастазы) и морфологические формы ЗНО в соответствии с Международной классификацией онкологических болезней третьего пересмотра (далее – МКБ-О-3), адаптированной под Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (далее – МКБ-10).

TNM – клиническая классификация, используемая для описания анатомической распространенности болезни, которая основывается на результатах обследования до лечения и оценке всех трех компонентов.

rTNM – патологическая классификация, основанная на данных обследования до лечения, дополненных или измененных в результате хирургического вмешательства и морфологического исследования.

T/pT – распространение первичной опухоли:

Tx/pTx – первичная опухоль не может быть оценена;

T0/pT0 – нет доказательств первичной опухоли;

Tis/p Tis – рак «in situ»;

T1/pT1, T2/pT2, T3/pT3, T4/pT4 – размер и местное распространение опухоли в порядке увеличения.

N/pN – отсутствие или наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (далее – ЛУ) и степень их поражения:

Nx/p Nx – регионарные ЛУ не могут быть оценены;

N0/p Nx0 – отсутствуют метастазы в регионарных ЛУ;

N1/pN1, N2/pN2, N3/pN3 – возрастающее поражение ЛУ.

Непосредственное распространение первичной опухоли на ЛУ классифицируются как метастазы в ЛУ. Метастаз в любом ЛУ, не относящемся к регионарному, расценивается как отдаленный метастаз.

M/pM – отсутствие или наличие отдаленных метастазов:

Mx/pMx – отдаленные метастазы не могут быть оценены;

M0/pM0 – нет отдаленных метастазов;

M1/pM1 – имеются отдаленные метастазы.

6. Гистопатологическая дифференцировка позволяет оценить степень агрессивности опухолей некоторых гистологических типов и может влиять на прогноз и выбор лечения:

G1 – хорошо дифференцированные опухоли;

G2 – умеренно дифференцированные опухоли;

G3 – низкодифференцированные опухоли;

G4 – недифференцированные опухоли.

7. Группировка по стадиям предусматривает комбинацию всех значений дескрипторов и позволяет получить полное описание распространенности опухоли. Для табличного представления данных и анализа эти категории объединяются в ограниченное количество групп – стадий. Каждая стадия более или менее однородна по прогнозу и критерию выживаемости относящихся к ней пациентов. Для патологической стадии необходимо морфологическое исследование достаточного количества тканей,

позволяющее оценить наибольшее значение T и N. Термин «стадия» употребляется только для комбинаций T, N, M или pT, pN, pM категорий.

8. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (далее – ВОЗ) разработана Международная классификация ЗНО у детей, обновленная в 2005 г. (International Classification of Childhood Cancer-3 (далее – ICCS-3)), базирующаяся на гистологическом типе новообразования, основанном на локализации первичной опухоли. ICCS-3 включает в себя все ЗНО, а также незлокачественные интракраниальные и интраспинальные опухоли.

9. Диагностические группы ICCS-3:

- I. Лейкозы, миелопролиферативные и миелодиспластические заболевания.
- II. Лимфомы и ретикулоэндотелиальные новообразования.
- III. Центральная нервная система (далее – ЦНС) и различные внутричерепные и интраспинальные новообразования.
- IV. Нейробластома и другие опухоли периферических нервных клеток.
- V. Ретинобластома.
- VI. Опухоли почек.
- VII. Опухоли печени.
- VIII. Злокачественные опухоли костей.
- IX. Мягкотканые и другие внекостные саркомы.
- X. Опухоли зародышевых клеток, трофобластические опухоли и новообразования гонад.
- XI. Другие ЗНО эпителия и злокачественные меланомы.
- XII. Другие и неуточненные ЗНО.

### **ГЛАВА 3 СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ЗНО**

10. Сопроводительная терапия является комплексом дополнительных медицинских мероприятий, проводимых при лечении (химиотерапия, лучевая терапия (далее – ЛТ), хирургическое лечение) ЗНО. К задачам, стоящим перед сопроводительной терапией, относятся:

- защита органов и тканей от токсического воздействия противоопухолевых лекарственных средств (далее – ЛС) и их метаболитов;
- поддержание гомеостаза и основного обмена;
- обеспечение функционирования всех жизненно важных систем организма, медицинская профилактика инфекций;
- коррекция осложнений основного заболевания и осложнений, вызванных химиотерапией.

11. В настоящем клиническом протоколе необходимо строгое соблюдение принципов инфузионной терапии, которые зависят от применяемой химиотерапии. Пациентам со ЗНО в первые дни (недели) терапии обязательно рекомендуется проведение терапевтических мероприятий, направленных на медицинскую профилактику СЛО. Степень риска развития СЛО зависит от инициальной массы опухоли, состояния пациента на момент начала химиотерапии и индивидуальных особенностей метаболизма. К важнейшим мерам медицинской профилактики СЛО относятся адекватная гидратация, защелачивание мочи, предупреждение и коррекция гиперурикемии, а также борьба с электролитными нарушениями. Стандартной нагрузкой является гидратация 3000 мл/м<sup>2</sup>, а у детей массой тела (далее – МТ) менее 10 кг – 200 мл/кг жидкости в сутки. Базисный раствор для инфузии состоит из раствора глюкозы 5 % и раствора хлорида натрия 0,9 % в соотношении 1:1. Инициальная инфузия – без калия. Однако в дальнейшем должна проводиться коррекция электролитов в соответствии с данными биохимического исследования крови (далее – БИК). Во время инфузионной терапии необходимо обеспечивать диурез на уровне 100–250 мл/м<sup>2</sup>/час. Учитывая более низкую растворимость мочевой кислоты в кислой среде, необходимо обеспечить поддержание нейтрального или

слабощелочного рН мочи. Для этого к постоянной инфузии (или 100–200 ммоль/м<sup>2</sup>/сут параллельной инфузии) добавляется 60 ммоль бикарбоната натрия на литр инфузии (60 мл раствора бикарбоната натрия 7,5 % либо 100–120 мл раствора бикарбоната натрия 4 %). Регулирование необходимого объема бикарбоната натрия осуществляется соответственно уровню рН мочи. При инфузионной терапии необходимо контролировать количество выделенной мочи:

количество выделенной мочи = количество введенной жидкости – потери с дыханием.

Для этого проводится контрольное взвешивание 1–2 раза в сутки. При недостаточном мочеиспускании вводится фуросемид, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг/мл, ампула 2 мл, из расчета 1–10 мг/кг в сутки внутривенно капельно или струйно.

12. Медицинская профилактика рвоты проводится с применением антагонистов серотониновых 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов за 30–60 минут до начала химиотерапии и далее – по медицинским показаниям. Критерием эффективности противорвотной терапии является полное отсутствие (полный контроль) тошноты и рвоты в течении острого и отсроченного периода.

Антагонисты серотониновых 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов:

ондансетрон 0,45 мг/кг в сутки в 3 приема внутривенно струйно или внутрь (таблетки 4 мг, 8 мг – кратность приема 2 раза в сутки);

гранисетрон 0,04 мг/кг в сутки (но не более 3 мг) внутривенно струйно медленно однократно. Применяется у детей старше 2 лет. Детям старше 12 лет 1 мг внутрь (таблетки 1 мг – кратность и длительность приема устанавливается индивидуально). Молодым взрослым внутрь разовая доза – 1 мг (таблетки 1 мг – кратность и длительность приема устанавливается индивидуально), внутривенно капельно разовая доза – 3 мг, внутривенно струйно (медленно, не менее 30 секунд) разовая доза – 1 мг. Максимальная доза 9 мг/сутки;

трописетрон 0,2 мг/кг в сутки (максимальная суточная доза 5 мг) внутривенно струйно или внутрь (капсулы 5 мг – 1 раз в сутки). Применяется у детей старше 2 лет.

Кратность и длительность применения данных ЛС устанавливается индивидуально.

13. Трансфузии крови и ее компонентов проводят: лечащий либо дежурный врач, врач-трансфузиолог, во время операции – врач-анестезиолог-реаниматолог детский или врач-детский хирург, не участвующие в операции или проведении обезболивания. В исключительных случаях во время операции трансфузию крови и ее компонентов может проводить врач-специалист другого профиля, включенный приказом руководителя в список лиц, допущенных к проведению гемотрансфузий в данной организации здравоохранения.

Во всех случаях, исключая пневмонию и дыхательную недостаточность, трансфузию эритроцитов необходимо проводить при содержании гемоглобина ниже 70 г/л и гематокрите менее 0,3 или при наличии клинических симптомов анемического синдрома (сонливость, тахикардия, одышка) из расчета дозы эритроцитов – 10–15 мл/кг. При развитии инфекции трансфузия эритроцитов проводится при снижении уровня гемоглобина ниже 100 г/л. Для новорожденных и детей до 1 года трансфузия эритроцитов проводится в соответствии с возрастными нормами содержания гемоглобина. Доза эритроцитов в этом случае рассчитывается индивидуально и зависит от исходного уровня гемоглобина.

Трансфузия тромбоцитов при отсутствии осложнений программного лечения проводится при снижении уровня тромбоцитов ниже 10–20 × 10<sup>9</sup>/л. Количество переливаемых тромбоцитов составляет 1 доза на 10 кг МТ (4–6 доз на 1,5 м<sup>2</sup> площади поверхности тела), при этом в 1 дозе должно содержаться 0,5–0,7 × 10<sup>11</sup> тромбоцитов. При необходимости выполнения инвазивных манипуляций трансфузия тромбоцитов проводится в случае, если уровень тромбоцитов менее 50 × 10<sup>9</sup>/л. Используются тромбоциты, полученные от одного донора путем тромбоцитафереза на специальных сепараторах. Использование для пациентов с онкологическими и гематологическими

заболеваниями тромбоцитов, полученных от многих доноров, является недопустимым, так риск осложнений резко возрастает.

Трансфузия гранулоцитов показана при соблюдении всех ниже перечисленных условий:

нейтропении менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  у пациентов при ЗНО (шифр по МКБ-10 – C00–C80), в том числе лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (шифр по МКБ-10 – C81–C97), апластических анемиях (шифр по МКБ-10 – D61), после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (далее – ТГСК) (другие пересаженные органы и ткани (КМ, кишечник, поджелудочная железа; шифр по МКБ-10 – Z94.8);

наличии тяжелого инфекционного осложнения невирусной природы с рефрактерностью к антибактериальной и антимикотической терапии в течение не менее 48 часов;

прогнозируемой длительности нейтропении более 5–10 дней;

неэффективной стимуляции гемопоэза гранулоцитарно-колониестимулирующими факторами.

Гранулоциты перед переливанием необходимо подвергнуть предварительному облучению в дозе 25–30 Гр.

Трансфузия свежзамороженной плазмы проводится при нарушении гемостаза из расчета 10 мл/кг.

Все компоненты крови для потенциальных реципиентов ТГСК, пациентов с апластической анемией, пациентов в посттрансплантационном периоде должны быть патогенредуцированы, лейкодеплецированы и облучены в дозе 25 Гр.

Трансфузия альбумина производится при гипоальбуминемии ниже 30 г/л. Доза рассчитывается индивидуально, с учетом концентрации используемого раствора. В педиатрической практике альбумин 10 % назначается в дозе 3 мл/кг МТ. У детей дозу ЛС устанавливают индивидуально, с учетом медицинского показания, клинического состояния и МТ пациента. Для коррекции тяжелой гипоальбуминемии (сепсис, глубокие нарушения белковосинтетической функции печени) доза альбумина рассчитывается по формуле

альбумин 10 %, мл =  $(40 - X) \times \text{МТ}/2$ ;

альбумин 20 %, мл =  $(40 - X) \times \text{МТ}/4$ ,

где X – содержание альбумина в крови г/л, МТ – масса тела, кг. ЛС можно применять у пациентов, находящихся на гемодиализе.

14. Эмпирическая антимикробная терапия фебрильной нейтропении (в зависимости от наличия факторов риска пациенты делятся на 2 группы риска развития тяжелых инфекций в установленном Министерством здравоохранения порядке: пациенты группы высокого риска (далее – HRG) должны быть госпитализированы в стационар для проведения эмпирической антимикробной терапии; пациенты с низким уровнем риска (группа низкого риска) могут быть кандидатами для пероральной эмпирической терапии, в том числе, в амбулаторных условиях):

14.1. общие принципы терапии:

14.1.1. назначение антибактериальной терапии по возможности проводится в течение 60 минут после манифестации фебрильной нейтропении (отсроченное назначение антибактериальной терапии сопровождается ухудшением исходов и увеличением длительности госпитализации);

14.1.2. при выборе эмпирической антибактериальной терапии рассматриваются следующие аспекты:

группа риска;

аллергологический и фармакологический анамнезы;

наличие дисфункции органов;

применение химиотерапии у данного пациента;

предшествующая антибактериальная терапия;

колонизация резистентными бактериями (если возможно проводить микробиологический скрининг в организации здравоохранения) (например, метил-резистентный золотистый стафилококк (далее – MRSA), ванкомицин-резистентный

энтерококк, бактерии, производящие бета-лактамазы расширенного спектра действия (далее – ESBL), в том числе, карбапенемаза-продуцирующие штаммы *Klebsiella pneumoniae*);

14.1.3. эмпирическая антибактериальная терапия должна быть эффективной против широкого спектра потенциальных возбудителей. Для пациентов с установленной локализацией инфекции, которые перестали лихорадить на стартовой терапии, антибактериальная терапия может быть изменена с отменой ЛС широкого спектра и назначением подходящих для данной инфекции ЛС с узким спектром активности;

14.1.4. стартовую терапию фебрильной нейтропении пациентам группы низкого риска рекомендуется проводить  $\beta$ -лактамным антибиотиком широкого спектра (например, амоксициллин/клавуланат, цефепим);

14.1.5. стартовую терапию фебрильной нейтропении пациентам HRG рекомендуется проводить  $\beta$ -лактамным антибиотиком широкого спектра с антипсевдомонадной активностью: цефалоспорин (например, цефепим), карбапенем (например, меропенем) или пиперациллин/тазобактам. Выявление колонизации резистентными бактериями предполагает назначение антибиотика (комбинации ЛС), к которым данные бактерии проявляют чувствительность.

Медицинскими показаниями для эмпирической терапии ЛС, активными в отношении грамположительных микроорганизмов, являются:

- гипотензия;
- документированная пневмония;
- подозрение на инфекцию области установки центрального венозного катетера;
- инфекция кожи и мягких тканей;
- документированная колонизация MRSA;
- выделение грамположительного микроорганизма из гемокультуры;
- мукозит III–IV степени;
- инфекции, вызванные пенициллин-резистентными стрептококками в анамнезе;
- проведенная интенсивная химиотерапия, ассоциированная с высоким риском развития инфекции, вызванной грамположительными микроорганизмами;

14.1.6. рекомендуемые ЛС для фебрильной нейтропении:

амоксициллин/клавуланат внутрь (таблетка: 250 мг/125 мг, 500 мг/125 мг, 875 мг/125 мг; порошок для приготовления суспензии (готовая суспензия – 5 мл): 125 мг/31,25 мг, 250 мг/62,5 мг, 200 мг/28,5 мг, 400 мг/57 мг):

для детей с МТ  $\geq 40$  кг – 250–500 мг 2–3 раза в день или 875 мг 2 раза в день, внутрь. Максимальная доза для пациентов старше 18 лет 1750 мг/сутки в пересчете на амоксициллин;

для детей с МТ  $< 40$  кг: 25–45 мг/кг/сутки в пересчете на амоксициллин, дозы приведены в приложении 1.

Для лечения детей в возрасте до 6 лет или с МТ менее 25 кг предпочтительно использовать суспензию амоксициллина/клавуланата. Для лечения детей от 6 до 12 лет оптимальной лекарственной формой являются таблетки 625 мг, принимаемые 2 раза в день. Клинические данные о применении лекарственных форм ЛС амоксициллин/клавуланат с соотношением активных компонентов 4:1 в дозах выше 40 мг/10 мг/кг/сутки для лечения детей в возрасте до 2 лет отсутствуют;

амоксициллин/клавуланат внутривенно (порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 500 мг/100 мг, 1000 мг/200 мг):

для детей старше 12 лет с МТ более 40 кг раствор для инфузий вводят из расчета 1000 мг/200 мг через каждые 8 часов;

дети с МТ менее 40 кг, младше 3 месяцев с МТ менее 4 кг раствор для инфузий вводят из расчета 25 мг/5 мг/кг через каждые 12 часов;

детям старше 3 месяцев раствор для инфузий вводят из расчета 25 мг/5 мг/кг через каждые 8 часов.

Пациентам с нарушением функции почек дозу амоксициллина/клавуланата для приема внутрь и для внутривенного введения корректируют согласно инструкции по медицинскому применению (листка вкладышу);

цефепим (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1000 мг или 500 мг во флаконах) – для детей старше 2 месяцев раствор для инфузий вводят внутривенно капельно путем инфузии 50 мг/кг 3 раза в день через каждые 8 часов (не более 6 г/сут). Доза цефепима для пациентов с нарушением функции почек корректируется согласно инструкции по медицинскому применению (листку вкладышу);

меропенем (порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 1000 мг или 500 мг во флаконах) – для детей старше 3 месяцев раствор для инфузий вводят внутривенно капельно путем инфузии:

40 мг/кг 3 раза в день через каждые 8 часов (не более 6 г/сут). При инфекциях, вызванных микроорганизмами с потенциально повышенными значениями минимальной ингибирующей концентрации (далее – МИК) с целью оптимизации фармакокинетических и (или) фармакодинамических параметров следует рассмотреть возможность продленной инфузии в течение 3–4 часов. Доза меропенема для пациентов с нарушением функции почек корректируется согласно инструкции по медицинскому применению (листку вкладышу);

пиперациллин/тазобактам (порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 2000 мг + 250 мг или 4000 мг + 500 мг во флаконах):

для детей старше 2 лет:

с МТ <50 кг раствор для инфузий вводят внутривенно капельно путем инфузии 80 мг/кг по пиперациллину 4 раза в день через каждые 6 часов;

с МТ ≥50 кг раствор для инфузий вводят внутривенно капельно путем инфузии 4000 мг пиперациллина 4 раза в день через каждые 6 часов (максимальная суточная доза по пиперациллину составляет 16 г). Этот режим направлен на оптимизацию уровня ЛС для микроорганизмов, которые могут иметь повышенные МИК. Доза пиперациллин/тазобактама для пациентов с нарушением функции почек корректируется согласно инструкции по медицинскому применению (листку вкладышу).

Если предполагается применение карбапенемов, следует предпочесть меропенем ввиду риска развития судорог при применении имипенема/циластатина. Эртапенем не рекомендуется в качестве эмпирической терапии ввиду заведомо отсутствующей активности в отношении *P.aeruginosa* и *A.baumannii*. Дорипенем\* не рекомендуется детям младше 18 лет ввиду отсутствия данных о его эффективности и безопасности у данной категории пациентов.

Дополнительные antimicrobные ЛС могут быть добавлены к стартовой терапии на основании клинических проявлений, предполагаемой резистентности к antimicrobным ЛС или для терапии осложнений. Так, при наличии симптомов со стороны брюшной полости, таких как боль в животе или кровь в стуле, к стартовой терапии следует добавить метронидазол (раствор для инфузий 500 мг/100 мл) – детям старше 12 лет и молодым взрослым при анаэробных инфекциях раствор для инфузий вводят внутривенно капельно путем инфузии 500 мг 3 раза в день через каждые 8 часов со скоростью 5 мл/мин. Максимальная суточная доза метронидазола – 4000 мг. Для пациентов с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) и (или) печени суточная доза метронидазола до 1000 мг (кратность приема 2 раза); если стартовая терапия не перекрывает анаэробный спектр (комбинация карбапенема с метронидазолом нерациональна, так как карбапенемы перекрывают спектр анаэробной активности метронидазола).

При подозрении на инфекцию, вызванную MRSA, к терапии следует добавить ванкомицин (порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 1000 мг или 500 мг во флаконах) – раствор для инфузий вводят внутривенно капельно путем инфузии:

для молодых взрослых 500 мг 4 раза в день через каждые 6 часов или 1000 мг 2 раза в день через каждые 12 часов. ЛС вводят в виде медленной внутривенной инфузии со скоростью не более 10 мг/мин в течение 60 минут или более. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг;



для новорожденных до 7 дней жизни начальная доза составляет 15 мг/кг, затем 10 мг/кг 2 раза в день через каждые 12 часов;

детям до 1 месяца необходимо вводить по 10 мг/кг МТ 3 раза в день через каждые 8 часов;

для детей от 1 месяца и старше рекомендуемая доза составляет 40 мг/кг МТ в сутки, разделенная на индивидуальные введения через каждые 6 часов. Инфузия проводится в течение 60 мин или более. Максимальная однократная доза для ребенка составляет 15 мг/кг МТ, максимальная суточная доза составляет 60 мг/кг МТ. Для пациентов с почечной недостаточностью необходимо индивидуально подбирать дозу. Начальная доза должна составлять 15 мг/кг МТ, далее интервал между дозированием определяется в соответствии с клиренсом креатинина.

Ванкомицин или тейкопланин не рекомендуется рутинно включать в стартовую эмпирическую терапию фебрильной нейтропении. Их следует назначать для дополнительного перекрытия грамположительных микроорганизмов;

14.2. колонизация ESBL-продуцирующими бактериями (выявление носительства цефепим-резистентных энтеробактерий (выделение из любого локуса в течение предшествовавших 90 суток) на фоне фебрильной нейтропении, обуславливает необходимость проведения стартовой эмпирической терапии у данных пациентов карбапенемом (предпочтительно меропенемом). При выявлении карбапенем-резистентных штаммов терапия проводится другим ЛС или комбинацией ЛС в соответствии с их антибиотикочувствительностью. Как правило, альтернативными ЛС для терапии инфекций, вызванных карбапенем-резистентными штаммами, могут служить амикацин, колистин, фторхинолоны (левофлоксацин\*) (для пациентов старше 18 лет или off label, если сохранена чувствительность только к левофлоксацину\*), фосфомицин (при инфекциях мочевыводящих путей), цефтазидим/авибактам\* (для пациентов старше 18 лет или off label, если сохранена чувствительность только к цефтазидим/авибактаму\*), а также комбинация карбапенемов (эртапенем и дорипенем\*); в редких случаях при жизнеугрожающих инфекциях и резистентности ко всем другим антибиотикам – тигециклин\*);

амикацин (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1000 мг во флаконах): раствор для инфузий вводят внутривенно капельно путем инфузии за 60–120 мин 15–20 мг/кг/сутки 2–3 раза в день, не более 1,5 г; длительность терапии не более 7 дней);

колистин (порошок для приготовления раствора для внутривенного введения и ингаляций 2 000 000 МЕ колистиметата натрия во флаконах): раствор для инфузий вводят внутривенно капельно путем инфузии за 30–60 минут:

дети с МТ  $\leq 40$  кг 75000–150000 МЕ/кг/сутки 3 раза в день через каждые 8 часов;

дети с МТ  $>40$  кг – режим дозирования соответствует режиму дозирования у молодых взрослых, рекомендуемая поддерживающая суточная доза 9 000 000 МЕ 2–3 раза в день через каждые 12–8 часов соответственно. Для пациентов в критическом состоянии нагрузочная доза должна составлять 9 000 000 МЕ (максимальная поддерживающая доза – до 12 млн МЕ/сутки).

В случае выявления у детей со ЗНО возбудителя с минимальной подавляющей концентрацией более 0,75 мг/л применяется режим непрерывного круглосуточного внутривенного введения с постоянной скоростью суточной дозы 75000–100000 МЕ/кг под контролем концентрации колистиметата и колистина в крови, а также при непрерывном мониторинге функции почек (определение уровня мочевины, креатинина и клиренса по эндогенному креатинину (далее – КЭК) ежедневно).

Также возможно введение колистина ингаляционно:

молодым взрослым и детям от 2 лет назначают в дозе 1000000–2000000 МЕ 2–3 раза в день (до 6000000 МЕ в сутки);

детям до 2 лет колестат назначают в дозе 500000–1000000 МЕ 2 раза в день (до 2 000 000 МЕ в сутки);

левофлоксацин\* у детей (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 250 мг и 500 мг, раствор для инфузий 500 мг/100 мл во флаконах) принимают внутрь при нормальной или умеренно сниженной функции почек (клиренс креатинина >50 мл/мин):

дети в возрасте ≤5 лет 10 мг/кг/сутки 1–2 раза в день через каждые 24 часа или 12 часов соответственно;

дети в возрасте старше 5 лет 20 мг/кг/сутки 1–2 раза в день через каждые 24 часа или 12 часов соответственно;

раствор для инфузий вводят внутривенно капельно путем инфузии за 60–90 минут:

дети в возрасте 6 месяцев – 5 лет – 8–10 мг/кг/доза (не более 250 мг) 2 раза в день через каждые 12 часов;

дети в возрасте ≥5 лет – 10 мг/кг/доза 1 раз в день, не более 750 мг/сутки.

Дозу левофлоксацина\* для пациентов с нарушением функции почек корректируют согласно инструкции по медицинскому применению (листу вкладышу). При нарушении функции печени не требуется коррекция режима дозирования, поскольку левофлоксацин\* метаболизируется в печени в незначительной степени и экскретируется в основном почками;

фосфомицин (порошок для приготовления раствора для приема внутрь 3000 мг в пакетах): содержимое пакета растворяют в 150–200 мл воды и принимают раствор внутрь непосредственно после приготовления дети старше 12 лет в суточной дозе 3000 мг;

цефтазидим/авибактам\* у детей (порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 2000 мг/500 мг во флаконах): раствор для инфузий вводят внутривенно капельно путем инфузии в течение 2 часов пациентам с клиренсом креатинина >50 мл/мин 2000 мг цефтазидима\* и 500 мг авибактама\* в 100 мл раствора декстрозы 5 % 3 раза в день через каждые 8 часов. Максимальная доза 6000 мг/сутки цефтазидима\* и 1500 мг/сутки авибактама\*. Максимальная разовая доза 2000 мг цефтазидима\* и 500 мг авибактама\*.

Применение цефтазидима/авибактама\* у детей с рассчитанным клиренсом креатинина >50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>:

дети 3–6 месяцев: 40 мг/кг/10 мг/кг каждые 8 часов путем инфузии в течение 2 часов;

дети от 6 месяцев до 18 лет: 50 мг/кг/12,5 мг/кг каждые 8 часов путем инфузии в течение 2 часов. Максимальная разовая доза 2000 мг и 500 мг авибактама.

При проведении гемодиализа ЛС следует вводить после окончания сеанса;

эртапенем (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1000 мг во флаконах): вводится внутримышечно (на растворе лидокаина 1–2 %) или раствор для инфузий вводят внутривенно капельно путем инфузии в течение 30 минут:

дети от 3 месяцев до 12 лет: 15 мг/кг в сутки 2 раза в день через каждые 12 часов, но не более 1 г в день;

дети старше 12 лет: 1000 мг 1 раз в день;

дорипенем\* (порошок для приготовления раствора для инфузий 500 мг во флаконах): раствор для инфузий вводят внутривенно капельно путем инфузии у пациентов старше 18 лет в дозе 500 мг 3 раза в день через каждые 8 часов. Дозу дорипенема\* для пациентов с нарушением функции почек корректируют согласно инструкции по медицинскому применению (листу вкладышу);

тигекцилин\* (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенных инфузий 50 мг во флаконах): раствор для инфузий вводят внутривенно капельно путем инфузии в течение 30–60 мин:

пациенты старше 18 лет начальная доза составляет 100 мг, далее 50 мг 2 раза в день через каждые 12 часов.

Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) после введения начальной дозы тигекцилина\* 100 мг в последующем его назначают по 25 мг 2 раза в день через каждые 12 часов.

Пациенты с легкими и среднетяжелыми нарушениями функции печени (классы А и В по шкале Чайлд-Пью), пациенты с почечной недостаточностью и пациенты, находящиеся на гемодиализе, не требуют коррекции дозы тигециклина\*.

Применение тигециклина\* у детей: раствор для инфузий вводят внутривенно капельно путем инфузии в течение 30–60 мин:

дети от 8 лет до 11 лет – 1,2 мг/кг 2 раза в день (через каждые 12 часов) (максимальная разовая доза 50 мг);

дети от 12 до 17 лет – 50 мг 2 раза в день (через каждые 12 часов);

14.3. посев крови на стерильность для верификации инфекции кровотока:

медицинским показанием для исследования крови на стерильность является подозрение на инфекцию кровотока. Кроме того, крайне важно выполнять посевы крови у пациентов с установленным или подозреваемым сепсисом, менингитом, остеомиелитом, артритом, эндокардитом, перитонитом, пневмонией и лихорадкой неуточненной этиологии (особенно при фебрильной нейтропении).

При подозрении на инфекцию кровотока или общем тяжелом состоянии пациента первые посевы крови необходимо производить до начала антибактериальной терапии независимо от наличия или отсутствия лихорадки. Лихорадка при заборе крови на бактериологическое исследование не является ни чувствительным, ни специфичным признаком наличия бактериемии. Необязательны посевы крови у лихорадящего пациента с очевидными причинами лихорадки (респираторная вирусная инфекция, трансфузионная реакция, ранний послеоперационный период). Обязательны посевы крови у лихорадящего пациента в нейтропении.

Обнаружение микроорганизма во флаконе с кровью, взятой из центрального венозного катетера, на два и более часа ранее, чем во флаконе с кровью, взятой из отдельной пункции периферической вены, является доказательством катетер-ассоциированной инфекции кровотока (далее – КАИК) (при одновременном посеве из центрального венозного катетера и периферической вены).

Наиболее часто фунгемию вызывают дрожжевые грибы рода *Candida*. Длительность выделения дрожжевых грибов (при наличии фунгемии) с момента забора крови на бактериологическое исследование – 2–7 дней. Отрицательный ответ регистрируется не ранее, чем через 14 дней (с учетом длительности выделения и ростовых свойств плесневых грибов). Выделение из крови плесневых грибов, кроме рода *Fusarium*, свидетельствует о контаминации материала и требует повторного исследования;

14.4. медицинские показания для удаления центрального венозного катетера:

КАИК, вызванная *Candida* spp., *Mycobacteria* spp., *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *Acinetobakter*, *E.coli*;

сохраняющаяся положительная гемокультура через 72 часа после старта антибактериальной терапии вне зависимости от возбудителя (коагулазанегативные стафилококки, энтерококки, стрептококки группы *viridans*, *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp.) в отсутствие других установленных источников инфекции;

ухудшение состояния пациента, вследствие предполагаемой КАИК, несмотря на 48–72 часа адекватной антибактериальной терапии;

осложненная КАИК (септический тромбоз, эндокардит, возможная диссеминация – остеомиелит);

распространенный целлюлит вокруг места стояния центрального венозного катетера (больше 2 см у детей и молодых взрослых) или по ходу подкожного тоннеля имплантируемого катетера;

рецидивирующая КАИК после завершения курса антибактериальной терапии;

14.5. изменение стартовой терапии. После начала стартовой антимикробной терапии следует проводить медицинское наблюдение за состоянием пациентов. Не следует изменять эмпирическую антибактериальную терапию только на основании персистирующей лихорадки. Изменение режима терапии может быть произведено по медицинским показаниям:

изменение клинического статуса или витальных параметров (ментальный статус, стабильность гемодинамики, наличие дыхательной недостаточности);

выделение микроорганизма из крови;  
клинически или микробиологически документированная инфекция;  
развитие признаков локализованной инфекции;  
стойкая лихорадка в течение более четырех дней;  
рецидив лихорадки после первоначального ответа на терапию в виде афебрильного периода;

14.6. антибактериальная терапия, основанная на уровне прокальцитонина (далее – РСТ). Определение РСТ рекомендовано с учетом возможностей каждой конкретной организации здравоохранения. РСТ является предиктором бактериемии. РСТ может помочь в принятии решения об отмене антибактериальной терапии, поскольку коррелирует с репликацией бактерий. Существуют другие потенциальные причины повышенного уровня РСТ:

кардиоторакальные и абдоминальные оперативные вмешательства;  
кардиогенный шок;  
механическая травма;  
тяжелые ожоги;  
полиорганная недостаточность;  
тепловой удар;  
панкреатит;  
хроническая почечная недостаточность;  
медуллярный рак щитовидной железы;  
немелкоклеточный рак легкого;  
терапия моноклональными и поликлональными ЛС.

В зависимости от длительности клинических проявлений инфекционного процесса принимается решение об определении уровня РСТ:

если длительность не превышает 12 часов, назначается эмпирическая антибактериальная терапия по медицинским показаниям с контролем уровня РСТ через 12–24 часа;

если длительность более 12 часов, определение уровня РСТ производится незамедлительно.

При уровне РСТ:

$<0,1$  – бактериальную инфекцию можно считать исключенной, антибактериальная терапия не целесообразна;

$0,1–0,24$  – бактериальная инфекция маловероятна, антибактериальная терапия не показана, за исключением локализованных инфекций. Локализованные инфекции включают в себя документированные инфекции, имеющие установленную локализацию и согласно текущим рекомендациям требующие длительной терапии и (или) хирургической санации: перитонит, медиастинит, менингит, остеомиелит, эндокардит, перипротезная инфекция, другие;

$0,25–0,49$  – вероятно локализованная бактериальная инфекция. Проводится эмпирическая антибактериальная терапия согласно данным скрининга;

$0,5–0,99$  – вероятно инфекция кровотока. Эмпирическая антибактериальная терапия проводится согласно данным скрининга. Проводится повторное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, в том числе, посев крови на стерильность;

$1,0–9,9$  – вероятен сепсис. Проводится эскалационная антибактериальная терапия, ЛС группы карбапенемов в комбинации с гликопептидами (или согласно данным скрининга). Консультация врача-анестезиолога-реаниматолога детского проводится по медицинским показаниям;

$>10$  – вероятен септический шок. Проводится дезэскалационная антибактериальная терапия ЛС группы карбапенемов в комбинации с гликопептидами и (или) колистином (или согласно данным скрининга). Необходима консультация врача-анестезиолога-реаниматолога детского, следует рассмотреть необходимость перевода в отделение анестезиологии и реаниматологии, проводится мониторинг витальных функций.

У пациентов с инициальным уровнем РСТ более 0,25, а также у всех пациентов с сохраняющимися признаками инфекции, вне зависимости от инициального уровня РСТ проводится повторное определение уровня РСТ через 48 часов.

Тактика оценки РСТ в динамике через 48 часов:

значение показателя менее 0,1 предполагает отмену антибактериальной терапии;

значение показателя 0,1–0,24 или снижение  $\geq 80\%$  от максимально определяемого у пациента предполагают отмену антибактериальной терапии, за исключением локализованных инфекций;

снижение показателя  $< 80\%$  от максимально определяемого у пациента предполагает продолжение выбранной антибактериальной терапии;

рост или стабилизация показателя на прежнем уровне предполагает проведение дополнительных клинико-лабораторно-инструментальных обследований, коррекцию антибактериальной терапии согласно полученным результатам. При отсутствии новых данных – эмпирическое расширение спектра антибактериальной терапии.

Определение РСТ в динамике через 48 часов проводится до указанных выше результатов, позволяющих отменить антибактериальную терапию;

14.7. критерии отмены антибактериальной терапии:

отсутствие лихорадки не менее 48 часов;

отсутствие признаков локализованной инфекции;

стабильное клиническое состояние (нет дисфункции органов);

длительность внутривенной антибактериальной терапии не менее 72 часов;

абсолютное число нейтрофилов (далее – АЧН)  $> 500$  для пациентов с ОМЛ, индукция и рецидивы ОЛЛ, реципиенты ТГСК;

нормализация до 0,1–0,24 или снижение уровня РСТ  $\geq 80\%$  от максимального значения за инфекционный эпизод (при наличии возможности определения уровня РСТ в данной организации здравоохранения).

15. Медицинская профилактика и терапия инвазивных грибковых инфекций (далее – ИГИ):

15.1. международные критерии доказанности ИГИ у иммунокомпрометированных пациентов включают в себя возможные, вероятные и доказанные ИГИ:

возможная ИГИ – пациент относится к группе риска, имеет факторы риска и клинические признаки инфекции, но все микробиологические исследования отрицательные или не проводились;

вероятная ИГИ – пациент относится к группе риска и имеет факторы риска (АЧН  $< 500/\text{мкл}$  более 10 дней, терапия глюкокортикостероидами (далее – ГКС), Т-клеточными иммуносупрессантами, антибактериальными ЛС широкого спектра действия), а также у пациента есть клинические признаки инфекции и присутствие грибковых элементов при микроскопии и (или) высеив культуры из потенциально стерильного локуса или позитивные серологические исследования (например, положительный галактоманновый тест на аспергиллез);

доказанная ИГИ – пациент имеет клинические признаки ИГИ, а также микроскопически выявлены грибковые структуры и (или) получен рост культуры грибов из стерильного локуса.

Проведение первичной лекарственной противогрибковой медицинской профилактики рекомендовано только у пациентов групп риска развития ИГИ:

HRG( $\geq 10\%$ ) включает пациентов с ОМЛ, рецидивами острых лейкозов и реципиентов аллогенной ТГСК (далее – аллоТГСК);

группа низкого риска ( $\leq 5\%$ ) включает пациентов с ОЛЛ, НХЛ и реципиентов аутологичной ТГСК (далее – аутоТГСК);

группа спорадически возникающих ИГИ включает пациентов детского возраста с солидными опухолями (в том числе опухолями мозга) и лимфомами Ходжкина.

Вторичная медицинская профилактика ИГИ проводится после перенесенной вероятной или доказанной грибковой инфекции и направлена на предотвращение рецидива инфекционного заболевания. Проводится вторичная медицинская профилактика

ЛС, действующим на грибок, вызвавший заболевание первично. ЛС назначается в профилактической дозе на период нейтропении АЧН <500/мкл или иммуносупрессивной терапии (далее – ИСТ).

Противогрибковые стратегии включают в себя медицинскую профилактику, эмпирическую, упреждающую противогрибковую терапию и этиотропное лечение установленной ИГИ;

15.2. первичная лекарственная медицинская профилактика инфекций, вызываемых дрожжевыми грибами, проводится согласно определенным Министерством здравоохранения медицинским показаниям;

15.3. первичная лекарственная медицинская профилактика инфекций, вызываемых плесневыми грибами:

первичная медицинская профилактика инфекций, вызываемых плесневыми грибами, проводится у следующих пациентов:

реципиентов аллоТГСК;

с ОМЛ и проходящих терапию согласно протоколам лечения ОМЛ (кроме острых промиелоцитарных лейкозов (далее – ОПЛ);

с рецидивами острых лейкозов, нейробластомы;

с резистентными лейкозами;

с хронической гранулематозной болезнью.

Рекомендации по первичной лекарственной медицинской профилактике инфекций, вызываемых плесневыми грибами приведены в приложении 2.

При развитии у реципиентов ТГСК реакции трансплантат против хозяина (далее – РТПХ)  $\geq 2$  степени – флуконазол отменяется, а инициируется медицинская профилактика инфекций, вызываемых плесневыми грибами.

При наличии аллергических реакций или индивидуальной лекарственной непереносимости противогрибковых ЛС, медицинская профилактика проводится ЛС, не имеющим перекрестной реактивности, с учетом возрастных ограничений.

При появлении признаков ИГИ (вероятная, возможная, доказанная) противогрибковая медицинская профилактика отменяется и назначается лечение;

15.4. противогрибковая терапия:

если лихорадка возникла и сохраняется более 4 суток на фоне антибактериальной терапии рекомендовано:

ежедневный тщательный медицинский осмотр пациента;

забор крови на бактериологическое исследование для верификации фунгемии;

бактериологические посевы из всех предполагаемых локусов инфекции.

Проведение обследования (в том числе визуализирующие методы исследования – компьютерная томография (далее – КТ), магнитно-резонансная томография (далее – МРТ), ультразвуковое исследование (далее – УЗИ) на предмет новых очагов инфекции или прогрессирования инфекции в уже установленных; посевы и (или) биопсия и (или) дренирование прогрессирующих очагов инфекции, бактериологическое и вирусологическое исследование крови; пересмотр антибактериальной терапии на предмет адекватности спектра и режима дозирования; рассмотрение необходимости эмпирической противогрибковой терапии.

Эмпирическая противогрибковая терапия рекомендована при возможной грибковой инфекции. Если пациент относится к HRG и получает медицинскую профилактику грибковых инфекций – рекомендуется менять способ введения противогрибкового ЛС приема внутрь на внутривенный, по возможности измерять остаточную сывороточную концентрацию (при медицинской профилактике азолами) и, только убедившись в ее неэффективности, менять группу противогрибковых ЛС с назначением в лечебной дозе. В случае подозрения на инвазивную дрожжевую инфекцию рекомендовано с эмпирической целью назначать эхинокандины (микафингин, анидулафунгин, каспофунгин). В остальных случаях – амфотерицин В (предпочтительна липидная форма из-за меньшей нефротоксичности).

Медицинскими показаниями для эмпирической терапии эхинокандинами являются: низкий КЭК; экстракорпоральная детоксикация; признаки КАИК; полное парентеральное питание; колонизация желудочно-кишечного тракта (далее – ЖКТ) дрожжевыми грибами; мукозит III–IV степени; наличие признаков гепатолиенального кандидоза; очаговые изменения в легких, по данным визуализирующих методов исследования при негативном результате определения галактоманна (антигена грибов) в крови и (или) в бронхо-альвеолярном лаваже (учитывая возможность определения галактоманна в организации здравоохранения).

Альтернативным средством для эмпирической терапии является амфотерицин В (липидная форма).

При наличии очаговых изменений в легких, по данным визуализирующих методов исследования, рекомендовано рассмотреть целесообразность определения галактоманна (антигена грибов) в крови и (или) в бронхо-альвеолярном лаваже.

При позитивном результате определения галактоманна проводится упреждающая терапия вориконазолом.

Дозы противогрибковых ЛС для терапии грибковых инфекций у иммунокомпрометированных пациентов приведены в приложении 3.

При эффективности эмпирической противогрибковой терапия продолжается до нормализации состояния пациента. При неэффективности – должна быть отменена через 5–7 дней. В обоих случаях диагностический поиск необходимо продолжить для установления причины лихорадки или подтверждения диагноза.

Упреждающая терапия направлена на лечение вероятной грибковой инфекции. Подразумевает назначение ЛС, обладающего чувствительностью потенциального возбудителя заболевания.

Выбор ЛС для терапии в зависимости от этиологии заболевания указан согласно приложению 4.

ЛС выбора для терапии инвазивного аспергиллеза являются: вориконазол и изавуконазол\* у детей (в форме лиофилизата для приготовления раствора для инфузий 200 мг. Нагрузочная доза составляет 200 мг 3 раза в день в течение 2 дней, затем 200 мг один раз в день внутривенно). При лечении грибковой инфекции азолами рекомендовано проведение терапевтического лекарственного мониторинга (далее – ТЛМ), если это возможно в конкретной организации здравоохранения (применение изавуконазола\* не требует ТЛМ). Альтернативными ЛС для терапии инвазивного аспергиллеза являются: посаконазол, амфотерицин В (липидная форма), изавуконазол\*.

ЛС выбора для терапии мукормикоза является амфотерицин В (липидная форма). Альтернативными ЛС являются: посаконазол, изавуконазол\*. При терапии мукормикоза приоритетом является хирургическая санация пораженных тканей.

ЛС выбора для терапии инвазивного кандидоза и кандидемии являются эхинокандины. Альтернативные ЛС – флуконазол, амфотерицин В (липидная форма). При фунгемии, вызванной дрожжевыми грибами, необходимо удаление и (или) замена всех искусственных устройств (сосудистых катетеров, зондов, дренажей и т.д.). При инвазивном кандидозе или кандидемии приемлемо назначение эхинокандинов на 10 дней с последующим переходом на терапию флуконазолом в лечебной дозе в случае клинически стабильного состояния пациента.

ЛС выбора для терапии фузариоза являются: посаконазол, амфотерицин В (липидная форма). Альтернативными ЛС являются: вориконазол, изавуконазол\*.

При эффективности упреждающая противогрибковая терапия продолжается до исчезновения очагов и (или) признаков инфекции. Далее на период нейтропении проводится вторичная медицинская профилактика. При неэффективности (ухудшение по данным визуализирующих методов исследования, клинически) – должна быть

отменена не позже, чем через 14 дней. Диагностический поиск необходимо продолжить для установления диагноза и этиологического фактора.

Целенаправленная противогрибковая терапия назначается при доказанной грибковой инфекции. Учитывается вид выделенных возбудителей, определяется чувствительность к противогрибковым ЛС. Терапия проводится ЛС, к которому чувствителен *in vitro* выделенный грибок, в лечебной дозе.

Комбинированная противогрибковая терапия рекомендована в случаях доказанной аспергиллезной инфекции, вызванной штаммами, резистентными к одной или нескольким группам противогрибковых ЛС, а также в случаях инфекции, вызванной грибами рода *Fusarium*.

Целенаправленная терапия продолжается до исчезновения патологических очагов грибковой инфекции;

#### 15.5. контроль противогрибковой терапии:

ежедневный контроль общего состояния пациента;

контроль лабораторных показателей – общий анализ крови (далее – ОАК) не менее 1 раза в неделю, БИК (калий, магний, общий белок, мочевины, креатинин, аланинаминотрансфераза (далее – АлАТ), аспаратаминотрансфераза (далее – АсАТ), общий билирубин, С-реактивный белок (далее – СРБ) не менее 2 раз в неделю;

при терапии амфотерицином В (рекомендовано назначение липидных форм из-за меньшей нефротоксичности) производится контроль скорости клубочковой фильтрации (далее – СКФ) почек или КЭК не менее 2 раз в неделю. Если клиренс креатинина прогрессивно снижается на фоне терапии амфотерицином В, рекомендовано рассмотреть вопрос о смене группы противогрибкового ЛС;

контроль динамики изменений уровня сывороточного галактоманана (при наличии возможности в организации здравоохранения) при условии его позитивности в начале заболевания (до назначения противогрибковой терапии) с целью оценки ответа на проводимое лечение;

контроль КТ пораженного органа проводится при стабилизации или улучшении клинического состояния по необходимости (не ранее, чем через 7 дней от предыдущего исследования). Для мониторинга ответа на терапию рекомендовано выполнение КТ пораженного органа не чаще 1 раза в 1–2 недели. Увеличение очага в объеме на фоне выхода из нейтропении ( $AЧН \geq 500/мкл$ ) не свидетельствует об отрицательной динамике грибковой инфекции. В данном случае необходим контроль КТ еще через 7 дней. При прогрессивном ухудшении клинического состояния пациента контроль КТ может быть выполнен в любые сроки. Плановый контроль КТ (после исчезновения патологических очагов грибковой инфекции) не проводится.

В оценке динамики грибкового патологического процесса данные визуализирующих методов исследования (КТ, МРТ, УЗИ) имеют приоритет над серологическими методами.

#### 16. Нутритивный скрининг и мониторинг:

всем пациентам, получающим лечение в стационаре по поводу онкогематологического заболевания, при поступлении в стационар и далее от 1 до 4 раз в месяц (в зависимости от конкретной клинической ситуации и особенностей проводимого лечения) рекомендуется проводить нутритивный скрининг с целью выявления белково-энергетической недостаточности (далее – БЭН), либо риска ее развития.

Нутритивный скрининг заключается в первичной, а затем регулярной оценке нутритивного статуса и риска развития БЭН, в том числе скрытой, у каждого пациента, с момента поступления в стационар.

Первичный нутритивный скрининг проводится с помощью оценки антропометрических показателей, либо с использованием стандартных шкал и утилит (оценка физического развития по программе ВОЗ Антро и ВОЗ Антро Плюс, инструкция Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 10 апреля 2009 г. № 18-1208 «Центильные характеристики антропометрических и лабораторных показателей у детей в современный период») для проведения нутритивного скрининга. Основными



антропометрическими параметрами для оценки нутритивного статуса являются: МТ, рост, индекс МТ (далее – ИМТ), окружность плеча нерабочей руки, толщина кожно-жировой складки над трицепсом, вычисление окружности мышц плеча. Оценка нутритивного статуса изложена согласно приложению 5.

Пациентам с онкогематологическими заболеваниями и выявленными нутритивными нарушениями при скрининге с помощью специальных шкал, либо в результате антропометрии рекомендуется более детальное обследование нутритивного статуса: анализ фактического питания, оценка тканевого состава тела, оценка лабораторных показателей, а также детальный физикальный медицинский осмотр на предмет выявления нутритивно-метаболических нарушений.

Всем пациентам с БЭН или высоким риском ее развития (независимо от нутритивного статуса) рекомендуется проведение нутритивной поддержки (далее – НП). Первой формой НП должно являться диетологическое консультирование с последующей коррекцией основного рациона и возможным назначением дополнительно лечебных питательных смесей. При выборе формы, метода, вида и объема НП необходимо руководствоваться принципом индивидуального подхода – сообразно клинической ситуации и логике.

Расчет энергии основного обмена производится методом непрямой калориметрии, при невозможности проведения непрямой калориметрии энергия основного обмена рассчитывается по формуле Schofield (ккал/в день):

мальчики:

0–3 года:  $(0,167 \times \text{МТ в кг}) + (15,174 \times \text{рост в см}) - 617,6$ ;

3–10 лет:  $(19,59 \times \text{МТ в кг}) + (1,303 \times \text{рост в см}) + 414,9$ ;

10–18 лет:  $(16,25 \times \text{МТ в кг}) + (1,372 \times \text{рост в см}) + 515,5$ ;

девочки:

0–3 года:  $(16,252 \times \text{МТ в кг}) + (10,232 \times \text{рост в см}) - 413,5$ ;

3–10 лет:  $(16,969 \times \text{МТ в кг}) + (1,618 \times \text{рост в см}) + 371,2$ ;

10–18 лет:  $(8,365 \times \text{МТ в кг}) + (4,65 \times \text{рост в см}) + 200$ .

Для расчета действительного расхода энергии (далее – ДРЭ) используются конверсионные коэффициенты. В период адаптации для расчета ДРЭ выбирается один ведущий конверсионный коэффициент. В зависимости от текущей ситуации (тяжесть состояния, режим пребывания, температурный фактор, процент дефицита МТ) конверсионный коэффициент выбирается индивидуально в диапазоне 1,1–1,5.

$$\text{ДРЭ} = \text{ЭОО} \times \text{КК},$$

где ЭОО – энергия основного обмена;

КК – конверсионный коэффициент.

У детей с хронической БЭН и длительным дефицитом поступления нутриентов, реальная потребность в нутриентах может оказаться ниже расчетной по стандартным формулам (с учетом коэффициентов) поэтому вопрос о снижении поступления нутриентов может решаться индивидуально и будет отличаться от расчетных величин.

Энтеральное питание является приоритетным при выборе метода НП: оно является наиболее физиологичным, обеспечивая внутрипросветную трофику слизистой оболочки ЖКТ препятствует микробной транслокации из просвета кишечника в кровь, является экономически более выгодным, чем парентеральное питание. Выбор метода энтерального питания определяется сохранностью глотательной функции, а также функциональным состоянием ЖКТ: отсутствие аппетита, нежелание принимать пищу и смеси для энтерального питания, нарушение глотательной функции. Невозможность восполнения потребности в нутриентах внутрь и энергии является медицинским показанием для проведения энтерального питания через назогастральный питательный 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 энтерального

питания через назоюнальный зонд. При необходимости проведения зондового питания продолжительностью более 6 недель, а также при невозможности адекватной алиментации другими методами энтерального питания, при отсутствии медицинских противопоказаний показано выполнение гастростомии.

В случае, когда на начальных этапах НП выявляется необходимость длительного проведения энтерального питания и прогнозируется риск развития нутритивной недостаточности (в том числе при проведении химиолучевого лечения), либо при наличии у ребенка тяжелой хронической БЭН с высоким риском ее усугубления в дальнейшем, возможно превентивное наложение гастростомы, минуя этап зондового питания. Преимущественным и, желательно, единственным питательным субстратом, вводимым в гастростому должны являться специализированные питательные смеси.

Выбор режима введения энтерального питания определяется конкретной клинической ситуацией, состоянием ЖКТ. В зависимости от клинического состояния используется болюсный или капельный (непрерывное или сеансовое введение) режим введения питательной смеси. Начинать энтеральное питание истощенным пациентам рекомендуется с изокалорической полимерной смеси с последующим переходом на гиперкалорийную (под контролем переносимости ЖКТ). При наличии явлений мальабсорбции следует рассмотреть вопрос о назначении полуэлементарной или олигомерной смеси.

Всем пациентам, которым невозможно обеспечить расчетную нутритивную потребность энтеральным путем, рекомендуется назначение парентерального питания. Потребность в парентеральном введении аминокислот рассчитывается индивидуально и зависит от возраста пациента, клинического статуса, количества поступающего белка энтеральным путем.

Парентеральное поступление липидов должно быть ограничено до максимума 4 г/кг/сутки у доношенных и недоношенных детей и 3 г/кг/сутки у детей старше 10 лет. Введение липидов нужно начинать с меньших доз, за 3–4 дня наращивая объем до расчетных значений. В процессе парентерального питания необходим постоянный мониторинг уровня триглицеридов в плазме крови и уменьшение введения липидов при необходимости. Уровень триглицеридов не должен превышать 250 мг/дл (2,8 ммоль/л) для новорожденных и 400 мг/дл (4,5 ммоль/л) для детей старше 10 лет. Потребность в парентеральном введении глюкозы рассчитывается индивидуально и зависит от возраста пациента, клинического статуса, количества поступающих углеводов энтеральным путем. Введение глюкозы нужно начинать с меньших объемов, за 3–4 дня наращивая объем до расчетных значений под контролем уровня гликемии.

Частичное парентеральное питание проводят 10–40 % декстрозой из расчета 0,5 г/кг в час, растворами аминокислот из расчета 0,12–0,25 г/кг в сутки (по азоту).

Всем пациентам, получающим НП, рекомендуется нутритивный мониторинг, который может включать антропометрию, анализ тканевого состава тела, лабораторные показатели (БИК, копрологическое исследование).

При организации и проведении лечебного питания при БЭН руководствуются утвержденными клиническими протоколами.

#### 17. Медицинские профилактические мероприятия:

всем пациентам с установленным диагнозом ЗНО на фоне проведения полихимиотерапии (далее – ПХТ) рекомендовано проведение профилактических мероприятий:

медицинская профилактика инфекции *Pneumocystis carinii* – ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) (таблетки 400 мг + 80 мг) внутрь 5 мг/кг в расчете на триметоприм 2 раза в день через каждые 12 часов 2–3 дня в неделю;

дезинфекция кожи – ежедневное мытье под душем или обтирание водным раствором хлоргексидина, обработка мацераций и повреждений раствором бриллиантовой зелени;

ежедневная дезинфекция места пребывания пациента с помощью дезрастворов, бактерицидных ламп, при наличии агранулоцитоза – ежедневная смена постельного и нательного белья;

личная гигиена родителей и посетителей, мытье рук персонала при входе в палату к пациенту;

низкомикробная диета при уровне нейтрофилов менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ .

18. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации:

всем пациентам с ЗНО на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лечения рекомендуется медицинская реабилитация. При организации и проведении медицинской реабилитации руководствуются утвержденными Министерством здравоохранения клиническими протоколами.

Медицинским показанием для проведения медицинской реабилитации является необходимость проведения комплекса медицинских услуг, направленных на восстановление нормальной жизнедеятельности организма пациента, нарушенной в результате заболевания.

Медицинская реабилитация проводится в стационарных условиях и в отделении дневного пребывания. Этап ранней медицинской реабилитации может проводиться в остром периоде и раннем восстановительном периоде заболевания согласно медицинским показаниям, противопоказаниям.

Медицинская реабилитация пациентов носит комплексный характер, охватывая не только медицинские, но и социально-психологические аспекты адаптации пациента к нормальной жизни. Такая реабилитация требует, кроме медицинской помощи, обязательного участия психологов.

Диагностику характера и степени нарушения функций органов и систем организма, приводящих к ограничению его жизнедеятельности, уровень реабилитационного потенциала осуществляет врач-реабилитолог (лечащий врач) перед началом курса медицинской реабилитации.

Программы медицинской реабилитации разрабатываются индивидуально в зависимости от выявленных осложнений лекарственного лечения, сопутствующей патологии, социальных и психологических проблем. При проведении медицинской реабилитации применяются методы лечебной физкультуры, эрготерапии, массажа, физиотерапии, рефлексотерапии, голосо-речевой терапии, диетотерапии, ЛС.

По окончании курса медицинской реабилитации оценивается эффективность проведенной медицинской реабилитации по изменению степени выраженности функциональных нарушений, а также по изменению характера и степени выраженности ограничений жизнедеятельности.

Фармакотерапию назначают в соответствии с настоящим клиническим протоколом, с учетом всех индивидуальных особенностей пациента, тяжести заболевания, наличия сопутствующей патологии клинико-фармакологической характеристики ЛС. При этом необходимо учитывать аллергологический фармакологический анамнез согласно приложению 6.

19. ЛС, назначаемые off label, ЛС, включенные в перечень орфанных (редких) заболеваний и ЛС, согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 2 сентября 2022 г. № 1153 «Об орфанных (редких) заболеваниях и лекарственных препаратах» и ЛС, приобретаемые за счет собственных средств пациента или его законных представителей, средств юридических лиц и иных источников, не запрещенных законодательством для лечения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями приведены в приложении 7;

при назначении ЛС off label проводится врачебный консилиум о необходимости назначения данного ЛС, обязательно оформляется письменное согласие пациента (законного представителя пациента) на использование данного ЛС;

протонная терапия, скintiграфия с МИБГ меченым  $I^{123}$  и  $I^{131}$  МИБГ терапия, доказавшие свою эффективность, включены в международные протоколы лечения. Рассмотрение вопроса о необходимости направления граждан Республики Беларусь за пределы республики для получения медицинской помощи осуществляется комиссией по направлению граждан Республики Беларусь за пределы республики для получения

медицинской помощи при Министерстве здравоохранения в порядке, установленном Советом Министров Республики Беларусь.

20. Первичный диагностический комплекс: для всех нозологических форм заболеваний в состав первичного диагностического комплекса будут входить следующие обязательные обследования:

20.1. клиническое обследование ребенка (далее – блок А):

анамнез: социальный (семейный), жизни, аллергологический, фармакологический, трансфузионный, прививочный, перенесенных заболеваний и оперативных вмешательств; антропометрия – при поступлении;

медицинский осмотр, измерение МТ, температуры тела, оценка диуреза, стула, частоты сердечных сокращений, частоты дыханий, измерение артериального давления (далее – АД);

медицинский осмотр врача – детского невролога;

20.2. лабораторное исследование (далее – блок Б):

ОАК – эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, лейкоциты и лейкоцитарная формула, скорость оседания эритроцитов (далее – СОЭ);

общий анализ мочи (далее – ОАМ);

БИК – общий билирубин, глюкоза, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, АлАТ, АсАТ, СРБ, электролиты (калий, натрий, кальций, магний), лактатдегидрогеназа (далее – ЛДГ);

коагулограмма – активированное частичное тромбиновое время (далее – АЧТВ), активность протромбинового комплекса (по Квику), протромбиновое время (далее – ПВ), тромбиновое время (далее – ТВ), международное нормализованное отношение (далее – МНО), фибриноген;

определение групп крови по системам АВ0 и резус-принадлежности;

определение антител к вирусу иммунодефицита человека (далее – ВИЧ) в крови;

анализ крови на сифилис (реакция микропреципитации);

определение антигенов и антител к вирусу гепатита В, С (HbsAg, a/HCV);

20.3. функционально-инструментальное исследование (далее – блок В):

электрокардиограмма (далее – ЭКГ);

УЗИ органов брюшной полости (далее – ОБП);

эхокардиография (далее – Эхо-КГ).

Специфические методы диагностики, необходимые для каждой конкретной нозологической формы заболевания, перечислены в описаниях, характеризующих данную нозологическую форму.

21. Алгоритм расчета доз:

за основу берется терапевтическая доза  $1 \text{ м}^2$  поверхности тела;

в зависимости от возраста пациента доза рассчитывается по схеме: дети младше 6 месяцев –  $2/3$  от расчетной дозы; дети в возрасте 6 и более месяцев, но менее 12 месяцев –  $3/4$  расчетной дозы; дети в возрасте 12 месяцев и старше – полная терапевтическая доза.

## ГЛАВА 4

### ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

22. Шифр по МКБ-10 – С81 ОЛЛ у пациентов старше 1 года:

22.1. классификация:

морфологическая классификация ОЛЛ приводится в приложении 8;

иммунофенотипическая классификация ОЛЛ приводится в приложении 9;

22.2. стратификация детей старше 1 года с ОЛЛ на группы риска:

ОЛЛ из В-клеток предшественников:

группа стандартного риска (далее – SRG) (все критерии обязательны):

возраст пациента  $<15$  лет;

инициальные лейкоциты  $<30 \times 10^9/\text{л}$ ;

инициальный размер селезенки <4 см;  
первичный статус ЦНС I или II описан в подпункте 22.3 настоящего пункта;  
отсутствие транслокации t(4;11);  
отсутствие транслокации t(9;22);  
ремиссия на 36 день индукционной терапии;  
группа промежуточного риска (далее – ImRG) (хотя бы один из критериев ImRG + ремиссия на 36 день индукционной терапии):

возраст пациента  $\geq 15$  лет;  
инициальные лейкоциты  $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ ;  
инициальный размер селезенки  $\geq 4$  см;  
первичный статус ЦНС I или II или III описан в подпункте 22.3 настоящего пункта;  
наличие транслокации t(4;11);  
наличие транслокации t(9;22);  
HRG:

все пациенты, не достигшие клинико-гематологической ремиссии на 36 день индукционной терапии (отсутствие молекулярной ремиссии не является основанием для перевода в HRG);

ОЛЛ из T – клеток предшественников:

группа SRG:

иммунофенотипические маркеры CD1a+TCR–;

T – II иммунофенотип;

инициальные лейкоциты <500 x 10<sup>9</sup>/л;

инициальный размер селезенки <4 см;

первичный статус ЦНС I или II описан в подпункте 22.3 настоящего пункта;

на 8 день индукционной терапии в ОАК <1000 бластных клеток/мкл;

на 15 день индукционной терапии в КМ <30 % бластных клеток;

ремиссия на 36 день индукционной терапии;

наличие всех критериев обязательно;

ImRG:

иммунофенотипические маркеры CD1a+TCR+;

иммунофенотипические маркеры CD1a– TCR–;

T – I или IV иммунофенотип;

инициальные лейкоциты  $\geq 500 \times 10^9/\text{л}$ ;

инициальный размер селезенки  $\geq 4$  см;

первичный статус ЦНС I или II или III описан в подпункте 22.3 настоящего пункта;

на 8 день индукционной терапии в ОАК  $\geq 1000$  бластных клеток/мкл;

на 15 день индукционной в КМ <30 % бластных клеток;

ремиссия на 36 день индукционной терапии;

наличие хотя бы одного из критериев: иммунофенотипические маркеры CD1a+TCR+, иммунофенотипические маркеры CD1a– TCR–, T – IV иммунофенотип, инициальные лейкоциты  $\geq 500 \times 10^9/\text{л}$ , инициальный размер селезенки  $\geq 4$  см, первичный статус ЦНС III, на 8 день индукционной терапии в ОАК  $\geq 1000$  бластных клеток/мкл + все остальные;

HRG:

иммунофенотипические маркеры CD1a – TCR+;

на 15 день индукционной терапии в КМ  $\geq 30$  % бластных клеток;

отсутствие ремиссии на 36 день индукционной терапии;

необходимо наличие хотя бы одного из критериев;

22.3. определение первичного статуса ЦНС:

ЦНС I – нетравматическая пункция, <10 эритроцитов/мкл в спинномозговой жидкости (далее – СМЖ), отсутствие бластных клеток;

ЦНС II – нетравматическая пункция, <10 лейкоцитов/мкл в СМЖ, бластные клетки после цитоцентрирования;

ЦНС III – нетравматическая пункция,  $>10$  лейкоцитов/мкл в СМЖ, бластные клетки после цитоцентрифугирования;

TRL+(положительная) – травматическая пункция, наличие бластных клеток;

TRL-(отрицательная) – травматическая пункция, бластные клетки отсутствуют.

Инициальным поражением ЦНС считается:

наличие любого количества бластных клеток при цитологическом исследовании ликвора;

цитоз ликвора свыше 5 клеток в 1 мкл ликвора требует проведения исследования цитопрепарата, приготовленного на цитоцентрифуге для определения наличия опухолевых бластов;

в случае травматической люмбальной пункции (далее – ЛП) при одновременном присутствии лейкоэмических бластов в периферической крови, пациент расценивается как пациент с инициальным поражением ЦНС;

наличие патологических образований в веществе головного и (или) спинного мозга и (или) в мозговых оболочках по данным МРТ или далее КТ;

поражение черепно-мозговых нервов даже при отсутствии бластных клеток в ликворе или патологических образований по данным МРТ или КТ.

На 36 день индукционной терапии определяется статус ремиссии:

проводится костно-мозговая пункция (далее – КМП);

исследование минимальной остаточной болезни (далее – МОБ);

осуществляется контроль зон первичного поражения КТ органов грудной клетки (далее – ОГК) при инициальном расширении средостения;

КТ или МРТ головного и (или) спинного мозга при инициальном наличии патологических образований;

контроль клинических симптомов (размер селезенки при пальпации в см от края реберной дуги);

22.4. критерии оценки ответа на лечение:

полная ремиссия (далее – ПР) считается достигнутой при следующих условиях:

отсутствие клинических признаков болезни;

наличие  $\leq 5\%$  бластных клеток в при нормальной или немного сниженной клеточности;

отсутствие экстрамедуллярного поражения.

При сниженных показателях периферической крови и (или) клеточности КМ на 36 день, повторная оценка статуса ремиссии проводится на 43 день по результатам КМП.

Пациенты, не достигшие клинико-гематологической ремиссии на 36 (43 в случае гипорегенераторной картины в КМ на 36 день) день индукционной терапии, переводятся в HRG и в дальнейшем получают лечение курсами химиотерапии высокого риска (далее – курс HR), нуждаются в поиске родственного или неродственного донора с последующей ТГСК в терапии первой линии;

22.5. условия для начала химиотерапии после достижения ремиссии:

22.5.1. условия начала индукции ремиссии SRG:

отсутствие тяжелых инфекционных очагов (Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0, November 27, 2017 (далее – CTCAE, v5.0) или полный контроль инфекции (за исключением особых ситуаций с жизнеугрожающими состояниями, связанными с большой массой опухоли и (или) высоким лейкоцитозом, требующими безотлагательного начала терапии).

ЛП с диагностической и (или) лечебной целью на любом этапе терапии выполняются при уровне тромбоцитов  $\geq 40 \times 10^9/\text{л}$ . После выполнения ЛП пациент находится на функциональной кровати в положении Тределенбурга (на животе с опущенным головным концом под углом  $45^\circ$ ) минимум 2 часа. Первая диагностическая ЛП выполняется у детей под общей анестезией;

22.5.2. условия начала консолидирующей терапии SRG:

ПР;

удовлетворительное общее состояние;  
отсутствие тяжелой (СТСАЕ, v5.0) инфекции;  
лейкоциты более  $2,0 \times 10^9/\text{л}$ ;  
гранулоциты более  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ ;  
тромбоциты более  $50 \times 10^9/\text{л}$ ;  
уровень общего билирубина менее 40 мкмоль/л (аспарагиназа и меркаптопурин при уровне общего билирубина  $\geq 40$  мкмоль/л отменяются! терапия консолидации прерывается);

22.5.3. условия начала реиндукции SRG:

удовлетворительное общее состояние;  
отсутствие тяжелой (СТСАЕ, v5.0) инфекции;  
отсутствие признаков тяжелой (СТСАЕ, v5.0) периферической и вегетативной нейропатии;

лейкоциты более  $2,0 \times 10^9/\text{л}$ ;  
гранулоциты более  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ ;  
тромбоциты более  $50 \times 10^9/\text{л}$ ;

22.5.4. условия начала индукционной терапии ImRG:

отсутствие тяжелой (СТСАЕ, v5.0) инфекции или полный контроль инфекции (за исключением особых ситуаций с жизнеугрожающими состояниями, связанными с большой массой опухоли и (или) высоким лейкоцитозом, требующими безотлагательного начала терапии);

22.5.5. условия начала консолидирующей терапии ImRG и реиндукционной терапии такие же как для SRG;

22.5.6. условия проведения антрациклинов (даунорубицин, рубомицин):

хорошее общее самочувствие;  
отсутствие признаков инфекции;  
удовлетворительная сократительная способность миокарда левого желудочка по данным Эхо-КГ;

лейкоциты более  $2,0 \times 10^9/\text{л}$ ;  
гранулоциты более  $0,75 \times 10^9/\text{л}$ ;

22.5.7. принципы проведения терапии курсами HR:

стабильное состояние ребенка перед их началом – пациент должен быть активен, самостоятельно есть, иметь хорошее состояние слизистых оболочек и регулярный стул, должны полностью отсутствовать очаги инфекции;

реализация терапии должна проводиться так быстро, насколько это возможно, соблюдение временных интервалов между курсами является особенно важным для первых трех терапевтических элементов;

временной интервал между курсами HR должен находиться в пределах 2 недель (считая от 6-го дня предшествующего курса). При этом, инициально курсы F1 и F2 должны рассматриваться как единый терапевтический элемент F1–F2 и его длительность не должна превышать 21 дня;

редукция доз не предусматривается (за исключением решений, принятых совместно с руководством исследования), в случае необходимости возможен сдвиг проведения конкретного элемента по времени или полный отказ от конкретного медикамента;

перерасчет площади поверхности тела пациента перед началом каждого курса HR должен производиться заново;

временные промежутки между элементами определяются не столько выходом из аплазии, сколько общим состоянием пациентов и объективно регистрируемой органной токсичностью;

запрещается начало нового курса HR при наличии поражений слизистых, тяжелой инфекции, серьезной органной токсичности;

22.5.8. условия начала курса HR:

удовлетворительное общее состояние и отсутствие инфекции;  
креатинин и клиренс креатинина в пределах возрастной нормы;

АлАТ и (или) АсАТ менее 5 возрастных норм, билирубин менее трех возрастных норм;

ПВ менее 1,6 от верхней границы возрастной нормы, фибриноген и антитромбин III более 0,75 от нижней границы возрастной нормы;

стабильный рост гранулоцитов и тромбоцитов;

гранулоциты более  $0,2 \times 10^9/\text{л}$  (решающим является количество гранулоцитов, а не общее количество лейкоцитов); тромбоциты более  $50 \times 10^9/\text{л}$ ;

22.5.9. условия проведения курса с клофарабином:

асептический режим;

терапия деконтаминации (противирусная и антибактериальная);

полное отсутствие очагов инфекции;

контрольная КТ или МРТ для исключения грибкового поражения легких, печени, селезенки, придаточных пазух, других;

стабильное состояние пациента;

противогрибковая профилактическая терапия;

22.5.10. условия начала поддерживающей терапии (далее – ПТ):

ПР;

удовлетворительное общее состояние;

отсутствие тяжелой инфекции;

лейкоциты более  $2,0 \times 10^9/\text{л}$ ;

гранулоциты более  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ ;

тромбоциты более  $50 \times 10^9/\text{л}$ ;

22.6. первичный диагностический комплекс при ОЛЛ включает блок А, блок Б, блок В и специализированные диагностические мероприятия, необходимые для постановки диагноза:

забор КМ для цитологического исследования (КМ аспирируется из 2–3 анатомических точек);

забор КМ для цитохимического исследования (окраска мазков на миелопероксидазу, гликоген (PAS),  $\alpha$ -нафтил-ацетатэстеразу (неспецифическую эстеразу) с тестом на ингибирование фторидом натрия);

забор КМ для цитогенетического исследования (кариотипирование, FISH);

забор КМ для иммунофенотипического исследования (далее – ИФТ);

забор КМ для молекулярно-генетического исследования;

ЛП с приготовлением цитостатиков;

КТ ОГК при невозможности ее выполнения – рентгенография ОГК в прямой и правой боковой проекции;

проведение КТ или МРТ головного мозга с контрастным усилением или без (при наличии лейкоцитоза свыше 50 тыс. в мкл, либо неврологических симптомов);

УЗИ яичек или органов малого таза (далее – ОМТ) у девочек (яичники);

медицинский осмотр врача-офтальмолога (по медицинским показаниям);

22.7. на этапах терапии необходимые исследования выполняются в следующем порядке:

блок А (за исключением медицинского осмотра врача – детского невролога) – перед каждым терапевтическим элементом обязательно, медицинский осмотр лечащего врача ежедневно в стационаре, в дни парентерального введения цитостатиков на дневном стационаре и поликлинике, далее по медицинским показаниям;

ОАК, БИК, ОАМ, коагулограмма – перед каждым терапевтическим элементом, далее по медицинским показаниям;

на ПТ – ОАК еженедельно, БИК – ежемесячно;

забор КМ для цитологического исследования, для ИФТ, для молекулярно-генетического исследования с целью определения МОБ – на +15, +36, индукции до момента регистрации ремиссии, далее по медицинским показаниям; после ТГСК на +30, +60, +100, +190, +280, +365 дни; перед ПТ;



ЛП с приготовлением цитостатиков – +8, +15, +22, +29, +36 дни индукции; +43, +57, +71, +85, +141, +197 дни консолидации; 1 день курса HR1 и курса HR2, 5 день курса HR3; 31 и 38 дни 2 фазы, протокола II; на курсах реиндукции при проведении ПТ;

КТ ОГК при невозможности ее выполнения – рентгенография ОГК в прямой и правой боковой проекции – +36 день индукции при наличии первоначальных изменений; далее по медицинским показаниям;

КТ или МРТ головного мозга с контрастным усилением или без – 36 день индукции при наличии первоначальных изменений, далее по медицинским показаниям;

УЗИ ОБП – +36 день индукции; далее по медицинским показаниям;

Эхо-КГ и ЭКГ – перед введением антрациклинов; далее по медицинским показаниям;

определение уровня содержания метотрексата (при проведении терапии курсами HR) в крови – 42-й, 48-й и 54-й час от начала введения;

всем пациентам HRG HLA – типирование и инициация поиска донора должны проводиться сразу после стратификации пациентов в эту группу риска.

Любые другие исследования лабораторные и инструментальные, а также консультации узких специалистов выполняются на любом этапе терапии при наличии медицинских показаний;

#### 22.8. лечебные мероприятия:

основными критериями для выработки лечебной тактики и объема терапии являются: возраст пациента, результаты ИФТ бластных клеток, цитогенетического и молекулярно-генетического исследований, инициальный уровень лейкоцитов в ОАК, размер селезенки, статус ЦНС, ответ на ПХТ, оцениваемый на 8, 15 и 36 дни индукционной терапии по количеству бластных клеток в ОАК, КМ и определение МОБ на 36 день индукции;

осуществляется комплексное лечение с использованием системной ПХТ, ЛТ, у пациентов HRG проводится ТГСК в терапии первой линии;

все пациенты младше 15 лет SRG и ImRG получают индукцию ремиссии, 3 консолидации и ПТ. Пациенты  $\geq 15$  лет ImRG получают индукцию ремиссии, 6 консолидаций и ПТ;

пациенты ImRG с ОЛЛ из В-клеток предшественников в возрасте  $\geq 10$  лет и  $< 5$  лет получают дополнительно краниальное облучение в суммарной облучающей дозе (далее – СОД) 12 Гр. Однако при наличии у них t(12;21) краниальное облучение не проводится. Также ЛТ получают пациенты старше 3 лет с ОЛЛ из В-клеток предшественников с инициальным гиперлейкоцитозом, наличием t(4;11) или t(9;22), а также все пациенты старше 1 года с инициальным поражением ЦНС (статус ЦНС III);

всем пациентам HRG после достижения ремиссии в рамках высокодозной химиотерапии (далее – ВДХТ) в максимально короткие сроки проводится аллоТГСК любого типа (в зависимости от доступности доноров и технических возможностей) в терапии первой линии;

#### 22.9. терапия SRG:

##### 22.9.1. индукционная ПХТ (36 дней):

дексаметазон – 6 мг/м<sup>2</sup>, внутрь, 1–29 день, с последующим снижением к 36 дню. Стартовая доза дексаметазона в зависимости от уровня инициального лейкоцитоза: при лейкоцитах  $50–100 \times 10^9$  – 1,5 мг/м<sup>2</sup>, при лейкоцитах  $100–250 \times 10^9$  – 1 мг/м<sup>2</sup>, при лейкоцитах более  $250 \times 10^9$  – 0,5 мг/м<sup>2</sup>. Полная терапевтическая доза дексаметазона должна быть достигнута не позднее 5–7 дней циторедуктивной фазы;

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс 2 мг), внутривенно струйно медленно на 8, 15, 22, 29, 36 дни;

даунорубицин – 45 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно путем 6-часовой на 8 (для пациентов SRG, ImRG и HRG) и 22 дни (для пациентов ImRG и HRG; для пациентов SRG только при наличии более 10 % бластных клеток в КМ на +15 день индукции);

метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально в дни 1, 8, 15, 22, 29, 36 согласно возрасту:

≥1 года <2 лет – метотрексат – 8 мг, цитарабин – 20 мг, преднизолон – 6 мг;

>2 лет <3 лет – метотрексат – 10 мг, цитарабин – 26 мг, преднизолон – 8 мг;

>3 лет – метотрексат – 12 мг, цитарабин – 30 мг, преднизолон – 10 мг;

22.9.2. консолидирующая терапия:

состоит из 3 фаз, каждая фаза представляет собой 6-ти недельную терапию меркаптопурином, метотрексатом и аспарагиназой с последующей 2-недельной реиндукцией, включающей винкристин, дексаметазон или метилпреднизолон. Дни введений выбирает сам лечащий врач – наиболее удобные дни на протяжении текущей недели, главное – соблюдение недельных интервалов между ЛС;

консолидация 1 (55 дней):

меркаптопурин – 50 мг/м<sup>2</sup>, внутрь в 1 прием (18:00) 42 дня;

метотрексат – 30 мг/м<sup>2</sup>, внутримышечно, 1 раз в неделю, № 6;

аспарагиназа *E. coli* – 5000 ЕД/м<sup>2</sup>, внутривенно или внутримышечно, 1 раз в неделю, № 6;

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг), внутривенно, 141, 148 дни;

дексаметазон – 6 мг/м<sup>2</sup>, внутрь в 2 приема 13 дней;

метотрексат, цитозар, преднизолон эндолюмбально в дни 43, 57, 71, 85, дозы приводятся в подпункте 22.9.1 настоящего пункта;

консолидация 2 (55 дней):

меркаптопурин – стартовая доза 50 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1 прием (18:00) 42 дня;

метотрексат – стартовая доза 30 мг/м<sup>2</sup>, внутримышечно, 1 раз в неделю, № 6;

аспарагиназа *E. coli* – 5000 ЕД/м<sup>2</sup>, внутривенно или внутримышечно, 1 раз в неделю, № 6;

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг), внутривенно, 141, 148 дни;

дексаметазон – 6 мг/м<sup>2</sup>, внутрь в 2 приема 13 дней;

метотрексат, цитозар, преднизолон эндолюмбально в день 141, дозы приводятся в подпункте 22.9.1 настоящего пункта;

консолидация 3 (55 дней):

меркаптопурин – стартовая доза 50 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1 прием (18:00) 42 дня;

метотрексат – стартовая доза 30 мг/м<sup>2</sup>, внутримышечно, 1 раз в неделю, № 6;

аспарагиназа *E. coli* – 5000 ЕД/м<sup>2</sup>, внутривенно или внутримышечно, 1 раз в неделю, № 6;

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг), внутривенно струйно медленно, 197, 204 дни;

дексаметазон – 6 мг/м<sup>2</sup>, внутрь в 2 приема 13 дней;

метотрексат, цитозар, преднизолон эндолюмбально в день 197, дозы приводятся в подпункте 22.9.1 настоящего пункта;

22.10. терапия ImRG:

22.10.1. индукционная ПХТ (36 дней):

дексаметазон – 6 мг/м<sup>2</sup>, внутрь в 2 приема 36 дней или метилпреднизолон – 60 мг/м<sup>2</sup>, внутрь в 2 приема 36 дней, стартовая доза наращивается постепенно в зависимости от уровня лейкоцитов и приведена в подпункте 22.9.1 настоящего пункта;

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг), внутривенно, 8, 15, 22, 29, 36 дни;

пэгаспаргаза – 1000 ЕД/м<sup>2</sup> внутривенно, № 1 в любой день с 3 по 21 день;

даунорубин – 45 г/м<sup>2</sup>, внутривенно, 8 день, 22 день;

иматиниб – 300 мг/м<sup>2</sup>/сутки, внутрь, начиная с 15 дня индукции для пациентов с t(9;22);

меркаптопурин – 60 мг/м<sup>2</sup>, внутрь в 1 прием с 43 дня по 71 день (28 дней);

циклофосфан – 1000 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 43, 71 дни;

цитарабин – 75 мг/м<sup>2</sup>/сутки, внутривенно № 4 курса по 4 дня (45–48 дни; 52–55 дни; 59–62 дни; 66–69 дни);

метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально в дни 1, 8, 15, 22, 29, 36, дозы приводятся в подпункте 22.9.1 настоящего пункта.

Пациенты с инициальным гиперлейкоцитозом получают пегаспаргазу на этапе индукции ремиссии однократно в промежутке с 5 дня по 7 день.

Все пациенты с t(9;22) получают на всех этапах лечения, начиная с 15 дня индукции, ингибитор тирозинкиназ иматиниб. Контроль молекулярно-генетической ремиссии осуществляется дополнительно на 84 день терапии, при необходимости – на 141 день терапии и (или) в любые другие дни терапии. Пациентам, не достигшим ремиссии, решается вопрос о переводе на терапию ингибиторами BCR/ABL1 тирозинкиназы (далее – ИТК) II или III поколения.

Пациенты  $\geq 15$  лет получают дексаметазон или метилпреднизолон в зависимости от рандомизации исследовательского центра (дексаметазон – 6 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 2 приема 36 дней или метилпреднизолон – 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 2 приема).

Пациенты ImRG с ОЛЛ из Т – предшественников после выхода в ремиссию на 36 день индукции получают 2 фазу индукции ремиссии протокол Ib+ с 43 дня по 71 день. Эти пациенты получают дополнительно 2 интратекальных введения тремя химиопрепаратами в 52 и 66-й дни лечения.

Пациенты с инициальным ЦНС III статусом Т-ОЛЛ протокол Ib+ на этапе индукции не получают.

Консолидирующая терапия состоит из 3-х фаз. Каждая фаза представляет собой 6-недельную терапию меркаптопурином, метотрексатом и аспарагиназой с последующей 2-недельной реиндукцией, включающей винкристин, дексаметазон или метилпреднизолон. Дни введений выбирает сам лечащий врач – наиболее удобные дни на протяжении текущей недели, главное – соблюдение недельных интервалов между ЛС;

22.10.2. консолидация 1 (55 дней):

меркаптопурин – стартовая доза 50 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1 прием (18:00) 42 дня;

метотрексат – стартовая доза 30 мг/м<sup>2</sup> внутримышечно 1 раз в неделю № 6;

аспарагиназа E. coli – 10000 ЕД/м<sup>2</sup> внутривенно или внутримышечно 1 раз в неделю № 6;

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) внутривенно 141, 148 дни;

дексаметазон – 6 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 2 приема 13 дней или метилпреднизолон – 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 2 приема 13 дней;

даунорубицин – 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 44, 58 дни;

бортезомиб\* – 1,3 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 85, 89, 92, 96 дни и 141, 145, 148, 152, 197, 201, 204, 208 дни;

метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально в дни 43, 57, 71, 85, дозы приводятся в подпункте 22.9.1 настоящего пункта;

консолидация 2 (55 дней):

меркаптопурин – стартовая доза 50 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1 прием (18:00) 42 дня;

метотрексат – стартовая доза 30 мг/м<sup>2</sup> внутримышечно 1 раз в неделю № 6;

аспарагиназа E. coli – 10000 ЕД/м<sup>2</sup> внутривенно или внутримышечно 1 раз в неделю № 6;

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) внутривенно 141, 148 дни;

дексаметазон – 6 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 2 приема 13 дней или метилпреднизолон – 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 2 приема 13 дней;

даунорубицин – 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 107, 121 дни;

бортезомиб\* – 1,3 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 141, 145, 148, 152 дни;

метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально в дни 99, 113, 127, 141, дозы приводятся в подпункте 22.9.1 настоящего пункта;

консолидация 3 (55 дней):

меркаптопурин – стартовая доза 50 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1 прием (18:00) 42 дня;

метотрексат – стартовая доза 30 мг/м<sup>2</sup> внутримышечно 1 раз в неделю, № 6;

аспарагиназа E. coli – 10000 ЕД/м<sup>2</sup> внутривенно или внутримышечно 1 раз в неделю № 6;

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) внутривенно 141, 148 дни;

дексаметазон – 6 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 2 приема 13 дней или метилпреднизолон – 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 2 приема 13 дней;

даунорубицин – 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 163 дни;

бортезомиб\* – 1,3 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 197, 201, 204, 208 дни;

метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально в дни 155, 169, 183, 197, дозы приводятся в подпункте 22.9.1 настоящего пункта.

Пациенты  $\geq 15$  лет вместо 3 получают 6 консолидаций. Доза аспарагиназы *E. coli* у этих пациентов снижена до 5000 ЕД/м<sup>2</sup> внутривенно или внутримышечно 1 раз в неделю.

Даунорубицин – 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно получают по 1 введению на каждой консолидации (кроме 6-ой) № 5, в первый день реиндукций.

Пациенты с инициальным поражением ЦНС (статус ЦНС III) В-ОЛЛ и t(4;11) бортезомиб\* на этапах консолидаций не получают;

22.11. терапия HRG:

пациенты HRG по окончании индукции получают курсы ПХТ F1 и F2. Далее, в зависимости от статуса ремиссии и иммунологической принадлежности бластных клеток (не Т-ОЛЛ или Т-ОЛЛ), различные курсы интенсивной химиотерапии, в ряде случаев терапию с включением неларабина\*;

в ряде случаев первичным пациентам (при невозможности проведения стандартной терапии) или пациентам HRG решением врачебного консилиума может быть предложена терапия ЛС блинатумомаб, представляющим из себя моноклональное биспецифическое антитело анти – CD19. Всем пациентам HRG после достижения ремиссии в рамках химиотерапии высокого риска в максимально короткие сроки облигатно показана ТГСК любого типа (в зависимости от доступности доноров и от технических возможностей);

22.11.1. курс F1:

метилпреднизолон – 80 мг/м<sup>2</sup> внутрь или внутривенно в 3 приема 5 дней;

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) внутривенно в 1, 6 дни;

пегаспаргаза – 1000 ЕД/м<sup>2</sup> внутривенно в день 4;

метотрексат – 5000 мг/м<sup>2</sup> 24 часовая инфузия в день 1 (1/10 дозы вводится за 1/2 часа, 9/10 дозы – за 23 и 1/2 часа);

кальция фолинат – 15 мг/м<sup>2</sup> внутривенно на 42-й, 48-й и 54-й часы инфузии; контроль уровня метотрексата в крови на 42 и 48 час от начала введения метотрексата, при нарушении выведения метотрексата уровни продолжают контролировать каждые 6 часов до его безопасного значения – 0,25 ммоль/л. В случае нарушения выведения метотрексата коррекция дозы кальция фолината осуществляется по схеме: уровень метотрексата 0,25–1 ммоль/л – доза лейковорина 15 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, уровень метотрексата >1–<2 ммоль/л – доза лейковорина 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, уровень метотрексата >2–<3 ммоль/л – доза лейковорина 45 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, уровень метотрексата >3–<4 ммоль/л – доза лейковорина 60 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, уровень метотрексата >4–<5 ммоль/л – доза лейковорина 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно;

метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально в 1 день, дозы приводятся в подпункте 22.9.1 настоящего пункта;

22.11.2. курс F2:

метилпреднизолон – 80 мг/м<sup>2</sup> внутрь или внутривенно в 3 приема 5 дней;

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимально 2 мг) внутривенно в день 1;

пегаспаргаза – 1000 ЕД/м<sup>2</sup> внутривенно в день 4;

цитарабин – 2000 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 часов в виде 3-часовой инфузии внутривенно в дни 1, 2 (4 введения с интервалом в 12 часов);

сопроводительная терапия для медицинской профилактики кератоконъюнктивита на фоне введения цитарабина – глазные капли содержащие дексаметазон каждые 3 часа, для медицинской профилактики нейротоксичности – пиридоксин – 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно перед каждой инфузией цитарабина;

метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально в 5 день, дозы приводятся в подпункте 22.9.1 настоящего пункта.

Сопроводительная терапия колониестимулирующим фактором (далее – КСФ) после окончания курса HR:

все пациенты HRG после окончания каждого курса HR получают КСФ только в случае развития серьезной инфекции, поскольку необоснованное применение КСФ может увеличивать риск рецидива. В случае инфекции лечение КСФ должно проводиться в дозе 5 мкг/кг в день подкожно или, как исключение, в виде 4-часовой внутривенной инфузии. Терапия КСФ должна проводиться до того момента, пока количество нейтрофильных гранулоцитов не превысит  $3000/\text{м}^3$ . Это связано с тем, что после преждевременного прекращения терапии КСФ уровень гранулоцитов часто вновь резко снижается;

#### 22.11.3. курс HR1:

метилпреднизолон –  $80 \text{ мг}/\text{м}^2$  внутрь или внутривенно в 3 приема 5 дней;

винкристин –  $1,5 \text{ мг}/\text{м}^2$  (макс. 2 мг) внутривенно в 1, 6 день;

пегаспаргаза –  $1000 \text{ ЕД}/\text{м}^2$  внутривенно в день 6;

цитарабин –  $2000 \text{ мг}/\text{м}^2$  каждые 12 часов, внутривенно в день 5. Сопроводительная терапия для медицинской профилактики кератоконъюнктивита на фоне введения циторабина описана в подпункте 22.11.2 настоящего пункта;

циклофосфан –  $200 \text{ мг}/\text{м}^2$  внутривенно в день 2, на 3 и 4 день  $200 \text{ мг}/\text{м}^2$  внутривенно 2 раза в день. Диурез и медицинская профилактика цистита: инфузия  $3000 \text{ мл}/\text{м}^2$  в течение 24 часа. Месна внутривенно  $70 \text{ мг}/\text{м}^2$  внутривенно перед инфузией циклофосфана, а также на 4 и 8 час после введения ЛС;

метотрексат –  $5000 \text{ мг}/\text{м}^2$  24 часовая инфузия в день 1;

кальция фолинат –  $15 \text{ мг}/\text{м}^2$  внутривенно на 42-й, 48-й и 54-й часы инфузии; контроль за выведением метотрексата приведен в подпункте 22.11.1 настоящего пункта;

метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально в день 1, дозы приводятся в подпункте 22.9.1 настоящего пункта;

#### 22.11.4. курс HR2:

метилпреднизолон –  $80 \text{ мг}/\text{м}^2$  внутрь или внутривенно в 3 приема 5 дней;

винкристин –  $1,5 \text{ мг}/\text{м}^2$  (макс. 2 мг) внутривенно в 1, 6 день;

пегаспаргаза –  $1000 \text{ ЕД}/\text{м}^2$  внутривенно в день 6;

даунорубицин –  $30 \text{ мг}/\text{м}^2$  внутривенно за 24 часа в день 5 (перед введением даунорубицина – ЭКГ и Эхо-КГ);

ифосфамид –  $800 \text{ мг}/\text{м}^2$  внутривенно в течение 1 часа, день 2, 3 и 4 (5 введений с интервалом 12 часов). Диурез и медицинская профилактика цистита: инфузия  $3000 \text{ мл}/\text{м}^2$  в течение 24 часов. Месна –  $400 \text{ мг}/\text{м}^2$  внутривенно перед инфузией циклофосфана, а также на 4 и 8 час после введения ЛС;

метотрексат –  $5000 \text{ мг}/\text{м}^2$  24 часовая инфузия в день 1;

кальция фолинат –  $15 \text{ мг}/\text{м}^2$  внутривенно на 42-й, 48-й и 54-й часы инфузии, контроль за выведением метотрексата приведен в подпункте 22.11.1 настоящего пункта;

метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально в 1 день и в день 5 при ЦНС II, дозы приводятся в подпункте 22.9.1 настоящего пункта;

#### 22.11.5. курс HR5:

клофарабин –  $52 \text{ мг}/\text{м}^2$  (для пациентов младше 30 лет) и 40 мг (для пациентов 30 лет и старше) внутривенно за 2 часа в дни 1–5;

циклофосфан –  $300 \text{ мг}/\text{м}^2$  внутривенно за 1 час, дни 1–5 (5 введений с интервалом в 24 часа). Сопроводительная терапия как в курсе HR1 приведена в подпункте 22.11.3 настоящего пункта;

этопозид –  $100 \text{ мг}/\text{м}^2$  внутривенно за 2 часа в дни 3–5;

метилпреднизолон –  $80 \text{ мг}/\text{м}^2$  внутрь или внутривенно в 3 приема в дни 1–3;

метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально в 6 день, дозы приводятся в подпункте 22.9.1 настоящего пункта;

#### 22.11.6. курс HR6:

метилпреднизолон –  $80 \text{ мг}/\text{м}^2$  внутрь или внутривенно в 3 приема 5 дней;

пегаспаргаза –  $1000 \text{ ЕД}/\text{м}^2$  внутривенно в день 6;

цитарабин – 300 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 часов внутривенно в 3, 4, 5 день (всего 6 введений);  
циклофосфан – 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1, 2, 3, 4, 5 день;  
неларабин\* – 1400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1, 3, 5 день;

22.11.7. курс HR7:

клофарабин – 52 мг/м<sup>2</sup> (для пациентов младше 30 лет) и 40 мг/м<sup>2</sup> (для пациентов 30 лет и старше) внутривенно за 2 часа, дни 1–5;

цитарабин – 1 г/м<sup>2</sup> внутривенно в виде 3-часовой инфузии в дни 1–5 (5 введений с интервалом 24 часа);

идарубицин – 8 мг/м<sup>2</sup> внутривенно за 6 часов в дни 3–5 (перед первым введением идарубицина – ЭКГ и Эхо-КГ);

метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолумбально в 6 день, дозы приводятся в подпункте 22.9.1 настоящего пункта;

22.12. ЛТ:

ЛТ получают:

пациенты >10 лет и <15 лет с В-ОЛЛ, кроме пациентов с t(12;21) в этой возрастной категории;

пациенты с В-ОЛЛ и инициальным гиперлейкоцитозом в возрастной категории  $\geq 3$  лет;

все пациенты с t(4;11) t(9;22)  $\geq 3$  лет;

все пациенты с инициальным статусом ЦНС III старше 1 года;

пациенты  $\geq 15$  лет и статусом ЦНС III получают ЛТ после 3-х консолидаций.

Во время ЛТ пациенты получают меркаптопурин внутрь и 2 дополнительные ЛП с введением химиопрепаратов.

Доза ЛТ зависит от возраста пациента:

от 1 года до 3 лет – 8 Гр;

в возрасте  $\geq 3$  лет – 12 Гр.

После ЛТ пациентам больше не вводится метотрексат интратекально;

22.13. ПТ:

ПТ начинается с 31 недели лечения и продолжается до достижения общей длительности лечения 2 года.

Исключение составляют пациенты с Т-ОЛЛ, получающие дополнительный протокол Ib+ в индукции и пациенты с В-ОЛЛ  $\geq 15$  лет. Для первой категории пациентов ПТ начинается с 35 недели и длится до 70 недель, для второй – начинается с 55 недели и длится до 50 недель.

ПТ состоит из 6 недельных курсов (по 42 дня) меркаптопурина внутрь и внутримышечного введения метотрексата 1 раз в неделю, с последующей 2-недельной реиндукцией (дексаметазон или метилпреднизолон внутрь и 2 внутривенных введения винкристина) с одним эндолумбальным введением трех ЛС на первых трех реиндукциях.

Пациенты, получающие ЛТ, начинают введение метотрексата на ПТ с 33 недели терапии, после окончания ЛТ.

23. Шифр по МКБ-10 – С91.0 ОЛЛ у пациентов до 1 года:

23.1. морфологическая классификация ОЛЛ: аналогична морфологической классификации ОЛЛ у пациентов старше 1 года и приводится в приложении 15;

23.2. иммунофенотипическая классификация ОЛЛ: аналогична классификации ОЛЛ у пациентов старше 1 года;

23.3. определение первичного статуса ЦНС:

наличие любого количества бластных клеток при цитологическом исследовании;

в случае травматической ЛП при одновременном присутствии лейкоэмических бластов в периферической крови пациент расценивается как пациент с инициальным поражением ЦНС;

наличие патологических образований в веществе головного мозга и (или) в мозговых оболочках по данным МРТ головного мозга, проведенной с контрастированием;

поражение черепно-мозговых нервов даже при отсутствии бластных клеток в ликворе или патологических образований по данным МРТ головного мозга;

23.4. стратификация пациентов до 1 года с ОЛЛ на группы риска:  
в SRG входят пациенты с неперестроенным геном КМТ2А;  
в ImRG входят пациенты с реарранжировкой гена КМТ2А без поражения ЦНС;  
в HRG входят пациенты с реарранжировкой гена КМТ2А и с поражением ЦНС;

23.5. критерии ответа на терапию:

ПР:

отсутствие клинических признаков болезни;  
содержание  $\leq 5\%$  бластных клеток при нормальной или немного сниженной клеточности КМ на 36-й день;

отсутствие экстрамедуллярного поражения;

отсутствие при терапевтической ЛП на 29 день бластных клеток в ликворе.

Дополнительные критерии клинико-гематологической ремиссии:

лейкоциты периферической крови  $\geq 2 \times 10^9/\text{л}$ ;

тромбоциты периферической крови  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ ;

23.6. план терапии в зависимости от группы риска:

SRG – индукция ремиссии: 36 дней дексаметазон, 5 еженедельных введений винкристина, 2 введения; даунорубицина на 8-й и 22-й дни, однократное введение пегаспаргазы на 5–7–21-й день и 6 еженедельных эндолюмбальных введений трех ЛС (метотрексат, цитарабин, дексаметазон). Дальнейшая терапия в этой терапевтической группе зависит от статуса ремиссии, уровня МОБ на 36-й день терапии. МОБ-негативные пациенты получают консолидирующую терапию объеме 3 консолидаций с курсами реиндукции и ПТ. МОБ-позитивные пациенты получают курс блинатумомаба и ТГСК;

ImRG – индукция ремиссии: 36 дней дексаметазон, 5 еженедельных введений винкристина, 2 введения даунорубицина на 8–1 и 22–1 дни, однократное введение пегаспаргазы на 5–7–21 день и 6 еженедельных эндолюмбальных введений трех ЛС (метотрексат, цитарабин, дексаметазон). Дальнейшая терапия в этой терапевтической группе зависит от статуса ремиссии, уровня МОБ на 36-й день терапии. Пациенты, достигшие молекулярной ремиссии, получают консолидирующую терапию объеме 3 консолидаций с курсами реиндукции и ПТ. Пациенты, не достигшие молекулярной ремиссии, получают курс HR1. Дальнейшая терапия зависит от статуса ремиссии после курс HR1. Пациенты, не достигшие молекулярной ремиссии, получают курс блинатумомаба и ТГСК, пациенты достигшие молекулярной ремиссии, получают курс HR2 и курс HR3, протокол II и ПТ;

HRG – индукция ремиссии: 36 дней дексаметазон, 5 еженедельных введений винкристина, 2 введения даунорубицина на 8-й и 22-й дни, однократное введение пегаспаргазы на 5–7–21 день и 6 еженедельных эндолюмбальных введений трех ЛС (метотрексат, цитарабин, дексаметазон). Дальнейшая терапия в этой терапевтической группе не зависит от статуса ремиссии на 36-й день терапии. Все пациенты получают курс HR1, курс блинатумомаба и ТГСК (при условии морфологической ремиссии).

Блинатумомаб получают пациенты:

HRG;

SRG МОБ-позитивные на 36-й день и на 85 день терапии.

ТГСК получают пациенты:

HRG;

SRG МОБ-позитивные на 36-й день терапии;

ImRG МОБ-позитивные и на 36-й, и на 85-й день терапии.

Условия проведения ТГСК:

удовлетворительный соматический статус пациента;

клинико-гематологическая ремиссия с МОБ не более  $10^{-4}$ ;

наличие источника гемопоэтических стволовых клеток;

23.7. алгоритм расчета доз:

за основу берется терапевтическая доза  $1 \text{ м}^2$  поверхности тела. В зависимости от возраста пациента доза рассчитывается по схеме: дети младше 6 месяцев –  $2/3$  от расчетной дозы; дети в возрасте 6 и более месяцев, но менее 12 месяцев –

3/4 от расчетной дозы; дети в возрасте 12 месяцев и старше – полная терапевтическая доза;

23.8. дозы ЛС, вводимых эндолумбально, в зависимости от возраста пациента:

<1 года: метотрексат – 6 мг, цитарабин – 20 мг, дексаметазон – 1 мг;

≥1 года: метотрексат – 8 мг, цитарабин – 30 мг, дексаметазон – 1 мг;

23.9. условия начала химиотерапии:

23.9.1. условия начала консолидации:

МОБ-негативная, клинико-гематологическая ремиссия;

удовлетворительное общее состояние;

отсутствие тяжелой инфекции;

лейкоциты более  $2.5 \times 10^9/\text{л}$ ;

гранулоциты более  $0,75 \times 10^9/\text{л}$ ;

тромбоциты более  $70 \times 10^9/\text{л}$ ;

билирубина менее 40 мкмоль/л;

23.9.2. условия начала реиндукции:

удовлетворительное общее состояние пациента;

отсутствие тяжелой инфекции;

отсутствие признаков тяжелой периферической нейропатии;

лейкоциты более  $2.5 \times 10^9/\text{л}$ ;

гранулоциты более  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ ;

тромбоциты более  $70 \times 10^9/\text{л}$ ;

23.9.3. условия начала курса HR1:

удовлетворительное общее состояние пациента;

отсутствие тяжелой инфекции;

отсутствие признаков тяжелой периферической нейропатии;

лейкоциты более  $2.5 \times 10^9/\text{л}$ ;

тромбоциты более  $70 \times 10^9/\text{л}$ ;

билирубин менее 40 мкмоль/л;

АлАТ и (или) АсАТ не более 5 норма;

кроме тех случаев, когда не достигнута морфологическая ремиссия;

23.9.4. условия начала курса HR2:

удовлетворительное общее состояние пациента;

отсутствие тяжелой инфекции;

отсутствие признаков тяжелой периферической нейропатии;

лейкоциты более  $2,5 \times 10^9/\text{л}$ ;

тромбоциты более  $70 \times 10^9/\text{л}$ ;

билирубин менее 40 мкмоль/л;

АлАТ и (или) АсАТ не более 5 норма;

23.9.5. условия для начала протокола II – IDA:

клинико-гематологическая ремиссия и МОБ-негативная ремиссия;

удовлетворительное общее состояние пациента;

отсутствие тяжелых инфекций и органной токсичности;

лейкоциты  $\geq 2,5 \times 10^9/\text{л}$ ;

тромбоциты  $\geq 70 \times 10^9/\text{л}$ ;

билирубин  $< 40$  мкмоль/л. Пегаспаргазу и меркаптопурин при концентрации общего билирубина 40 мкмоль/л и более не назначают;

фибриноген более 0.5 г/л;

активность АлАТ и (или) АсАТ и гамма-глутамин транспептидаза (далее – ГГТП)

5 возрастных норм;

23.9.6. условия начала 2 фазы протокола II:

удовлетворительное общее состояние пациента;

отсутствие тяжелых инфекций и органной токсичности;

лейкоциты  $\geq 2,5 \times 10^9/\text{л}$ ;

тромбоциты  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ ;

гранулоциты  $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ;



23.9.7. условия начала ПТ:

клинико-гематологическая ремиссия и МОБ-негативная ремиссия;

удовлетворительное общее состояние пациента;

отсутствие тяжелых инфекций и органной токсичности;

лейкоциты  $\geq 2,5 \times 10^9/\text{л}$ ;

тромбоциты  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ;

23.10. первичный диагностический комплекс, а также обследования на этапах терапии соответствуют обследованиям пациентов с ОЛЛ старше 1 года за исключением тайминга оценки МОБ:

ТН0 – момент постановки диагноза до начала специфического лечения: оценивается опухоль – ассоциированный иммунофенотип и производятся определения типа химерного гена (при его наличии) и разработка условий проведения полимеразной цепной реакции (далее – ПЦР) для мониторинга химерного транскрипта;

ТН1 – 15-й день индукционной терапии, ИФТ КМ для всех пациентов, цитогенетическое исследование ПЦР для пациентов с перестроенным геном КМТ2А;

ТН2 – 36-й день индукции, ИФТ КМ для всех пациентов, цитогенетическое исследование ПЦР для пациентов с перестроенным геном КМТ2А;

ТН3 – 85-й терапии для пациентов, получающих терапию консолидации, или восстановление кроветворения после курса HR1 для пациентов для блоковой интенсификации. Проводится ИФТ КМ для всех пациентов, цитогенетическое исследование ПЦР для пациентов с перестроенным геном КМТ2А;

ТН4 – перед ПТ для пациентов, получающих химиотерапию.

Дополнительные точки мониторинга для пациентов HRG (МФТ и ПЦР КМ): после курса HR1, после курса блинатумомаба, после ТГСК на +30, +60, +100, +190, +280, +365 дни.

Дополнительные точки мониторинга для пациентов ImRG: курсы, перед протоколом II – IDA, перед началом ПТ;

23.11. коррекция доз меркаптопурина и метотрексата в зависимости от количества лейкоцитов на ПТ:

количество лейкоцитов менее  $1000 \times 10^9/\text{л}$  – доза меркаптопурина и метотрексата – 0 %;

количество лейкоцитов от  $1000 \times 10^9/\text{л}$  до  $2000 \times 10^9/\text{л}$  – доза меркаптопурина и метотрексата – 50 %;

количество лейкоцитов от  $2000 \times 10^9/\text{л}$  до  $3000 \times 10^9/\text{л}$  – доза меркаптопурина и метотрексата – 100 %;

количество лейкоцитов более  $3000 \times 10^9/\text{л}$  – доза меркаптопурина и метотрексата – 150 %;

количество лимфоцитов менее 300/мкл – доза меркаптопурина и метотрексата – 50 %;

23.12. индукционная терапия ЛС:

дексаметазон –  $6 \text{ мг}/\text{м}^2$  в 2 приема внутрь или внутривенно с коррекцией дозы по возрасту до 28-го дня включительно. С 29-го дня начинается постепенное снижение дозы дексаметазона: 29–31 дни –  $3 \text{ мг}/\text{м}^2$ , 32–34 дни –  $1,5 \text{ мг}/\text{м}^2$ , 35–36 дни –  $0,75 \text{ мг}/\text{м}^2$  с последующей полной отменой. Стартовая доза дексаметазона в зависимости от уровня инициального лейкоцитоза: при лейкоцитозе более  $100 \times 10^9/\text{л}$  начать с  $1/10$  дозы. Полная терапевтическая доза дексаметазона должна быть достигнута при клинической переносимости не позднее 5–7 дня циторедуктивной фазы;

винкристин –  $1,5 \text{ мг}/\text{м}^2$  (макс 2 мг) внутривенно струйно медленно на 8, 15, 22, 29, 36 дни;

даунорубицин –  $45 \text{ мг}/\text{м}^2$  внутривенно капельно за 6 часов на 8 и 22 дни;

пегаспаргаза –  $1000 \text{ МЕ}/\text{м}^2$  внутривенно капельно за 2 часа на 5–7 дни (в зависимости от клинического состояния);

метотрексат, цитарабин, дексаметазон эндолюмбально еженедельно 1, 8, 15, 22, 29, 36 дни, дозы приводятся в подпункте 23.8 настоящего пункта;

23.13. терапия низкодозовой консолидацией для пациентов SRG и ImRG, которые достигли МОБ-негативной ремиссии на 36-й день терапии:

консолидирующая терапия состоит из трех курсов I, II и III (длительность каждого курса 55 дней):

меркаптопурин – стартовая доза 50 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1 прием (18:00) 42 дня;

метотрексат – стартовая доза 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно 1 раз в неделю № 6. Обязательным условием проведения терапии консолидации является своевременная коррекция доз меркаптопурина и метотрексата в зависимости от количества лейкоцитов в ОАК, описана в подпункте 22.12 пункта 22 настоящего клинического протокола;

пегаспаргаза – 1000 МЕ/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в течение 1–2 часов, на 44, 58, 72, 100, 114, 128, 156, 163 и 184 дни консолидации, через 1 сутки после введения метотрексата;

даунорубин – 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в течение 6 часов на 44, 65 и 100 дни;

метотрексат, цитарабин, дексаметазон в возрастной дозировке эндолюмбально на консолидации каждые 2 недели, дозы приводятся в подпункте 23.8 настоящего пункта;

23.14. курс реиндукции:

дексаметазон – 6 мг/м<sup>2</sup> внутрь или внутривенно ежедневно на протяжении 10 дней с последующей быстрой отменой за 3 дня на 85–98, 141–154, 197–210 дни. Суточная доза ЛС распределяется на 2–3 приема с интервалом 8–12 часов;

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс 2 мг) внутривенно струйно 1 раз в неделю в 1, 8 дни реиндукции, 85, 92, 141, 148, 197, 204 дни.

Метотрексат, цитарабин, дексаметазон в возрастной дозировке эндолюмбально проводят в 1 день курсов реиндукции, дозы приводятся в подпункте 23.8 настоящего пункта;

23.15. курсы HR:

23.15.1. курс HR1 получают следующие группы пациентов:

пациенты SRG, которые не достигли МОБ-негативной ремиссии на 36 день терапии;  
пациенты ImRG, которые не достигли МОБ-негативной ремиссии на 36 день терапии;

все пациенты HRG.

Курс HR1:

дексаметазон – 20 мг/м<sup>2</sup>, внутрь или внутривенно за 2 введения, каждые 12 часов, ежедневно на протяжении 5 дней;

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг), внутривенно, струйно в 1 и 6 дни курса;

метотрексат высокодозный – 5000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно за 24 часа в 1 день. Порядок введения и сопроводительная терапия описаны в подпункте 22.11.1 пункта 22 настоящего клинического протокола;

цитарабин – 2000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в виде 3-часовой инфузии за 2 введения, в день 5. Сопроводительная терапия для медицинской профилактики кератоконъюнктивита на фоне введения цитарабина описана в подпункте 22.11.2 пункта 22 настоящего клинического протокола. Коррекция доз цитарабина в соответствии с возрастом: менее 3 месяцев – 20 % от рассчитанной дозы, 4–5 месяцев – 30 %, 5–7 месяцев – 40 %, 8–10 месяцев – 50 %, 11–13 месяцев – 60 %, 14–16 месяцев – 70 %, 17–19 месяцев – 80 %;

пегаспаргаза – 1000 МЕ/м<sup>2</sup>, внутривенно за 1–2 часа в день 6;

метотрексат, цитарабин, дексаметазон эндолюмбально в 1 день курса, дозы приводятся в подпункте 23.8 настоящего пункта;

23.15.2. курс HR2 и курс HR3 получают пациенты: ImRG, не достигшие МОБ-негативной ремиссии на 36 день терапии, но МОБ-негативные, ПЦР – негативные на 85 день терапии.

Курс HR2:

дексаметазон – 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь или внутривенно за 2 введения, каждые 12 часов ежедневно на протяжении 5 дней;

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) внутривенно в 1 и 6 дни курса;

метотрексат высокодозный – 5000 мг/м<sup>2</sup>, условия введения такие же как в курсе HR1;

ифосфамид – 400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в течение 1 часа, с 1 по 5 день курса  
месна – 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно на 0, 4, 8 час от начала инфузии ифосфамида;

даунорубин – 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно за 24 часа в день 5;

пегаспаргаза – 1000 МЕ/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 1–2 часа на 6 день;

метотрексат, цитарабин, дексаметазона эндолюмбально в 1 день курса, дозы приводятся в подпункте 23.8 настоящего пункта.

Курс HR3:

дексаметазон – 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь или внутривенно в 2–3 приема с 1 по 5 день;

пегаспаргаза – 1000 МЕ/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 1–2 часа на 6 день;

цитарабин – 2000 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 часов внутривенно капельно в течение 3 часов, 2 раза в сутки, всего 4 введения, в дни 1 и 2. Медицинская профилактика кератоконъюнктивита и нейротоксичности, расчет доз в зависимости от возраста такие же как в курсе HR1;

метотрексат, цитарабин, дексаметазон в возрастной дозировке эндолюмбально в 5 день курса, дозы приводятся в подпункте 23.8 настоящего пункта;

23.15.3. протокол II – IDA:

1 фаза протокола II – IDA:

дексаметазон – 6 мг/м<sup>2</sup> ежедневно с 1 по 15 дни внутрь в 2–3 приема. С 16 дня начинается постепенное снижение дозы дексаметазона с последующей полной отменой к 22 дню;

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно в дни 1, 8, 15, 22;

идарубин – 6 мг/м<sup>2</sup> внутривенно за 1 час в дни 1, 8, 15, 22;

пегаспаргаза – 1000 МЕ/м<sup>2</sup> внутривенно за 1–2 часа в дни 1, 12;

метотрексат, цитарабин, дексаметазон в возрастной дозировке эндолюмбально в 1, 15 дни фазы I, дозы приводятся в подпункте 23.8 настоящего пункта.

2 фаза протокола II – IDA:

меркаптопурин – 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь ежедневно с 20 по 49 дни в один прием в 18:00;

циклофосфан – 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 1 час в день 29. Диурез и медицинская профилактика цистита: инфузия 3000 мл/м<sup>2</sup> в течение 24 часов. Месна – 400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно перед инфузией циклофосфана, а также на 4 и 8 час после введения ЛС;

цитарабин – 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно в дни 31–34, включительно – 1 курс, в дни 38–41, включительно – 2 курс;

метотрексат, цитарабин, дексаметазон в возрастной дозировке эндолюмбально в день каждого цитарабинового курса, дозы приводятся в подпункте 23.8 настоящего пункта;

23.15.4. блинатумомаб назначается 24-часовой непрерывной инфузией в дозе 5 мкг/м<sup>2</sup>/сутки до 8 дня, затем 15 мкг/м<sup>2</sup>/сутки до 28 дня.

Премедикация перед началом инфузии и перед повышением дозы: дексаметазон – 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно;

23.15.5. кондиционирование перед ТГСК, и манипуляции с трансплантатом и медицинская профилактика РТПХ зависят от типа донора;

23.15.6. ПТ проводится до достижения 2-летнего срока от начала лечения:

меркаптопурин – 50 мг/м<sup>2</sup> внутрь в один прием;

метотрексат – 30 мг/м<sup>2</sup> внутримышечно 1 раз в неделю.

Обязательным условием проведения ПТ является своевременная коррекция доз меркаптопурина и метотрексата в зависимости от количества лейкоцитов в ОАК.

24. Шифр по МКБ-10 – С91.0 Рецидив ОЛЛ:

24.1. терапевтические группы:

S1 терапевтическая группа – пациенты с поздними изолированными внекостномозговыми рецидивами Т- и В-ОЛЛ;

S2 терапевтическая группа – пациенты с очень ранним и ранним изолированным внекостномозговым рецидивом Т- и В-ОЛЛ, пациенты с ранним и поздним

комбинированным костномозговым рецидивом В-ОЛЛ, пациенты с поздним изолированным рецидивом В-ОЛЛ;

S3,S4,S5 В-ОЛЛ терапевтическая группа – пациенты с ранним изолированным костномозговым рецидивом, с очень ранним комбинированным костномозговым рецидивом, с первично-рефрактерным В-ОЛЛ;

S4 Т-ОЛЛ терапевтическая группа – пациенты с очень ранним, ранним и поздним изолированным костномозговым рецидивом, пациенты с очень ранним, ранним и поздним комбинированным костномозговым рецидивом Т-ОЛЛ.

Признаки поражения ЦНС, такие же как у пациентов первичным ОЛЛ старше 1 года и приведены в подпункте 22.3 пункта 22 настоящего клинического протокола. Рецидивы других локализаций – любые другие подозрительные проявления, такие как инфильтрация, отечность, наличие жидкости или локальные поражения. обнаруживаются соответствующими методами и должны подтверждаться биопсией. Образцы биопсии должны исследоваться морфологическими, молекулярно-биологическими методами и ИФТ;

24.2. виды ответа на лечение:

костномозговая ремиссия – репрезентативный аспират КМ содержит менее 5 % лимфоцитов при удовлетворительной клеточности и признаках регенерации нормального гемопоэза;

частичная костномозговая ремиссия – бласты в КМ составляют  $\geq 5\%$  и  $\leq 25\%$ ;

аплазия КМ – репрезентативный аспират КМ содержит только отдельные ядерные клетки (преимущественно лимфоциты) без признаков регенерации нормального гемопоэза, независимо от цитологического обнаружения резидуальных лейкоэмических клеток;

ПР – репрезентативный аспират КМ содержит менее 5 % лимфоцитов при удовлетворительной клеточности и признаках регенерации нормального гемопоэза, и отсутствуют признаки продолжающейся персистенции лейкоэмических клеток в экстрамедуллярных очагах по данным цитологических, гистопатологических, радиологических и клинических методов обследования (определение лейкоэмических клеток ниже порога цитологической детекции с использованием молекулярных методов или проточной цитометрии совместимо с определением ПР);

24.3. условия для начала курсов химиотерапии:

нейтрофилы  $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ ;

тромбоциты  $>80 \times 10^9/\text{л}$ ;

отсутствие системной или очаговой инфекции;

удовлетворительное состояние пациента;

фракция выброса  $>50\%$  по данным Эхо-КГ;

24.4. первичный диагностический комплекс: соответствует комплексу для пациентов с ОЛЛ старше года.

Дополнительно по медицинским показаниям могут выполняться следующие исследования:

медицинский осмотр врача-офтальмолога, врача-оториноларинголога;

МРТ головного мозга (при нейролейкозе);

МРТ спинного мозга (при нейролейкозе);

КТ ОГК, придаточных пазух носа, ОБП;

определение антител класса IgM и IgG к цитомегаловирусу (далее – ЦМВ);

лекарственная чувствительность лимфоцитарных клеток человека к цитостатикам;

человеческие лейкоцитарные антигены (далее – HLA) – типирование пациента и членов его семьи (при наличии медицинских показаний к ТГСК).

Диагностические исследования на этапах терапии соответствуют исследованиям для пациентов с ОЛЛ старше года;

24.5. лечебные мероприятия:

24.5.1. пациенты S1 терапевтической группы получают:

циторедуктивную профазу дексаметазоном;

два индукционных курса ПХТ F1, F2;

далее протокол II – IDA;

курсы ПХТ R1, R2, R1;

в случае ЦНС рецидива пациент получает дополнительное эндолюмбальное введение на день 6 курсов F1 (если blasts определяются в день 1 курс F1) и, как правило, на день 5 каждого курса R2, а также на день 8 протокола II – IDA;

в случае тестикулярного рецидива при поражении яичек – выполняется орхэктомия в начале лечения или в течение лечения. Если клинически пораженное яичко не удалено, должно выполняться его облучение в СОД 24 Гр. В случае одностороннего клинического поражения яичка выполняется биопсия контралатерального яичка во время орхэктомии. В случае отрицательного результата биопсии непораженное яичко должно быть профилактически облучено в СОД 15 Гр. Если биопсия не выполнена или она положительная, клинически непораженное яичко облучается в СОД 1 Гр. При орхэктомии должен имплантироваться тестикулярный протез. ЛТ проводится только при изолированных ЦНС рецидивах в виде краниоспинального облучения в СОД 18 Гр;

далее все пациенты получают ПТ в течение 12 месяцев.

Циторедуктивная профаза:

дексаметазон – 6 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1–5 дни.

Курс F1:

дексаметазон – 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь – 15 дни;

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) внутривенно струйно 1 и 6 дни;

метотрексат – 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно за 36 часов в 1 день;

кальция фолинат – 15 мг/м<sup>2</sup> внутривенно на 42, 48, 54 час от начала введения метотрексата;

пегаспаргаза – 1000 ЕД/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 2 часа, 4 день;

метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально в 1 день курса (при ЦНС рецидиве дополнительно на 6 день курса), дозы приводятся в подпункте 22.9.1 пункта 22 настоящего клинического протокола.

Курс F2:

дексаметазон – 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1–5 дни;

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) внутривенно струйно в 1 день;

цитарабин – 3000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно за 3 часа каждые 12 часов (всего 4 введения), 1, 2 дни курса. Сопроводительная терапия для медицинской профилактики кератоконъюнктивита на фоне введения цитарабина описана в подпункте 22.11.2 пункта 22 настоящего клинического протокола;

пегаспаргаза – 1000 ЕД/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 2 часа, 4 день;

метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально, 5 день курса, дозы приводятся в подпункте 22.9.1 пункта 22 настоящего клинического протокола.

Протокол II – IDA:

1 фаза:

дексаметазон – 6 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1–14 дни, с последующей ступенчатой отменой в дни с 15 по 23;

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) внутривенно струйно 1, 8, 15, 22 дни;

идарубицин – 6 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 6 часов, 1, 8, 15, 22 дни;

пегаспаргаза – 1000 ЕД/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 2 часа, 1, 11 дни;

метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально 1 и 15 дни курса (при ЦНС рецидиве дополнительно на 8 день курса), дозы приводятся в подпункте 22.9.1 пункта 22 настоящего клинического протокола;

2 фаза:

меркаптопурин – 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь с 29 по 43 день;

циклофосфамид – 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 29 день;

месна – 400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно на 0,4,8 часы от введения циклофосфамида;

цитарабин – 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно 31–34 и 38–41 дни;

метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально в 31 и 38 дни, дозы приводятся в подпункте 22.9.1 пункта 22 настоящего клинического протокола.

Курс R1:

дексаметазон – 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1–5 дни;  
дексаметазон – 10 мг/м<sup>2</sup> внутрь 6 день;  
меркаптопурин – 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1–5 дни;  
винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) внутривенно струйно (за 1 час до начала метотрексата) 1 и 6 дни;  
метотрексат – 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно за 36 часов, 1 день;  
кальция фолинат – 15 мг/м<sup>2</sup> внутривенно на 42, 48, 54 час от начала введения метотрексата;  
метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально в 1 день, дозы приводятся в подпункте 22.9.1 пункта 22 настоящего клинического протокола;  
цитарабин – 2000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 3 часа каждые 12 часов (всего 2 введения), 5 день; сопроводительная терапия для медицинской профилактики кератоконъюнктивита на фоне введения цитарабина описана в подпункте 22.11.2 пункта 22 настоящего клинического протокола;  
пегаспаргаза – 1000 ЕД/м<sup>2</sup> внутривенно за 2 часа, 6 день.

Курс R2:

дексаметазон – 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1–5 дни;  
дексаметазон – 10 мг/м<sup>2</sup> внутрь 6 день;  
меркаптопурин – 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1–5 дни;  
винкристин – 3 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно 1 день;  
метотрексат – 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно за 36 часов в 1 день;  
кальция фолинат – 15 мг/м<sup>2</sup> внутривенно на 42, 48, 54 час от начала введения метотрексата;  
метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально в 1 день (при ЦНС рецидиве дополнительно на 5 день), дозы приводятся в подпункте 25.1 пункта 25 настоящего клинического протокола;  
ифосфамид – 400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно за 1 час в 1–5 дни;  
месна – 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно на 0,4,8 часы от введения ифосфамида;  
даунорубин – 35 мг/м<sup>2</sup> внутривенно за 24 часа на 5 день;  
пегаспаргаза – 1000 ЕД/м<sup>2</sup> внутривенно за 2 часа в 6 день.

ПТ:

меркаптопурин – 50 мг/м<sup>2</sup> внутрь ежедневно;  
метотрексат – 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1 раз в неделю;  
24.5.2. пациенты S2 терапевтической группы получают:  
циторедуктивную профазу дексаметазоном;  
2 индукционных курса F1, F2.

В дальнейшем терапия зависит от уровня МОБ, измеряемой ИФТ и (или) молекулярно-биологическим методами.

При достижении МОБ-негативной ремиссии (уровень  $<10^{-3}$ ) после курса F2 дальнейшая терапия состоит в назначении протокола II – IDA и затем пяти курсов R, начиная с R1 (R1/R2/R1/R2/R1).

Схемы курсов F1, F2, R1, R2, протокола II – IDA для пациентов S1 терапевтической группы, описаны в подпункте 24.5.1 настоящего пункта.

Локальное лечение в случае тестикулярного рецидива описано в подпункте 24.5.1 настоящего пункта для пациентов S1 терапевтической группы.

ЛТ для пациентов с изолированными костномозговыми рецидивами: облучение нейрокраниума и верхних трех шейных сегментов в СОД 12 Гр.

ЛТ для пациентов с комбинированными костномозговыми рецидивами: облучение черепа и верхних трех шейных сегментов в СОД 18 Гр.

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

Далее – ПТ в течение 24 месяцев. Схема ПТ описана для пациентов S1 терапевтической группы в подпункте 24.5.1 настоящего пункта.

При положительном результате МОБ (уровень  $\geq 10^{-3}$ ) после курса F2 пациент получает протокол II – IDA с повторным контролем МОБ. При уровне МОБ  $< 10^{-3}$  пациент далее получает курсы R1, R2 и аллоТГСК.

Схемы курсов R1, R2, протокола II – IDA описаны для пациентов S1 терапевтической группы в подпункте 24.5.1 настоящего пункта.

При уровне МОБ  $\geq 10^{-3}$  после протокола II – IDA пациент получает блинатумомаб (с предварительным аферезом аутолимфоцитов) и последующую аллоТГСК. Количество курсов блинатумомаба (1–2) зависит от скорости достижения уровня МОБ  $< 10^{-3}$ .

Курс блинатумомаба (28 дней) назначается круглосуточной непрерывной инфузией в течение 28 дней детям, МТ до 45 кг – 5 мг/м<sup>2</sup>/сутки до 8 дня, затем 15 мг/м<sup>2</sup>/сутки до 28 дня. Детям МТ больше 45 кг – 9 мг/сутки до 8 дня и 28 мг/сутки до 28 дня.

Блинатумомаб назначается еженедельными инфузиями аутолимфоцитов (№ 4);

24.5.3. терапия пациентов S3, S4, S5 В-ОЛЛ терапевтической группы:

аферез аутолимфоцитов;

циторедуктивная фаза метилпреднизолоном – 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь или внутривенно в дни 1–5;

курс FLAI:

флударабин\* – 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1–5 дни;

цитарабин – 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1–5 дни;

идарубицин – 8 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 2–4 дни;

преднизолон – 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1–5 дни;

метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолумбально в 6 день, дозы приводятся в подпункте 22.9.1 пункта 22 настоящего клинического протокола;

или курс CLOFI:

клофарабин – 52 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1–5 дни;

цитарабин – 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1–5 дни;

идарубицин – 8 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 2–4 дни;

преднизолон – 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1–5 дни;

метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолумбально в 6 день, дозы приводятся в подпункте 22.9.1 пункта 22 настоящего клинического протокола.

Измерение уровня МОБ ИФТ или молекулярно-генетическим методом.

Курс блинатумомаба (28 дней) с еженедельными инфузиями аутолимфоцитов (№ 4).

Схема назначения блинатумомаба описана для пациентов S2 терапевтической группы в подпункте 24.5.2 настоящего пункта.

Повторное измерение уровня МОБ ИФТ или молекулярно-генетическим методом.

При уровне МОБ  $\geq 10^{-3}$  проводится второй курс блинатумомаба с еженедельными инфузиями аутолимфоцитов (№ 4).

Очередное измерение уровня МОБ. При уровне МОБ  $\geq 10^{-3}$  – переход на индивидуальный план терапии. При МОБ  $< 10^{-3}$  – проведение аллоТГСК.

Дополнительные методы терапии: для пациентов старше 18 лет по решению врачебного консилиума может быть использовано ЛС инотузумаб озогамидин\*\* (вместо блинатумомаба). Вместо блинатумомаба по решению врачебного консилиума может быть проведена CAR-T терапия;

24.5.4. терапия пациентов S4 Т-ОЛЛ терапевтической группы:

пациенты стратифицируются по иммунофенотипу на 2 группы:

ранний Т-ОЛЛ (Т I–II);

поздний Т-ОЛЛ (Т III–IV).

Группа раннего Т-ОЛЛ:

протокол N (1 фаза – 22 дня):

пегаспаргаза – 1000 ЕД/м<sup>2</sup> внутривенно за 2 часа 1, 15 дни;

идарубицин – 6 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 6 часов, 1, 8, 15, 22 дни;

бортезомиб\* – 1,3 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно 1, 4, 8, 11 дни;

винорелбин\* – 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно 1, 8, 15, 22 дни;  
преднизолон – 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1–8 и с 15 по 21 дни с последующей быстрой отменой;

метотрексат, цитарабин, преднизолон в возрастной дозировке эндолюмбально в 1, 8, 15, 22 дни, дозы приводятся в подпункте 22.9.1 пункта 22 настоящего клинического протокола;

курс CLOFI описан в подпункте 24.5.3 настоящего пункта;

дополнительно: по решению врачебного консилиума может быть использован вместо клофарабина неларабин\*;

курс FLA:

флударабин\* – 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1–5 дни;

цитарабин – 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1–5 дни;

преднизолон – 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1–5 дни;

метотрексат, цитарабин, преднизолон в возрастной дозировке эндолюмбально на 6 день, дозы приводятся в подпункте 22.9.1 пункта 22 настоящего клинического протокола.

Группа позднего Т-ОЛЛ:

протокол N (1 фаза до 11 дня):

пегаспаргаза – 1000 ЕД/м<sup>2</sup> внутривенно за 2 часа день 1;

идарубицин – 6 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 6 часов 1, 8 дни;

бортезомиб\* – 1,3 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно 1, 4, 8, 11 дни;

винорелбин\* – 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно 1, 8 дни;

преднизолон – 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1–8 дни с последующей быстрой отменой;

метотрексат, цитарабин, преднизолон в возрастной дозировке эндолюмбально в 1, 8 дни, дозы приводятся в подпункте 22.9.1 пункта 22 настоящего клинического протокола;

курс CLOFI описан в подпункте 24.5.3 настоящего пункта.

Измерение уровня МОБ ИФТ или молекулярно-биологическим методом. При уровне МОБ  $\geq 10^{-3}$  – переход на индивидуальный план терапии. При МОБ  $< 10^{-3}$  – проведение аллоТГСК.

Пациенты с рецидивом Ph+ОЛЛ получают терапию согласно плана для их терапевтической группы (S2–S5). К лечению (на весь период) добавляется иматиниб 300 мг/м<sup>2</sup> в сутки внутрь либо нилотиниб\* 240 мг/м<sup>2</sup> в сутки внутрь (в зависимости от наличия мутации). Дополнительно при наличии медицинских показаний по решению врачебного консилиума может использоваться дазатиниб\*\*\*.

25. Шифры по МКБ-10: С92.0 Миелоидный лейкоз [миелолейкоз], С92.3 Миелоидная саркома, С92.5 Острый миеломоноцитарный лейкоз, С92.7 Другой миелоидный лейкоз, С92.9 Миелоидный лейкоз неуточненный:

25.1. ФАБ классификация ОМЛ приведена в приложении 10. Иммунологические маркеры, характерные для разных морфоцитохимических вариантов ОМЛ приведены в приложении 11.

Стратификация на группы риска:

SRG:

inv 16, t(16;16);

t(8;21) (вне зависимости от наличия других хромосомных aberrаций);

t(1;11)(p32;q23) (MLL-AF1p) или t(1;11)(q21;q23) (MLL-AF1q);

нормальный кариотип с биаллельной мутацией СЕВРА при отсутствии FLT3-ITD;

нормальный кариотип с мутацией NPM1 при отсутствии FLT3-ITD;

ImRG:

мутантный NPM1 при наличии FLT3-ITD;

t(9;11) (p21.3q23.3) (MLL-AF9 или MLLT3-KMT2A) с уровнем экспрессии MECOM<sup>low</sup>;

отсутствие критериев стандартного и высокого риска;



HRG:  
FLT3 ITD без мутаций NPM1–;  
11q23 (MLL);  
t(9;11) с уровнем экспрессии MECOM<sup>high</sup>;  
t(7;12)(q36;p13) (HLXB9-MVX);  
t(5;11)(q35;p15.5) (NUP98-NSD1);  
t(6;9) (DEC-CAN);  
t(11;12) (NUP98-KDM5A);  
inv16 (CBFA2T3-GLIS2);  
t(16;21)(p11;q22) (FUS-ERG);  
inv3, t(3;3) (RPN1-EVI);  
изолированная моносомия 7 или делеция 7 q;  
изолированная моносомия 5 или делеция 5 q;  
M7 при наличии NUP98-KDM5A, CBFA2T3-GLIS2;  
M6;  
сложный кариотип (5 и более аномалий).  
Стратификация на группы риска:  
SRG:  
inv 16, t(16;16);  
t(8;21) (вне зависимости от наличия других хромосомных aberrаций);  
t(1;11)(p32;q23) (MLL-AF1p) или t(1;11)(q21;q23) (MLL-AF1q);  
нормальный кариотип с биаллельной мутацией СЕВРА при отсутствии FLT3-ITD;  
нормальный кариотип с мутацией NPM1 при отсутствии FLT3-ITD.  
ImRG:  
мутантный NPM1 при наличии FLT3-ITD;  
t(9;11) (p21.3;q23.3) (MLL-AF9 или MLLT3-KMT2A) с уровнем экспрессии MECOM<sup>low</sup>;  
отсутствие критериев стандартного и высокого риска.

HRG:  
FLT3–ITD без мутаций NPM1–;  
11q23 (MLL);  
t(9;11) с уровнем экспрессии MECOM<sup>high</sup>;  
t(7;12)(q36;p13) (HLXB9-MVX);  
t(5;11)(q35;p15.5) (NUP98-NSD1);  
t(6;9) (DEC-CAN);  
t(11;12) (NUP98-KDM5A);  
inv16 (CBFA2T3-GLIS2);  
t(16;21)(p11;q22) (FUS-ERG);  
inv3, t(3;3) (RPN1-EVI);  
изолированная моносомия 7 или делеция 7 q;  
изолированная моносомия 5 или делеция 5q;  
M7 при наличии NUP98-KDM5A, CBFA2T3-GLIS2;  
M6;  
сложный кариотип (5 и более аномалий).

25.2. критерии оценки ответа на лечение:  
ПР – отсутствие клинических симптомов лейкемии, <5 % бластов в нормоклеточном КМ; >1,0 x 10<sup>9</sup>/л гранулоцитов и >100 x 10<sup>9</sup>/л тромбоцитов в гемограмме; отсутствие экстрамедуллярного поражения. Оценка достижения ремиссии проводится после курса ADE-HAM;  
парциальная ремиссия – бласты >5 %, но <15 % в КМ, >1,0 x 10<sup>9</sup>/л гранулоцитов и >100 x 10<sup>9</sup>/л тромбоцитов в гемограмме; отсутствие экстрамедуллярного поражения. Оценивается после курса ADE-HAM;  
морфологическая ремиссия – <5 % бластов в нормоклеточном КМ;  
иммунологическая ремиссия – уровень МОБ менее 10<sup>-3</sup>;

молекулярная ремиссия – уровень МОБ (по молекулярному транскрипту) менее  $10^{-4}$ ; полный ответ – бласты в КМ  $<5\%$ , но отсутствует восстановление гемопоэза; рефрактерность – отсутствие ПР после проведения двойной индукции – курса ADE-НАМ;

рецидив –  $>10\%$  бластов в КМ или любое экстрамедуллярное поражение не менее чем через 1 месяц после установления первой полной клинико-гематологической ремиссии;

25.3. условия для начала курса химиотерапии и ЛТ после достижения ремиссии: тромбоциты  $>100 \times 10^9/\text{л}$  при гранулоцитах  $>0,75 \times 10^9/\text{л}$  в течение 3 дней без применения КСФ;

отсутствие системной или очаговой инфекции;

удовлетворительное состояние пациента;

фракция выброса  $>50\%$  по данным сонографии;

25.4. первичный диагностический комплекс для ОМЛ: соответствует первичному при ОЛЛ и описан в подпункте 22.6 пункта 22 настоящего клинического протокола.

Дополнительно к этому КТ (МРТ) головного мозга при установлении диагноза (детям до 2 лет).

Для пациентов ImRG и HRG HLA – типирование (по первому классу) пациента, родителей, сиблингов.

Для пациентов IMRG – определение экспрессии KIR-рецепторов у гаплоидентичного донора для определения аллореактивности.

На этапах терапии необходимые исследования выполняются в следующем порядке:

блок А (за исключением медицинского осмотра врача-невролога) – перед каждым терапевтическим элементом обязательно, медицинский осмотр лечащего врача ежедневно в стационаре в рабочие дни;

ОАК, БИК, ОАМ, коагулограмма – перед каждым терапевтическим элементом, далее по медицинским показаниям;

забор КМ для цитологического исследования, а также забор КМ для ИФТ и забор КМ для молекулярно-генетического исследования для определения МОБ (методом проточной цитометрии и молекулярным методом при наличии маркера) – перед каждым курсом терапии;

ЛП с приготовлением цитостатиков – перед каждым курсом терапии;

КТ ОГК при невозможности ее выполнения – рентгенография ОГК в прямой и правой боковой проекции после восстановления после индукции (при наличии первоначальных патологических изменений); далее по медицинским показаниям;

КТ или МРТ головного мозга с контрастным усилением после восстановления после индукции (при наличии первоначальных патологических изменений), далее по медицинским показаниям;

УЗИ ОБП – перед каждым терапевтическим элементом;

далее по медицинским показаниям;

Эхо-КГ и ЭКГ – перед каждым терапевтическим элементом;

далее по медицинским показаниям.

Для пациентов ImRG (кроме пациентов с  $t(9;11)$ ) и HRG диагностика общего химеризма перед консолидацией III, на +2, +6, +11 сутки от проведения иммунотерапии ЕК – клетками; по медицинским показаниям; на 0, +2, +6, +11 сутки от проведения иммунотерапии;

иммунограмма:

перед консолидацией III, на +2, +6, +11 сутки от проведения иммунотерапии ЕК-клетками; по медицинским показаниям;

на 0, +2, +6, +11 сутки от проведения иммунотерапии ЕК-клетками;

по медицинским показаниям;

всем пациентам ImRG (кроме пациентов с  $t(9;11)$ ) и HRG HLA-типирование и инициация поиска донора должны проводиться сразу после стратификации пациентов в эту группу риска.

Любые другие исследования лабораторные и инструментальные, а также консультации узких специалистов выполняются на любом этапе терапии при наличии медицинских показаний;

25.5. лечебные мероприятия:

25.5.1. ОМЛ, SRG с inv 16:

индукционная терапия для пациентов с inv(16):

цитарабин – 100 мг/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией 2 раза в день с интервалом 12 часов 1–7 дни (всего 14 доз);

этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1–3 дни;

даунорубицин – 45 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 4–6 дни;

эндолюмбально, на 0(1) день: метотрексат в зависимости от возраста (до 1 года – 6 мг, 1–2 года – 8 мг, 2–3 года – 10 мг, старше 3 лет – 12 мг);

цитарабин в зависимости от возраста (до 1 года – 18 мг, 1–2 года – 24 мг, 2–3 года – 30 мг, старше 3 лет – 40 мг);

преднизолон в зависимости от возраста (до 1 года – 4 мг, 1–2 года – 6 мг, 2–3 года – 8 мг, старше 3 лет – 10 мг);

консолидация ремиссии I для пациентов с inv(16):

пиридоксин – 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно перед цитабарином;

цитарабин – 3000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день внутривенно с интервалом 12 часов, 1–4 дни (всего 8 доз);

эндолюмбально, на 0(1) день: метотрексат, циторабин, преднизолон, в зависимости от возраста как для индукционной терапии для пациентов с inv(16);

консолидация ремиссии II для пациентов с inv(16):

пиридоксин – 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно перед цитабарином;

цитарабин – 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день внутривенно с интервалом 12 часов 1–4 дни (всего 8 доз);

этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1–4 дни;

эндолюмбально, на 0(1) день: метотрексат, циторабин, преднизолон в зависимости от возраста как для индукционной терапии для пациентов с inv(16);

консолидация ремиссии III для пациентов с inv(16):

пиридоксин – 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно перед цитабарином;

цитарабин – 2000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 2 раза в день с интервалом 12 часов 1–4 дни (всего 8 доз); сопроводительная терапия для медицинской профилактики кератоконъюнктивита на фоне введения циторабина описана в подпункте 22.11.2 пункта 22 настоящего клинического протокола;

этопозид – 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1 день;

митоксантрон\* – 15 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 3–4 дни;

эндолюмбально на 0(1) день: метотрексат, циторабин, преднизолон в зависимости от возраста как для индукционной терапии для пациентов с inv(16).

После окончания консолидации III (не ранее, чем через 1 месяц) с соблюдением критериев для начала проводится краниальное облучение СОД 18 Гр.

Во время ЛТ на 0(1) день вводится эндолюмбально цитарабин в возрастной дозе (согласно индукционной терапии);

25.5.2. ОМЛ, SRG без inv16:

индукционная терапия:

фаза 1:

цитарабин – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно 1-часовой инфузией, 2 раза в день с интервалом 12 часов, 1–7 дни, (всего 14 доз);

этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно 1–3 дни;

даунорубицин – 45 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 4–6 дни;

эндолюмбально на 0(1) день: метотрексат, циторабин, преднизолон в зависимости от возраста, дозы приводятся в подпункте 25.5.1 настоящего пункта;

фаза 2:

пиридоксин – 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, перед цитабарином;

цитарабин – 1000 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно 2 раза в день с интервалом 12 часов, 14–15 дни (всего 4 дозы); сопроводительная терапия для медицинской профилактики кератоконъюнктивита на фоне введения цитарабина описана в подпункте 22.11.2 пункта 22 настоящего клинического протокола;

митоксантрон\* – 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 14–15 дни.

Количество получаемых курсов консолидации зависит от уровня МОБ, определяемой методом проточной цитометрии после проведения двойной индукции:

при отрицательном значении МОБ (<0,1 %) пациенты получают консолидацию I и консолидацию III;

при положительном значении МОБ (≥0,1 %) пациенты получают консолидации I, II, III; консолидация ремиссии I:

пиридоксин – 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно перед цитабаринном;

цитарабин – 3000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день внутривенно с интервалом 12 часов, 1–3 дни (всего 6 доз); сопроводительная терапия для медицинской профилактики кератоконъюнктивита на фоне введения цитарабина описана в подпункте 22.11.2 пункта 22 настоящего клинического протокола;

идарубицин – 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в день дни 2–3 (всего 2 дозы);

эндолюмбально на 0(1) день: метотрексат, цитарабин, преднизолон в зависимости от возраста, дозы приводятся в подпункте 25.5.1 настоящего пункта;

консолидация ремиссии II:

пиридоксин – 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно перед цитабаринном;

цитарабин – 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 2 раза в день дни 1–2 и 8–9 (всего 8 доз);

сопроводительная терапия для медицинской профилактики кератоконъюнктивита на фоне введения цитарабина описана в подпункте 22.11.2 пункта 22 настоящего клинического протокола;

L-asparaginasa – 6000 МЕ/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в день, дни 3 и 10 (всего 2 дозы);

эндолюмбально на 0(1) день: метотрексат, цитарабин, преднизолон в зависимости от возраста, дозы приводятся в подпункте 25.5.1 настоящего пункта;

консолидация ремиссии III:

пиридоксин – 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно перед цитабаринном;

цитарабин – 2000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 2 раза в день с интервалом 12 часов 1–4 дни (всего 8 доз);

сопроводительная терапия для медицинской профилактики кератоконъюнктивита на фоне введения цитарабина описана в подпункте 22.11.2 пункта 22 настоящего клинического протокола;

этопозид – 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 день;

митоксантрон\* – 15 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 3–4 дни;

эндолюмбально на 0(1) день: метотрексат, цитарабин, преднизолон в зависимости от возраста, дозы приводятся в подпункте 25.5.1 настоящего пункта;

25.5.3. ОМЛ, ImRG, кроме пациентов с (t 9;11):

индукционная терапия:

фаза 1:

цитарабин – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно 1-часовой инфузией, 2 раза в день с интервалом 12 часов, 1–7 дни, (всего 14 доз);

этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно 1–3 дни;

даунорубицин – 45 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно 4–6 дни;

эндолюмбально на 0(1) день: метотрексат, цитарабин, преднизолон в зависимости от возраста, дозы приводятся в подпункте 25.5.1 настоящего пункта;

фаза 2:

пиридоксин – 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно перед цитабаринном;

цитарабин – 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно 2 раза в день с интервалом 12 часов, 14–15 дни (всего 4 дозы);

сопроводительная терапия для медицинской профилактики кератоконъюнктивита на фоне введения цитарабина описана в подпункте 22.11.2 пункта 22 настоящего клинического протокола;

митоксантрон\* – 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 14–15 дни;  
консолидация ремиссии I:  
пиридоксин – 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно перед цитабарином;  
цитарабин – 3000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день внутривенно капельно с интервалом 12 часов, 1–3 дни (всего 6 доз);  
сопроводительная терапия для медицинской профилактики кератоконъюнктивита на фоне введения циторабина описана в подпункте 22.11.2 пункта 22 настоящего клинического протокола;  
идарубицин – 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в день дни 2–3 (всего 2 дозы);  
эндолюмбально на 0(1) день: метотрексат, циторабин, преднизолон в зависимости от возраста, дозы приводятся в подпункте 25.5.1 настоящего пункта;  
консолидация ремиссии II:  
пиридоксин – 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно перед цитабарином;  
цитарабин – 2000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно 2 раза в день с интервалом 12 часов, 1–4 дни (всего 8 доз);  
сопроводительная терапия для медицинской профилактики кератоконъюнктивита на фоне введения циторабина описана в подпункте 22.11.2 пункта 22 настоящего клинического протокола;  
этопозид – 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно, 1 день;  
митоксантрон\* – 15 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно, 3–4 дни;  
эндолюмбально на 0(1) день: метотрексат, циторабин, преднизолон в зависимости от возраста, дозы приводятся в подпункте 25.5.1 настоящего пункта;  
консолидация ремиссии III:  
циклофосфамид – 60 мг/кг внутривенно капельно 1 раз в день, день – 7 (всего 1 доза);  
флударабин\* – 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно 1 раз в день, дни с – 6 по – 2 (всего 5 доз);  
интерлейкин\*\* – 1 x 10<sup>6</sup> МЕ/м<sup>2</sup> внутривенно или подкожно 1 раз в день, дни – 1, 1, 3, 5, 7, 9 (всего 6 доз);  
введение естественных киллеров – клеток (далее – ЕК – клеток) путем внутривенной струйно в день 0 (рекомендуемая доза ЕК – клеток (50 x 10<sup>6</sup>/кг – 100 x 10<sup>6</sup>/кг));  
25.5.4. ОМЛ, ImRG, пациенты с (t 9;11):  
индукционная терапия:  
фаза 1:  
цитарабин – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно 1-часовой инфузией 2 раза в день с интервалом 12 часов, 1–7 дни, (всего 14 доз);  
этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно 1–3 дни;  
даунорубицин – 45 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно 4–6 дни;  
эндолюмбально на 0(1) день: метотрексат, циторабин, преднизолон в зависимости от возраста, дозы приводятся в подпункте 25.5.1 настоящего пункта;  
фаза 2:  
пиридоксин – 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно перед цитабарином;  
цитарабин – 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно 2 раза в день с интервалом 12 часов 14–15 дни (всего 4 дозы);  
сопроводительная терапия для медицинской профилактики кератоконъюнктивита на фоне введения циторабина описана в подпункте 22.11.2 пункта 22 настоящего клинического протокола;  
митоксантрон\* – 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно 14–15 дни;  
консолидация ремиссии I:  
пиридоксин – 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно перед цитабарином;  
цитарабин – 2000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно 1 раз в день, дни 1–5 (всего 5 доз);  
сопроводительная терапия для медицинской профилактики кератоконъюнктивита на фоне введения циторабина описана в подпункте 22.11.2 пункта 22 настоящего клинического протокола;

кладрибин\* – 9 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в день, дни 1–5 (всего 5 доз);  
идарубицин – 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в день, дни 3–5 (всего 3 дозы);  
эндолюмбально на 0(1) день: метотрексат, циторабин, преднизолон в зависимости от возраста, дозы приводятся в подпункте 25.5.1 настоящего пункта;

консолидация ремиссии II:

пиридоксин – 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно перед цитабаринном;

цитарабин – 2000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в день, дни 1–5 (всего 5 доз);

сопроводительная терапия для медицинской профилактики кератоконъюнктивита на фоне введения циторабина описана в подпункте 22.11.2 пункта 22 настоящего клинического протокола;

кладрибин\* – 9 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в день, дни 1–5 (всего 5 доз);

этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 1 день;

митоксантрон\* – 15 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 3–4 дни;

эндолюмбально на 0(1) день: метотрексат, циторабин, преднизолон в зависимости от возраста, дозы приводятся в подпункте 25.5.1 настоящего пункта.

Дополнительно: перевод в HRG с проведением ТГСК при отсутствии морфологической ремиссии после проведения индукционной терапии (двух фаз);

25.5.5. ОМЛ, HRG:

индукционная терапия:

фаза 1:

цитарабин – 100 мг/м<sup>2</sup> 1-часовой инфузией, 2 раза в день с интервалом 12 часов, 1–7 дни, (всего 14 доз);

этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1–3 дни;

даунорубицин – 45 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 4–6 дни;

эндолюмбально на 0(1) день: метотрексат, циторабин, преднизолон в зависимости от возраста, дозы приводятся в подпункте 25.5.1 настоящего пункта;

фаза 2:

пиридоксин – 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно перед цитабаринном;

цитарабин – 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 2 раза в день с интервалом 12 часов, 14–15 дни (всего 4 дозы);

сопроводительная терапия для медицинской профилактики кератоконъюнктивита на фоне введения циторабина описана в подпункте 22.11.2 пункта 22 настоящего клинического протокола;

митоксантрон\* – 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 14–15 дни.

Количество получаемых курсов консолидации зависит от уровня МОБ, определяемой методом проточной цитометрии после проведения двойной индукции:

при отрицательном значении МОБ (<0,1 %) пациенты получают консолидацию I;

при положительном значении МОБ (≥0,1 %) пациенты получают консолидацию I с иммунотерапией ЕК – клетками и консолидацию II;

консолидация ремиссии I:

пиридоксин – 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно перед цитабаринном;

цитарабин – 3000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день внутривенно с интервалом 12 часов, 1–3 дни (всего 6 доз);

сопроводительная терапия для медицинской профилактики кератоконъюнктивита на фоне введения циторабина описана в подпункте 22.11.2 пункта 22 настоящего клинического протокола;

идарубицин – 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в день, дни 2–3 (всего 2 дозы);

интерлейкин\*\* – 1 x 10<sup>6</sup> МЕ/м<sup>2</sup> внутривенно или подкожно 1 раз в день, дни – 1, 1, 3, 5, 7, 9 (всего 6 доз);

введение ЕК – клеток путем внутривенной болюсной инфузии в день 0 (рекомендуемая доза ЕК клеток (50 x 10<sup>6</sup>/кг – 100 x 10<sup>6</sup>/кг);

эндолюмбально на 0(1) день: метотрексат, циторабин, преднизолон в зависимости от возраста, дозы приводятся в подпункте 25.5.1 настоящего пункта;

консолидация ремиссии II:

пиридоксин – 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно перед цитарабином;

цитарабин – 2000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 2 раза в день с интервалом 12 часов, 1–4 дни (всего 8 доз);

сопроводительная терапия для медицинской профилактики кератоконъюнктивита на фоне введения цитарабина описана в подпункте 22.11.2 пункта 22 настоящего клинического протокола;

этопозид – 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, 1 день;

митоксантрон\* – 15 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, 3–4 дни;

эндолюмбально на 0(1) день: метотрексат, цитарабин, преднизолон в зависимости от возраста, дозы приводятся в подпункте 25.5.1 настоящего пункта.

Пациенты с мутацией FLT3 после окончания двух курсов индукции получают сорафениб\*\* 400 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь. Пациенты получают 21-дневные курсы сорафениба\*\* после каждого курса ПХТ, а также ПТ после ТГСК начиная с +30 суток до 3 лет.

При отсутствии сорафениба\*\* пациенты получают другие ингибиторы тирозинкиназ.

Режимы кондиционирования перед ТГСК зависят от типа донора и включают:

треосульфат – 42 г/м<sup>2</sup>;

бусульфат\* – 25 мг/кг;

флударабин\* – 150 мг/м<sup>2</sup>;

мелфалан – 140 мг/м<sup>2</sup>;

антитимоцитарный тимоглобулин 5–60 мг/кг (в зависимости от вида тимоглобулина);

циклофосфамид – 120 мг/кг.

При резистентных формах ОМЛ пациентам показано проведение индивидуальных схем ПХТ согласно решению врачебного консилиума.

Схемы могут включать следующие ЛС: венетоклакс\*, децитабин\*\*, вориностат\*, 5-азациитидин, клофарабин, этопозид, тиотепа\*, мидостаурин\*\*;

25.5.6. рецидив ОМЛ:

FLAG+IDA:

флюдарабин\* – 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1–5 дни;

пиридоксин – 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно перед цитарабином;

цитарабин – 2000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно через 4 часа от начала введения флюдарабина 1–5 дни;

сопроводительная терапия для медицинской профилактики кератоконъюнктивита на фоне введения цитарабина описана в подпункте 22.11.2 пункта 22 настоящего клинического протокола;

идарубицин – 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно дни 1–3;

КСФ – 5–10 мкг/кг подкожно или внутривенно перед введением флюдарабин\* 0–5 дни (всего 6 доз), затем с 15 дня от начала химиотерапии до восстановления нейтрофилов;

цитарабин эндолюмбально на 0(1) день, дозы приводятся в подпункте 25.5.1 настоящего пункта;

FLAG:

флюдарабин\* – 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1–5 дни;

пиридоксин – 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно перед цитарабином;

цитарабин – 2000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно через 4 часа от начала введения флюдарабина 1–5 дни;

сопроводительная терапия для медицинской профилактики кератоконъюнктивита на фоне введения цитарабина описана в подпункте 22.11.2 пункта 22 настоящего клинического протокола;

КСФ – 5–10 мкг/кг подкожно или внутривенно;

перед введением флюдарабина, 0–5 дни (всего 6 доз), затем с 15 дня от начала химиотерапии до восстановления нейтрофилов;

цитарабин эндолумбально на 0(1) день, дозы приводятся в подпункте 25.5.1 настоящего пункта.

Всем пациентам после двух индукционных курсов показано выполнение аллоТГСК от идентичного или гаплоидентичного донора (родственного или неродственного). При отсутствии возможности проведения аллоТГСК на данном этапе показано проведение дальнейшей ПХТ – консолидация высокой или низкой интенсивности (в зависимости от состояния пациента). При наличии идентичного донора и технической возможности проведения аллоТГСК – немедленное проведение трансплантации;

консолидация высокой интенсивности:

цитарабин – 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно длительная инфузия, 1–4 дни;

сопроводительная терапия для медицинской профилактики кератоконъюнктивита на фоне введения цитарабина описана в подпункте 22.11.2 пункта 22 настоящего клинического протокола;

этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно за 1 час каждые 12 часов, 1–4 дни (всего 8 доз);

цитарабин эндолумбально на 0 (1) день, дозы приводятся в подпункте 25.5.1 настоящего пункта;

консолидация низкой интенсивности:

6-тиогуанин – 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1 раз в день 1–28 дни (коррекция дозы тиогуанина в зависимости от уровня лейкоцитов);

цитарабин – 75 мг/м<sup>2</sup> подкожно 1–4 и 15–18 дни (всего 8 доз);

цитарабин эндолумбально на 0 (1) день, дозы приводятся в подпункте 25.5.1 настоящего пункта.

При резистентных формах ОМЛ пациентам показано проведение индивидуальных схем ПХТ согласно решению врачебного консилиума (согласно HRG).

26. Шифр по МКБ-10 – С92.4 ОПЛ:

26.1. классификация ОПЛ описана в приложении 12;

26.2. стратификация на группы риска:

инициальная стратификация на группы риска проводится на основании показателей первичных ОАК до начала терапии.

Критерии определения инициальной группы риска для пациентов ОПЛ на основании инициальных анализов периферической крови:

группа низкого риска – лейкоциты  $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$ ;

HRG – лейкоциты  $> 10 \times 10^9/\text{л}$ .

Показатели числа тромбоцитов и коагулограммы определяют риск тяжелых ранних осложнений и смерти от геморрагического синдрома. Окончательное определение группы риска проводится по результатам исследования транскрипта (состояние МОБ) перед началом ПТ;

26.3. критерии оценки ответа на лечение:

ПР – наличие нормоклеточного КМ при  $< 5\%$  лейкемических промиелоцитов; восстановление нейтрофилов  $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$  и нормальной коагулограммы;

цитогенетическая ремиссия – отсутствие t(15;17);

молекулярная ремиссия – отсутствие транскрипта PML/RAR $\alpha$ .

Резистентность определяется как наличие  $> 5\%$  лейкемических промиелоцитов на 45 день от начала терапии;

26.4. условия для начала курсов ПХТ и ЛТ после достижения ремиссии:

тромбоциты  $> 100 \times 10^9/\text{л}$  при гранулоцитах не менее  $0,75 \times 10^9/\text{л}$  в течение 3 дней без применения КСФ;

отсутствие системной или очаговой инфекции;

удовлетворительное состояние пациента;

фракция выброса  $> 50\%$  по данным сонографии;



26.5. первичный диагностический комплекс: соответствует первичному диагностическому комплексу при ОЛЛ и описан в подпункте 22.6 пункта 22 настоящего клинического протокола.

На этапах терапии необходимые исследования выполняются в следующем порядке:

блок А (за исключением медицинского осмотра врача-невролога) – перед каждым терапевтическим элементом обязательно, медицинский осмотр лечащего врача ежедневно в стационаре в рабочие дни;

ОАК, БИК, ОАМ, коагулограмма – перед каждым терапевтическим элементом, на этапе индукции (первые 14 дней не реже 3 раз в неделю), далее по медицинским показаниям;

ОАК на ПТ 1 раз в неделю;

БИК на ПТ 1 раз в месяц;

забор КМ для цитологического исследования – по выходу из аплазии после индукции, не раньше 35 дня терапии; перед каждым курсом терапии; перед началом ПТ;

забор КМ для молекулярно-генетического исследования для определения МОБ – перед началом ПТ; 1 раз в 3 месяца (перед курсом АТРА) № 3; при завершении ПТ и (или) по медицинским показаниям;

ЛП с приготовлением цитостатиков – перед каждым курсом терапии;

КТ ОГК при невозможности ее выполнения – рентгенография ОГК в прямой и правой боковой проекции после восстановления после индукции (при наличии первоначальных патологических изменений); далее по медицинским показаниям;

КТ или МРТ головного мозга с контрастным усилением после восстановления после индукции (при наличии первоначальных патологических изменений), далее по медицинским показаниям;

УЗИ ОБП – перед каждым терапевтическим элементом; далее по медицинским показаниям; на ПТ – 1 раз в 3 месяца;

Эхо-КГ и ЭКГ – перед каждым терапевтическим элементом; далее по медицинским показаниям; на ПТ – 1 раз в год.

Любые другие исследования лабораторные и инструментальные, а также консультации узких специалистов выполняются на любом этапе терапии при наличии медицинских показаний;

26.6. лечебные мероприятия:

индукционная терапия:

трансретиноевая кислота – 25 мг/м<sup>2</sup> сутки в 2 приема (доза округляется в большую сторону) до достижения ремиссии, но не более 45 дней;

цитарабин – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно часовая инфузия с интервалом 12 часов, 4–10 дни (всего 14 введений);

даунорубицин – 60 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 4–6 дни;

консолидация ремиссии (начало при восстановлении ОАК после индукции):

цитарабин – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно часовая инфузия с интервалом 12 часов, 1–7 дни (всего 14 введений);

даунорубицин – 45 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, 1–3 дни;

интенсификация ремиссии:

третиноин – 25 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 2 приема, 1–14 дни;

пиридоксин – 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно перед цитарабином;

цитарабин – 1000 мг/м<sup>2</sup> (при нейрорлейкозе – 3000 мг/м<sup>2</sup>) внутривенно 2-часовой инфузией с интервалом 12 часов, 1–4 дни (всего 8 введений);

сопроводительная терапия для медицинской профилактики кератоконъюнктивита на фоне введения цитарабина описана в подпункте 22.11.2 пункта 22 настоящего клинического протокола;

даунорубицин – 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, 4–6 дни;

ЦНС терапия:

пациенты без поражения ЦНС получают 3 эндолюмбальных введений цитарабина (перед курсами терапии 1, 2, 3 после выхода из аплазии после интенсификации)

в возрастных дозах (цитарабин – до 1 года – 20 мг, 1–2 года – 26 мг, 2–3 года – 34 мг, старше 3 лет – 40 мг);

пациенты с нейрорлейкозом получают эндолюмбальные введения 2 цитостатических ЛС (цитарабин и метотрексат) в возрастных дозах 1 раз в неделю до санации ликвора (не менее 3 введений) и далее перед каждым курсом ПХТ.

Дозы эндолюмбальных цитостатиков:

цитарабин у детей до 1 года – 20 мг, 1–2 года – 26 мг, 2–3 года – 34 мг, старше 3 лет – 40 мг;

метотрексат у детей до 1 года – 6 мг, 1–2 года – 8 мг, 2–3 года – 10 мг, старше 3 лет – 12 мг;

ПТ:

длится 24 месяца;

трансретиноевая кислота – 25 мг/м<sup>2</sup> внутрь ежедневно в 2 приема по 15 дней каждые 3 месяца в течении 1 года терапии (всего 3 курса);

меркаптопурин – 50 мг/м<sup>2</sup> внутрь ежедневно натошак в одно и тоже время;

метотрексат – 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь 1 раз в неделю.

Доза меркаптопурина и метотрексата модифицируется на 25–50 % в зависимости от количества лейкоцитов;

дополнительная терапия:

отсутствие молекулярной ремиссии после курса интенсификации:

2 курса, с интервалом в 14 дней, триоксида мышьяка\*\* (arsenicum trioxide, АТО) в дозе 0,15 мг/кг вводится внутривенно капельно один раз в день в течение 14 дней, при отсутствии по решению врачебного консилиума возможны варианты терапии с применением ПХТ, вальпроевой кислоты.

27. Шифр по МКБ-10 – С92.1 Хронический миелоидный лейкоз:

27.1. классификация:

клинически хронический миелоидный лейкоз (далее – ХМЛ) в своем развитии проходит три фазы: хроническую фазу (далее – ХФ), фазу акселерации (далее – ФА) и фазу бластного криза (далее – БК);

27.2. критерии диагностики фазы ХМЛ (рекомендации European Leukemia Net, 2006 г.):

ХФ: нет признаков акселерации и БК;

ФА: бласты в периферической крови или КМ – 10 %–29 %, бласты + промиелоциты в периферической крови или КМ  $\geq 30$  %, базофилы в периферической крови  $\geq 20$  %, тромбоциты  $< 100000$ /мкл, наличие дополнительных хромосомных аномалий (далее – ДХА);

БК: бласты в периферической крови или КМ  $\geq 30$  %, любая экстрамедуллярная инфильтрация бластными клетками, за исключением селезенки, ЛУ, печени;

27.3. обязательными диагностическими мероприятиями при установлении диагноза являются:

блок А;

блок Б;

цитологическое исследование препарата КМ;

цитогенетическое исследование препарата КМ методом FISH;

цитогенетическое исследование препарата КМ методом G-бэндинг;

гистологическое исследование препарата КМ;

молекулярно-биологическое исследование препарата КМ методом ПЦР для определения перестройки BCR/ABL1;

исследование уровня BCR/ABL1 в препаратах КМ и периферической крови методом количественной ПЦР;

цитохимическое исследование и ИФТ бластов выполняется в случае ФА и БК;

ЭКГ;

УЗИ ОБП;

27.4. обязательными диагностическими мероприятиями во время терапии ИТК являются:

ОАК еженедельно (1-й месяц терапии), каждые 2 недели (2 и 3-й месяцы), ежемесячно (4–12 месяцы), затем 1 раз в 3 месяца;

БИК с определением уровня глюкозы, общего белка, билирубина, мочевины, креатинина, калия, натрия, магния, общего кальция, хлоридов, неорганического фосфора, СРБ, активности ЛДГ, щелочной фосфатазы (далее – ЩФ), АсАТ, АлАТ, ГГТП каждые 2 недели (1-й месяц), ежемесячно (2–6 месяцы), 1 раз в 3 месяца (7–12 месяцев), затем 1 раз в 6 месяцев;

цитологическое исследование препарата КМ каждые 3 месяца до достижения полного цитогенетического ответа (далее – ПЦО), затем только при потере ответа на лечение;

цитогенетическое исследование препарата КМ методом G-бэндинг 1 раз в год;

молекулярно-биологическое исследование препарата КМ методом ПЦР при одновременном цитогенетическом исследовании;

исследование уровня BCR/ABL1 в препарате периферической крови методом количественной ПЦР каждые 3 месяца, при достижении большого молекулярного ответа (далее – БМО) каждые 6 месяцев;

ЭКГ, исследование уровня витамина Д, паратиреоидного гормона ежегодно, при приеме иматиниба более 5 лет денситометрия;

27.5. дополнительными диагностическими мероприятиями (по медицинским показаниям) являются:

КТ или МРТ головного мозга без и с контрастированием;

консультации врача – детского невролога, врача – стоматолога детского, врача – детского эндокринолога;

молекулярное HLA – типирование низкой или промежуточной степени разрешения пациента, сиблингов и родителей;

исследование на наличие BCR/ABL1 мутаций;

27.6. общие принципы лечения:

цель терапии – максимальное подавление Ph' – положительного опухолевого клона с достижением стойкой молекулярной ремиссии (MR<sup>4,5</sup> – MR<sup>5</sup>). В рекомендациях европейской ассоциации онкологов (ESMO) глубина молекулярного ответа на иматиниб оценивается в количественном эквиваленте. При соотношении BCR – ABL1/ABL1  $\leq 0,01$  и  $> 0,0032$  % по международной шкале или неопределяемом уровне BCR/ABL1 при количестве ABL1  $\geq 1,0 \times 10^4$  молекулярный ответ обозначается MR<sup>4</sup>. Соотношение BCR – ABL1/ABL1  $\leq 0,0032$  % и  $> 0,001$  % или неопределяемый уровень BCR/ABL1 при количестве ABL1  $\geq 3,2 \times 10^4$  MR<sup>4,5</sup>. Соотношение BCR – ABL1/ABL1  $\leq 0,001$  % или неопределяемый уровень BCR/ABL1 при количестве ABL1  $\geq 1,0 \times 10^5$  – MR<sup>5</sup>.

Стандартом лечения является терапия ИТК.

Решение о проведении ТГСК пациентам с впервые установленным диагнозом ХФ ХМЛ должно приниматься с учетом следующих факторов: доступности непрерывного лечения ИТК, наличия сопутствующей патологии, наличия возможности регулярного мониторинга эффективности терапии ИТК и возможности адекватного ведения пациента в посттрансплантационном периоде.

Критерии ответа на лечение:

полный гематологический ответ (далее – ПГО): лейкоциты  $< 10,0 \times 10^9$ /л, базофилы  $< 5$  %, тромбоциты  $< 450 \times 10^9$ /л, отсутствие миелоцитов, промиелоцитов, бластов;

ПЦО – 0 % Ph + метафаз;

частичный цитогенетический ответ (далее – ЧЦО) – 1–35 % Ph+ метафаз;

малый цитогенетический ответ (далее – МЦО) – 36–65 % Ph+ метафаз;

полный молекулярный ответ (далее – ПМО) – транскрипт не определяется в 2 последовательных образцах периферической крови (чувствительность метода  $> 10^4$ );

БМО – BCR – ABL1/ABL1  $\leq 0,1$  %.

Варианты ответа на лечение иматинибом приведены в приложении 13;

27.7. обязательные лечебные мероприятия:

ХФ:

стартовая доза иматиниба – 260–320 мг/м<sup>2</sup> (максимальная суточная доза – 400 мг), внутрь, ежедневно в один прием (утром после еды с большим количеством воды или яблочного сока);

при снижении гранулоцитов <1000/мкл и тромбоцитов <50 x 10<sup>9</sup>/л отмена иматиниба, возобновление приема – при уровне гранулоцитов >1500/мкл и тромбоцитов >75 x 10<sup>9</sup>/л;

если к 3-м месяцам терапии не достигнут оптимальный ответ доза иматиниба увеличивается до 400 мг/м<sup>2</sup> (максимальная суточная доза – 600 мг). При отсутствии оптимального ответа через 3 месяца терапии повышенными дозами иматиниба перевод на терапию ИТК 2-го поколения (нилотиниб\*, дазатиниб\*\*\*, бозутиниб\*) или планирование ТГСК;

при хорошем ответе на повышенные дозы иматиниба продолжаем терапию с оценкой ответа к 12 месяцам Пациенты, достигшие оптимального ответа на иматиниб, продолжают лечение неопределенно долго;

ФА:

стартовая доза иматиниба – 400 мг/м<sup>2</sup> (максимальная суточная доза – 600 мг);

при отсутствии ожидаемого снижения на 15 день лечения лейкоцитов на 25 % увеличить дозу иматиниба до 500 мг/м<sup>2</sup> (максимальная суточная доза – 800 мг);

при отсутствии положительной динамики со стороны показателей ОАК на 28 день от начала лечения, терапия иматинибом должна быть остановлена и начата терапия гидроксимочевинной (40 мг/кг внутрь один раз в день) с низкими дозами цитарабина (10 мг/м<sup>2</sup>, подкожно дни 1–5; повторить курс на 15-й день);

к терапии может быть добавлен интерферон альфа. Одновременно пациент должен быть направлен на ТГСК от любого донора;

если есть ответ на иматиниб пациенты направляются на ТГСК от полностью HLA – совместимого или частично HLA – совместимого донора в течение 6 месяцев от диагноза;

БК:

стартовая доза иматиниба – 500 мг/м<sup>2</sup> (максимальная суточная доза – 800 мг). ИТК назначаются в комбинации с ЛС по протоколу лечения острого лейкоза;

направление на ТГСК предпочтительно на фоне 2-й ХФ в первые 3 месяца;

при отсутствии ХФ на фоне приема иматиниба перевод на терапию ИТК 2-го поколения;

27.8. дополнительные лечебные мероприятия:

пациенты резистентные к иматинибу, имеющие родственного совместимого донора, должны направляться на ТГСК;

пациентам, не имеющим подходящего донора, назначаются ИТК 2-го поколения;

при развитии рефрактерности к иматинибу рассмотреть вопрос о назначении других ИТК в зависимости от вида мутаций VCR/ABL1.

28. Шифр по МКБ-10 – D46 МДС:

28.1. сравнительная характеристика МДС у молодых взрослых и детей представлена согласно приложению 14.

ПР – состояние кроветворной ткани, при котором гемоглобин >110,0 г/л, нейтрофилы  $\geq 1,0 \times 10^9$ /л, бластные клетки отсутствуют, тромбоциты >100,0 x 10<sup>9</sup>/л, бластные клетки в КМ <5 %, возможна персистирующая дисплазия.

Прогрессия заболевания – увеличение количества бластных клеток более чем на 50 % и переход из первоначального варианта МДС в более продвинутый, при этом в анализах крови может отмечаться снижение показателей на 50 % от максимальных значений и снижение гемоглобина более чем на 20 г/л, появление трансфузионной зависимости. При стабильных показателях бластных клеток усугубление цитопении также является признаком прогрессии заболевания.

Рецидив после ПР – увеличение количества бластных клеток >5 %; снижение на 50 % и более числа тромбоцитов и нейтрофилов от максимальных значений во время

ремиссии; снижение показателей гемоглобина на 15 г/л и более, появление трансфузионной зависимости от эритроцитсодержащих компонентов.

Стабилизация – отсутствие частичной ремиссии (далее – ЧР), но нет признаков прогрессирования в течение более 8 недель. Трансформация или прогрессия – в ХМЛ констатируется при обнаружении в пунктате КМ или периферической крови более 20 % бластных клеток.

Цитогенетическая ремиссия – это полная клинико-гематологическая ремиссия, при этом цитогенетическими методами не выявляются исходные аномалии кариотипа; кариотип должен быть нормальным. Уменьшение количества клеток с хромосомными нарушениями минимум на 50 % оценивается как ЧЦО.

ЧР – те же критерии, что и для ПР, однако бластные клетки в КМ составляют более 5 %;

28.2. ключевые факторы, лежащие в основе развития МДС у детей:

МДС, вторичный по отношению к приобретенной костномозговой недостаточности;

МДС, связанный с предрасполагающими генами: GATA2, RUNX1, СЕВРА, ANRRD26, DDX41, ETV6, SRP72, группа генов анемии Фанкони, теломеропатий TERC, TERT;

МДС, связанный с предшествующей терапией (химио-, ЛТ);

28.3. классификация МДС у детей (ВОЗ, 2016 г.):

МДС. Низкий риск:

рефрактерная цитопения детского возраста (ICD – O – 9985/3);

МДС. Высокий риск:

рефрактерная анемия с избытком бластов (далее – РАИБ) (ICD – O – 9983/3);

РАИБ в трансформации (далее – РАИБ Т);

28.4. критерии постановки диагноза:

рефрактерная цитопения детского возраста:

гемоглобин <110 г/л, анемия с нормо- или макроцитозом; анизопойкилоцитозом, анизохромией, тромбоциты <100 x 10<sup>9</sup>/л, анизоцитоз, гигантские формы, нейтропения с псевдопельгеризацией, гипогрануляцией, бласты отсутствуют или <2 %;

КМ гипоклеточный у 75 % пациентов, однако возможен нормо- и гиперклеточный вариант;

дисплазия в 2 и более клеточных линиях (минимум в 10 % клеток) или в 1 клеточной линии, но более чем в 10 % клеток;

миелобласты – не более 5 %;

мегакариоциты – отсутствуют или единичные, микромеги – диагностический признак, макромеги – очень редко;

трепанобиоптат (обязательное исследование!);

эритропоэз: несколько кластеров от 20 клеток, задержка созревания на ранних предшественниках, увеличение количества митозов; мегакариоцитопоэз с наличием микромегакариоцитов, выявляемых с помощью иммуногистохимии (CD41, CD61);

РАИБ:

устойчивая цитопения не уточненной этиологии;

дисплазия в 2 и более клеточных линиях >10 % клеток КМ;

приобретенные цитогенетические аберрации;

РАИБ: бластные клетки в периферической крови – 2–19 %, в КМ – 5–19 %, при этом в сумме (КМ и периферическая кровь не более 19 %);

РАИБ в трансформации в ОМЛ: бластные клетки в периферической крови и КМ – 20–29 %. При этом выявление хромосомных аберраций t(8;21)(q22;q22) или inv(16)(p13.1;q22), или t(16;16)(p13.1;q22), или t(15;17)(q11;q12) должно расцениваться как ОМЛ вне зависимости от количества бластов в КМ.

Диагноз МДС устанавливается на основании следующих критериев:

необходимые критерии:

стабильная цитопения в 1 или более ростках в течение  $\geq 4$  месяцев (гемоглобин <110 г/л, нейтрофилы <1,5 x 10<sup>9</sup>/л, тромбоциты <100 x 10<sup>9</sup>/л);

при специфическим кариотипе или дисплазии 2 ростков кроветворения – в течение 2 мес.;

отсутствие других гематологических и негематологических заболеваний, которые протекают с цитопениями;

решающие критерии:

дисплазия  $\geq 10\%$  от всех клеток эритроидного и (или) гранулоцитарного и (или) мегакариоцитарного ростков;

$\geq 15\%$  КС;

5–19 % бластных клеток в КМ или 2–19 % бластных клеток в периферической крови;

типичные аномалии кариотипа (–7, 5q – и др.), выявленные при стандартном цитогенетическом исследовании или методом FISH.

Диагноз устанавливается при наличии всех необходимых критериев и не менее чем 1 из решающих критериев. При отсутствии решающих критериев подтверждением диагноза МДС может служить любой из дополнительных критериев.

Дополнительные критерии:

атипичный иммунофенотип клеток КМ с множественными МДС – ассоциированными абберациями, выявленный при ИФТ и подтверждающий моноклональную популяцию эритроидных и миелоидных клеток;

изменения в гистологической картине КМ, в том числе и при иммуногистохимическом исследовании (далее – ИГХ), подтверждающие МДС;

значительное и стабильное повышение колониеобразующей активности КМ и (или) периферической крови;

28.5. дифференциальная диагностика:

признаки миелодисплазии могут выявляться в КМ или периферической крови не только при МДС, но и при других заболеваниях неклонального характера;

дизэритропоэз может наблюдаться при: В/фолатдефицитных анемиях; врожденной дизэритропоэтической анемии; аутоиммунных гемолитических анемиях; пароксизмальной ночной гемоглобинурии (далее – ПНГ); вирусных инфекциях (гепатиты В и С, ВИЧ, вирус Эпштейна – Барр (далее – ВЭБ), парвовирус В19); инфекционных заболеваниях (милиарный туберкулез, малярия, лейшманиоз); отравлении бензином, свинцом и другими тяжелыми металлами; как проявление паранеопластической реакции, в том числе при вовлечении КМ при лимфомах и (или) лейкозах; аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит); дефиците меди и (или) избыточном поступлении цинка с пищей;

дисгранулопоэз может наблюдаться: при использовании ЛС (человеческий рекомбинантный КСФ, иммунодепрессанты); при вирусных инфекциях (ВИЧ, ВЭБ); как проявление паранеопластической реакции; после химиотерапии и в период восстановления КМ;

дисмегакариоцитопоэз может наблюдаться: при ВИЧ-инфекции; реактивном и (или) паранеопластическом миелофиброзе; после, ТГСК и проведенной химиотерапии;

28.6. обязательными диагностическими мероприятиями при установлении диагноза являются:

блок А;

блок Б;

блок В;

цитологическое исследование препарата КМ (минимум 3 точки) с исследованием степени дисплазии;

цитогенетическое исследование препарата КМ методом G-бэндинг (определение особенностей кариотипа);

ИФТ препарата КМ для выявления цитометрических признаков дисмиелопоэза;

гистологическое исследование препарата КМ (билатеральное) с применением ИГХ;

молекулярно-генетическое исследование препаратов КМ (панель МДС, ОМЛ);

прямая проба Кумбса;

исследование крови на маркеры воспаления соединительной ткани;

исследование крови на фетальный гемоглобин;  
цитохимическое исследование и ИФТ препарата бластов выполняется в случае РАИБ;

тест на ломкость хромосом, нестабильность хромосом с диэпоксидбутаном (далее – ДЭБ);

клоногенный тест;

28.7. дополнительными диагностическими мероприятиями (по медицинским показаниям) являются:

цитогенетическое исследование препарата КМ методом FISH (выявление определенных хромосомных аномалий в интерфазных ядрах при неуспешном стандартном цитогенетическом исследовании или нормальном кариотипе) с зондами к 5-, 7-, 8-, 3-, 20-, 13- и другим хромосомам;

исследование уровня эритропоэтина крови до начала трансфузионной терапии эритроцитсодержащими компонентами;

исследование крови методом проточной цитофлуориметрии для выявления клона клеток ПНГ;

молекулярное HLA-типирование низкой или промежуточной степени разрешения пациента, сиблингов и родителей; HLA-типирование методом высокого разрешения проводится перед поиском неродственного донора;

при выявлении более 15 % КС методом цитохимического исследования эритрокариоцитов рекомендуется исследование уровней меди и цинка в сыворотке крови;

исследование уровня гормонов в крови;

КТ головного мозга, ОГК;

28.8. обязательные лечебные мероприятия:

рефрактерная цитопения детского возраста:

при нормальном кариотипе, менее 3 аберраций, отсутствии моносомии 7, отсутствии зависимости от трансфузий компонентами крови, гранулоцитах  $\geq 1000$ /мкл – тактика «наблюдай и жди»;

при нормальном кариотипе, менее 3 аберраций, отсутствии моносомии 7, наличии зависимости от трансфузий компонентами крови, гранулоцитах  $< 1500$ /мкл: есть родственный совместимый донор – ТГСК; нет родственного совместимого донора – решение в пользу ИСТ при гипоклеточном КМ, решение в пользу поиска неродственного донора при гиперклеточном КМ;

при моносомии 7, более 3 аберраций – ТГСК;

РАИБ, РАИБ в трансформации в ОМЛ основной метод лечения – ТГСК; назначение химиотерапии по протоколу лечения ОМЛ только в случае необходимости циторедукции при быстрой прогрессии заболевания (уровень бластов  $> 20$  %);

в остальных случаях с целью подготовки к ТГСК назначение гипометилирующих ЛС (28-дневный цикл азациитидина – по  $75 \text{ мг/м}^2$  подкожно или внутривенно в течение 7 дней с 21-дневным перерывом). Решение вопроса о числе циклов азациитидина принимается в индивидуальном порядке в зависимости от ответа на терапию, по решению врачебного консилиума. Возможно назначение и других гипометилирующих ЛС;

28.9. дополнительные лечебные мероприятия:

терапевтическая тактика для пациентов с количеством бластных клеток 20–29 % должна основываться не только на проценте этих клеток, но и на клинических особенностях, скорости прогрессирования и результатах генетического исследования.

Некоторые пациенты с предшествующим МДС и количеством бластных клеток от 20 до 29 % в действительности демонстрируют клиническое течение, более похожее на МДС, чем на ОМЛ.

При отсутствии быстрого роста бластных клеток в пределах 20–29 % на этапе подготовки пациента к ТГСК проводится симптоматическая терапия: заместительная терапия компонентами крови, терапия, направленная на снижение уровня содержания железа, стимуляторы гемопоэза, антибактериальная терапия.

29. Шифр по МКБ-10 – С81 Лимфома Ходжкина:

29.1. гистологическая классификация (классификация опухолей лимфоидной ткани ВОЗ, 2016 г.):

классическая лимфома Ходжкина (9650/3): богатая лимфоцитами (9651/3), смешанно-клеточная (9652/3), с нодулярным склерозом (9663/3), с лимфоцитарным истощением (9653/3);

нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (9659/3);

29.2. стадирование:

для правильного стадирования необходимо различать лимфатическое (нодальное) и экстралимфатическое (экстранодальное) проявление болезни. К лимфатическим структурам относятся: ЛУ; Вальдейерово кольцо; селезенка; аппендикс; вилочковая железа; Пейеровы бляшки.

Экстралимфатическое (экстранодальное) проявление – поражение нелимфатических структур и тканей, обозначается символом E.

Классификация по стадиям (TNM, 8-е издание):

стадия I:

поражение одной лимфатической зоны или лимфатической структуры (I);

поражение одной лимфатической зоны или лимфатической структуры с вовлечением прилежащих тканей (IE);

локализованное поражение одного экстралимфатического органа (IE);

стадия II:

поражение двух и более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы (II);

поражение двух и более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы с вовлечением прилежащих тканей (IIE);

локализованное поражение одного экстралимфатического органа и его регионарных ЛУ с или без поражения других лимфатических зон по ту же сторону диафрагмы (IIE);

стадия II Bulky: наличие одного опухолевого образования размером более 10 см в наибольшем измерении или размером более трети поперечника грудной клетки на уровне Th 5–6 по данным КТ(IIE);

стадия III:

поражение ЛУ по обе стороны диафрагмы (III), которое может сочетаться с локализованным поражением одного экстралимфатического органа или ткани (IIE), или с поражением селезенки (IIS), или с поражением того и другого (IIE + S);

стадия IV:

диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения ЛУ. Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) ЛУ;

симптомы А и Б: каждая стадия должна быть разделена на А и Б в зависимости от отсутствия (А) или наличия (Б) общих симптомов. К ним относятся:

необъяснимая потеря МТ более чем на 10 % за последние 6 месяцев;

необъяснимые подъемы температуры выше 38°C в течение 3 дней; профузные ночные поты;

факторы риска: наиболее значимыми факторами риска, определяющими прогноз болезни, являются:

СОЭ  $\geq 50$  мм/ч при отсутствии симптомов интоксикации (А);  $\geq 30$  мм/ч при наличии симптомов интоксикации (Б);

поражение 3 и более лимфатических областей;

массивное поражение средостения (МТИ  $\geq 0,33$ , определяемый как отношение максимальной ширины средостения к максимальной ширине грудной клетки на уровне 5–6-го грудных позвонков) или наличие увеличенных ЛУ  $>10$  см (bulky disease) при любой локализации;

экстранодальное поражение.

При установлении окончательного диагноза обязательно указываются стадия, морфологический вариант опухоли, перечисляются все зоны лимфатического поражения, зона массивного поражения (bulky disease), наличие или отсутствие В – симптомов, вовлечение селезенки и экстранодальных областей;



29.3. терапевтические группы:

группа 1 (ТГ-1) – стадия I А или В, II А. Химиотерапия 2 курса ОРРА. ЛТ в дозе 20 Гр. на первично пораженные области. В случае ПР по данным позитронно-эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией (далее – ПЭТ-КТ) после 2 курсов ОРРА (deauville score – 1,2) – ЛТ не проводится;

группа 2 (ТГ-2) – стадия I ЕА или В, II ЕА, II В, III А. Химиотерапия 2 курса ОРРА и 2 курса СОРР. ЛТ в дозе 20 Гр. на первично пораженные области;

группа 3 (ТГ-3) – стадия II ЕВ, III ЕА или В, III В. Химиотерапия 2 курса ОРРА и 4 курса СОРР. ЛТ в дозе 20 Гр. на первично пораженные области;

HRG – стадия IVA или В. Химиотерапия 4 курса ВЕАСОРРesc и 2 курса АВVD. ЛТ в дозе 20 Гр. на первично пораженные области;

29.4. оценка эффективности терапии:

проводят по данным ПЭТ-КТ с использованием критериев Дювиль (далее – DS). Эта пятибалльная шкала учитывает различия в накоплении радиоактивного фтора в различных участках тела: DS1 – нет накопления в ранее определяемых зонах поражения, DS2 – накопление в ранее определяемых зонах поражения больше, чем накопление в просвете дуги аорты, DS3 – накопление в ранее определяемой зоне поражения > чем накопление в просвете дуги аорты, но меньше чем накопление в печени, DS4 – накопление в ранее определяемой зоне поражения > чем накопление в печени, DS5 – существенное увеличение накопления в ранее определяемых зонах поражения или появление ранее неопределяемых очагов гиперметаболизма;

29.5. критерии для начала курса ПХТ:

общее компенсированное состояние пациента;

лейкоциты более  $2,0 \times 10^9/\text{л}$ ;

гранулоциты более  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ ;

тромбоциты более  $80 \times 10^9/\text{л}$ ;

29.6. диагностика:

первичный диагностический комплекс описан в пункте 20 настоящего клинического протокола:

к блоку А добавляется привлечение особого внимания в анамнезе к наличию симптомов интоксикации и темпу роста ЛУ;

к блоку Б добавляется цитологическое, гистологическое и ИГХ ткани опухоли (CD30, CD15, PAX5, CD20, EBV LMP1);

к блоку В добавляется: УЗИ всех групп периферических ЛУ, УЗИ ОМТ, ПЭТ-КТ всего тела с 18 – фтордезоксиглюкозой (далее – ФДГ).

Дополнительно при наличии медицинских показаний могут выполняться следующие исследования и консультации: оценка функции внешнего дыхания; гормонального статуса; УЗИ щитовидной железы; исследование уровня креатинина в моче; МРТ с болюсным внутривенным контрастным усилением; тест на наличие беременности, если женщина находится в детородном возрасте; консультации узких специалистов; основная панель ИГХ может дополняться антителами к антигенам CD45, CD23, CD10, OСТ – 2, BOB – 1, ЕМА, bcl – 6, ALK, CD79a, CD3, MUM1, CD68, CD57 и др.

На этапах терапии выполняются следующие диагностические мероприятия:

терапевтическая группа 1 (далее – ТГ-1):

IA или В стадия, IIА стадия:

блок А (за исключением медицинского осмотра врача – детского невролога) – перед каждым терапевтическим элементом обязательно, медицинский осмотр лечащего врача ежедневно в стационаре, в дни парентерального введения цитостатиков на дневном стационаре, далее по медицинским показаниям;

УЗИ периферических ЛУ, УЗИ ОМТ ПЭТ-КТ всего тела с 18 – ФДГ – после окончания химиотерапии перед ЛТ;

терапевтическая группа 2 (далее – ТГ-2):

IEA или В, IEA, IIВ, IIIА стадия:

ОАК, БИК, ОАМ – перед каждым терапевтическим элементом, далее по медицинским показаниям;

УЗИ и (или) КТ зон инициального поражения после каждых двух курсов ПХТ, перед ЛТ.

ЭКГ и Эхо-КГ после 2 курсов ПХТ;  
терапевтическая группа 3 (далее – ТГ-3):  
ПЕВ, ШЕА или В, ШВ стадия:  
ПЭТ-КТ всего тела с 18 – ФДГ – после окончания химиотерапии перед ЛТ;  
УЗИ и (или) КТ зон инициального поражения после каждых двух курсов ПХТ, перед ЛТ;

ЭКГ и Эхо-КГ после 2 и 4 курсов ПХТ;  
ПЭТ-КТ всего тела с 18 – ФДГ – после окончания химиотерапии перед ЛТ;  
терапевтическая HRG:  
IVA или В стадия:  
ОАК, БИК, ОАМ – перед каждым терапевтическим элементом, далее по медицинским показаниям;  
УЗИ и (или) КТ зон инициального поражения после каждых двух курсов ПХТ, перед ЛТ;

ЭКГ и Эхо-КГ после 2 и 4 курсов ПХТ;  
ПЭТ-КТ всего тела с 18 – ФДГ после 4 курсов ПХТ (при поражении ткани легкого после 2 курсов). Перед этапом ЛТ по медицинским показаниям;  
обследование перед ВДХТ – такое же, как первичный диагностический комплекс;

29.7. обязательные лечебные мероприятия:  
ТГ-1 – IA или В стадия, ПА стадия:  
системная ПХТ – 2 курса ПХТ (ОРРА):  
винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг), внутривенно, 1 и 8 дни;  
доксорубин – 45 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 1 и 8 дни;  
прокарбазин – 100 мг/м<sup>2</sup>, внутрь в 2 приема, с 1 по 15 дни;  
преднизолон – 60 мг/м<sup>2</sup>, внутрь в 3 приема с 1 по 15 дни.  
ЛТ на зоны поражения в СОД 20 Гр. После проведения 2 курсов ПХТ выполняется ПЭТ-КТ с 18 – ФДГ: при критерии DS 1–2 ЛТ не проводится.

Дополнительные лечебные мероприятия: криоконсервация спермы мальчиков постпубертатного возраста перед началом химиотерапии;  
ТГ-2 – IEA или В, ШЕА, ШВ, ША стадия:  
системная ПХТ 4 курса:  
2 курса ПХТ ОРРА согласно лечению пациентов с ТГ-1;  
2 курса ПХТ СОРР:  
винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг), внутривенно, 1 и 8 дни;  
циклофосфамид – 500 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно совместно с месной, 1 и 8 дни;  
прокарбазин – 100 мг/м<sup>2</sup>, внутрь в 2 приема, 1–15 дни;  
преднизолон – 40 мг/м<sup>2</sup>, внутрь в 3 приема, 1–15 дни.  
После проведения 4-х курсов ПХТ выполняется ПЭТ-КТ с 18 – ФДГ, при критерии DS 4–5 проводится еще 2 курса ПХТ СОРР. ЛТ на зоны поражения в СОД 20 Гр.

Дополнительные лечебные мероприятия:  
криоконсервация спермы мальчиков постпубертатного возраста перед началом химиотерапии;  
по медицинским показаниям, по решению врачебного консилиума вместо фотонной терапии может использоваться протонная ЛТ;  
ТГ-3 – ПЕВ, ШЕА или В, ШВ стадия:  
системная ПХТ 6 курсов:  
2 курса ПХТ ОРРА;  
4 курса ПХТ СОРР.  
ЛТ на зоны поражения в СОД 20 Гр.  
Дополнительные лечебные мероприятия:  
криоконсервация спермы мальчиков постпубертатного возраста перед началом химиотерапии;

краевая резекция яичника менструирующим девочкам из ТГ-3 или HRG; хирургическая транспозиция яичников из зоны планируемого облучения у девочек;

женщинам детородного возраста следует обсуждать вопрос о необходимости гормональной контрацепции, методах возможной гормональной защиты яичников при проведении интенсивных программ лечения (введение агонистов гонадотропин – рилизинг – гормона);

терапевтическая HRG – IVA или B стадия:

системная ПХТ 6 курсов:

4 курса BEACOPP – escalated;

2 курса ABVD.

BEACOPP – escalated:

циклофосфамид – 1250 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 60 мин, день 1-й;

доксорубицин – 35 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 20–30 мин, день 1-й;

этопозид – 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 60 мин, дни 1-й, 2-й и 3-й;

прокарбазин – 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 2 приема, дни 1–7-й;

преднизолон – 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь, дни 1–14-й;

винкристин – 1,4 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно, день 8-й (максимально 2 мг);

блеомицин\* – 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 10–15 мин, день 8-й;

КСФ подкожно 8–14-й дни.

Начало очередного курса через 7 дней после окончания приема преднизолона или на 22-й день от начала предыдущего курса;

ABVD:

доксорубицин – 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 20–30 мин, дни 1-й и 15-й;

блеомицин\* – 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 10 мин, дни 1-й и 15-й;

винбластин – 6 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно, дни 1-й и 15-й;

дакарбазин – 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 15–30 мин, дни 1-й и 15-й.

Перерыв между курсами 2 недели. Начало следующего курса на 29-й день после начала предшествующего курса лечения.

После проведения 4-х курсов ПХТ выполняется ПЭТ-КТ с 18 – ФДГ: при критерии DS 4–5 проводится еще 2 курса ПХТ по схеме BEACOPP – escalated. При критерии DS 1,2,3 проводится 2 курса ПХТ по схеме ABVD.

ЛТ на зоны поражения в СОД 20 Гр. (+10 Гр локально на остаточную опухоль при DS4,5 по данным ПЭТ после окончания этапа ПХТ).

Дополнительные лечебные мероприятия: по медицинским показаниям, по решению врачебного консилиума может использоваться протонная ЛТ;

29.8. лимфома Ходжкина. Рецидив. Первично резистентное течение (пациенты, не достигшие ПР после терапии первой линии или с прогрессированием в ходе лечения):

первичный диагностический комплекс описан в подпункте 29.6 настоящего пункта с обязательным морфологическим, гистологическим исследованием и ИГХ препарата опухоли.

Диагностические исследования на этапах терапии описаны в подпункте 29.6 настоящего пункта согласно терапевтической группе:

29.8.1. обязательные лечебные мероприятия:

для большинства пациентов терапией выбора считается ВДХТ с последующей аутоТГСК. Перед ВДХТ проводится терапия по схемам IEP, ABVD, DHAP:

IEP:

ифосфамид – 2000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 1 часа, дни 1, 2, 3, 4, 5-й (с пред- и постгидратацией 3 часа до и 24 часа после введения ифосфамида);

месна – 2000 мг/м<sup>2</sup> внутривенная 24-часовая инфузия в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7-й дни, 700 мг/м<sup>2</sup> вводится перед началом инфузии ифосфамида;

этопозид – 125 г/м<sup>2</sup> внутривенно за 1–2 часа, дни 1, 2, 3, 4, 5-й;

преднизолон – 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 3 приема, дни 1, 2, 3, 4, 5-й.

Перерыв между курсами 2 недели. Начало следующего курса на 22-й день после начала предшествующего курса лечения;

ДНАР:

дексаметазон – 40 мг внутривенно или внутрь 1, 2, 3, 4-й дни;

цисплатин – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день 24-часовая инфузия с пред- и постгидратацией;

цитарабин – по 2000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно во 2-й день 3-часовая инфузия с интервалом 12 часов (2 введения, суммарная доза 4000 мг/м<sup>2</sup>) с постгидратацией;

Интервал между курсами 3–4 недели.

ВДХТ перед аутоТГСК по схеме ВЕАМ, СЕАМ:

ВЕАМ (ВДХТ):

кармустин\* – 300 мг/м<sup>2</sup> (200 мг/м<sup>2</sup> – в случае нарушения функции легких) внутривенно за 4 часа (для СЕАМ) или ломустин – 200 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутрь в 1 прием в день – 7;

этопозид – 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно за 1 час 1 раз в день, дни –6, –5, –4, –3;

цитарабин – 200 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки с интервалом 12 часов внутривенно, дни –6, –5, –4, –3;

мелфалан – 40 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, день – 2.

При первично-резистентном течении лимфомы Ходжкина, рецидиве после аутоТГСК может проводиться ПХТ по схеме ВВ:

брентуксимаб ведотин – 1,8 мг/кг внутривенно, день 1-й;

бендамустин – 120 мг/м<sup>2</sup> внутривенно за 1 час, дни 2, 3-й;

дексаметазон – 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно за 2 введения, день 1, 2, 3-й.

Пациентам с первично-резистентным течением лимфомы Ходжкина, неблагоприятным прогнозом, после аутоТГСК проводится ПТ брентуксимаб ведотином в режиме 1,8 мг/кг внутривенно каждые 3 недели. Всего 6 введений.

При рецидиве после аутоТГСК, в качестве «терапии спасения» может проводиться ПХТ по схемам IGEV, ICE:

IGEV:

ифосфамид – 2000 мг/м<sup>2</sup> внутривенная 2-часовая инфузия в 1, 2, 3, 4-й дни с пред- и постгидратацией;

месна – 2000 мг/м<sup>2</sup> внутривенная 24-часовая инфузия в 1, 2, 3, 4-й дни, 200 мг/м<sup>2</sup> вводится перед началом инфузии ифосфамида;

гемцитабин – 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенная 30-минутная инфузия в 1-й и 4-й дни;

винорелбин\* – 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенная 6–10 минутная инфузия в 1-й день;

преднизолон – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1, 2, 3, 4-й дни;

КСФ.

Интервал между курсами 3 недели;

ICE:

ифосфамид – 1800 мг/м<sup>2</sup> внутривенная 2-часовая инфузия в 1, 2, 3, 4, 5-й дни с пред- и постгидратацией;

месна – 200 мг/м<sup>2</sup> вводится перед началом инфузии ифосфамида; и 3000 мг/м<sup>2</sup> внутривенная 24-часовая инфузия в 1, 2, 3, 4, 5-й дни;

карбоплатин – 400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 5-й день 24-часовая инфузия с пред- и постгидратацией;

этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно за 1–2 часа, дни 1, 2, 3, 4, 5-й.

ЛТ на зоны поражения в СОД 20 Гр;

29.8.2. дополнительные лечебные мероприятия:

При отсутствии ответа, прогрессировании заболевания на фоне использования брентуксимаба ведотина, в качестве «терапии спасения» по решению врачебного консилиума может использоваться схема с применением анти – PD1 – антител.

30. Шифры по МКБ-10: С82–85 Неходжкинская лимфома:

30.1. классификация:

30.1.1. основные варианты НХЛ у пациентов детского возраста:

В-клеточные:

лейкоз или лимфома из В-клеток-предшественников – лимфобластные;

лимфомы из зрелых В-клеток:

лимфома или лейкоз Беркитта; диффузные В-крупноклеточные лимфомы, в том числе, первичная; медиастинальная В-клеточная НХЛ; фолликулярная лимфома педиатрическая;

другие редкие лимфомы из зрелых В-клеток, встречающиеся у детей (ВОЗ, 2017 г.):

Беркиттоподобная лимфома с абберацией 11q;

В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, неуточненная;

В-крупноклеточная лимфома с перестройкой IRF4;

Т-клеточные:

лейкоз или лимфома из Т-клеток-предшественников – лимфобластные;

лимфомы из зрелых Т-клеток – периферические Т-клеточные;

НХЛ:

анапластическая крупноклеточная лимфома;

периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная;

другие редкие Т- и НК-клеточные лимфомы;

30.1.2. стадирование проводится в соответствии с пересмотренной международной системой стадирования НХЛ у детей:

стадия I: одиночная опухоль, кроме локализации в средостении и брюшной полости (N-nodal, ЛУ; EN – extranodal, экстранодальная; B – bone, кость или S – skin, кожа: EN-B, EN-S);

стадия II: одиночная экстранодальная опухоль с вовлечением региональных ЛУ; две зоны ЛУ по одну сторону от диафрагмы; первичная опухоль ЖКТ (обычно в илеоцекальной области) с или без вовлечения региональных мезентериальных ЛУ, полностью удаленная (при наличии асцита с атипичными клетками или при распространении опухоли на соседние структуры и органы расценивать как стадия III);

стадия III:  $\geq$  две экстранодальные опухоли (включая EN-B или EN-S) выше и (или) ниже диафрагмы;  $\geq$  две зоны ЛУ по обе стороны от диафрагмы; все внутригрудные опухоли (поражение органов средостения, парамедиастинальных структур, легких, плевры, тимуса); внутрибрюшные и забрюшинные опухоли, в том числе с поражением печени, селезенки, почек и (или) яичников, независимо от степени резекции (за исключением первичной опухоли ЖКТ (обычно в илеоцекальной области) с или без вовлечения региональных мезентериальных ЛУ, полностью удаленной); любая параспинальная или эпидуральная опухоль, независимо от наличия и локализации других очагов; одиночный очаг в кости при наличии другого экстранодального очага и (или) вовлечении отдаленных ЛУ;

стадия IV: опухоль любой локализации при наличии признаков поражения ЦНС (стадия IV ЦНС), КМ (стадия IV КМ), или сочетанного поражения (стадия IV КМ+ЦНС), выявленных традиционными методами диагностики;

Поражение КМ: морфологически  $>5$  % бластов или обнаружение лимфомных клеток в КМ. При обнаружении опухолевых клеток в КМ и (или) ПК только методами ПЦР/FISH (минимальная диссеминированная болезнь (далее – МДБ) положительная) стадия IV не выставляется. При выявлении в КМ более 25 % опухолевых клеток (лимфобластов в случаях НХЛ из предшественников) заболевание определяется как ОЛЛ, при морфологии L3 (по ФАБ классификации) как В – клеточный острый лейкоз (В-ОЛ или лейкоз Беркитта).

Инициальное поражение ЦНС диагностируется при следующих показателях: бласты или клетки лимфомы в СМЖ (цитологически);

образования в головном мозге и (или) в мозговой оболочке по данным КТ (МРТ); парезы и (или) параличи черепно-мозговых нервов даже при отсутствии опухолевых клеток в ликворе и внутримозговых образований по данным КТ и (или) МРТ; поражение глаз и зрительных нервов;

30.1.3. группы риска:

группы риска для лимфобластных НХЛ:

SRG – I–II стадии;

средняя группа риска – III–IV стадии;

высокая группа риска – размеры остаточной опухоли более 30 % от исходной массы, и (или) более 5 % бластов в КМ при его инициальном поражении, и (или) сохранение бластов в СМЖ на 33 день лечения:

группы риска для зрелоклеточных В-НХЛ/В-ОЛ:

1 группа риска – стадия I или IIR – первичная опухоль макроскопически полностью удалена;

2 группа риска – стадии II нерезецированная и III, первичная опухоль не удалена или удалена не полностью: только экстраабдоминальное поражение; интраабдоминальная локализация при ЛДГ <2N до начала ПХТ после инициальной операции;

3 группа риска – стадия III при ЛДГ >2N, стадия IV, В-ОЛЛ с экстрамедуллярными очагами;

4 группа риска – В-IV-ОЛЛ без экстрамедуллярных поражений с поражением только периферических ЛУ;

группы риска для анапластических крупноклеточных лимфом:

изолированное поражение кожи – у детей кожная форма заболевания встречается исключительно редко. Если после стадирования не выявлено других опухолевых очагов, то применяется тактика медицинского наблюдения за пациентом на предмет прогрессирования заболевания. При нерадикальном удалении одиночного очага – локально ЛТ;

группа низкого риска – опухоль полностью удалена;

SRG – нет критериев высокого риска;

HRG – при наличии хотя бы 1 критерия из нижеперечисленных: отличный от классического гистологический вариант (non-common morphology) и (или) CD8+, IV стадия, высокий уровень МДБ (количество NPM/ALK >10 копий на 10 000 копий контрольного гена ABL);

30.2. критерии ответа:

30.2.1. критерии достижения ремиссии при лечении лимфобластной лимфомы из Т- и В-предшественников:

ремиссия считается полной, если на 33-й день индукционной терапии (протокол I): отсутствуют доказательства наличия остаточного образования; в КМ присутствуют менее 5 % бластов при восстановлении показателей нормального кроветворения; отсутствуют лимфобласты при исследовании ликвора на 29 день протокола I;

при наличии ПР рекомендуется продолжить терапию. Если по завершении индукции (33-й день протокола I) имеется остаточное образование, ремиссия считается неполной;

если на 33-й день опухоль уменьшилась более чем на 70 %, выполнить II-ю фазу протокола I и через 1 неделю после ее окончания провести контрольное обследование с КТ инициальных очагов поражения. При отсутствии остаточного образования продолжить терапию. Если после завершения протокола I по данным КТи (или) МРТ определяется остаточное образование, необходимо уточнить его характеристики на основании данных ПЭТ и (или) проведения повторной биопсии. При наличии гистологических доказательств активной опухоли пациента надлежит перевести в HRG. При отсутствии «живого» резидуального образования следует продолжить терапию;

если на 33-й день протокола I опухоль уменьшилась менее чем на 70 % от исходных размеров или увеличилась, биопсия не проводится, пациент переводится на протокол для пациентов HRG;

если у пациента было инициальное поражение КМ и (или) ЦНС и на 33-й день ПР не получено, он переводится в HRG;

30.2.2. критерии определения ответа для зрелоклеточных В-НХЛ/В-ОЛ:

ПР – отсутствие каких-либо проявлений заболевания – локальных и общих – после проведения полного физикального, инструментального и лабораторного обследования (включая КТи (или)МРТ; исследование КМ и СМЖ при первичном их вовлечении);

ЧР – уменьшение на 50 % размеров первичной опухоли и содержания бластных клеток в КМ;

отсутствие ответа – нет изменений размеров опухоли или количества бластных клеток в КМ. Отличать от остаточного образования, когда по всем другим параметрам у пациента констатируется ремиссия, но при локальном контроле продолжает выявляться инфильтрат;

прогрессия – увеличение более чем на 25 % любого из очагов поражения;

рецидив – появление любых симптомов болезни после достижения ПР.

Тактика оценки эффекта терапии: после 2-го курса; после 4-го курса; после 6-го курса;

30.3. условия для начала курса химиотерапии:

протокол I: уменьшение опухолевых очагов не менее, чем на 70 %; при инициальном поражении КМ количество бластов менее 5 %; при инициальном поражении ЦНС отсутствие бластов в ликворе на день 33.

При отсутствии этих условий пациент переходит в HRG: отсутствие тяжелой инфекции; нормальный уровень креатинина крови; лейкоциты не менее  $2,0 \times 10^9/\text{л}$ , гранулоциты не менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты не менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ .

Протокол M: отсутствие тяжелой инфекции; нормальный КЭЖ; АЛАТ и (или) АсАТ не превышают 5 нормальных значений, билирубин не превышает 3 нормальных значений; лейкоциты не менее  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ , гранулоциты не менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты не менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ .

Протокол II: отсутствие тяжелой инфекции; лейкоциты не менее  $2,5 \times 10^9/\text{л}$ , гранулоциты не менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты не менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ .

Любой HR: отсутствие тяжелой инфекции; нормальный уровень креатинина крови; АЛАТ и (или) АсАТ не более нормальных значений, билирубин не более 3 нормальных значений; гранулоциты не менее  $2,0 \times 10^9/\text{л}$ .

Курс AA и BB: отсутствие инфекционных проявлений, гранулоциты более  $2,0 \times 10^9/\text{л}$  для первых трех курсов, более  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  – для всех последующих, тромбоциты более  $50 \times 10^9/\text{л}$ ;

30.4. НХЛ из В или Т-клеток-предшественников, III и IV стадии, ImRG:

первичный диагностический комплекс описан в подпункте 22.1 пункта 22 настоящего клинического протокола, к блоку Б добавляется: цитологическое исследование препарата КМ из 2–3 точек, гистологическое исследование препарата КМ, цитологическое исследование СМЖ, цитологическое, гистологическое, ИГХ, цитогенетическое, молекулярное исследование препарата опухоли.

К блоку В добавляется:

КТ и (или) МРТ областей инициального поражения;

УЗИ ОМТ, УЗИ ЛУ (при лимфаденопатии), УЗИ яичек (при их увеличении).

Дополнительно по медицинским показаниям могут быть назначены: КТ и (или) МРТ головного мозга и спинного мозга; эзофагогастродуоденоскопия (далее – ЭГДС); колоноскопия; медицинские осмотры узких специалистов (медицинский осмотр врача-оториноларинголога, врача – стоматолога детского, врача-офтальмолога), молекулярно-биологическое исследование препаратов КМ при поражении КМ; ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$  – ФДГ;

на этапах терапии проводятся следующие исследования:

ОАК, БИК – 8 день, 15 день, 22 день, 33 день, 36 день, 38 день, 45 день, 52 день, 59 день, 64 день протокола I; перед протоколом M; перед 1 и 2 фазой протокола II; перед курсом химиотерапии с цитарабином; по медицинским показаниям;

ОАМ – перед 2 фазой протокола I, на протоколе M перед каждым высокодозным метотрексатом, перед протоколом II, перед 2 фазой протокола II; по медицинским показаниям;

цитологическое исследование препарата КМ из 2–3 точек – на 33 день (при инициальном поражении КМ; по медицинским показаниям);

цитологическое исследование СМЖ – на 8, 15, 22, 29 дни (при инициальном поражении ЦНС); по медицинским показаниям;

определение СКФ или КЭЖ – перед введением высокодозного циклофосфана и высокодозного метотрексата;

исследование уровня метотрексата в сыворотке крови (42, 48 и 54 час от начала введения) и исследование уровня рН мочи – при проведении курсов химиотерапии с высокодозным метотрексатом;

исследование показателей гемостаза: определение ПТВ с расчетом МНО, определение АЧТВ, определение ТВ. Определение концентрации фибриногена – перед введением L-аспарагиназы, по медицинским показаниям;

УЗИ ОБП, ОМТ, ЛУ (при лимфоаденопатии), яичек (при их увеличении) – контроль первичных очагов поражения на 15, 33 день терапии; перед протоколом М, протоколом П, ПТ; по медицинским показаниям;

ЭКГ и Эхо-КГ перед использованием антрациклинов перед 3 введением на протоколе I, начало протокола П и перед 3 введением на протоколе П;

30.5. обязательные лечебные мероприятия при НХЛ из В/Т-клеток-предшественников, 3 и 4 стадии, ImRG:

протокол I – протокол М – протокол П – облучение головного мозга – ПТ;

протокол I. Фаза I:

преднизолон – 60 мг/м<sup>2</sup>, внутрь или внутривенно в 3 приема 1–28 дни (при угрозе СЛЮ стартовая доза 10–20 мг/м<sup>2</sup> в сутки с увеличением до 60 мг/м<sup>2</sup> в сутки к 5 дню), с 29 дня – снижение в 2 раза каждые 3 дня, полная отмена к 38 дню;

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг), внутривенно, 8, 15, 22, 29 дни;

даунорубицин – 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 8, 15, 22, 29 дни;

аспарагиназа E. coli – 5000 ЕД/м<sup>2</sup>, внутривенно или внутримышечно, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 дни;

метотрексат эндолюмбально в зависимости от возраста ребенка, на 1, 12, 18, 27, 33 дни (до года 6 мг, 1–2 года – 8 мг, 2–3 года – 10 мг, старше 3 лет – 12 мг);

протокол I. Фаза II:

меркаптопурин – 60 мг/м<sup>2</sup>, внутрь, 36–63 дни;

циклофосфамид – 1000 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно совместно с месной по 300 мг/м<sup>2</sup> внутривенно на час 0, 4, 8 от начала введения циклофосфамида, 36, 64 дни;

цитарабин – 75 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 38–41, 45–48, 52–55, 59–62 дни (при лейкоцитах не менее 0,5 x 10<sup>9</sup>/л и тромбоцитах не менее 30 x 10<sup>9</sup>/л);

метотрексат эндолюмбально в возрастной дозировке на 45 и 59 дни;

протокол М (начинается через 2 недели после окончания протокола I):

меркаптопурин 25 мг/м<sup>2</sup>, внутрь 8 недель;

метотрексат – 5000 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно за 24 часа, 8, 22, 36, 50 дни. 1/10 дозы вводится за 30 минут, 9/10 дозы – за 23,5 часа;

метотрексат эндолюмбально через 2 часа после начала введения высокодозного метотрексата в возрастной дозировке, на 8, 22, 36, 50 дни;

кальция фолинат – 30 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно на 42 час от начала введения метотрексата и 15 мг/м<sup>2</sup>, на 48 и 54 час;

протокол П (начинается через 2 недели после окончания протокола М). Фаза I:

дексаметазон – 10 мг/м<sup>2</sup>, внутрь в 3 приема дни до 22 дня, с 22 дня – снижение дозы в 2 раза каждые 3 дня, полная отмена к 31 дню;

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг), внутривенно, 8, 15, 22, 29 дни;

доксорубицин – 30 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 8, 15, 22, 29 дни;

аспарагиназа E. coli – 10000 ЕД/м<sup>2</sup>, внутривенно или внутримышечно, 8, 11, 15, 18 дни;

метотрексат эндолюмбально в возрастной дозировке, 1 и 18 дни;

фаза II:

циклофосфамид – 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, на 36 день совместно с месной по 300 мг/м<sup>2</sup> внутривенно на час 0, 4, 8 от начала циклофосфамида;

6-тиогуанин – 60 мг/м<sup>2</sup>, внутрь, 36–49 дни; при отсутствии 6-тиогуанина принимать меркаптопурин в дозе 50 мг/м<sup>2</sup>;

цитарабин – 75 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 38–41, 45–48 дни (при лейкоцитах не менее 0,5 x 10<sup>9</sup>/л и тромбоцитах не менее 30 x 10<sup>9</sup>/л);

метотрексат эндолюмбально в возрастной дозировке, 38 и 49 дни.



Облучение головного мозга проводится только при инициальном поражении ЦНС детям старше 1 года:

от 1 до 2 лет – СОД 12 Гр;

старше 2 лет – СОД 18 Гр;

30.6. НХЛ из В/Т-клеток-предшественников, 1–4 стадии, SRG, ImRG, HRG. ПТ:

30.6.1. диагностические исследования на ПТ:

обязательные:

ОАК – 1 раз в неделю; по медицинским показаниям;

БИК – 1 раз в месяц; по медицинским показаниям;

ОАМ – по медицинским показаниям;

УЗИ ОБП, ЭКГ – 1 раз в 3 месяца; по медицинским показаниям;

Эхо-КГ – 1 раз в 6 месяцев;

дополнительные:

по медицинским показаниям;

рентгенография ОГК;

КТ инициальных зон поражения;

ПЭТ-КТ с 18-ФДГ;

медицинские осмотры узких специалистов (врача-кардиолога, врача-офтальмолога, врача-инфекциониста, врача-оториноларинголога, врача-нефролога, врача акушера-гинеколога, врача – детского эндокринолога);

исследование уровня гормонов в крови;

УЗИ щитовидной железы;

УЗИ ОМТ исследование уровня креатинина в моче;

исследование СМЖ;

30.6.2. ПТ начинается через 2 недели после окончания протокола II, продолжительность до 24 месяцев от начала протокола I (около 18 месяцев после окончания протокола II):

меркаптопурин – 50 мг/м<sup>2</sup> в сутки внутрь за 1 прием вечером ежедневно;

метотрексат – 20 мг/м<sup>2</sup>, внутрь 1 раз в неделю.

Доза ЛС зависит от числа лейкоцитов крови:

менее 1,0 x 10<sup>9</sup>/л – 0 % от расчетной дозы;

1,0–2,0 x 10<sup>9</sup>/л – 50 % от расчетной дозы;

2,0–3,0 x 10<sup>9</sup>/л – 100 % от расчетной дозы;

более 3,0 x 10<sup>9</sup>/л – 150 % от расчетной дозы;

30.7. НХЛ из В/Т-клеток-предшественников, HRG:

30.7.1. первичный диагностический комплекс:

соответствует подпункту 30.4 настоящего пункта;

обследования на терапии следующие:

ОАК, БИК – 8 день, 15 день, 22 день, 33 день протокола I; перед каждым курсом HR; по медицинским показаниям;

исследование показателей гемостаза (определение ПТВ с расчетом МНО, определение ЧТВ, определение ТВ) – перед каждым введением аспарагиназы – контроль концентрации антитромбина III и фибриногена; по медицинским показаниям;

цитологическое исследование препарата КМ – на 33 день при инициальном поражении КМ; перед каждым курсом при отсутствии ремиссии на 33 день;

цитологическое исследование СМЖ – при каждом эндолюмбальном введении цитостатиков;

контроль КЭК или СКФ – перед каждым курсом HR;

контроль уровня метотрексата в сыворотке крови (42, 48, 54 час от начала введения) – при каждом введении высокодозного метотрексата;

контроль уровня рН мочи – при каждом введении высокодозного метотрексата, до выведения его из крови до безопасного уровня;

КТ или МРТ пораженных областей;

УЗИ ОБП, ОМТ, периферических ЛУ;

ЭКГ и Эхо-КГ;

30.7.2. обязательные лечебные мероприятия:

НХЛ из В/Т-клеток-предшественников, HRG:

I фаза протокола I согласно лечению пациентов SRG и ImRG;

далее – 6 курсов HR: HR1–HR2–HR3–HR1–HR2–HR3–протокол II – облучение черепа при инициальном поражении ЦНС–ПТ.

Условия для начала любого курса HR:

отсутствие тяжелой инфекции;

нормальный уровень креатинина крови;

АЛАТ и (или) АсАТ не более нормальных значений, билирубин не более 3 нормальных значений;

гранулоциты не менее 200 кл/мкл, тромбоциты не менее 50000 кл/мкл.

Тайминг первых 3 HR курсов должен быть настолько интенсивным, насколько это возможно, интервал между курсами в среднем 14 дней от 6-го дня предыдущего курса;

курс HR 1:

дексаметазон – 20 мг/м<sup>2</sup>, в сутки энтерально, 1–5 дни;

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг), внутривенно, 1 и 6 дни;

метотрексат – 5000 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно за 24 часа 1/10 дозы вводится за 30 мин., 9/10 дозы – за 23,5 часа;

кальция фолинат – 30 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно на 42-й час от начала введения метотрексата и 15 мг/м<sup>2</sup> на 48-й и 54-й час;

циклофосфамид – 200 мг/м<sup>2</sup>, каждые 12 часов внутривенно, 2 день курса 1 введение, 3–4 дни курса по 2 введения;

месна – 70 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно струйно на 0, 4, 8 час от начала введения циклофосфамида;

цитарабин – 2000 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно каждые 12 часов, 5 день;

пиридоксин – 150 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно струйно за 30 мин. до цитарабина;

L-аспарагиназа – 25000 ЕД/м<sup>2</sup>, внутривенно 6 день;

метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально через 2 часа после начала введения метотрексата внутривенно в зависимости от возраста:

<1 года – метотрексат – 6 мг, цитарабин – 16 мг, преднизолон – 4 мг;

≥1 года <2 лет – метотрексат – 8 мг, цитарабин – 20 мг, преднизолон – 6 мг;

>2 лет <3 лет – метотрексат – 10 мг, цитарабин – 26 мг, преднизолон – 8 мг;

>3 лет – метотрексат – 12 мг, цитарабин – 30 мг, преднизолон – 10 мг;

курс HR2:

дексаметазон – 20 мг/м<sup>2</sup>, энтерально 1–5 дни;

виндезин – 3 мг/м<sup>2</sup> (макс. 5 мг) (при отсутствии виндезина – винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг/м<sup>2</sup>), внутривенно, 1 и 6 дни;

метотрексат – 5000 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно за 24 часа 1/10 дозы вводится за 30 мин., 9/10 дозы – за 23,5 часа;

кальция фолинат – 30 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно на 42-й час от начала введения метотрексата и 15 мг/м<sup>2</sup> на 48-й и 54-й час;

ифосфамид – 800 мг/м<sup>2</sup>, каждые 12 часов внутривенно, 2 день курса 1 введение, 3–4 дни курса по 2 введения;

месна – 300 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно струйно на 0, 4, 8 час от начала введения ифосфамида;

даунорубин – 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 24 часа, 5 день;

L-аспарагиназа – 25000 ЕД/м<sup>2</sup>, внутривенно, 6 день;

метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально через 2 часа после начала введения метотрексата внутривенно в возрастной дозировке (согласно курса HR1).

При инициальном поражении ЦНС – повторное введение эндолюмбально на день 5;

курс HR3:

дексаметазон – 20 мг/м<sup>2</sup>, энтерально, 1–5 дни;

цитарабин – 2000 мг/м<sup>2</sup>, каждые 12 часов внутривенно, 1, 2 дни;

пиридоксин – 150 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно струйно за 30 минут до цитарабина;

этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup>, каждые 12 часов внутривенно, 3 день – 1 введение, 4 и 5 по 2 введения;

L-аспарагиназа – 25000 ЕД/м<sup>2</sup>, внутривенно, 6 день;

метотрексат/цитарабин/преднизолон эндолюмбально в возрастной дозировке, 5 день;

30.7.3. НХЛ из В/Т-клеток-предшественников, 1 и 2 стадии, SRG:  
первичный диагностический комплекс и обследование во время терапии аналогичны ImRG;

обязательные терапевтические элементы:  
SRG:  
протокол I – протокол M – ПТ описаны в подпункте 30.5 настоящего пункта;

30.8. В-НХЛ:  
30.8.1. В-НХЛ, I стадия и II резецированная (далее – R) стадия. 1 группа риска:  
первичный диагностический комплекс описан в подпункте 30.4 настоящего пункта;  
ПЭТ-КТ с 18-ФДГ;  
обследования на этапах терапии:  
ОАК, БИК, ОАМ – перед каждым курсом ПХТ; по медицинским показаниям;  
исследование уровня метотрексата в сыворотке крови – при проведении курсов высокодозного метотрексата;  
исследование уровня рН мочи – на профазе 3–4 раза в день; при проведении курсов высокодозного метотрексата;  
исследование гемостаза – по медицинским показаниям;  
КТ и (или) МРТ после 2 курса ПХТ; по медицинским показаниям;  
обязательные лечебные мероприятия:  
1 группа риска:  
профаза, 2 курса ПХТ (A0–B0, 1 раз в 14 дней), 2 введения ритуксимаба\* (375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно за 6 часов, на 4 день профазы и через 14 дней после первого введения). При наличии остаточного образования после 2 курсов – продолжить протокол по программе для 2-й группы риска – курсы AA и BB (метотрексат в дозе 5 гр/м<sup>2</sup>/24 час);  
профаза:  
дексаметазон – 10 мг/м<sup>2</sup> в сутки внутрь 4 дня;  
метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально в 1 день профазы, дозы приведены в подпункте 30.7.2 настоящего пункта;  
курс A0:  
дексаметазон – 10 мг/м<sup>2</sup>, энтерально, 1–5 день;  
ифосфамид – 800 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 1–5 дни;  
месна – 300 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно струйно, на 0, 4, 8 час от начала введения ифосфамида; этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 4 и 5 дни;  
цитарабин – 150 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно каждые 12 часов, 4 и 5 дни;  
метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально в 1 день, дозы приведены в подпункте 30.7.2 настоящего пункта;  
курс B0,5:  
дексаметазон – 10 мг/м<sup>2</sup>, энтерально, 1–5 день;  
циклофосфамид – 200 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 1–5 дни;  
месна – 70 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно струйно на 0, 4, 8 час от начала введения циклофосфамида;  
метотрексат – 500 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно за 4 часа;  
кальция фолилат – 12 мг/м<sup>2</sup>, на 42 и 48 час от начала введения метотрексата;  
доксорибицин – 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, 4 и 5 дни;  
метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально в 1 день, дозы приведены в подпункте 30.7.2 настоящего пункта;

30.8.2. В-НХЛ II нерезецированная стадия вне зависимости от ЛДГ, 3 стадия (при увеличении ЛДГ не более чем в 2 раза от нормы). 2 группа риска:  
первичный диагностический комплекс такой же, как для 1 группы риска;

дополнительно может применяться ИФТ препарата из биологических жидкостей с опухолевыми клетками; молекулярно-генетическое исследование этих жидкостей;

обследование на этапах терапии:

ОАК, БИК, ОАМ, СКФ или КЭК – перед каждым курсом ПХТ; по медицинским показаниям;

цитологическое исследование СМЖ при проведении ЛП с эндолюмбальным введением цитостатиков;

исследование уровня метотрексата в сыворотке крови при проведении курсов высокодозного метотрексата;

исследование уровня рН мочи на профазе 3–4 раза в день при проведении курсов высокодозного метотрексата;

исследование гемостаза по медицинским показаниям;

КТ и (или) МРТ пораженных областей после 2, 4 курсов химиотерапии; по медицинским показаниям;

ПЭТ-КТ с 18-ФДГ после 4 курсов ПХТ;

УЗИ ОБП перед каждым курсом ПХТ;

Эхо-КГ, ЭКГ перед курсами с доксорубицином;

обязательные лечебные мероприятия:

2 группа риска:

профаза – А1–В1–А2–В2. Всего 4 курса ПХТ 1 раз в 14–21 день, 2 введения ритуксимаба\* (375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно за 6 часов, на 5 день профазы и через 14 дней после первого введения). При наличии остаточной опухоли после 2 курса химиотерапии, проводится 2 курса АА и ВВ. При отсутствии остаточной опухоли после 4 курсов – стоп терапия, при наличии остаточной опухоли – контрольное обследование (ПЭТ–КТ), биопсия остаточной опухоли (если ПЭТ Deauville scale 4–5). При признаках жизнеспособности опухоли – аферез с забором периферической стволовой клетки (далее – ПСК) и курс СС. При наличии остаточной опухоли после курса СС – курс ICE, ВДХТ с последующей аутоТГСК;

профаза:

дексаметазон – 5 мг/м<sup>2</sup>, внутрь или внутривенно, 1–2 дни;

дексаметазон – 10 мг/м<sup>2</sup>, внутрь или внутривенно, 3–5 дни;

циклофосфамид – 200 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 1–2 дни;

месна – 70 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно струйно, на 0, 4, 8 час от начала введения циклофосфамида;

метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально в 1 день, дозы приведены в подпункте 30.7.2 настоящего пункта;

ритуксимаб\* (375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно за 6 часов) на 5 день профазы;

курс А1:

дексаметазон – 10 мг/м<sup>2</sup>, энтерально, 1–5 день;

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup>(макс. 2 мг), внутривенно, 1 день;

ифосфамид – 800 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 1–5 дни;

месна – 300 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно струйно на 0, 4, 8 час от начала введения ифосфамида;

метотрексат – 1000 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно за 24 часа, 1 день (1/10 дозы вводится за 30 мин., 9/10 дозы – за 23,5 часа);

кальция фолинат – 15 мг/м<sup>2</sup> на 42, 45, 48, 51 и 54 час от начала введения метотрексата;

этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 4–5 дни;

цитарабин – 150 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно каждые 12 часов, 4–5 дни;

метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально в день 1, дозы приведены в подпункте 30.7.2 настоящего пункта.

Ритуксимаб\* (375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно за 6 часов) на 14 день после первого введения, вне зависимости от лабораторных показателей;

курс В1:  
дексаметазон – 10 мг/м<sup>2</sup>, энтерально, 1–5 день;  
винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup>(макс. 2 мг), внутривенно, 1 день;  
циклофосфамид – 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, 1–5 дни;  
месна – 70 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно струйно, на 0, 4, 8 час от начала введения циклофосфамида;  
метотрексат – 1000 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно за 24 часа, 1 день (1/10 дозы вводится за 30 мин., 9/10 дозы – за 23,5 часа);  
кальция фолинат – 15 мг/м<sup>2</sup> на 42, 45, 48, 51 и 54 час от начала введения метотрексата;  
доксорубин – 25 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 4 и 5 дни;  
метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально в день 1, дозы приведены в подпункте 30.7.2 настоящего пункта;  
курс А2:  
аналогично курсу А1, только доза вводимого на 1 день метотрексата – 2000 мг/м<sup>2</sup>;  
курс В 2:  
аналогично курсу В1, только доза вводимого на 1 день метотрексата – 2000 мг/м<sup>2</sup>.  
Курсы АА, ВВ, СС, ІСЕ и кондиционирование описаны в подпункте 30.8.3 настоящего пункта;  
30.8.3. В-НХЛ (кроме первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы). Стадия 3 (при увеличении ЛДГ более чем в 2 раза от нормы), стадия 4. В-ОЛЛ с экстрамедуллярными очагами. 3 группа риска:  
первичный диагностический комплекс – соответствует такому же как при 1 группе риска, к блоку Б добавляется исследование препарата опухоли, КМ и крови на наличие перестройки IgH–СМУС и клональных реаранжировок генов Ig при лимфоме Беркитта;  
дополнительно могут быть использованы следующие диагностические мероприятия – ПЭТ/КТ всего тела; исследование уровня иммуноглобулинов классов А, М, G; количественное исследование уровня субпопуляций Т- и В-лимфоцитов; ИФТ препарата биологических жидкостей с опухолевыми клетками; молекулярно-генетическое исследование лимфомных клеток (методом FISH);  
обследование на этапах терапии:  
ОАК, БИК, ОАМ, СКФ или КЭК – перед каждым курсом ПХТ; по медицинским показаниям;  
цитологическое исследование СМЖ – при проведении ЛП с эндолюмбальным введением цитостатиков;  
цитологическое исследование препаратов КМ – после 1, 2, 4, 6 курсов химиотерапии при инициальном поражении КМ;  
исследование уровня метотрексата в сыворотке крови – при проведении курсов высокодозного метотрексата;  
исследование уровня рН мочи – на профазе 3–4 раза в день; при проведении курсов высокодозного метотрексата;  
исследование гемостаза по медицинским показаниям;  
КТ–МРТ пораженных областей – после 2, 4, 6 курсов химиотерапии; по медицинским показаниям;  
ПЭТ–КТ с 18-ФДГ – после 4 курсов ПХТ;  
УЗИ ОБП, ОМТ, ЛУ (при лимфоаденопатии), яичек (при их увеличении) – перед каждым курсом ПХТ;  
Эхо-КГ, ЭКГ – перед курсами с доксорубицином;  
обязательные лечебные мероприятия – 3 группа риска:  
профаза – А1-В1-АА-ВВ-АА-ВВ с перерывом 14–21 день. Всего 6 курсов ПХТ;  
ритуксимаб\* вводится 4 раза (375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно за 6 часов) на 5 день профазы, и в последующем каждые 14 дней;  
при наличии остаточной опухоли после 2 курса ПХТ, проводится 4 курса СС-АА-ВВ-СС;

при наличии остаточной опухоли после 4 курсов – контрольное обследование (ПЭТ), биопсия остаточной опухоли (если ПЭТ Deauville scale 4–5). При признаках жизнеспособности опухоли – аферез с забором ПСК и курс ВВ;

при наличии остаточной опухоли после курса ВВ – курс СС, ICE, ВДХТ с последующей аутоТГСК;

при поражении ЦНС во всех 6 курсах ПХТ доза метотрексата составляет 5000 мг/м<sup>2</sup>. При наличии образования в головном мозге показана имплантация резервуара Оммайя после 1 курса А1 или позже;

интратекально или интравентрикулярно на курсах АА и ВВ введение метотрексата и преднизолона в 1, 2, 3, 4 дни, цитарабина на 5 сутки. На курсе СС введение метотрексата и преднизолона на 3,4,5,6 сутки, цитарабина 7 сутки;

метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально:

метотрексат – 1,5 мг, цитарабин – 16 мг, преднизолон – 1 мг – детям младше года;

метотрексат – 2 мг, цитарабин – 20 мг, преднизолон – 1,5 мг – от 1 до 2 лет;

метотрексат – 2,5 мг, цитарабин – 26 мг, преднизолон – 2 мг – от 2 до 3 лет;

метотрексат – 3 мг, цитарабин – 30 мг, преднизолон – 2,5 мг – старше 3 лет;

ритуксимаб\* – 10 мг детям до 3 лет, 15 мг – старше 3 лет, и солу – декортин – 2,5 мг в дни введения ритуксимаба\* внутривенно.

При отсутствии резервуара Оммайя – метотрексат, цитарабин, преднизолон вводятся эндолюмбально на 2, 4, 6 день по 1/3 стандартной возрастной дозы;

профаза: аналогична для 2 группы риска. При угрожаемом СЛЮ – стартовая доза дексаметазона 0,5–1 мг/м<sup>2</sup>. При выраженном СЛЮ профаза может быть удлинена;

курс А1: аналогичен для 2 группы риска;

курс В1: аналогичен для 2 группы риска. При проведении первого курса А1 без МТХ доза МТХ на втором курсе В1 увеличивается до 5000 мг/м<sup>2</sup> и описана в курсе ВВ в подпункте 30.8.3 настоящего пункта;

курс АА:

дексаметазон – 10 мг/м<sup>2</sup>, энтерально, 1–5 день;

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг), внутривенно, 1 день;

ифосфамид – 800 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 1–5 дни;

месна – 300 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно струйно на 0, 4, 8 час от начала введения ифосфамида;

метотрексат – 5000 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно за 24 часа, 1 день (1/10 дозы вводится за 30 мин, 9/10 дозы – за 23,5 часа);

кальция фолинат – 30 мг/м<sup>2</sup> на 42, 48 и 54 час от начала введения метотрексата;

этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 4 и 5 дни;

цитарабин – 150 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно каждые 12 часов, 4 и 5 дни;

метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально в 1 день, дозы приведены в подпункте 30.7.2 настоящего пункта;

курс ВВ:

дексаметазон – 10 мг/м<sup>2</sup>, энтерально, 1–5 день;

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг), внутривенно, 1 день;

циклофосфамид – 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, 1–5 дни;

месна – 70 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно струйно, на 0, 4, 8 час от начала введения циклофосфамида;

метотрексат – 5000 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно за 24 часа, 1 день (1/10 дозы вводится за 30 минут, 9/10 дозы – за 23,5 часа);

кальция фолинат – 30 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, на 42, 48 и 54 час от начала введения метотрексата;

доксорубицин – 25 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 4 и 5 дни;

метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально в 1 день, дозы приведены в подпункте 30.7.2 настоящего пункта;

курс СС:

дексаметазон – 20 мг/м<sup>2</sup>, внутрь, 1–5 дни;

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) внутривенно в 1 день;  
цитарабин – 3000 мг/м<sup>2</sup>, каждые 12 часов внутривенно за 3 часа, 1 и 2 дни;  
пиридоксин – 150 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно струйно за 30 минут до цитарабина;  
этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup>, каждые 12 часов внутривенно за 2 часа, 3 день – 1 введение, 4 и 5 дни – по 2 введения;

метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально в 5 день, дозы приведены в подпункте 30.7.2 настоящего пункта;

курс ICE:

ифосфамид 1800 мг/м<sup>2</sup>, дни 1–5;

карбоплатин 500 мг/м<sup>2</sup>, день 1;

этопозид 150 мг/м<sup>2</sup>, дни 1–5;

кондиционирование:

бусульфан\* внутривенно под контролем уровня с –8 по –5 день (доза рассчитывается на МТ пациента согласно инструкции по медицинскому применению (листочку вкладышу));

этопозид 300 мг/м<sup>2</sup>/сут внутривенно капельно за 4 часа с –7 по –5 день;

циклофосфан 1500 мг/м<sup>2</sup>/сут внутривенно капельно за 1 час с –4 по –2 день;

день 0 – введение ритуксимаба\* в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно за 6 часов, затем реинфузия аутоТГСК с добавлением в трансплантат 25 мг ритуксимаба\*.

Лечение рецидивирующей или рефрактерной агрессивной зрелой В-клеточной НХЛ представляет сложную проблему, несмотря на использование терапии второй линии (R-ICE, R-VICI), повторную ремиссию удается получить у немногих пациентов, как правило, очень краткосрочную. В случае неэффективности терапии второй линии, может быть рассмотрен вопрос о назначении врачом консилиумом экспериментальной иммунотерапии (Car-t-терапия, НК-клеточная терапия). При достижении ремиссии – ТГСК;

30.8.4. В-ОЛЛ без экстрамедуллярных поражений:

согласно обследованию пациентов с зрелой В-клеточной НХЛ 3 группы риска. К блоку Б добавляются ИФТ препарата КМ, исследование препаратов КМ и крови на наличие перестройки IgH CMYC и клональных реаранжировок генов Ig, цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследование препарата КМ методами GB и FISH;

обследование на этапах терапии:

ОАК, БИК, ОАМ, СКФ или КЭК – перед каждым курсом ПХТ; по медицинским показаниям;

цитологическое исследование СМЖ – при проведении ЛП с эндолюмбальным введением цитостатиков;

цитологическое исследование препаратов КМ – после 1, 2, 4, 6 курсов;

цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследование препарата КМ методами GB и FISH – после 2 курса химиотерапии; по медицинским показаниям;

исследование уровня метотрексат в сыворотке крови – при проведении курсов высокодозного метотрексата;

исследование уровня рН мочи – на профазе 3–4 раза в день; при проведении курсов высокодозного метотрексата;

исследование гемостаза – по медицинским показаниям;

КТ или МРТ пораженных областей – после 2, 4, 6 курсов химиотерапии; по медицинским показаниям;

УЗИ ОБП, ОМТ, ЛУ (при лимфоаденопатии), яичек (при их увеличении) – перед каждым курсом ПХТ;

Эхо-КГ, ЭКГ – перед курсами с доксорубицином;

обязательные лечебные мероприятия:

4 группа риска:

профаза – А0–В1–АА–ВВ–АА (всего 5 курсов) с перерывом 14–21 день;

ритуксимаб\* вводится 4 раза (375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно за 6 часов) на 5 день профазы, и в последующем каждые 14 дней;

все элементы протокола описаны в подпункте 30.8.4 настоящего пункта;  
при отсутствии ремиссии после 2 курсов – продолжение лечения для 3 группы риска;

30.9. первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, диффузная В-крупноклеточная лимфома серой зоны средостения:

первичный диагностический комплекс – согласно обследованию пациентов с 3–4 стадиями В-НХЛ, вместо КТ зон поражения используется ПЭТ-КТ с 18-ФДГ;

обследование на этапах терапии:

ОАК, БИК, ОАМ, СКФ или КЭК – перед каждым курсом ПХТ; по медицинским показаниям;

цитологическое исследование СМЖ – при проведении ЛП с эндолюмбальным введением цитостатиков;

цитологическое исследование препаратов КМ – после 1, 2, 4, 6 курсов химиотерапии при инициальном поражении КМ;

исследование уровня метотрексата в сыворотке крови – при проведении курсов высокодозного метотрексата;

исследование уровня рН мочи – на профазе 3–4 раза в день; при проведении курсов высокодозного метотрексата;

исследование гемостаза – по медицинским показаниям;

КТ или МРТ пораженных областей – после 2, 4, 6 курсов химиотерапии; по медицинским показаниям;

ПЭТ-КТ с 18-ФДГ – после 4 курсов ПХТ;

УЗИ ОБП, ОМТ, ЛУ (при лимфоаденопатии), яичек (при их увеличении) – перед каждым курсом ПХТ;

Эхо-КГ, ЭКГ – перед курсом с доксорубицином;

обязательные лечебные мероприятия:

всего 6–8 курсов ПХТ R-ЕРОСН каждые 3 недели с повышением доз цитостатиков при удовлетворительной переносимости;

R-ЕРОСН:

ритуксимаб\* – 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно за 6 часов, 1 день;

этопозид – 50 мг/м<sup>2</sup>/сут внутривенно непрерывно дни 1, 2, 3, 4 (96 часов);

доксорубицин – 10 мг/м<sup>2</sup>/сут внутривенно непрерывно дни 1, 2, 3, 4 (96 часов);

винкристин – 0,4 мг/м<sup>2</sup>/сут внутривенно непрерывно дни 1, 2, 3, 4 (96 часов);

циклофосфамид – 750 мг/м<sup>2</sup>/сут внутривенно за 1 час, 5 день;

преднизолон – 60 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь или внутривенно за 3 введения, дни 1–5.

При отсутствии серьезных осложнений протокол предполагает повышение доз цитостатиков в последующих курсах:

доксорубицин – 10–12–14,4–17,3–20,7–24,8 мг/м<sup>2</sup>/сут;

этопозид – 50–60–72–86,4–103,7–124,4 мг/м<sup>2</sup>/сут;

циклофосфамид – 750–900–1080–1296–1555–1866 мг/м<sup>2</sup>/сут;

пациенты, достигшие ПР в конце курса 4, получают дополнительно еще 2 курса – всего 6;

пациенты в ЧР при отсутствии изменения размеров опухоли в промежутке между курсами 4 и 6, и ПЭТ негативности опухоли считаются достигшими ПР и не получают лечения после курса 6. Пациенты в ЧР при уменьшении размеров опухоли между курсами 4 и 6 получают еще 2 курса ПХТ (всего 8);

при поражении КМ, костей, наличии более 1 экстранодального очага, повышении ЛДГ – получают профилактическое интратекальное введение метотрексата в возрастных дозировках на 1 и 5 дни в 3, 4, 5 и 6 курса (всего 8 введений);

при поражении ЦНС – интратекально 3 препарата сначала 2 раза в неделю до получения негативного ликвора, и еще 2 недели так же, а затем 1 раз в неделю в течение 6 недель, после чего 1 раз в месяц – 4 раза;

дополнительные лечебные мероприятия – стандартным лечением рецидивирующей или рефрактерной первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме является



«терапия спасения» (R-ICE, R-DHAP, R-VICI) с или без ЛТ, с последующей ТГСК при достижении ремиссии.

В случае неэффективности терапии второй линии, может быть рассмотрен вопрос врачебным консилиумом о назначении экспериментальной иммунотерапии (CAR-T-клеточная терапия, НК-клеточная терапия, ингибиторы иммунных контрольных точек);

30.10. анапластическая крупноклеточная (Т/О-клеточная) лимфома:

30.10.1. анапластическая крупноклеточная (Т/О-клеточная) лимфома группа низкого риска (опухоль полностью удалена):

первичный диагностический комплекс к блоку Б добавляется: цитологическое исследование препарата КМ из трех точек, гистологическое исследование препарата КМ, цитологическое исследование СМЖ, цитологическое, гистологическое, ИГХ, цитогенетическое (методами GB и FISH) и молекулярно-генетическое исследование препарата опухоли, молекулярно-генетическое исследование препарата КМ и крови на NPM/ALK антиген;

к блоку В добавляется:

КТ или МРТ областей инициального поражения;

УЗИ ОМТ, ЛУ (при лимфоаденопатии), яичек (при их увеличении);

дополнительно по медицинским показаниям могут быть назначены:

медицинские осмотры узких специалистов (врача-офтальмолога; врача-стоматолога детского; врача-оториноларинголога); исследование уровня иммуноглобулинов классов А, М, G;

количественное исследование уровня субпопуляций Т- и В-лимфоцитов;

обследование на этапах терапии:

ОАК, БИК, ОАМ, СКФ или КЭК – перед каждым курсом ПХТ; по медицинским показаниям;

цитологическое исследование СМЖ – при проведении ЛП с эндолюмбальным введением цитостатиков;

исследование уровня метотрексата в сыворотке крови – при проведении курсов высокодозного метотрексата;

исследование уровня рН мочи – на профазе 3–4 раза в день; при проведении курсов высокодозного метотрексата;

исследование гемостаза – по медицинским показаниям;

КТ или МРТ пораженных областей – после 3 курса химиотерапии; по медицинским показаниям;

УЗИ ОБП – перед каждым курсом ПХТ;

Эхо-КГ, ЭКГ – перед курсами с доксорубицином;

обязательные лечебные мероприятия:

группа низкого риска:

профаза – АМ-ВМ-АМ с перерывом 21 день;

профаза аналогична для лечения В-клеточная НХЛ, 2–4 группа риска.

Инtrateкально 3 ЛС в возрастной дозировке однократно на 1 день профазы;

курс АМ:

дексаметазон – 10 мг/м<sup>2</sup>, энтерально, 1–5 день;

ифосфамид – 800 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 1–5 дни;

месна – 300 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно струйно на 0, 4, 8 час от начала введения ифосфамида;

метотрексат – 3000 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно за 3 часа, 1 день;

кальция фолинат – 15 мг/м<sup>2</sup> на 24 час и каждые 6 часов до уровня метотрексата <0,15 мкмоль/л;

этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 4 и 5 дни;

цитарабин – 150 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно каждые 12 часов, 4 и 5 дни;

курс ВМ:

дексаметазон – 10 мг/м<sup>2</sup>, энтерально, 1–5 день;

циклофосфамид – 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, 1–5 дни;

месна – 70 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно струйно, на 0, 4, 8 час от начала введения циклофосфида;

метотрексат – 3000 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно за 3 часа, 1 день;

кальция фолинат – 15 мг/м<sup>2</sup> на 24 час и каждые 6 часов до уровня метотрексата <0,15 мкмоль/л;

доксорубин – 25 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 4 и 5 дни;

30.10.2. анапластическая крупноклеточная (Т/О-клеточная) лимфома. ImRG (стадия I–III при отсутствии критериев высокого риска):

первичный диагностический комплекс такой же как при группе низкого риска с добавлением ПЭТ-КТ с 18-ФДГ;

обследования на этапах терапии те же (группа низкого риска) за исключением:

КТ или МРТ областей инициального поражения – после 3, 6 курсов химиотерапии;

по медицинским показаниям;

УЗИ ОБП, ОМТ, ЛУ (при лимфоаденопатии), яичек (при их увеличении) – перед 2, 3, 4, после 6 курсов ПХТ (контроль первичных очагов поражения);

ПЭТ-КТ с 18-ФДГ – после окончания терапии;

ImRG:

профаза – АМ–ВМ–АМ–ВМ–АМ–ВМ с перерывом 21 день. Всего 6 курсов;

профаза и курсы аналогично группе низкого риска;

30.10.3. анапластическая крупноклеточная лимфома. Изолированное поражение кожи:

первичный диагностический комплекс такой же как при группе низкого риска с добавлением ПЭТ-КТ с 18-ФДГ;

дополнительно: медицинский осмотр врача-дерматолога;

обследования на этапах терапии те же (группа низкого риска);

обязательные лечебные мероприятия:

при радикальном удалении одиночного очага – без дальнейшего лечения;

при нерадикальном удалении одиночного очага – ЛТ до 30 Гр на область поражения;

при множественных очагах – ПХТ аналогичная ImRG (профаза – АМ–ВМ–АМ–ВМ–АМ–ВМ) с перерывом 21 день. Всего 6 курсов;

30.10.4. анапластическая крупноклеточная лимфома. HRG (отличный от классического гистологический вариант и (или) CD8+, IV стадия, NPM/ALK в КМ или крови >10 копий/10<sup>4</sup> ABL). NPM/ALK – рекомбинантный белок:

первичный диагностический комплекс – такой же как при ImRG с добавлением молекулярного исследования МДБ (NPM/ALK) в периферической крови; исследование уровня иммуноглобулинов классов А, М, G; количественное исследование уровня субпопуляций Т- и В-лимфоцитов;

обследования на этапах терапии как при ImRG с добавлением: при положительной МДБ в крови (NPM, ALK) оценка МОБ на лечении проводится по крови после профазы и перед каждым курсом ПХТ до получения 2 отрицательных результатов, а также перед 6 курсом всем пациентам; на этапе амбулаторного медицинского наблюдения за NPM/ALK – положительными пациентами кровь на МОБ исследуется через 1, 3 и 6 месяцев после окончания лечения, а также при подозрении на рецидив;

основные лечебные мероприятия:

профаза – АМ–brentВВ–brentАА–ВВ–АА–ВВ;

при детектируемом уровне NPM/ALK в крови после 2 курса ПХТ – поиск донора и проведение аллоТГСК как можно раньше, после 3, 4 или 5 курса ПХТ;

при отсутствии донора или невозможности провести аллоТГСК предполагается ПТ винбластином 6 мг/м<sup>2</sup> – 1 раз в неделю продолжительностью до 2 лет;

профаза и курс АМ описаны в подпункте 30.10.1 настоящего пункта;

курс brentВВ:

брентуксимаба ведотин – 1,8 мг/кг внутривенно за 30 мин, день 0;

дексаметазон – 10 мг/м<sup>2</sup>, энтерально, 1–5 день;

винбластин – 6 мг/м<sup>2</sup> (макс. 10 мг), внутривенно струйно, 1 день;

циклофосфамид – 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно за 1 час, 1–5 дни;  
месна – 70 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно струйно, на 0, 4, 8 час от начала циклофосфамида;  
метотрексат – 5000 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно за 24 часа, 1 день (1/10 дозы вводится за 30 минут, 9/10 дозы – за 23,5 часа);

кальция фолинат – 30 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, на 42, 48 и 54 час от начала введения метотрексата; доксорубин – 25 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 4 и 5 дни;

метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально в 1 день, дозы приведены в подпункте 30.7.2 настоящего пункта;

курс лок brentAA:

брентуксимаб ведотин – 1,8 мг/кг внутривенно за 30 мин., день 0;

дексаметазон – 10 мг/м<sup>2</sup>, энтерально, 1–5 день;

винбластин – 6 мг/м<sup>2</sup> (макс. 10 мг), внутривенно струйно, 1 день;

ифосфамид – 800 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно за 1 час, 1–5 дни;

месна – 300 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно струйно на 0, 4, 8 час от начала ифосфамида;

метотрексат – 5000 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно за 24 часа, 1 день (1/10 дозы вводится за 30 мин, 9/10 дозы – за 23,5 часа);

кальция фолинат – 30 мг/м<sup>2</sup> на 42, 48 и 54 час от начала введения метотрексата;

этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 4 и 5 дни;

цитарабин – 150 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно каждые 12 часов, 4 и 5 дни;

метотрексат, цитарабин, преднизолон эндолюмбально в 1 день, дозы приведены в подпункте 30.7.2 настоящего пункта;

курсы AA и BB аналогичны курсам brentAA/BB, только без брентуксимаба ведотина на день 0;

анапластическая крупноклеточная лимфома с инициальным поражением ЦНС:

профаза – AAz–brentBBz–brentAAz–BBz–AAz–BBz. Во всех 6 курсах ПХТ доза метотрексата составляет 5000 мг/м<sup>2</sup>;

курсы AAz/BBz/brentAAz/brentBBz отличаются от курсов AA/BB/brentAA/brentBB режимом интратекальной/интравентрикулярной терапии;

при наличии образования в головном мозге показана имплантация резервуара Оммайя после 1 курса AAz или позже:

интратекально или интравентрикулярно: на курсах AAz и BBz введение метотрексата и преднизолон в 1, 2, 3, 4 дни, цитарабина на 5 сутки;

метотрексат – 1,5 мг, цитарабин – 16 мг, преднизолон – 1 мг – детям младше года;

метотрексат – 2 мг, цитарабин – 20 мг, преднизолон – 1,5 мг – от 1 до 2 лет;

метотрексат – 2,5 мг, цитарабин – 26 мг, преднизолон – 2 мг – от 2 до 3 лет;

метотрексат – 3 мг, цитарабин – 30 мг, преднизолон – 2,5 мг – старше 3 лет;

при отсутствии резервуара Оммайя:

метотрексат, цитарабин, преднизолон вводятся эндолюмбально на 2, 4, 6 день по 1/3 стандартной возрастной дозы;

на этапе консолидации предусмотрена ЛТ на головной мозг в дозе 18 Гр для детей старше 2 лет, и 12 Гр для детей от 1 года до 2 лет. Дети младше 1 года ЛТ не получают.

Рецидивы заболевания чувствительны к повторной ПХТ (ICM, CC, CVA, ICE, винбластин) с последующей ТГСК при достижении ремиссии. В случае отсутствия ответа на 2-ю линию терапии, невозможности проведения интенсивной ПХТ, может быть рассмотрен вопрос о назначении врачом консилиумом таргетной терапии (антиСД30 антитела (брентуксимаб ведотин), ингибиторы ALK (кризотиниб, алектиниб).

31. Шифры по МКБ-10: C71.0–71.9 Низкозлокачественные глиомы:

31.1. гистологическая классификация опухолей ЦНС:

другие астроцитарные опухоли:

пилоцитарная астроцитома – 9421/1;

субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома – 9384/1;

плеоморфная ксантоастроцитома – 9424/3;

нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли:

дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль – 9413/0;

десмопластическая астроцитома и ганглиоглиома у детей – 9412/1;

ганглиоглиома – 9505/1;

диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли:

олигодендроглиома – 9450/3;

олигоастроцитома – 9382/3;

31.2. критерии оценки ответа на лечение:

полный ответ считается достигнутым при полном исчезновении опухоли;

частичный ответ – при регрессии опухоли 50 % и более;

стабилизация процесса – при регрессии опухоли менее 50 %;

прогрессирование процесса – при увеличении опухоли более 25 % или появлении новых очагов;

31.3. условия для начала курса химиотерапии и ЛТ:

уровень лейкоцитов  $>2 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов  $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ ;

уровень тромбоцитов  $>100 \times 10^9/\text{л}$ ;

нормальные почечные функции;

хорошее клиническое состояние;

отсутствие дисфункции органов;

31.4. обязательные диагностические мероприятия при установлении диагноза:

первичный диагностический комплекс включает блок А, блок Б, блок В и специализированные диагностические мероприятия, необходимые для постановки диагноза:

гистологическое исследование препарата опухоли;

консультация врача – детского невролога, врача-офтальмолога, врача – детского эндокринолога;

МРТ головного мозга без и с контрастированием;

31.5. обязательные диагностические мероприятия перед курсом химиотерапии или ЛТ:

диагностический комплекс включает блок А (за исключением анамнеза), блок Б (за исключением коагулограммы (назначается по медицинским показаниям), определение антител к ВИЧ в крови, комплекса исследований для диагностики сифилиса, определение антигенов и антител к вирусу гепатита В, С (HbsAg, a/HBcor tot, a/HCV), блок В (за исключением УЗИ ОБП и сердца, которые выполняются по медицинским показаниям) и специализированные диагностические мероприятия:

консультация врача – детского невролога 1 раз в 3 месяца; врача-офтальмолога 1 раз в 6 месяцев;

МРТ головного мозга без и с контрастированием 1 раз в 3 месяца;

31.6. дополнительные диагностические мероприятия (по медицинским показаниям):

лабораторные исследования:

исследование уровня гормонов в крови (тиреотропный гормон (далее – ТТГ), антитела к тиреоглобулину (далее – антиТГ), антитела к тиреопероксидазе (далее – антиТПО), трийодтиронин свободный (далее – Т3 своб.), тироксин свободный (далее – Т4 своб.), тиреоглобулин (далее – ТГ), прогестерон, пролактин, эстрадиол, тестостерон, лютеинизирующий гормон (далее – ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (далее – ФСГ), кортизол, адренкортикотропный гормон (далее – АКТГ);

КЭК;

цитологическое исследование ликвора;

молекулярно-генетическое исследование препарата опухоли (определение мутации генов);

инструментальные методы обследования:

МРТ спинного мозга без и с контрастированием;

ЭЭГ;

аудиограмма;

31.7. обязательные лечебные мероприятия:

общие принципы лечения:

детям в возрасте до 8 лет с неполным удалением глиомы и наличием медицинских показаний к послеоперационной терапии (пограничное зрение обоих глаз,

прогрессирование опухолевого процесса по данным нейрорадиологического обследования) проводится системная ПХТ;

детям в возрасте старше 8 лет с неполным удалением глиомы и наличием медицинских показаний к послеоперационной терапии (пограничное зрение обоих глаз, прогрессирование опухолевого процесса по данным нейрорадиологического обследования) проводится локальная ЛТ;

при радикальном удалении глиомы или неполном удалении опухоли и отсутствии медицинских показаний к послеоперационной терапии – тактика медицинского наблюдения;

системная ПХТ:

индукция:

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг), внутривенно струйно медленно, 1 раз в неделю с 1 по 10 неделю и 13, 17, 21, 24 недели;

карбоплатин – 550 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно путем 1-часовой инфузии 1 раз в неделю 1, 4, 7, 10, 13, 17, 21, 24 недели;

консолидация:

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг), внутривенно струйно медленно 1, 8, 15 дни каждого 6-недельного курса до 79 недели;

карбоплатин – 550 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно путем 1-часовой инфузии в 1-й день каждого 6-недельного курса до 79 недели;

консолидирующая терапия (2-я линия ПХТ) в случае аллергической реакции на карбоплатин или раннего прогрессирования опухолевого процесса на фоне стандартной ПХТ: максимум 5 курсов каждого курса ПХТ винкристин, цисплатин или винкристин, циклофосфамид:

винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно медленно в дни 1, 8 и 15 каждого 6-недельного курса, начиная с первого курса после манифестации аллергической реакции;

цисплатин 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 3-часовой инфузии в 1 и 2 день 7, 19, 31, 43 и 55 недели;

циклофосфамид 1500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 1-часовой инфузии в 1-й день недели 1, 13, 25, 37 и 49 недели;

локальная ЛТ:

при локализации опухоли в головном мозге проводится до СОД 54 Гр, РОД 1,8 Гр;

при локализации опухоли в спинном мозге проводится до СОД 50,4 Гр, РОД 1,8 Гр;

31.8. дополнительные лечебные мероприятия:

при наличии медицинских показаний, по решению врачебного консилиума может быть использована протонная ЛТ.

32. Шифры по МКБ-10: С71.0–71.9 Медуллобластома. Пинеобластома. Эпендимома:

32.1. гистологическая классификация опухолей нервной системы (ВОЗ, 2016 г.):

эпендимарные опухоли:

субэпендимома – 9383/1;

миксопапиллярная эпендимома – 9394/1;

эпендимома – 9391/3;

папиллярная эпендимома – 9393/3;

светлоклеточная эпендимома – 9391/3;

таницитарная эпендимома – 9391/1;

эпендимома, с химерой RELA (RELA fusion – positive) – 9396/3;

анапластическая эпендимома – 9392/3;

опухоли пинеальной области:

пинеоцитомы – 9361/1;

паренхиматозная опухоль шишковидной железы промежуточной дифференцировки – 9362/3;

пинеобластома – 9362/3;

папиллярная опухоль пинеальной области – 9395/3;

- эмбриональные опухоли:
- медуллобластомы, определяемые генетически:
  - медуллобластома с активацией сигнального каскада WNT – 9475/3;
  - медуллобластома с активацией сигнального каскада SHH и мутацией в гене TP53–9476/3;
  - медуллобластома с активацией сигнального каскада SHH без мутации в гене TP53–9471/3;
  - медуллобластома без активации сигнальных каскадов WNT или SHH – 9477/3;
  - медуллобластома, группа 3;
  - медуллобластома, группа 4;
  - медуллобластомы, определяемые гистологически:
  - медуллобластома, классическая – 9470/3;
  - медуллобластома, десмопластическая и (или) нодулярная – 9471/3;
  - медуллобластома с выраженной нодулярностью – 9471/3;
  - медуллобластома, крупноклеточная и (или) анапластическая – 9474/3;
  - медуллобластома, БДУ – 9470/3;
  - эмбриональная опухоль с многослойными розетками, с повреждением гена C19MC – 9478/3;
  - эмбриональная опухоль с многослойными розетками, БДУ – 9478/3; эмбриональная опухоль ЦНС, БДУ – 9473/3;
  - эмбриональная опухоль ЦНС с рабдоидными чертами – 9508/3;
- 32.2. классификация по Chang (применима для медуллобластомы):
- T – первичная опухоль:
  - T1 – опухоль менее 3 см в диаметре, в классическом срединном положении в черве мозжечка, своде четвертого желудочка, реже полушариях мозжечка;
  - T2 – опухоль более 3 см в диаметре, проникающая в одну из соседних структур или частично заполняющая четвертый желудочек;
  - T3 – может подразделяться на T3a и T3б:
  - T3a – опухоль проникает в 2 соседние структуры или полностью заполняет четвертый желудочек с выходом в сильвиев водопровод, отверстие Мажанди, отверстие Лушки, что приводит к явной внутренней гидроцефалии;
  - T3б – опухоль поднимается от дна четвертого желудочка или ствола головного мозга или заполняет четвертый желудочек;
  - T4 – опухоль проросла далее через сильвиев водопровод и проникла в третий желудочек или средний мозг, или опухоль проникла в верхнюю часть шейного отдела спинного мозга (C1);
  - M – отдаленные метастазы:
  - M0 – нет признаков субарахноидального или гематогенного метастазирования;
  - M1 – микроскопические объемы опухолевых клеток найдены в СМЖ;
  - M2 – узелковая диссеминация в мозжечке или в мозговое субарахноидальное пространство, или в третий или в боковые желудочки;
  - M3 – узелковая диссеминация в спинномозговое субарахноидальное пространство;
  - M4 – метастазирование за пределы ЦНС;
- 32.3. критерии ответа:
- полный ответ – полное исчезновение опухоли;
  - частичный ответ – регрессия опухоли 50 % и выше;
  - стабилизация процесса – регрессии опухоли менее 50 %;
  - прогрессирование процесса – увеличение опухоли более 25 % или появление новых очагов;
- 32.4. условия для начала курса химиотерапии и ЛТ:
- лейкоциты  $>2 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы  $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ ;
  - тромбоциты  $>100 \times 10^9/\text{л}$ ;
  - нормальные почечные функции;
  - хорошее клиническое состояние;
  - нет дисфункции органов;

32.5. обязательные диагностические мероприятия при установлении диагноза:

первичный диагностический комплекс включает блок А, блок Б, блок В и специализированные диагностические мероприятия, необходимые для постановки диагноза:

цитологическое исследование ликвора;

гистологическое исследование препарата опухоли с установлением гистологического типа и степени злокачественности опухоли с ИГХ;

молекулярные методы исследования (определение молекулярно-генетических подгрупп (WNT, SHH, nonWNT/nonSHH) путем определения иммуногистохимических (beta-catenin, GAB1, NGFR, P53) и цитогенетических маркеров (amp CMYC, ampNMYC, i17, monosomy6);

консультация врача – детского невролога, врача-офтальмолога, врача – детского эндокринолога;

МРТ головного мозга и спинного мозга без и с контрастированием;

32.6. обязательные диагностические мероприятия перед курсом химиотерапии или ЛТ:

диагностический комплекс включает блок А (за исключением анамнеза), блок Б (за исключением коагулограммы (назначается по медицинским показаниям), определение антител к ВИЧ в крови, комплекса исследований для диагностики сифилиса, определение антигенов и антител к вирусу гепатита В, С (HbsAg, a/HBcor tot, a/HCV), блок В (за исключением УЗИ ОБП и Эхо-КГ, которые выполняются по медицинским показаниям) и специализированные диагностические мероприятия:

МРТ головного мозга и спинного мозга без и с контрастированием 1 раз в 3 месяца;

консультация врача-детского невролога 1 раз в 3 месяца, врача-офтальмолога 1 раз в 6 месяцев;

исследование уровня метотрексата (в сыворотке крови), исследование уровня рН мочи (при проведении курсов ПХТ с метотрексатом);

цитологическое исследование ликвора;

исследование СКФ;

32.7. дополнительные диагностические мероприятия (по медицинским показаниям):

лабораторные исследования:

исследование уровня гормонов в крови (ТТГ, антиТГ, анти ТПО, Т3своб., Т4 своб., ТГ, прогестерон, пролактин, эстрадиол, тестостерон, ЛГ, ФСГ, кортизол, АКТГ);

КЭК;

генетическое исследование на синдром Горлина–Голтца и Ли–Фраумени (при SHH молекулярной подгруппе медуллобластомы) перед началом ЛТ;

инструментальные методы обследования:

МРТ спинного мозга без и с контрастированием;

ЭЭГ;

ПЭТ-КТ с метионином;

аудиограмма;

32.8. обязательные лечебные мероприятия:

общие принципы лечения:

пациенты с диагнозом:

классическая медуллобластома в возрасте 3–21 год, MYC N– отр., WNT, SHH, nonWNT/nonSHH молекулярные подгруппы, M0R0; десмопластическая медуллобластома в возрасте 5–21 год, MYC N– отр., SHH, nonWNT/nonSHH молекулярные подгруппы, M0R0 получают:

ЛТ в объеме краниоспинальная ЛТ доза 23,4 Гр, далее локальная ЛТ на заднюю черепную ямку (далее – ЗЧЯ) доза 30,6 Гр (общая доза 54 Гр). На фоне проведения ЛТ еженедельно винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) внутривенно струйно 1 раз в неделю № 6. Далее через 6 недель после окончания ЛТ проводят 8 курсов поддерживающей ПХТ;

десмопластическая медуллобластома в возрасте 5–21 год, SHH (nonWNT/nonSHH) молекулярная подгруппа, M0R+(>1,5 см<sup>2</sup>) или M1; десмопластическая медуллобластома

в возрасте 5–21 год, MYC N – пол., SHH (nonWNT/nonSHH) молекулярная подгруппа, MOR0; пинеобластома в возрасте 4–21 год, M0; крупноклеточная медуллобластома в возрасте 4–21 год, MYC N – пол., SHH (nonWNT/nonSHH) молекулярная подгруппа, M1, но не M2/3 ( $R > 1,5 \text{ см}^2$ ); пинеобластома в возрасте 4–21 год, M0 получают:

ЛТ в объеме краниоспинальная ЛТ доза 35,2 Гр, далее локальная ЛТ на ЗЧЯ доза 19,8 Гр (общая доза 55 Гр). На фоне проведения ЛТ еженедельно винкристин  $1,5 \text{ мг/м}^2$  (макс. 2 мг) внутривенно 1 раз в неделю № 6. Далее через 6 недель после окончания ЛТ проводят 8 курсов ПХТ;

классическая, крупноклеточная/анапластическая медуллобластома в возрасте 0–3 года, nonWNT/nonSHH (SHH) молекулярная подгруппа, M0; десмопластическая медуллобластома и медуллобластома с выраженной нодулярностью в возрасте 0–5 лет, SHH молекулярная подгруппа, M0 и M+ получают:

3 цикла ПХТ SKK. При наличии полного ответа или частичного ответа на лечение после 3-х циклов SKK пациенты получают 2 модифицированных цикла SKK. При отсутствии полного ответа или частичного ответа на лечение и возрасте более 1,5 лет пациенты получают ЛТ в объеме краниоспинальная ЛТ доза 24 Гр, затем локальную ЛТ на ЗЧЯ доза 30,6 Гр (общая доза 54,6 Гр) и ЛТ на метастазы доза 25,2 Гр. При наличии полного ответа после ЛТ стоп терапия лечение завершено. При отсутствии полного ответа после ЛТ проводят 4 курса поддерживающей ПХТ. При отсутствии полного ответа или частичного ответа на лечение и возрасте менее 1,5 лет проведение курсов поддерживающей ПХТ до достижения возраста 1,5 лет и в дальнейшем проведение ЛТ в объеме краниоспинальная ЛТ доза 24 Гр, затем локальная ЛТ на ЗЧЯ доза 30,6 Гр;

классическая, крупноклеточная/анапластическая медуллобластома в возрасте 0–4 года, nonWNT/nonSHH (SHH) молекулярная подгруппа, M0 или M+ получают:

3 цикла интенсивной индукции с забором ПСК после 1 цикла. При наличии полного ответа или частичного ответа на терапию после 3-х циклов интенсивной индукции проводится 2 курса ВДХТ с аутоТГСК. При наличии полного ответа стоп терапия лечение закончено. При отсутствии полного ответа на терапию проводят ЛТ в объеме краниоспинальная ЛТ доза 24 Гр затем локальная ЛТ на ЗЧЯ доза 30,6 Гр (общая доза 54,6 Гр) и ЛТ на метастазы доза 25,2 Гр. При наличии стабилизации или прогрессирования заболевания после 3-х циклов интенсивной индукции проводят ЛТ в объеме краниоспинальная ЛТ доза 24 Гр, затем локальная ЛТ на ЗЧЯ доза 30,6 Гр (общая доза 54,6 Гр) и ЛТ на метастазы доза 25,2 Гр, далее проводят 6 курсов поддерживающей ПХТ;

десмопластическая медуллобластома в возрасте 5–21 год, SHH, nonWNT/nonSHH молекулярная подгруппа, M2 или M3; классическая, анапластическая, крупноклеточная медуллобластома, WNT, nonWNT/nonSHH молекулярная подгруппа, M2 или M3; пинеобластома в возрасте 4–21 год, M+ получают:

2 цикла ПХТ SKK. Далее через 4 недели после окончания 2 цикла SKK проводится ЛТ в объеме краниоспинальная ЛТ доза 40 Гр гиперфракционирование, затем локальная ЛТ на ЗЧЯ доза 20 Гр (общая доза 60 Гр), ЛТ на опухоль доза 28 Гр (общая доза 68 Гр) и ЛТ на супратенториальные метастазы доза 20 Гр, спинальные метастазы 10 Гр. На фоне проведения ЛТ еженедельно винкристин  $1,5 \text{ мг/м}^2$  (макс. 2 мг) внутривенно 1 раз в неделю № 6. Через 6 недель после окончания ЛТ проводят 4 курса ПХТ. Интервал между курсами 42 дня (от 1 дня предыдущего курса ПХТ);

эмбриональная опухоль с многослойными розетками в возрасте 0–4 года, M0 или M+ получают:

2 курса карбоплатин/этопозид, 96-часовая инфузия с забором ПСК после 2 курса. При стабилизации или прогрессировании заболевания через 4 недели после окончания 2 курса ПХТ карбоплатин/этопозид, 96-часовая инфузия проводится ЛТ в объеме краниоспинальная ЛТ доза 24 Гр, далее локальная ЛТ на опухоль в дозе 30,6 Гр (общая доза 54,6 Гр). Через 6 недель после окончания ЛТ проводят 6 курсов поддерживающей ПХТ. При полном ответе или частичном ответе через 4 недели после окончания 2 курса ПХТ карбоплатин/этопозид, 96-часовая инфузия проводится еще 1 курс ПХТ



карбоплатин/этопозид, 96-часовая инфузия. При полном ответе далее проводится 2 курса ВДХТ с аутоТГСК. Далее проводится ЛТ в объеме краниоспинальная ЛТ доза 24 Гр, далее локальная ЛТ на опухоль доза 30,6 Гр (общая доза 54,6 Гр). Однако доказательства необходимости ЛТ после ВДХТ для данной группы пациентов с полным ответом ограничены. При отсутствии полного ответа далее проводится 2 курса ВДХТ с аутоТГСК. Далее проводится ЛТ в объеме краниоспинальная ЛТ доза 24 Гр, далее локальная ЛТ на опухоль доза 30,6 Гр (общая доза 54,6 Гр);

интракраниальная эпендимома (WHO grade II+III) в возрасте 0–21 год, M0R+ получают:

2 модифицированных цикла SKK. Далее пациентам в возрасте более 1,5 лет проводят локальную ЛТ доза 59,4 Гр (68 Гр в режиме гиперфракционирования). При полном ответе стоп терапия лечение завершено. Пациентам в возрасте менее 1,5 лет проводят максимально 3 курса SKK (без введения метотрексата эндолюмбально или интравентрикулярно) до достижения возраста 1,5 года. При достижении возраста более 1,5 года проводят локальную ЛТ доза 59,4 Гр (68 Гр в режиме гиперфракционирования);

интракраниальная эпендимома (WHO grade II+III) в возрасте 0–18 мес., M0R0 получают:

3 цикла SKK (без введения метотрексата эндолюмбально или интравентрикулярно). Далее проводится 2 модифицированных цикла SKK. Далее проводят локальную ЛТ доза 54,0 Гр;

интракраниальная эпендимома (WHO grade II+III) в возрасте 18 мес.–21 год, M0R0 получают:

ЛТ доза 59,4 Гр (68 Гр в режиме гиперфракционирования);

системная ПХТ:

курс поддерживающей ПХТ:

ломустин – 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день внутрь;

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) внутривенно струйно в 1, 8, 15 дни курса;

цисплатина – 70 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 6-ти часовой инфузии в 1 день.

Интервал между курсами 42 дня (от 1 дня предыдущего курса ПХТ);

цикл ПХТ SKK. 1 цикл SKK включает 4 курса ПХТ:

1-й курс ПХТ:

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) внутривенно струйно в 1 день; циклофосфамид – 800 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем часовой инфузии в 1, 2, 3 дни совместно с месной – 750 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 24-инфузии в 1–4 дни;

метотрексат – 8 мг эндолюмбально или интравентрикулярно в 1 день (только пациентам с десмопластической и десмопластической с выраженной нодулярностью медуллобластоме). Перерыв 14 дней;

2-й курс ПХТ:

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) внутривенно струйно в 1 день;

метотрексат – 4 мг эндолюмбально или интравентрикулярно в 1 день (только пациентам с десмопластической и десмопластической с выраженной нодулярностью медуллобластоме);

метотрексат – 5 гр/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 24-часовой инфузии в 1-й день;

кальция фолинат – 15 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно каждые 6 часов 6 раз старт с 42 часа от начала инфузии метотрексата. Перерыв 14 дней. Контроль уровня метотрексата в крови на 42 и 48 час от начала введения метотрексата, при нарушении выведения метотрексата уровни продолжают контролировать каждые 6 часов до его безопасного значения – 0,25 ммоль/л. В случае нарушения выведения метотрексата коррекция дозы кальция фолината осуществляется по схеме:

уровень метотрексата 0,25–1 ммоль/л – доза лейковорина 15 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, уровень метотрексата >1–<2 ммоль/л – доза лейковорина 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, уровень метотрексата >2–<3 ммоль/л – доза лейковорина 45 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, уровень метотрексата >3–<4 ммоль/л – доза лейковорина 60 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, уровень метотрексата >4 – <5 ммоль/л – доза лейковорина 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно;

3-й курс ПХТ:  
винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) внутривенно струйно в 1 день;  
метотрексат – 4 мг эндолюмбально или интравентрикулярно в 1 день (только пациентам с десмопластической и десмопластической с выраженной нодулярностью медуллобластоме);  
метотрексат – 5 гр/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 24-часовой инфузии в 1-й день;  
кальция фолинат – 15 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно каждые 6 часов 6 раз старт с 42 часа от начала инфузии метотрексата. Перерыв 14 дней;

4-й курс ПХТ:  
карбоплатин – 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем часовой инфузии в 1, 2, 3 дни;  
этопозид – 150 мг мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 30-минутной инфузии в 1, 2, 3 дни;  
метотрексат – 8 мг эндолюмбально или интравентрикулярно в 1 день (только пациентам с десмопластической и десмопластической с выраженной нодулярностью медуллобластоме).  
Перерыв между циклами SKK 21 день;  
модифицированный цикл SKK. 1 модифицированный цикл SKK включает 2 курса ПХТ:

1-й курс ПХТ:  
винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) внутривенно струйно в 1-й день;  
циклофосфамид – 800 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем часовой инфузии в 1, 2, 3 дни совместно с месной – 750 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 24-часовой инфузии в 1–4 дни. Перерыв 21 день;

2-й курс ПХТ:  
карбоплатин – 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем часовой инфузии в 1, 2, 3 дни;  
этопозид – 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 30-минутной инфузии в 1, 2, 3 дни.  
Перерыв между модифицированными циклами SKK 21 день;  
цикл интенсивной индукции:  
винкристин – 0,05 мг/кг (макс. 2 мг) внутривенно струйно в 1, 15 день;  
цисплатин – 3,5 мг/кг внутривенно капельно путем 6-часовой инфузии в 1 день;  
этопозид – 4 мг/кг внутривенно капельно путем часовой инфузии в 2, 3 день;  
циклофосфамид – 65 мг/кг внутривенно капельно путем 3-часовой инфузии в 2, 3 дни совместно с месной – 65 мг/кг внутривенно капельно путем 24-часовой инфузии в 2–4 дни;  
месна – 25 мг/кг внутривенно струйно сразу после 1-го введения циклофосфамида;  
метотрексат – 6 мг эндолюмбально или интравентрикулярно (только для пациентов с M+);  
метотрексат – 5 гр/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 24-часовой инфузии в 15 день;  
кальция фолинат – 15 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно каждые 6 часов 6 раз с 42 часа от начала инфузии метотрексата;  
метотрексат – 4 мг эндолюмбально или интравентрикулярно (только для пациентов с M+). Перерыв между курсами 28 дней (от 1 дня предыдущего курса ПХТ);  
курс ПХТ карбоплатин/этопозид, 96-часовая инфузия:  
карбоплатин – 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 24-часовой инфузии в 1, 2, 3, 4 дни;  
этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 24-часовой инфузии в 1, 2, 3, 4 дни;  
метотрексат – 8 мг эндолюмбально или интравентрикулярно в 1 день (только для пациентов с M+). Интервал между курсами ПХТ 21–28 дней (от 1 дня предыдущего курса ПХТ);  
1-й курс ВДХТ:  
карбоплатина 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 24-часовой инфузии день -8, -7, -6, -5;

этопозид – 250 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 24-часовой инфузии день -8, -7, -6, -5;

метотрексат – 8 мг эндолюмбально или интравентрикулярно в 1 день (только для пациентов с М+);

2-й курс ВДХТ:

тиотепа\* – 300 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 1-часовой инфузии день -4, -3, -2 день;

циклофосфамид – 1500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 1-часовой инфузии день -4, -3, -2 день совместно с месной – 1500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно день -4, -3, -2, -1 день;

метотрексат – 8 мг эндолюмбально или интравентрикулярно день – 4 (только для пациентов с М+);

32.9. дополнительные лечебные мероприятия:

при наличии медицинских показаний, по решению врачебного консилиума может быть использована протонная ЛТ.

33. Шифры по МКБ-10: С71.0–71.9 Анапластическая астроцитома. Глиобластома:

33.1. гистологическая классификация опухолей нервной системы (ВОЗ, 2016 г.):

диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли:

анапластическая астроцитома, с мутацией в гене IDH – 9401/3;

анапластическая астроцитома, без мутацией в гене IDH – 9401/3;

анапластическая астроцитома, БДУ – 9401/3;

глиобластома, без мутацией в гене IDH – 9440/3;

гигантоклеточная глиобластома – 9440/3;

эпителиоидная глиобластома – 9440/3;

глиосаркома – 9442/3;

глиобластома, с мутацией в гене IDH – 9445/3;

глиобластома, БДУ – 9440/3;

33.2. критерии ответа:

полный ответ – полное исчезновение опухоли;

частичный ответ – регрессия опухоли 50 % и выше;

стабилизация процесса – регрессии опухоли менее 50 %;

прогрессирование процесса – увеличение опухоли более 25 % или появление новых очагов;

33.3. условия для начала курса химиотерапии и ЛТ:

лейкоциты >2 x 10<sup>9</sup>/л, нейтрофилы >0,5 x 10<sup>9</sup>/л;

тромбоциты >100 x 10<sup>9</sup>/л;

нормальные почечные функции;

хорошее клиническое состояние;

нет дисфункции органов;

33.4. обязательные диагностические мероприятия при установлении диагноза:

первичный диагностический комплекс включает блок А, блок Б, блок В и специализированные диагностические мероприятия, необходимые для постановки диагноза:

гистологическое исследование препарата опухоли с установлением гистологического типа и степени злокачественности опухоли с ИГХ;

консультация врача – детского невролога, врача-офтальмолога, врача – детского эндокринолога;

МРТ головного мозга и спинного мозга без и с контрастированием;

КТ головного мозга и спинного мозга с и без контрастирования (при технической невозможности выполнить МРТ);

33.5. обязательные диагностические мероприятия перед курсом химиотерапии или ЛТ:

диагностический комплекс включает блок А (за исключением анамнеза), блок Б (за исключением коагулограммы (назначается по медицинским показаниям), определение

антител к ВИЧ в крови, комплекса исследований для диагностики сифилиса, определение антигенов и антител к вирусу гепатита В, С (HbsAg, a/HBcor tot, a/HCV), блок В (за исключением УЗИ ОБП и сердца, которые выполняются по медицинским показаниям) и специализированные диагностические мероприятия:

МРТ головного мозга и спинного мозга без и с контрастированием 1 раз в 3 месяца; консультация врача – детского невролога 1 раз в 3 месяца, врача-офтальмолога 1 раз в 6 месяцев;

исследование уровня метотрексата (в сыворотке крови), исследование уровня рН мочи (при проведении курсов ПХТ с метотрексатом);

исследование СКФ;

33.6. дополнительные диагностические мероприятия (по медицинским показаниям):

лабораторные исследования:

цитологическое исследование ликвора;

КЭК;

определение уровня вальпроевой кислоты (75–100 мкг/мл);

тест на беременность у девочек репродуктивного возраста;

инструментальные методы обследования:

УЗИ ОМТ;

ЭЭГ;

ПЭТ-КТ с метионином;

аудиограмма;

33.7. обязательные лечебные мероприятия:

общие принципы лечения:

пациенты в возрасте 3–18 лет получают локальную ЛТ с одновременным приемом темозоломида внутрь (максимально 49 дней). Через месяц после окончания ЛТ проводится 12 курсов ПХТ с темозоломидом с 21–28 дневным перерывом;

пациенты в возрасте 0–3 года получают 3 цикла ПХТ SKK;

системная ПХТ:

на ЛТ прием темозоломида – 75 мг/м<sup>2</sup> внутрь ежедневно в дни проведения ЛТ, максимально 49 дней;

курс с темозоломидом – 150–200 мг/м<sup>2</sup> внутрь в течение 5 дней. Перерыв между курсами 21–28 дней;

цикл ПХТ SKK включает 4 курса ПХТ:

1-й курс ПХТ:

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) внутривенно струйно в 1 день; циклофосфамид – 800 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем часовой инфузии в 1, 2, 3 дни совместно с месной – 750 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 24-часовой инфузии в 1–4 дни;

метотрексат – 8 мг эндолумбально или интравентрикулярно в 1 день (только пациентам с десмопластической и десмопластической с выраженной нодулярностью медуллобластоме). Перерыв 14 дней;

2-й курс ПХТ:

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) внутривенно струйно в 1 день;

метотрексат – 4 мг эндолумбально или интравентрикулярно в 1 день (только пациентам с десмопластической и десмопластической с выраженной нодулярностью медуллобластоме);

метотрексат – 5 гр/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 24-часовой инфузии в 1-й день;

кальция фолинат – 15 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно каждые 6 часов 6 раз старт с 42 часа от начала инфузии метотрексата. Перерыв 14 дней;

3-й курс ПХТ:

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) внутривенно струйно в 1 день;

метотрексат – 4 мг эндолумбально или интравентрикулярно в 1 день (только пациентам с десмопластической и десмопластической с выраженной нодулярностью медуллобластоме);

метотрексат – 5 гр/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 24-часовой инфузии в 1-й день;

кальция фолинат – 15 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно каждые 6 часов 6 раз старт с 42 часа от начала инфузии метотрексата. Перерыв 14 дней;

4-й курс ПХТ:

карбоплатин – 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем часовой инфузии в 1, 2, 3 дни;

этопозид – 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 30-минутной инфузии в 1, 2, 3 дни;

метотрексат – 8 мг эндолюмбально или интравентрикулярно в 1 день (только пациентам с десмопластической и десмопластической с выраженной нодулярностью медуллобластоме).

Перерыв между циклами SKK 21 день;

ЛТ на ложе опухоли проводится до СОД 54–59,4 Гр, РОД 1,8 Гр;

33.8. дополнительные лечебные мероприятия:

вальпроевая кислота 10 мг/кг/день в два приема внутрь (усиливает терапевтическую чувствительность к ЛТ и ПХТ, также может снижать устойчивость к лечению темозоломидом).

34. Шифры по МКБ-10: C38, C47, C48, C74, C76 Нейробластома. Ганглионейробластома:

34.1. классификация по стадиям:

стадия 1 – локализованная опухоль с полным макроскопическим удалением, с или без микроскопической резидуальной болезнью; представленная ипсилатеральными ЛУ свободными от опухоли микроскопически (ЛУ прилежащие и удаленные с первичной опухолью могут быть позитивными). Широко удаленная центрально расположенная опухоль без ипсилатеральных (с – стадия 2А) или контралатеральных (с: – стадия 2В) пораженных ЛУ считается 1 стадией;

стадия 2А – локализованная опухоль с неполным макроскопическим удалением, представленная ипсилатеральными не спаянными ЛУ отрицательными на наличие опухолевых клеток микроскопически;

стадия 2В – локализованная опухоль с или без полного макроскопического удаления, с ипсилатеральными неспаянными ЛУ позитивными на наличие опухоли. Увеличенные контралатеральные ЛУ должны быть негативны микроскопически;

стадия 3 – не удаленная односторонняя опухоль, инфильтрирующая через срединную линию (средняя линия определяется как позвоночный столб), с или без вовлечения регионарных ЛУ, или локализованная односторонняя опухоль с пораженными контралатеральными регионарными ЛУ, или расположенная посередине опухоль с билатеральным распространением путем инфильтрации или поражением ЛУ. Опухоль берет начало на одной стороне и пересекает среднюю линию инфильтрируя или за пределы другой стороны позвоночного столба;

стадия 4 – любая первичная опухоль с диссеминацией в отдаленные ЛУ, кости, КМ, печень или другие органы (исключая определенную как стадия 4S);

стадия 4S – локализованная первичная опухоль (определенная как стадия 1,2А или 2В) с диссеминацией ограниченной печенью, кожей, и (или) КМ (поражение КМ при 4S стадии должно быть минимальным, т.е. менее 10 % ядерных клеток в биопсии КМ или качественная оценка ядродержащих клеток в КМ аспирате. Более интенсивное поражение КМ должно считаться 4 стадией. МИБГ сканирование должно быть отрицательным в КМ при 4S стадии) (ограниченная детьми до 1 года).

Мультифокальная первичная опухоль (т.е. билатеральная надпочечниковая первичная опухоль) должна стадироваться в соответствии с наибольшим распространением болезни, как определено выше и следовать с сабскриптом «М» (т.е. стадия 3 м);

международная система стадирования при нейробластоме, основанная на анализе факторов риска при визуализации (INRGSS):

L1 – локализованная опухоль, без вовлечения жизненно важных структур, определяемые, как факторы риска, выявляемые при визуализации, ограниченная одним компартментом тела;

L2 – локо-регионарная опухоль с наличием одного или более факторов риска, выявляемых при визуализации;

M – наличие отдаленных метастазов (исключая M<sub>1</sub> стадию);

M<sub>1</sub> – метастатическое заболевание у детей младше 18 месяцев с наличием метастазов в кожу, кости и (или) КМ;

34.2. терапевтические группы риска при нейробластоме:

группа медицинского наблюдения (низкий риск):

стадия 1: возраст от 0–21 года, нет N-MYC – амплификации;

стадия 2: возраст от 0–21 года, нет N-MYC – амплификации, нет делеции или аберрации 1p;

стадия 3: возраст от 0–2 лет, нет N-MYC – амплификации и аберрации 1p;

стадия 4s: возраст от 0–18 месяцев, нет N-MYC – амплификации;

группа среднего риска:

стадия 2 или 3: возраст от 0–18 лет, аберрации 1p в опухолевой ткани, нет N-MYC-амплификации;

стадия 3: возраст от 2 лет до 18 лет, нет N-MYC-амплификации;

стадия 4: возраст <1 года, нет N-MYC-амплификации;

стадия 1, N-MYC-амплификация;

HRG:

стадия 4: возраст от 18 месяцев – 18 лет;

стадии 2–4 с N-MYC-амплификацией;

пациенты с 4 стадией от 12–18 месяцев при наличии неблагоприятных хромосомных аберраций в опухоли;

группа ультравысокого риска – при наличии положительной МОБ в КМ (экспрессия генов тирозингидроксилазы и P<sub>HOX2B</sub>) и наличие более 3 баллов по данным сцинтиграфии с МИБГ меченным I<sup>123</sup> – (шкала Curi) после завершения индукционной терапии;

34.3. критерии оценки ответа на терапию у пациентов с нейробластомой представлены согласно приложению 15;

34.4. условия для начала курсов химиотерапии:

лейкоциты >2,0 x 10<sup>9</sup>/л;

лимфоциты >1,0 x 10<sup>9</sup>/л;

тромбоциты >50 x 10<sup>9</sup>/л;

отсутствие признаков инфекции.

Если эти критерии не были достигнуты, начало курса ПХТ откладывается. Если задержка превышает 7 дней или имеет место течение инфекционного эпизода ≥III степени тяжести (шкала CTSAE 5.0) дозы ЛС в последующем цикле модифицируются;

34.5. нейробластома. Ганглионейробластома. Группа медицинского наблюдения (низкий риск):

первичный диагностический комплекс блок А, к блоку Б добавляется:

исследование крови на НСЕ, исследование уровня гомованилиновой кислоты (далее – ГВК) и ванилилминдальная кислота (далее – ВМК) в моче при наличии технических возможностей определения;

цитологическое исследование препарата КМ из 2 точек, гистологическое исследование препарата КМ из 2 точек, иммуноцитохимическое исследование препарата КМ для определения GD2-антител из 2 точек;

молекулярно-генетическое исследование препарата КМ для определения экспрессии генов тирозингидроксилазы и P<sub>HOX2B</sub>, цитогистологическое исследование опухоли, цитогенетическое исследование опухолевого материала с обязательным определением N-MYC амплификации и делеции 1p., делеции 11q и 17 gain. К блоку В добавляется УЗИ ЛУ, подкожных и накожных образований (если есть), головного мозга при открытом родничке, МРТ или КТ зон поражения, сцинтиграфия с МИБГ меченным I<sup>123</sup> при невозможности МРТ ДВИ всего тела;

дополнительно по медицинским показаниям:

в случае наличия у ребенка первых 3 месяцев жизни локализованного объемного образования надпочечника, без компрессии окружающих органов по данным УЗИ ОБП; отсутствии данных за метастатическое поражение по результатам медицинского осмотра и УЗИ ОБП; при удовлетворительном соматическом статусе, ребенку выполняются ОАК, БИК, ОАМ, уровень нейронспецифическая энолаза (далее – НСЕ) в периферической крови, ребенок может быть оставлен под медицинским наблюдением до достижения возраста 3 месяцев с регулярной оценкой общего состояния и выполнением УЗИ ОБП (не реже 1 раза в 2 недели).

Другие исследования могут быть отложены, если ребенок в хорошем клиническом состоянии, но должны быть выполнены в возрасте 3 месяцев в случае сохранения объемного образования перед какой-либо противоопухолевой терапией;

обследование на этапах терапии:

ОАК, БИК, ОАМ, исследование гемостаза, определение уровня НСЕ в крови и определение ГВК, ВМК в моче при наличии технических возможностей – перед курсами ПХТ;

УЗИ ОБП, пораженных областей перед курсами ПХТ;

МРТ или КТ пораженных областей, перед 3 курсом ПХТ и после окончания терапии;

обязательные лечебные мероприятия:

после проведения комплексного обследования в рамках ранее описанного алгоритма все пациенты рассматриваются как кандидаты на выполнение инициального хирургического вмешательства, объем которого определяется после совместного обсуждения с врачом – детским онкологом-гематологом, врачом – детским хирургом, врачом ультразвуковой диагностики, врачом-рентгенологом;

после проведения инициального хирургического вмешательства и выполнения гистологического исследования операционного материала окончательно верифицируется стадия заболевания по системе INSS и повторно оценивается наличие жизнеугрожающих симптомов (далее – ЖУС);

в группе пациентов с 1–3-й стадиями заболевания с наличием инициальных ЖУС медицинские показания к проведению адьювантной ПХТ после инициального хирургического вмешательства оцениваются в зависимости от эффективности в контроле над ЖУС;

в случае, если ЖУС были купированы хирургическим вмешательством, проведение ПХТ не показано;

в случае наличия остаточной опухоли регулярное медицинское наблюдение проводится до 2-летнего возраста (при возрасте на момент диагностики менее 1 года) или 12 месяцев после инициальной операции (при возрасте на момент диагностики 1 год и более). При констатации полного регресса опухоли продолжается диспансерное медицинское наблюдение в рамках рекомендаций для пациентов, достигших полного ответа. В случае сохранения остаточной опухоли обсуждается возможность проведения хирургического вмешательства и объеме ее удаления;

дополнительные лечебные мероприятия:

к ЖУС относят следующие состояния, обусловленные локальным ростом первичной опухоли (при стадиях 1–3) или органомегалией (при стадии 4S):

тяжелое общее состояние;

недостаточность других органов или систем;

тяжелые нарушения питания, ведущие к снижению разового объема кормления и (или) потере МТ;

дыхательная недостаточность, определенная по потребности в кислороде или задержке CO<sub>2</sub>, превышающей 60 мм рт. ст.;

сосудистая недостаточность, определяемая как гипотензия или гипертензия в соответствии с возрастными нормами АД; печеночная недостаточность, определяемая как III степень токсичности по билирубину, фибриногену или ТВ в соответствии с критериями токсичности Национального института рака США;

почечная недостаточность, определяемая по нарушению выделения мочевины или креатинина, вновь развившийся гидроуретер или гидронефроз или ухудшение имевшегося гидронефроза;

интраканальное распространение опухоли с развитием симптомов эпидуральной компрессии или интраканальное распространение, документированное по МРТ независимо от наличия симптомов;

при наличии ЖУС или прогрессии опухоли начинается ПХТ курсами N 4:

курс N 4:

доксорубицин – 15 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 1, 3, 5 день;

винкристин – 0,75 мг/м<sup>2</sup>(макс. 2 мг), внутривенно, 1, 3, 5 день; циклофосфамид – 300 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 1–7 день;

месна – 100 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, на 0, 4 и 8 час от начала введения циклофосфамида.

Расчет доз ЛС для новорожденных и детей младшего возраста (дети младше 12 месяцев и дети с МТ <10 кг):

винкристин 0,025 мг/кг/сут внутривенно струйно, дни 1, 3, 5;

доксорубицин 0,5 мг/кг/сут внутривенно за 30 мин, дни 1, 3 и 5;

циклофосфамид 10 мг/кг/сут внутривенно за 30 мин, дни 1–7;

месна 2 мг/кг/сут 3 раза внутривенно струйно 0, 4 и 8 ч от начала введения циклофосфамида, дни 1–7.

Интервал между первым днем 1 курса и первым днем последующего курсами составляет 21 день.

Число таких курсов ПХТ может быть до 4. После проведения курса ПХТ оценивается состояние ребенка. При установлении контроля над симптомами, пациент продолжает медицинское наблюдение до 2-летнего возраста (при возрасте на момент диагностики менее 1 года) или 12 месяцев при возрасте на момент диагностики 1 год и более. Пациентам старше 18 месяцев с установленным диагнозом нейробластомы 1–3, 4S стадий при констатации трансформации в 4 стадию показано проведение интенсивной ПХТ в рамках рекомендаций для пациентов HRG;

34.6. нейробластома. Группа среднего риска:

первичный диагностический комплекс такой же как при группе низкого риска для пациентов старше 3 месяцев;

дополнительно по медицинским показаниям ПЭТ-КТ с 18-ФДГ всего тела (при МИБГ – негативной опухоли изначально и наличии технической возможности);

обследования на этапах терапии:

ОАК, БИК, исследование СКФ или КЭК, ОАМ – перед каждым курсом ПХТ; по медицинским показаниям;

исследование уровня ГВК и ВМК в моче при наличии технических возможностей, определение онкомаркеров (кровь на НСЕ), УЗИ зон поражения и ОБП, МРТ или КТ зоны поражения – перед 3, 5 курсом, после окончания терапии, по медицинским показаниям;

Эхо-КГ – перед курсом химиотерапии с доксорубицином;

дополнительно по медицинским показаниям – консультации узких специалистов;

сцинтиграфия с МИБГ меченным I<sup>123</sup> после окончания индукции, после завершения ПТ (при наличии поражения);

консультация врача – радиолога – при наличии медицинских показаний к выполнению ЛТ. Компьютерная томография сосудов (далее – КТА) зоны поражения – перед выполнением операции по удалению остаточной опухоли; МРТ по сосудистой программе зоны поражения – перед оперативным вмешательством при центральном расположении опухоли;

обязательные лечебные мероприятия:

первоначально выполняется биопсия опухоли или резекция опухоли (если это возможно без риска калечащей хирургической операции для ребенка). Далее начинается ПХТ. Курсы N 5–N 6–N 5–N 6–N 5–N 6–N 7–N 7–N 7–N 7;

курс ПХТ N 5:

цисплатин – 40 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 1–4 дни;



этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 1–4 дни;  
винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг), внутривенно, 1 день;  
расчет доз ЛС для новорожденных и детей младшего возраста (дети младше 12 месяцев и дети с МТ <10 кг):

винкристин – 0,05 мг/кг внутривенно капельно за 1 ч, день 1;  
цисплатин – 1,3 мг/кг внутривенно капельно 24-часовой инфузией, дни 1–4;  
этопозид – 4,2 мг/кг внутривенно капельно 24-часовой инфузией, дни 1–4;

курс ПХТ N 6:

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг), внутривенно, 1–8 день;  
дакарбазин – 200 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 1–5 день;  
ифосфомид – 1500 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 1–5 день;  
месна – 500 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, на 0, 4 и 8 час от начала введения ифосфамида;  
доксорубин – 30 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 6–7 день.

Расчет доз ЛС для новорожденных и детей младшего возраста (дети младше 12 месяцев и дети с МТ <10 кг):

винкристин – 0,05 мг/кг внутривенно капельно за 1 час, дни 1, 8;  
дакарбазин – 6,7 мг/кг внутривенно капельно 1-часовой инфузией, дни 1–5;  
ифосфамид – 50 мг/кг внутривенно капельно 20-часовой инфузией, дни 1–5;  
доксорубин – 1 мг/кг внутривенно капельно 4-часовой инфузией, дни 6, 7.

Начало каждого курса ПХТ на 21 день от предыдущего курса.

Решение вопроса об объеме повторной операции. Объем операции (биопсия, резекция, тотальная резекция) зависит от степени хирургического риска для ребенка и может быть выполнена после 4–6 курса ПХТ.

Цель операции – удаление опухоли и оценка посттерапевтического патоморфоза в опухолевой ткани.

Затем проводится 4 курса ПХТ N 7;

курс ПХТ N 7:

циклофосфамид – 150 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 1–8 день;

дополнительные лечебные мероприятия:

при наличии активной остаточной опухоли проводится наружная ЛТ в дозе в СОД 36–40 Гр на опухоль.

Степень активности определяется: по данным постоперационного патоморфоза, наличии активной специфической ткани, по данным сцинтиграфии с МИБГ меченым I<sup>123</sup>, увеличение размеров опухоли по КТ или МРТ;

34.7. нейробластома. HRG и группа ультравысокого риска:

первичный диагностический комплекс – такой же как при ImRG;

обследование на этапах терапии:

ОАК, БИК, исследование СКФ или КЭК, ОАМ – перед каждым курсом ПХТ; по медицинским показаниям;

исследование уровня ГВК и ВМК в моче при наличии технических возможностей, определение онкомаркеров (кровь на HCE), УЗИ зон поражения и ОБП, МРТ или КТ зоны поражения – перед 3, 5 курсом, после окончания терапии, по медицинским показаниям;

Эхо-КГ – перед курсом химиотерапии с доксорубицином;

миелограмма (при инициальном поражении КМ до очищения КМ) – перед очередным курсом ПХТ;

определение МОБ в КМ с полным рестадированием – после завершения индукции;

дополнительно по медицинским показаниям: медицинский осмотр врача – детского эндокринолога; сцинтиграфия с МИБГ меченым I<sup>123</sup> (после 5 курса химиотерапии); спирограмма; определение концентрации бусульфана\* в крови (при проведении кондиционирования с бусульфаном\*); консультация врача – радиационного онколога; ПЭТ всего тела;

основные лечебные мероприятия:

первоначально выполняется биопсия либо резекция опухоли (если это возможно без риска калечащей хирургической операции для ребенка). Затем начинается химиотерапия: 6 циклов в альтернирующем режиме N 5 и N 6 (согласно группе среднего риска);

начало каждого курса на 21 день от предыдущего;

забор ПСК при очистке КМ – через 1 курс, не ранее чем после 2 курса химиотерапии (можно проводить 2-жды для того, чтобы была возможность провести тандемную ТГСК);

затем после 4-го либо 6-го курса химиотерапии после проведения КТА и (или) МРТ и (или) КТ обследования проводится повторная операция. Объем операции (биопсия, субтотальная резекция, тотальная резекция) зависит от степени хирургического риска для ребенка. Цель операции – удаление опухоли и оценка посттерапевтического патоморфоза в опухолевой ткани. После чего при отсутствии активной остаточной опухоли по данным сцинтиграфии с МИБГ меченным  $I^{123}$  и отрицательной МОБ в КМ после окончания индукции выполняется аутотрансплантация КМ с поддержкой ПСК;

пациенты с 2–3 стадией заболевания и наличием N-МУС амплификации получают 1 аутоТГСК, режим кондиционирования бусульфан\*–мелфалан;

пациенты с 4 стадией заболевания высокой и ультравысокой группы риска получают тандемную ТГСК 1-й режим тиотепа\* (тиотепа\* – 900 мг/м<sup>2</sup> за 3 дня). 2-й режим бусульфан\* – мелфалан (бусульфан\* внутривенно от 0,8–1,2 мг/кг в зависимости от МТ пациента всего 16 доз, мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup>). Время между первой и второй процедурой от 1,5 до 2,5 месяцев. Зависит от функционального и гематологического состояния пациента;

дополнительные лечебные мероприятия:

пациентам, имеющим МИБГ – позитивную опухоль после окончания индукции показано при наличии технической возможности проведение  $I^{131}$  МИБГ терапии – доза 12 микроКюри/кг. За  $I^{131}$  МИБГ терапией следует ТГСК через 2–3 недели;

затем при наличии активной остаточной опухоли (активность определяется после 6 курсов химиотерапии) проводится наружная ЛТ в дозе в СОД 36–40 Гр на опухоль;

ЛТ начинается после стабилизации состояния пациента, не ранее чем через месяц после аутоТГСК;

пациенты, не достигшие полного – частичного метастатического ответа после индукции, должны получать два цикла ТВД (топотекан\*, винкристин, доксорубицин);

пациенты, получающие два цикла ПХТ ТВД, по-прежнему будут иметь право на ВДХТ и аутоТГСК. Полная повторная оценка опухоли должна выполняться после двух циклов ТВД для оценки того чтобы определить, достиг ли пациент достаточного ответа по метастазам (чистый КМ,  $\leq 3$  баллов по МИБГ, отрицательное МРБ в КМ). Пациенты с неадекватным ответом после двух циклов ТВД исключаются из протокола высокого риска, дальнейшее их лечение обсуждается врачебным консилиумом;

режим химиотерапии ТВД:

топотекан\* для введения внутривенно, в виде 30-минутного вливания в физиологическом растворе 100 мл/м<sup>2</sup> в дозе 1,5 мг/м<sup>2</sup>/день в течение 5 последовательных дней (дни с 1 по 5);

винкристин для введения в виде 48-часовой непрерывной инфузии в дозе 1 мг/м<sup>2</sup>/день в 50 мл/м<sup>2</sup>/день 0,9 % физиологического раствора (максимальная доза 1 мг/день), начиная через час после окончательной инфузии топотекана\* (дни 5 и 6);

доксорубицин для одновременного введения винкрестина в виде 48-часовой непрерывной инфузии в дозе 22,5 мг/м<sup>2</sup>/день в 50 мл/м<sup>2</sup>/день 0,9 % солевого раствора (5 и 6 дни);

КСФ – 5 мкг/кг в сут. следует начинать через 72 часа после завершения введения винкрестина и доксорубицина и продолжать до восстановления нейтрофилов (гранулоциты  $>1,0 \times 10^9/л$ ).

Второй цикл ТВД будет вводиться в той же дозе 21–28 дней с начала первого цикла при условии, что:

произошло гематологическое восстановление гранулоциты  $>1,0 \times 10^9/л$ , количество тромбоцитов  $>100 \times 10^9/л$ ;

нет признаков прогрессирующего заболевания;

отсутствие негематологической токсичности, превышающей 1 класс.

Кроме того, пациенту должен быть отменен G-CSF не менее чем за 48 часов до второго цикла ТВД.

Младенцам и детям с МТ ниже 12 кг химиопрепараты должны дозироваться в соответствии с их МТ в кг вместо площади поверхности тела ( $m^2$ ) в соответствии с известной формулой  $30 \text{ кг} = 1 \text{ м}^2$ :

топотекан\* 0,05 мг/кг/день;

винкристин 0,033 мг/кг/день;

доксорубицин 0,75 мг/кг/день.

У грудных детей МТ  $\leq 5$  кг рекомендуется снизить дозу в 1/3 раза.

В качестве иммунотерапии после ТКМ решением врачебного консилиума может быть назначен:

динутуксимаб бета\*\*\* 10 мг/ $m^2$  – 10 дней;

затем 14 дневные курсы роаккутана 160 мг/ $m^2$ . Всего 5 циклов;

либо пациентспецифическая ДНК-вакцинация против нейробластомы – всего 3 курса;

терапия второй линии зависит от вида прогрессии или рецидива заболевания.

При рецидиве локальном у пациента из группы медицинского наблюдения рассматривается программа терапии по промежуточной группе риска. При рецидиве у пациента из ImRG, либо рецидиве/прогрессии заболевания из высокой группы риска рассматривается следующий поход к лечению.

Терапия второй линии 2 курса N8 и 2 курса ICE. При наличии ответа – операция по удалению остаточной опухоли, I<sup>131</sup> МИБГ терапия (при наличии технической возможности, активной остаточной опухоли и заготовленной ПСК), далее повторная аутоТГСК.

Далее ПТ низкодозными курсами (целекоксиб, проранолол, циклофасфан, винбластин+/-этопозид) в альтернирующем режиме 6 месяцев.

При отсутствии ответа или прогрессии болезни – паллиативная терапия:

курс N 8:

топотекан\* – 1,0 мг/ $m^2$ , внутривенно, 1–7 день;

циклофосфамид – 100 мг/ $m^2$ , внутривенно, 1–7 день;

изотретиноин – 160 мг/ $m^2$ , внутривенно, 10–23 день;

этопозид – 100 мг/ $m^2$ , внутривенно, 8–10 день;

КСФ 5 мкг/кг – с 10 дня до восстановления лейкоцитов;

курс ICE:

ифосфомид – 2000 мг/ $m^2$  – 1–5 день;

этопозид – 100 мг/ $m^2$  – 1–5 день;

карбоплатин – 500 мг/ $m^2$  – 1–2 день;

КСФ – 5 мкг/кг – с 6 дня до восстановления лейкоцитов;

кондиционирование – тресульфат, мелфалан – тресульфат 2 гр/ $m^{2-4}$ , -3, -2, мелфалан – 70 мг/ $m^{2-3}$ , -2;

курсы ПТ (целекоксиб 400 мг/ $m^2$  x 2 раза в день внутрь 1–29 день, проранолол 2 мг/кг внутрь – 1–29 день, циклофосфан 25 мг/ $m^2$  внутрь – 1–29 день, винкристин 1,5 мг/ $m^2$  внутривенно струйно – 1, 15 день курса) + этопозид 25 мг/ $m^2$  внутрь – 1–21 день.

По решению врачебного консилиума на второй и третьей линиях терапии возможно назначение следующих курсов терапии: сиролimus\* 3 мг/ $m^2$  – 1 день, 1 мг/ $m^2$  внутрь дни 2–4, дазатиниб\*\*\* 2 мг/кг внутрь 1–4 день; иринотекан 50 мг/ $m^2$  внутривенно – 5 дней, темозоламид 150 мг/ $m^2$  внутрь 5 дней.

Хирургическое лечение и ЛТ рассматривается в индивидуальном порядке.

35. Шифр по МКБ-10 – С69.2 Злокачественное новообразование сетчатки (ретинобластома (далее – РБ):

35.1. классификация:

международная классификация интраокулярной РБ по системе ABC (Амстердам, 2001 г.), в случае двустороннего поражения – для каждого глаза отдельно:

группа А – малые интратинальные опухоли с максимальным размером 3 миллиметра (мм) и менее, расположенные не ближе, чем 1,5 мм от диска зрительного нерва (далее – ДЗН) и 3 мм от центральной ямки;

группа В – прочие отдельно лежащие опухоли, ограниченные сетчаткой, с наличием опухоль-ассоциированной субретинальной жидкости, менее, чем в 3 мм от основания опухоли, без субретинального опухолевого обсеменения;

группа С – дискретные локальные опухоли с локальным опухолевым обсеменением стекловидного тела над опухолью или субретинальным обсеменением менее, чем в 3 мм от опухоли, с возможным наличием жидкости в субретинальном пространстве более 3 мм и менее 6 мм от основания опухоли;

группа D – диффузно распространенная опухоль с наличием крупных опухолевых масс, множественных разнокалиберных опухолевых отсевов в стекловидном теле и (или) субретинальном пространстве, более, чем в 3 мм от опухоли, с наличием субретинальной жидкости более 6 мм от основания опухоли, вплоть до тотальной отслойки сетчатки;

группа E – наличие какого-либо из следующих факторов неблагоприятного прогноза: опухоль, прилежащая к хрусталику; опухоль, лежащая кпереди от передней поверхности стекловидного тела, захватывающая цилиарное тело или передний сегмент глаза; диффузная инфильтративная РБ; неоваскулярная глаукома; непрозрачность стекловидного тела из-за кровоизлияния; некроз опухоли с асептическим целлюлитом орбиты; фтизис глаза;

при возникновении билатеральных опухолей поражение каждого глаза классифицируется отдельно. Классификация не применима при полной спонтанной регрессии опухоли.

TNM:

T – первичная опухоль:

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

TO – первичная опухоль не определяется;

T1 – интраокулярная опухоль(и) ограничена(ы) сетчаткой с уровнем субретинальной жидкостью не более 5 мм от основания опухоли;

T1a – опухоль(и) меньше или равна(ы) 3 мм в диаметре и располагается(ются) не менее, чем в 1.5 мм от ДЗН и макулы;

T1b – опухоль(и) больше 3 мм в диаметре или ближе, чем в 1.5 мм от ДЗН и макулы;

T2 – интраокулярная опухоль(и) с отслойкой сетчатки, отсевами в стекловидном теле или субретинальными отсевами;

T2a – уровень субретинальной жидкости более 5 мм от основания опухоли;

T2b – опухоль(и) с отсевами в стекловидном теле и (или) в субретинальном пространстве;

T3 – запущенная внутриглазная опухоль(и):

T3a – с атрофией или субатрофией глаза;

T3b – с массивным опухолевым распространением на плоскую часть цилиарного тела, цилиарное тело, хрусталик, радужку или переднюю камеру;

T3c – повышение внутриглазного давления с неоваскуляризацией и (или) с развитием Бугфальма;

T3d – гифема или массивное кровоизлияние в стекловидном теле;

T3e – асептическое воспаление орбитальной клетчатки;

T4 – экстраокулярная опухоль с распространением на ткани орбиты, включая зрительный нерв:

T4a – вовлечение ретробульбарной части зрительного нерва или его утолщения по протяжению или вовлечение тканей орбиты, подтвержденное лучевыми методами диагностики;

T4b – экстраокулярная опухоль с клинически доказанным проптозом и опухолью в орбите;

N – регионарные ЛУ:

Nx – недостаточно данных для оценки поражения регионарных ЛУ;

N0 – отсутствие метастатического поражения регионарных ЛУ;

N1 – доказанное метастатическое поражение преддушных, подчелюстных и шейных ЛУ;

M – отдаленные метастазы:

M0 – нет симптомов или признаков интракраниального или другого дистанционного метастазирования;

M1 – дистанционное метастазирование без гистологического подтверждения:

M1a – дистанционное метастазирование (например, с поражением костей, печени), подтвержденное клинически или лучевыми методами диагностики;

M1b – опухоль поражает ЦНС по данным лучевых методов диагностики (исключение: трилатеральная РБ);

rH – генетические особенности;

Hx – не известно или недостаточно данных для оценки мутации в гене RB1;

H0 – отсутствие мутаций в гене RB1, подтверждено высокочувствительным молекулярно-генетическим анализом крови;

H1 – двусторонняя РБ, РБ с внутрочерепной срединной эмбриональной опухолью ЦНС (в том числе трилатеральная РБ), пациент с семейной формой РБ или мутация в гене RB1 подтверждена высокочувствительным молекулярно-генетическим анализом крови;

35.2. гистологические факторы риска:

стандартный риск – отсутствие или минимальная опухолевая инвазия хориоидеи или преламинарная инвазия зрительного нерва;

средний риск – опухолевая инвазия передней камеры глаза, радужки, цилиарного тела, массивная инвазия хориоидеи, интра- и ретроламинарная опухолевая инвазия зрительного нерва;

высокий риск – инвазия опухолью линии резекции зрительного нерва и экстрасклеральное распространение опухоли;

35.3. критерии ответа на лечение:

ПР – отсутствие признаков опухолевого роста в течение 4 недель после достижения полного эффекта;

полный эффект – отсутствие признаков опухоли по данным лабораторных и инструментальных методов обследования;

ЧР – сокращение размеров опухолевых очагов более чем, на 50 %, при отсутствии новых;

стабилизация болезни – отсутствие роста опухоли на сетчатке и (или) активной опухоли в стекловидном теле, а также отсутствие данных за появление новых очагов;

тип I ответа опухоли на органосохраняющее лечение – полное замещение опухолевых очагов кальцинатами;

тип II ответа опухоли на органосохраняющее лечение – частичное замещение опухолевых очагов кальцинатами;

тип III ответа опухоли на органосохраняющее лечение – частичное замещение опухолевых очагов плоскими хориоретинальными рубцами;

тип IV ответа опухоли на органосохраняющее лечение – полное замещение опухолевых очагов плоскими хориоретинальными рубцами или аваскулярными линейными белыми участками глиоза;

прогрессирование – появление нового опухолевого очага и (или) рост первичного опухолевого очага, метастатических очагов чем на 25 %;

прогрессия в виде метастазов – метастазирование РБ в кости, КМ, ЛУ, головной мозг и (или) другие органы вне глазного яблока;

прогрессия локальная – повторный рост опухоли на том же месте и (или) появление на сетчатке новых очагов, для лечения которых возможно применение методов локальной терапии офтальмологической терапии (криодеструкция, лазерная терапия, брахитерапия);

прогрессия по сетчатке – повторное разрастание опухоли на том же месте и (или) появление на сетчатке новых очагов, для лечения которых невозможно применение методов локальной офтальмологической терапии (криодеструкция, лазерная терапия, брахитерапия);

прогрессия по стекловидному телу – повторный рост опухоли с распространением на новые участки стекловидного тела;

прогрессия экстраокулярная – повторный рост опухоли с вовлечением зрительного нерва и (или) орбиты;

субретинальная прогрессия – повторный рост опухоли с распространением на новые участки субретинального пространства;

35.4. обязательные диагностические мероприятия при установлении диагноза:

первичный диагностический комплекс включает блок А, блок Б, блок В и специализированные диагностические мероприятия, необходимые для постановки диагноза:

консультация врача-офтальмолога;

МРТ или КТ головного мозга с контрастированием;

осмотр глазного дна в условиях медикаментозного мидриаза под наркозом (офтальмоскопия) и (или) фоторегистрация на ретинальной педиатрической камере;

гистологическое исследование препарата опухоли с определением гистологической группы риска (в случае энуклеации глазного яблока);

35.5. обязательные диагностические мероприятия перед курсом химиотерапии:

диагностический комплекс включает блок А (за исключением анамнеза), блок Б (за исключением коагулограммы (назначается по медицинским показаниям), определение антител к ВИЧ в крови, комплекса исследований для диагностики сифилиса, определение антигенов и антител к вирусу гепатита В, С (HbsAg, a/HBcor tot, a/HCV), блок В (за исключением УЗИ ОБП и сердца, которые выполняются по медицинским показаниям) и специализированные диагностические мероприятия:

исследование СКФ;

осмотр глазного дна в условиях медикаментозного мидриаза под наркозом (офтальмоскопия) и (или) фоторегистрация на ретинальной педиатрической камере – ежемесячно в первые 6 месяцев после установления диагноза;

МРТ или КТ головного мозга с контрастированием каждые 3–4 месяца в течении года после установления диагноза;

35.6. дополнительные диагностические мероприятия (по медицинским показаниям):

лабораторные исследования:

КЭК;

определение мутации в гене RB1 у пациента и его родственников;

цитологическое исследование препарата КМ и ликвора;

инструментальные методы обследования:

визометрия;

биомикроскопия;

измерение внутриглазного давления;

фоторегистрация на ретинальной педиатрической камере;

УЗИ ОМТ;

медицинский осмотр врача – детского невролога, врача – стоматолога детского, врача – детского эндокринолога; врача-оториноларинголога;

35.7. обязательные лечебные мероприятия:

выбор тактики лечения пациента индивидуален, зависит от локализации, размеров, распространения опухолевого процесса, возраста пациента.

Критерии проведения локальной терапии интраокулярной РБ приведены согласно приложению 16.

Общие принципы лечения:

интраокулярная РБ группа А, В, С, D по Международной классификации РБ подлежит органосохраняющему лечению с применением химиотерапии (системной и (или) интраартериальной, и (или) интравитреальной), криодеструкции, лазерного лечения, брахитерапии;

интраокулярная РБ группа E, а также случаи прогрессирования интраокулярной РБ, несмотря на проводимое лечение, подлежат энуклеации глазного яблока с определением гистологической группы риска:

при выявлении критериев стандартного риска рекомендуется медицинское наблюдение;

при выявлении критериев среднего риска рекомендуется проведение 4 курса адьювантной ПХТ и ЛТ на орбиту СОД 40 Гр;

при выявлении критериев высокого риска рекомендуется экзентерация орбиты с последующим проведением 4 курсов адьювантной ПХТ;

при экстраокулярной РБ (макроскопические признаки РБ по данным клинических, лабораторных, инструментальных исследований, за исключением гематогенной и лептоменингеальной диссеминации) лечение пациентов следует начинать с 2 курсов интенсивной химиотерапии (2 препарата интенсив в чередовании с курсом САДО) с последующей оценкой эффекта и проведением хирургического лечения (энуклеация, экзентерация орбиты). Далее проводится 4 курса адьювантной ПХТ совместно с ЛТ. Забор гемопоэтических стволовых клеток осуществляется после 1 курса интенсивной ПХТ;

системная ПХТ:

терапия первой линии (проводится до 6 курсов):

дети в возрасте от 1 до 2 месяцев:

этопозид – 3,3 мг/кг/сутки внутривенно капельно путем часовой инфузии 1–3 дни, конечная концентрация этопозида – 0,5 мг/мл;

карбоплатин – 4,5 мг/кг/сутки внутривенно капельно путем часовой инфузии 1–3 дни;

дети в возрасте от 2 до 12 месяцев:

этопозид – 5 мг/кг/сутки внутривенно капельно путем часовой инфузии 1–3 дни;

карбоплатин – 6,7 мг/кг/сутки внутривенно капельно путем часовой инфузии 1–3 дни;

дети в возрасте старше года:

этопозид – 150 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутривенно капельно путем часовой инфузии 1–3 дни;

карбоплатин – 200 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутривенно капельно путем часовой инфузии 1–3 дни;

дети неонатального возраста получают 2 курса химиотерапии с интервалом в 15 дней между курсами:

циклофосфамид – 10 мг/кг внутривенно капельно путем часовой инфузии 1–3 дни;

винкристин – 0,05 мг/кг внутривенно струйно в 1 день;

адьювантная химиотерапия (чередовать курс химиотерапии 2 препарата интенсив и САДО):

курс химиотерапии 2 препарата интенсив:

карбоплатин – 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем часовой инфузии 1–3 дни;

этопозид – 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем часовой инфузии 1–3 дни;

САДО:

циклофосфамид – 300 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии 1–5 день;

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно в 1 и 5 дни;

адриамицин – 60 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии в 5-й день;

интраартериальная химиотерапия глазничной артерии:

мелфалан – 5–7,5 мг/м<sup>2</sup> для каждого пораженного глаза со степенью распространения опухоли, соответствующей группам С или D (доза мелфалана 5 мг/м<sup>2</sup> используется при двусторонней РБ, доза 7,5 мг/м<sup>2</sup> вводится при односторонней РБ). Интравитреальные инъекции проводят с применением мелфалана в дозе 20–30 мкг в 0,1–0,15 мл в проекции плоской части цилиарного тела;

35.8. дополнительные лечебные мероприятия:

возможно применение топотекана\* в дозе 0,3–0,4 мг, карбоплатина в дозе 30 мг для проведения интраартериальной химиотерапии глазничной артерии;

назначение терапии второй линии системной ПХТ рекомендуется при прогрессии (рецидиве) или отсутствии эффекта на проведенное лечение в случае невозможности локальной химиотерапии, а также после энуклеации в соответствии с гистологическими критериями среднего и высокого риска;

вторая линия химиотерапии:

курс химиотерапии ОРЕС:

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимум 2 мг) внутривенно струйно в 1 день;

циклофосфамид – 600 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно без месны в 1 день;

цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 24-часовой инфузии в 1 день;

этопозид – 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии в 3 день;

курс химиотерапии ОЈЕС:

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимум 2 мг) внутривенно струйно в 1 день;

циклофосфан – 600 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно без месны в 1 день;

этопозид – 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 4-х часовой инфузии в 1 день;

карбоплатин – 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем часовой инфузии после этопозида в 1 день;

при вовлечении в процесс зрительного нерва:

винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимум 2 мг) внутривенно капельно путем часовой инфузии в 1 день (если ребенок до года или МТ менее 10 кг, то доза 0,05 мг/кг);

топотекан\* внутривенно капельно путем 30-минутной инфузии 1–5 день в возрасте 0–2,99 месяца – 2,25 мг/м<sup>2</sup>, 3–5,99 месяца – 2,5 мг/м<sup>2</sup>, 6–8,99 месяца – 2,75 мг/м<sup>2</sup>, 9–11,99 месяца – 3 мг/м<sup>2</sup>, 12 месяцев и старше – 3,5 мг/м<sup>2</sup>.

ВДХТ проводится только при наличии гематогенной диссеминации или метастазов в ЦНС. После проведения высокодозной ПХТ проводится ТГСК. Сбор ПСК осуществляется во время проведения индукционной ПХТ. В том случае, если было поражение КМ, то КМП выполняется перед каждым последующим циклом химиотерапии. Забор ПСК осуществляется после проведения 2 курсов химиотерапии от момента выявления КМП свободной от атипичных клеток. Например, после проведения 1 курса индукционной ПХТ, перед вторым курсом в выполненной КМП нет атипичных клеток, следовательно забор ПСК будет выполнен спустя еще 2 курса химиотерапии, при этом после каждого курса будет осуществляться контрольная КМП. При лептоменингеальном распространении не имеет значения, на каком этапе индукционной химиотерапии будет осуществлен забор ПСК.

Тиотепа\* – 300 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем часовой инфузии 4–6 дни;

этопозид – 250 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 4-х часовой инфузии 4–6 дни;

карбоплатин – 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 2-часовой инфузии в 1–3 дни.

При лептоменингеальном распространении в качестве паллиативной терапии применяют интратекальное введение ЛС (метотрексат, гидрокортизон, топотекан\*) и краниоспинальное облучение СОД 30 Гр.

Топотекан\* – 0,3–0,4 мг интратекально 2 раза в неделю.

36. Шифр по МКБ-10 – С64 Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки (нефробластома):

36.1. стадирование:

I стадия:

опухоль в пределах почки;

опухоль присутствует в паранефральной клетчатке, но окружена фиброзной (псевдо) капсулой. (Псевдо) капсула может быть инфильтрирована жизнеспособной опухолью, которая не достигает внешней поверхности;

опухоль может пролабировать в почечную лоханку или мочеточник, но не прорастает их стенки;

сосуды или мягкие ткани почечного синуса не поражены опухолью;

внутрипочечные сосуды могут быть вовлечены;

II стадия:

жизнеспособная опухоль присутствует в околопочечной клетчатке и не покрыта (псевдо) капсулой, но полностью резецирована (края резекции «чистые»);

жизнеспособная опухоль проникает в мягкие ткани почечного синуса;

жизнеспособная опухоль проникает в кровеносные и (или) лимфатические сосуды почечного синуса или паранефральные ткани, но полностью резецирована;



жизнеспособная опухоль проникает в стенку почечной лоханки или мочеточника;  
жизнеспособная опухоль проникает в полую вену или соседние органы (кроме надпочечников), но полностью резецирована;

III стадия:

жизнеспособная опухоль в краях резекции. Нежизнеспособная опухоль или изменения, вызванные химиотерапией в краях резекции не относят к стадии III;

поражение регионарных ЛУ жизнеспособной или нежизнеспособной опухолью;

предоперационный или интраоперационный разрыв опухоли, если он подтвержден микроскопическим исследованием (=жизнеспособная опухоль на поверхности препарата в области разрыва);

жизнеспособный или нежизнеспособный тромб опухоли присутствует на краях резекции мочеточника, почечной вены или нижней полой вены;

жизнеспособный или нежизнеспособный тромб опухоли, прикрепленный к стенке НПВ, удаляется по частям;

клиновидная/открытая биопсия опухоли перед предоперационной химиотерапией или операцией;

опухолевые имплантаты (жизнеспособные или нежизнеспособные) находятся в любом месте брюшной полости;

опухоль (жизнеспособная или нежизнеспособная) проникла через поверхность брюшины;

IV стадия:

гематогенные метастазы (легкие, печень, кости, мозг и т. д.) или метастазы в ЛУ за пределами брюшной полости;

V стадия:

двусторонние опухоли почек. Каждая сторона должна быть разделена на локальные субстадии в соответствии с вышеуказанными критериями;

36.2. гистологические варианты (определяются после хирургического вмешательства):

без предоперационной химиотерапии:

группа низкого риска: мезобластическая нефрома; кистозная частично дифференцированная нефробластома;

ImRG: неанапластическая нефробластома и ее варианты; нефробластома – фокальная анаплазия;

высокая группа риска: нефробластома – диффузная анаплазия; светлоклеточная саркома почки; рабдоидная опухоль почки;

с предоперационной химиотерапией:

группа низкого риска: мезобластическая нефрома; кистозная частично дифференцированная нефробластома; полностью некротизированная нефробластома;

ImRG: нефробластома – эпителиальный тип; нефробластома – стромальный тип; нефробластома – смешанный тип; нефробластома – регрессированный тип; нефробластома – фокальная анаплазия;

высокая группа риска: нефробластома – бластемный тип; нефробластома – диффузная анаплазия; светлоклеточная саркома почки; рабдоидная опухоль почки;

36.3. условия для начала курса химиотерапии и ЛТ:

лейкоциты  $>2 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы  $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ ;

тромбоциты  $>100 \times 10^9/\text{л}$ ;

нормальные почечные функции;

хорошее клиническое состояние;

нет дисфункции органов;

36.4. обязательными диагностическими мероприятиями при установлении диагноза:

первичный диагностический комплекс включает блок А, блок Б, блок В и специализированные диагностические мероприятия, необходимые для постановки диагноза:

кровь на онкомаркеры (НСЕ, АПФ, б-ХГТ);

гистологическое исследование препарата опухоли;

КТ ОГК;

МРТ ОБП (при невозможности выполнения МРТ КТ);

36.5. обязательные диагностические мероприятия перед курсом химиотерапии:

диагностический комплекс включает блок А (за исключением анамнеза), блок Б (за исключением коагулограммы (назначается по медицинским показаниям), определение антител к ВИЧ в крови, комплекса исследований для диагностики сифилиса, определение антигенов и антител к вирусу гепатита В, С (HbsAg, a/HBcor tot, a/HCV) и специализированные диагностические мероприятия:

СКФ;

36.6. обязательные диагностические мероприятия перед хирургическим вмешательством:

диагностический комплекс включает блок А (за исключением анамнеза), блок Б (определение антител к ВИЧ в крови, комплекса исследований для диагностики сифилиса, определение антигенов и антител к вирусу гепатита В, С (HbsAg, a/HBcor tot, a/HCV), блок В и специализированные диагностические мероприятия:

СКФ;

КТ ОГК при 4 стадии;

МРТ брюшной полости (при невозможности выполнения МРТ КТ);

медицинский осмотр врача – детского хирурга;

36.7. дополнительные диагностические мероприятия (по медицинским показаниям):

лабораторные исследования:

КЭК;

инструментальные методы обследования:

КТА;

сцинтиграфия;

медицинский осмотр врача – детского невролога, врача-офтальмолога;

36.8. обязательные лечебные мероприятия:

общие принципы лечения:

предоперационная химиотерапия проводится у пациентов в возрасте старше 6 месяцев;

при I–III стадии предоперационная химиотерапия выполняется в течение 4 недель, при V стадии – 6 недель. При хорошем ответе опухоли на предоперационную химиотерапию и возможности проведения органосохраняющей операции (резекция почки) предоперационная химиотерапия может удлиняться на 2 недели. Хирургическое лечение проводится на 5 либо 7 неделе лечения. Объем операции: удаление почки, резекция почки, биопсия регионарных ЛУ. Вопрос о ЛТ решается индивидуально. При стадии V послеоперационная ПХТ выполняется соответственно гистологическому варианту и локальной субстадии;

при IV стадии предоперационная химиотерапия выполняется в течение 6 недель. Хирургическое лечение проводится на 7-й неделе. Объем операции: удаление почки, резекция почки, биопсия ЛУ регионарных. Вопрос об удалении метастазов решается индивидуально. Вопрос о ЛТ решается индивидуально. При IV стадии (инициально с метастазами) послеоперационная ПХТ выполняется соответственно гистологическому варианту и стадии, если к моменту операции больше не выявляются метастазы;

у пациентов с удаленной опухолью и полной элиминацией метастазов после предоперационной химиотерапии или после удаления метастазов и у пациентов при локальной стадии I–III средней степени злокачественности опухоли выполняется химиотерапия тремя ЛС VCR, ACT-D, DOX (режим АДД);

при неполной элиминации метастазов, а также при высоком риске (высокой степени злокачественности) послеоперационная химиотерапия включает доксорубицин, этопозид, карбоплатин, циклофосфамид (режим ВР – 1);

2-я линия химиотерапии для SRG, если пациент получал только винкристин и дактиномицин, без доксорубицина и облучения, проводят курс 1 СуД (циклофосфамид,

доксорубицин) на 1, 7, 13 и 19 неделе (всего 4 курса) и курс 2 карбоплатин и этопозид на 4, 10, 16, 22 неделе (всего 4 курса). Сроки хирургического вмешательства, ЛТ определяются индивидуально;

2-я линия химиотерапии для HRG, если пациент получал три и более ЛС, включает в себя четыре последовательных курса химиотерапии (чередование курсов ICE и СуСЕ), проводимых через 21 день, с последующим проведением ВДХТ с аутоТГСК. Сроки стимуляции и забора стволовой клетки определяются индивидуально;

2-я линия химиотерапии для группы очень высокого риска, пациентов с рецидивом диффузной анаплазии, бластемным типом, получившие четыре и более ЛС проводится монотерапия винкристином в недели 7, 8, 17 и 18;

системная химиотерапия:

предоперационная химиотерапия при I–III, V стадии:

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (max 2,0 мг) внутривенно струйно 1, 2, 3, 4, 5, 6 недели;

дактиномицин – 45 мкг/кг (max 2000 мкг) внутривенно струйно 1, 3, 5 недели;

предоперационная химиотерапия при IV стадии:

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (max 2,0 мг) внутривенно струйно 1, 2, 3, 4, 5, 6 недели;

дактиномицин – 45 мкг/кг (max 2000 мкг) внутривенно струйно 1, 3, 5 недели;

доксорубицин – 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии 1 день 1, 5 недели;

режим АД:

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (max 2,0 мг) внутривенно струйно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 24, 25, 27, 28 недели;

дактиномицин – 45 мкг/кг (max 2000 мкг) внутривенно струйно 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 24, 27 недели;

доксорубицин – 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии 2, 8, 14, 20, 27 недели;

режим ВР – 1:

этопозид – 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 1-часовой инфузии 1, 2, 3 дни 4, 10, 13, 16, 22, 25, 28, 34 недели;

карбоплатин – 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 1-часовой инфузии 1, 2, 3 дни 4, 10, 13, 16, 22, 25, 28, 34 недели;

доксорубицин – 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 6-часовой инфузии 1 день 1, 7, 19, 31 недели;

циклофосфамид – 450/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 1-часовой инфузии с месной 1, 2, 3 дни 1, 7, 19, 31 недели;

курс 1 химиотерапии СуD:

циклофосфамид – 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 15-минутной инфузии каждые 12 часов в дни 1 и 2 курса (всего 2 г/м<sup>2</sup>/курс);

месна – 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно непосредственно перед первой дозой циклофосфамида;

месна – 1,0 г/м<sup>2</sup>/сутки внутривенно капельно путем постоянной 24-часовой инфузии продолжающейся до 12 часов после последней дозы циклофосфамида;

доксорубицин – 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 3-часовой инфузии в 1-й день;

курс 2 химиотерапии карбоплатин и этопозид:

этопозид – 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 2-часовой инфузии в дни 1, 2 и 3;

карбоплатин – 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 2-часовой инфузии в дни 1, 2 и 3;

курс химиотерапии ICE:

ифосфамид – 2000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 2-часовой инфузии в дни 1–3;

карбоплатин – внутривенно капельно путем часовой инфузии день 1 в дозе 560 мг/м<sup>2</sup> – при СКФ 150 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>; 500 мг/м<sup>2</sup> – 100–150 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>; 370 мг/м<sup>2</sup> – 75–99 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>; мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>; 200 мг/м<sup>2</sup> – 30–49 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>;

этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем часовой инфузии в дни 1–3;

курс химиотерапии СуСЕ:

циклофосфан – 440 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 15-минутной инфузии, дни 1–5;

карбоплатин внутривенно капельно путем часовой инфузии в день 1 в дозе 560 мг/м<sup>2</sup> – при СКФ 150 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>, 500 мг/м<sup>2</sup> – 100–150 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>, 370 мг/м<sup>2</sup> – 75–99 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>, 200 мг/м<sup>2</sup> – 30–49 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>;

этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем часовой инфузии в дни 1–5;

ВДХТ:

мелфалан – 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем часовой инфузии;

монотерапия:

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно в недели 7, 8, 17 и 18;

ЛТ:

вопрос о проведении ЛТ решается индивидуально.

37. Шифры по МКБ-10: C22.0 Печеночноклеточный рак (гепатоцеллюлярный рак).  
C22.2 Гепатобластома:

37.1. морфологическая структура опухоли:

эпителиальный тип гепатобластомы включает 4 подтипа: фетальный, эмбриональный, макротрабекулярный, недифференцированный, мелкоклеточный (анапластический);

смешанный тип гепатобластомы (эпителиально-мезенхимальный), в котором наряду с эпителиальным компонентом присутствует мезенхима различной степени зрелости:

смешанный тип без тератоидных признаков – сочетание эпителиального типа фетального или эмбрионального подтипа гепатобластомы с незрелым мезенхимальным компонентом;

смешанный тип с тератоидными признаками, в котором наряду с эпителиальным и незрелым мезенхимальным компонентом присутствуют зрелые ткани, такие как хрящевая, костная, мышечная и т.д.;

неклассифицируемый тип гепатобластомы – это гепатобластома, которая не может быть классифицирована ни по одному стандартному субтипу;

гепатоцеллюлярный рак;

37.2. стадирование:

производится по системе PRETEXT (pre-treatment extent of disease).

При определении распространенности местного процесса, необходимо учитывать: поражение нижней полой вены и печеночных вен (V = Vena Cava and/or Main Tributaries (Caval Attachments));

воротной вены (P = Portal Vein and/or Main Tributaries (Hilar));

распространение опухоли на соседние органы (E = Extrahepatic excluding extrahepatic V or P (rare));

наличие отдаленных метастазов (M = Distant Metastases (mostly Lungs-otherwise specify)).

При стадировании выделяют:

SRG – PRETEXT I, II, III нет V, P, E, M;

HRG – PRETEXT IV есть или нет V, P, E, M; PRETEXT I, II, III есть V, P, E, M.

Все пациенты с гепатоцеллюлярным раком относятся в HRG;

37.3. оценка динамики процесса во время проведения предоперационной ПХТ:

полный эффект может быть установлен при отсутствии опухолевой массы, отсутствии отдаленных метастазов, нормальном уровне альфофетопротеина (далее – АФП) соответственно возрасту;

выраженный клинический эффект может быть установлен при регрессии опухоли более 80 %, исчезновении всех отдаленных метастазов, снижение уровня АФП >1log изначального уровня;

частичный клинический эффект может быть установлен при редукции более 50 % опухолевой массы по сравнению с первоначально диагностированным объемом, снижение уровня АФП >1log изначального уровня, отсутствии новых опухолевых очагов;

стабилизация заболевания: редукция <50 % или увеличение <25 % от первоначального объема опухоли для всех известных очагов, снижение уровня АФП <1 log изначального уровня. Иногда не происходит существенного изменения объема опухоли, однако, уровень АФП уменьшается;

прогрессия заболевания: увеличение >25 % от первоначального объема поражения или появление новых метастазов, увеличение уровня АФП, иногда и без увеличения объема опухоли.

Объем опухоли определяется по формуле

$$P(\%) = (V1 - V2 * 100 \%) / V1,$$

где V1 – объем опухоли до начала лечения;

V2 – объем опухоли после лечения;

37.4. критерии оценки радикальности операции:

полная резекция без макро и микроскопических признаков остаточной опухоли. Со стороны послеоперационной динамики АФП могут отмечаться два варианта: постепенное снижение на протяжении нескольких дней или недель; небольшое повышение сразу после операции (вероятнее всего связанное с регенерацией печени) и дальнейшее постепенное снижение;

неполная резекция с микроскопически доказанной остаточной опухолью. Сразу после операции АФП может снизиться, однако при неадекватном лечении происходит постепенное его повышение в дальнейшем;

неполная резекция с наличием макро и микро доказанной остаточной опухолью. После операции не происходит снижения АФП и в дальнейшем отмечается его повышение;

37.5. исследование гистологического материала опухоли после ее резекции включает определение:

нозологической формы, варианта строения;

выраженности лечебного патоморфоза опухоли с определением жизнеспособных опухолевых клеток в гистотопографических срезах по А. Г. Нувос: I степень – незначительное или полное отсутствие эффекта; II степень – от 50 до 95 % ткани опухоли некротизировано; III степень более 95 % опухоли некротизировано, встречаются лишь небольшие фокусы жизнеспособной опухолевой ткани; IV степень отсутствие жизнеспособной опухолевой ткани;

37.6. условия для начала курса химиотерапии:

лейкоциты >2,0 x10<sup>9</sup>/л, нейтрофилы >0,5 x 10<sup>9</sup>/л;

тромбоциты >100 x10<sup>9</sup>/л;

нормальные почечные функции;

хорошее клиническое состояние;

нет дисфункции органов;

37.7. обязательные диагностические мероприятия при установлении диагноза:

первичный диагностический комплекс включает блок А, блок Б, блок В и специализированные диагностические мероприятия, необходимые для постановки диагноза:

кровь на АФП;

цитологическое и гистологическое исследование препарата опухоли;

Р-графия ОГК;

КТА ОБП;

37.8. обязательные диагностические мероприятия перед курсом химиотерапии:

диагностический комплекс включает блок А (за исключением анамнеза), блок Б (за исключением коагулограммы (назначается по медицинским показаниям), определение антител к ВИЧ в крови, комплекса исследований для диагностики сифилиса, определение антигенов и антител к вирусу гепатита В, С (HbsAg, a/HBcor tot, a/HCV), блок В (за исключением УЗИ ОБП и сердца, которые выполняются по медицинским показаниям) и специализированные диагностические мероприятия:

СКФ;

37.9. обязательные диагностические мероприятия перед хирургическим вмешательством:

диагностический комплекс включает блок А (за исключением анамнеза), блок Б (за исключением определения антител к ВИЧ в крови, комплекса исследований для диагностики сифилиса, определения антигенов и антител к вирусу гепатита В, С (HbsAg, a/HVcor tot, a/HCV), блок В (за исключением УЗИ ОБП и сердца, которые выполняются по показаниям) и специализированные диагностические мероприятия:

КТА ОБП;

медицинский осмотр врача – детского хирурга;

37.10. дополнительные диагностические мероприятия (по медицинским показаниям):

лабораторные исследования:

КЭК:

инструментальные методы обследования:

КТ ОГК и ОБП;

37.11. обязательные лечебные мероприятия:

общие принципы лечения:

пациенты с гепатобластомой SRG (1, 2, 3 стадии) получают системную химиотерапию в объеме 1 курс CDDP и 5 курсов PLADO. Далее хирургическое лечение – резекция печени с опухолью;

пациенты с гепатобластомой высокой группы риска (4 стадия), гепатоцеллюлярным раком получают системную химиотерапию в объеме 10 курсов ПХТ в альтернирующем режиме (5 курсов CDDP, 5 курсов CARBO+DOXO. Хирургическое лечение – резекция печени с опухолью или трансплантация печени при отсутствии отдаленных метастазов;

системная химиотерапия:

CDDP:

цисплатин – 80 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно путем инфузии, 1 день;

PLADO:

доксорубин – 30 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно путем инфузии, 1–2 дни;

цисплатин – 80 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно путем инфузии, 1 день;

CARBO+DOXO:

доксорубин – 30 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно путем инфузии, 1–2 дни;

карбоплатин – 500 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно путем инфузии, 1 день;

37.12. дополнительные лечебные мероприятия:

2-я линия терапии у пациентов с гепатоцеллюлярным раком: сорафениб\*\* – доза в зависимости от возраста 400–800 мг в сутки внутрь в течение 1 года;

бевацизумаб\* – 200 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно путем инфузии; пегинтерферон\* альфа 2а – 180 мкг, подкожно, 1 раз в 3 недели № 15.

38. Шифры по МКБ-10: C40–C41 Остеосаркома:

38.1. классификация:

TNM:

первичная опухоль (T):

Tx – размер первичной опухоли не был определен;

T0 – отсутствие данных о первичной опухоли;

T1 – наибольший размер опухоли ≤8 см;

T2 – наибольший размер опухоли >8 см;

T3 – несколько несвязанных опухолей в первичной зоне поражения кости (skip метастазы);

регионарные ЛУ (N):

Nx – исследование регионарных ЛУ не проводилось;

N0 – нет данных о поражении ЛУ;

N1 – поражение регионарных ЛУ;

отдаленные метастазы (M):

Mx – исследование для выявления отдаленных метастазов не проводилось;

M0 – нет данных об отдаленных метастазах;

M1 – отдаленные метастазы;

M1a – только в легких;

M1b – другие локализации;

ВОЗ классификация остеосарком:

остеосаркома в большинстве случаев представляет собой анапластическую опухоль высокой степени злокачественности, однако встречаются дифференцированные опухоли с низким метастатическим потенциалом. Степени злокачественности остеосаркомы приведены в приложении 17. Примерно 80–90 % всех остеосарком представлены «классическими», высоkozлокачественными опухолями. Сходными с ними по биологическим характеристикам являются телеангиэктатическая остеосаркома, высоkozлокачественная поверхностная остеосаркома («high-grade surface osteosarcomas») и мелкоклеточная остеосаркома, а также внескелетная остеосаркома, которая согласно классификации ВОЗ отнесена к мягкотканым саркомам. Не выделяемая в данной классификации отдельно краниофациальная остеосаркома (за исключением опухолей свода черепа) метастазирует реже, чем классическая остеосаркома. Среди поверхностных остеосарком параоссальные остеосаркомы, как правило, имеют низкую, а периостальные – промежуточную степень злокачественности. Согласно классификации ВОЗ группа классических остеосарком включает также редкие варианты: склерозирующая остеобластическая, остеобластомоподобная, хондромиксоидфибромоподобная, злокачественная фиброзная гистиоцитомоподобная или хондробластомоподобная остеосаркомы, гигантоклеточная и эпителиоидноклеточная остеосаркома.

Выделяют локализованный (местнораспространенный) вариант остеосаркомы в 80 % случаев, диссеминированный (первичный метастатический) вариант – в 20 % случаев;

38.2. обязательные диагностические мероприятия при установлении диагноза:

первичный диагностический комплекс включает блок А, блок Б, блок В и специализированные диагностические мероприятия, необходимые для постановки диагноза:

цитологическое исследование препарата КМ не менее чем из 2 точек;

гистологическое исследование препарата КМ не менее чем из 2 точек;

гистологическое исследование препарата опухоли с определением степени злокачественности и гистологического варианта опухоли;

УЗИ первичного очага (для определения васкуляризации опухоли);

рентгенография опухоли (вся пораженная кость с выше и нижележащими суставами);

рентгенография ОГК (если не выполняется КТ ОГК);

КТ первичного опухолевого очага с определением объема опухолевых масс;

КТ ОГК;

МРТ всей анатомической области локализации патологического очага с вовлечением выше и нижележащих суставов с контрастированием;

сцинтиграфия костей с <sup>99</sup>Tc;

медицинский осмотр врача – детского невролога;

38.3. обязательные диагностические мероприятия перед курсом химиотерапии:

диагностический комплекс включает блок А (за исключением анамнеза), блок Б (за исключением коагулограммы (назначается по медицинским показаниям), определение антител к ВИЧ в крови, комплекса исследований для диагностики сифилиса, определение антигенов и антител к вирусу гепатита В, С (HbsAg, a/HBcor tot, a/HCV), блок В (за исключением УЗИ ОБП и сердца, которые выполняются по медицинским показаниям) и специализированные диагностические мероприятия:

исследование уровня метотрексата в сыворотке крови при проведении курсов химиотерапии с метотрексатом;

исследование уровня рН мочи при проведении курсов ПХТ с метотрексатом;

определение СКФ;

КТ ОГК 1 раз в 3 месяца;

38.4. обязательные диагностические мероприятия перед хирургическим вмешательством:

диагностический комплекс включает блок А (за исключением анамнеза), блок Б (за исключением определения антител к ВИЧ в крови, комплекса исследований для диагностики сифилиса, определения антигенов и антител к вирусу гепатита В, С (HbsAg, a/HVcor tot, a/HCV), блок В (за исключением УЗИ ОБП и сердца, которые выполняются по медицинским показаниям) и специализированные диагностические мероприятия:

УЗИ первичного очага (для определения васкуляризации опухоли);

рентгенография опухоли (вся пораженная кость с выше и нижележащими суставами), ОГК (если не выполняется КТ);

КТ первичного опухолевого очага (определение объема опухолевых масс), ОГК;

МРТ всей анатомической области локализации патологического очага с вовлечением выше и нижележащих суставов с контрастированием;

медицинский осмотр врача – детского хирурга;

38.5. дополнительные диагностические мероприятия (по медицинским показаниям):

лабораторные исследования:

КЭК;

инструментальные методы обследования:

КТ головного мозга;

рентгенография, КТ областей, подозрительных на наличие метастазов;

38.6. обязательные лечебные мероприятия:

общие принципы лечения:

1–10 недели лечения все пациенты получают предоперационную химиотерапию:

1-я неделя – курс химиотерапии AP;

4-я неделя – 6-я неделя курс химиотерапии MMAR;

9-я неделя – 10-я неделя курс химиотерапии MM;

11-я неделя – хирургическое лечение. Удаление опухоли (сегментарная резекция пораженного участка кости с замещением модульным (индивидуальным) эндопротезом)). В случае невозможности выполнения органосохраняющей операции – ампутация либо ротационная пластика (для нижней конечности). Удаление метастатических очагов производится на 11–20 неделе лечения. При одностороннем поражении выполняют торакотомию с удалением всех метастазов легкого (по возможности). При двустороннем поражении либо подозрении на двустороннее поражение – одномоментная двусторонняя торакотомия, удаление всех метастазов легких (по возможности);

12–29 недели лечения все пациенты получают послеоперационную химиотерапию:

12 неделя – курс химиотерапии AP;

15 неделя – 17 неделя – курс химиотерапии MMAR;

20 неделя – 22 неделя – курс химиотерапии MMA;

24 неделя – 26 неделя – курс химиотерапии MMA;

28 неделя – 29 неделя – курс химиотерапии MM;

системная химиотерапия:

курс химиотерапии AP:

доксорубицин –  $37,5 \text{ мг/м}^2$  внутривенно капельно путем 24-часовой инфузии, 1 и 2 дни;

цисплатин –  $40 \text{ мг/м}^2$  внутривенно капельно путем 24-часовой инфузии 1, 2, 3 дни;

курс химиотерапии MMAR:

метотрексат –  $12000 \text{ мг/м}^2$  внутривенно капельно путем 4-часовой инфузии в 1 день;

кальция фолинат –  $15 \text{ мг/м}^2$  внутривенно струйно 4 раза в сутки 2, 3, 4 дни;

метотрексат –  $12000 \text{ мг/м}^2$  внутривенно капельно путем 4-часовой инфузии на 8 день;

кальция фолинат –  $15 \text{ мг/м}^2$  внутривенно струйно 4 раза в сутки, 9, 10, 11 дни;  
доксорубицин –  $37,5 \text{ мг/м}^2$  внутривенно капельно путем 24-часовой инфузии в 15 и 17 дни;



цисплатин – 40 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 24-часовой инфузии в 15, 17 и 18 дни;

курс химиотерапии ММА:

метотрексат – 12000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 4-часовой инфузии в 1 день;

кальция фолинат – 15 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно 4 раза в сутки во 2, 3, 4 дни;

метотрексат – 12000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 4-часовой инфузии на 8 день;

кальция фолинат – 15 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно 4 раза в сутки на 9, 10, 11 дни;

доксорубицин – 37,5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 24-часовой инфузии в 15 и 17 дни;

курс химиотерапии ММ:

метотрексат – 12000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 4-часовой инфузии в 1 день;

кальция фолинат – 15 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно 4 раза в сутки во 2, 3, 4 дни;

метотрексат – 12000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем 4-часовой инфузии на 8 день;

кальция фолинат – 15 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно 4 раза в сутки на 9, 10, 11 дни;

38.7. дополнительные лечебные мероприятия:

при наличии патологического перелома рекомендована иммобилизация конечности.

39. Шифры по МКБ-10: С40–С41 Опухоли семейства саркомы Юинга:

39.1. классификация:

морфологическая классификация (ВОЗ, 2017 г.):

саркома Юинга 9260/3;

опухоль Аскина 9365/3;

примитивная нейроэктодермальная опухоль, БДУ 9473/3;

TNM:

применима для всех первичных злокачественных опухолей костей за исключением злокачественной лимфомы, множественной миеломы, поверхностной и (или) юстакортикальной остео- и юстакортикальной хондросаркомы. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза, позволяющее определить морфологический тип опухоли и степень злокачественности. До четверти случаев опухолей семейства саркомы Юинга имеют мягкотканную локализацию (экстраоссальные опухоли семейства саркомы Юинга). При констатации факта возникновения новообразования не из кости, а из мягких тканей используется TNM, разработанные для сарком мягких тканей.

Классификация осуществляется с учетом категорий Т, N и М:

категория Т – физикальное обследование и методы визуализации;

категория N – физикальное обследование и методы визуализации;

категория М – физикальное обследование и методы визуализации.

Настоящая классификация основана на рекомендациях 8-го издания Американского Общества Клинических Онкологов (AJCO).

При оценке критерия Т необходимо понимать об условности его применения для пациентов младше 7 лет вследствие существенной разницы в размерах детского и взрослого туловища. К примеру, размер 8 см в наибольшем измерении классифицируется как T1 (минимальное значение) статус для молодого взрослого пациента, однако для годовалого ребенка данное распространение будет являться очень значительным.

В связи с этим большинство международных клинических групп не используют (либо используют с дополнениями) данные критерии для стратификации пациентов по группам риска развития рецидива заболевания.

Регионарные ЛУ.

Регионарными ЛУ являются узлы, соответствующие локализации первичной опухоли. Поражение регионарных ЛУ наблюдается редко и в случае, когда их состояние невозможно определить клинически или патологоанатомически, они классифицируются как N0 вместо NX или pNX.

Пораженные опухолью ЛУ (N1 статус) классифицируют пациента в IVB стадию распространения опухолевого процесса при опухолях семейства саркомы Юинга костной ткани, однако при мягкотканной локализации новообразования статус любая T N1 M0 классифицируется как IIIВ стадия.

T – первичная опухоль:

TX недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 первичная опухоль не определяется;

кости верхних и нижних конечностей, ключица, лопатка, ребра, грудина, кости лицевого и мозгового отделов черепа:

T1 – опухоль 8 см и менее в наибольшем измерении;

T2 – опухоль более 8 см в наибольшем измерении;

T3 – прерывистая опухоль в первично пораженной кости;

позвоночник:

T1 – опухоль ограничена одним сегментом или двумя смежными сегментами позвонка;

T2 – опухоль ограничена тремя смежными сегментами позвонка;

T3 – опухоль ограничена четырьмя смежными сегментами позвонка;

T4a – опухоль прорастает в спинномозговой канал;

T4b – опухоль распространяется на смежные кровеносные сосуды или имеется опухолевый тромб в прилегающих кровеносных сосудах;

кости таза:

T1a – опухоль 8 см или меньших размеров, локализуемая в одном сегменте таза без экстраоссального распространения;

T1b – опухоль с размерами более 8 см, локализуемая в одном сегменте таза без экстраоссального распространения;

T2a – опухоль 8 см или меньших размеров, локализуемая в одном сегменте таза с экстраоссальным распространением или поражающая два сегмента таза без экстраоссального распространения;

T2b – опухоль с размерами более 8 см, локализуемая в одном сегменте таза с экстраоссальным распространением или поражающая два сегмента таза без экстраоссального распространения;

T3a – опухоль 8 см или меньших размеров, поражающая два сегмента таза с экстраоссальным распространением;

T3b – опухоль с размерами более 8 см, поражающая два сегмента таза с экстраоссальным распространением;

T4a – опухоль, поражающая три смежных сегмента таза или распространяется через крестцово-подвздошное сочленение к крестцовым отверстиям;

T4b – опухоль охватывает наружные подвздошные кровеносные сосуды или имеется большой опухолевый тромб в главных тазовых кровеносных сосудах;

N – регионарные ЛУ:

NX – регионарные ЛУ не могут быть оценены;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных ЛУ;

N1 – регионарные ЛУ поражены метастазами.

Пораженные опухолью ЛУ (N1 статус) классифицируют пациента в IVB стадию распространения опухолевого процесса при опухолях семейства саркомы Юинга костной ткани, однако при мягкотканной локализации новообразования статус любая T N1 M0 классифицируется как IIIВ стадия;

M – отдаленные метастазы:

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы;

M1a – метастазы в легком;

M1b – метастазы в других органах и тканях;

pTNM патогистологическая классификация.

Требования к определению категорий pT, pN соответствуют требованиям к определению категорий T и N. pM – отдаленные метастазы, подтвержденные микроскопически.

Группировка по стадиям опухолей семейства саркомы Юинга костной ткани приведена согласно приложению 18.

Экстраоссальные опухоли семейства саркомы Юинга туловища, конечностей и забрюшинного пространства:

T – первичная опухоль;

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

T1 – опухоль 5 см и менее в наибольшем измерении;

T2 – опухоль более 5 см, но не превышает 10 см в наибольшем измерении;

T3 – опухоль более 10 см, но не превышает 15 см в наибольшем измерении;

T4 – опухоль более 15 см в наибольшем измерении;

экстраоссальные опухоли семейства саркомы Юинга головы и шеи:

T1 – опухоль 2 см и менее в наибольшем измерении;

T2 – опухоль более 2 см, но не превышает 4 см в наибольшем измерении;

T3 – опухоль более 4 см в наибольшем измерении;

T4a – опухоль прорастает в орбиту, основание черепа или твердую мозговую оболочку, гортань, щитовидную железу, ротоглотку, шейный отдел пищевода, кости лицевого скелета и (или) крыловидные мышцы;

T4b – опухоль прорастает в паренхиму головного мозга, вовлекает сонную артерию, распространяется на превертебральные мышцы или вовлекает ЦНС путем периневрального распространения;

N – регионарные ЛУ:

NX – регионарные ЛУ не могут быть оценены;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных ЛУ;

N1 – регионарные ЛУ поражены метастазами.

Пораженные опухолью ЛУ (N1 статус) классифицируют пациента в IVB стадию распространения опухолевого процесса при опухолях семейства саркомы Юинга костной ткани, однако при мягкотканной локализации новообразования статус любая T N1 M0 классифицируется как IIIВ стадия;

M – отдаленные метастазы:

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы;

M1a – метастазы в легком;

M1b – метастазы в других органах и тканях;

pTNM патогистологическая классификация.

Требования к определению категорий pT, pN соответствуют требованиям к определению категорий T и N. pM – отдаленные метастазы, подтвержденные микроскопически.

Группировка по стадиям экстраоссальных опухолей семейства саркомы Юинга приведена согласно приложению 19;

39.2. критерии для начала курса ПХТ:

лейкоциты  $>2,0 \times 10^9/\text{л}$ ;

лимфоциты  $>1,0 \times 10^9/\text{л}$ ;

тромбоциты  $>50 \times 10^9/\text{л}$ ;

отсутствие признаков инфекции;

39.3. обязательные диагностические мероприятия при установлении диагноза:

первичный диагностический комплекс включает блок А, блок Б, блок В и специализированные диагностические мероприятия, необходимые для постановки диагноза:

гистологическое, ИГХ (с определением Vimentin, CD 99, NSE, Chromogranin A, Synaptophysin, KI-67) и молекулярно-генетическое (с определением реанжировки 22 хромосомы: EWS/Flil, EWS/Erg) исследование препарата опухоли;

цитологическое исследование препарата КМ не менее чем из 2 точек;  
гистологическое исследование препарата КМ не менее чем из 2 точек;  
рентгенография зоны опухолевого поражения, ОГК;  
рентгенография КТ областей, подозрительных на наличие метастазов;  
КТ первичного опухолевого очага (определение объема опухолевых масс), ОГК;  
МРТ всей анатомической области локализации патологического очага с вовлечением выше и ниже лежащих суставов;

39.4. обязательные диагностические мероприятия перед курсом химиотерапии:

диагностический комплекс включает блок А (за исключением анамнеза), блок Б (за исключением коагулограммы (назначается по медицинским показаниям), определение антител к ВИЧ в крови, комплекса исследований для диагностики сифилиса, определение антигенов и антител к вирусу гепатита В, С (HbsAg, a/HBcor tot, a/HCV), блок В (за исключением УЗИ ОБП и сердца, которые выполняются по медицинским показаниям) и специализированные диагностические мероприятия:

определение СКФ;

39.5. обязательные диагностические мероприятия перед хирургическим вмешательством:

диагностический комплекс включает блок А (за исключением анамнеза), блок Б (за исключением определение антител к ВИЧ в крови, комплекса исследований для диагностики сифилиса, определение антигенов и антител к вирусу гепатита В, С (HbsAg, a/HBcor tot, a/HCV), блок В (за исключением УЗИ ОБП и сердца, которые выполняются по медицинским показаниям) и специализированные диагностические мероприятия:

УЗИ ОБП;

рентгенография зоны опухолевого поражения, ОГК;

КТ первичного опухолевого очага (определение объема опухолевых масс), ОГК;

МРТ всей анатомической области локализации патологического очага с вовлечением выше и ниже лежащих суставов;

медицинский осмотр врача – детского хирурга;

39.6. дополнительные диагностические мероприятия (по медицинским показаниям):

лабораторные исследования:

КЭК;

исследование СМЖ;

морфологическое исследование опухолевой ткани после хирургического вмешательства для оценки патоморфоза;

инструментальные методы обследования:

КТ головного мозга;

МРТ спинного мозга без или с контрастированием;

ПЭТ-КТ всего туловища с 18-ФДГ (пациентам старше 7 лет);

МРТ всего туловища (пациентам младше 7 лет с общим наркозом);

КТА зоны локализации опухоли;

сцинтиграфия костей с <sup>99</sup>Tc;

39.7. обязательные лечебные мероприятия:

общие принципы лечения:

SRG:

индукция – 6 курсов химиотерапии А. При постановке диагноза методом РТ–ПЦР исследуются уровни экспрессии маркеров ангиогенеза (мРНК TFPI2 и соотношения изоформ VEGFA165/VEGFA189). В качестве молекулярной комбинации неблагоприятного прогноза определен уровень экспрессии мРНК гена TFPI2  $\leq 0,8$  и соотношение изоформ VEGFA165/VEGFA189  $\leq 1,0$  в ткани опухоли перед началом терапии. Персонально для пациентов с наличием молекулярной комбинации неблагоприятного прогноза стандартная терапия усиливается посредством назначения ЛС бевацизумаб\*. Для пациентов с молекулярной комбинацией благоприятного прогноза терапия остается стандартной;

хирургический этап лечения – резекция опухолевого очага (при возможности его выполнения) проводится после 6 курса химиотерапии А.

ЛТ на область первичного очага поражения в СОД 54–58 Гр, в РОД 1,8 Гр выполняется у пациентов при невозможности резекции опухоли, а также при наличии опухолевых клеток в краях отсечения и (или) патоморфозе опухоли менее 3 после хирургического вмешательства;

консолидация – 8 курсов ПХТ В;

ImRG (пациенты с изолированным метастатическим поражением только легких и (или) плевры (любая T N0 M1a):

индукция – 6 курсов химиотерапии А. Химиотерапия усиливается бевацизумабом\*;

хирургический этап лечения – согласно SRG;

ЛТ (для пациентов с IV стадией) – билатеральное тотальное облучение легких в СОД 12–18 Гр);

консолидация – 8 курсов ПХТ В + бевацизумаб\*;

HRG (пациенты с отдаленными метастазами, кроме изолированного метастатического поражения легких):

индукция – 6 курсов ПХТ А;

хирургический этап лечения – согласно лечению пациентов SRG;

2 курса ПХТ С;

одновременно проводится ЛТ на первичный и метастатические очаги;

консолидация 8 курсов ПХТ В.

С целью усиления противоопухолевого эффекта индивидуально рассматривается возможность использования золендроновой кислоты. У пациентов с доказанными метастатическими очагами в ЛУ, костях, КМ, головном мозге и др. необходимо стремиться к проведению ЛТ на все известные опухолевые очаги при отсутствии возможности их хирургического удаления;

системная химиотерапия:

курс химиотерапии А:

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) внутривенно струйно в 1 день;

ифосфамид – 3000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии в 1–3 день;

месна – 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно на 0, 4 и 8 час от начала введения ифосфамида;

доксорубин – 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии в 1–3 день;

этопозид – 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии в 1–3 день;

курс химиотерапии В:

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) внутривенно струйно в 1 день;

дактиномицин – 0,75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии в 1–2 дни;

ифосфамид – 3000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии в 1–2 дни;

месна – 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно на 0, 4 и 8 час от начала введения ифосфамида;

курс химиотерапии С:

топотекан\* – 0,75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии в 1–5 дни;

циклофосфамид – 250 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии в 1–5 дни;

месна – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно на 0, 4 и 8 час от начала введения циклофосфамида;

бевацизумаб\* – 7,5 мг/кг внутривенно капельно путем инфузии в 1 день каждого курса химиотерапии;

золендроновая кислота – 4 мг (МТ пациента более 40 кг) и 2 мг (МТ пациента менее 40 кг) внутривенно капельно путем часовой инфузии в 1 день курса химиотерапии;

39.8. дополнительные лечебные мероприятия:

при рецидиве проводится системная химиотерапия с ЛС:

циклофосфамид – 250 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии;

топотекан\* – 0,75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии;

иринотекан – 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии;

темозоламид – 150 мг/м<sup>2</sup> внутрь (после ЛТ), 250 мг/м<sup>2</sup> внутрь (без ЛТ).

40. Шифр по МКБ-10 – С.49 Злокачественное новообразование других типов соединительной и мягких тканей (рабдомиосаркома (далее – РМС)):

40.1. стадирование:

стадирование РМС осуществляется по TNM и IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies);

стадирование по TNM:

саркомы мягких тканей туловища, конечностей и забрюшинного пространства:

T – первичная опухоль;

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

T1 – опухоль 5 см и менее в наибольшем измерении;

T2 – опухоль более 5 см, но не превышает 10 см в наибольшем измерении;

T3 – опухоль более 10 см, но не превышает 15 см в наибольшем измерении;

T4 – опухоль более 15 см в наибольшем измерении;

саркомы мягких тканей головы и шеи:

T1 – опухоль 2 см и менее в наибольшем измерении;

T2 – опухоль более 2 см, но не превышает 4 см в наибольшем измерении;

T3 – опухоль более 4 см в наибольшем измерении;

T4a – опухоль прорастает в орбиту, основание черепа или твердую мозговую оболочку, гортань, щитовидную железу, ротоглотку, шейный отдел пищевода, кости лицевого скелета и (или) крыловидные мышцы;

T4b – опухоль прорастает в паренхиму головного мозга, вовлекает сонную артерию, распространяется на превертебральные мышцы или вовлекает ЦНС путем периневрального распространения;

N – регионарные ЛУ:

NX – регионарные ЛУ не могут быть оценены;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных ЛУ;

N1 – регионарные ЛУ поражены метастазами;

M – отдаленные метастазы:

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы;

M1a – метастазы в легком;

M1b – метастазы в других органах и тканях;

pTNM патогистологическая классификация.

Требования к определению категорий pT, pN соответствуют требованиям к определению категорий T и N. pM – отдаленные метастазы, подтвержденные микроскопически.

Группировка по стадиям РМС приведена согласно приложению 20;

стадирование по системе IRS:

группа I – микроскопически радикально выполненное оперативное вмешательство (R0);

группа II – макроскопически радикально выполненное оперативное вмешательство (R1) или R0, но N1;

группа III – биопсия опухоли (R2);

40.2. гистологическая классификация:

РМС, БДУ (8900/3); плеоморфная РМС (взрослый тип) (8901/3); РМС смешанного типа (8902/3); эмбриональная РМС (включая ботриоидную), БДУ (8910/3); РМС веретенноклеточная (8912/3); альвеолярная РМС (8920/3).

Благоприятный прогноз: ботриоидная (гроздевидная) РМС, возникающая в слизистой оболочке полых органов, веретенноклеточная РМС.

Промежуточный прогноз: эмбриональная РМС.

Неблагоприятный прогноз: альвеолярная и солидная (недифференцированная);

40.3. локализация:

благоприятная: орбита, уrogenитальный тракт – паратестикулярная, влагалище, уретра (кроме мочевого пузыря и простаты), голова и шея (не параменингеальная);

неблагоприятная: все другие локализации (параменингеальная, конечности, мочевого пузыря, простата и др.);

40.4. размер опухоли и возраст:  
благоприятный: размер опухоли  $\leq 5$  см и возраст  $< 10$  лет;  
неблагоприятный: размер опухоли  $> 5$  см и возраст  $\geq 10$  лет;

40.5. распределение на группы риска:  
группа низкого риска:  
группа А:  
локализованная не альвеолярная РМС; IRS группа I (R0); любая локализация; N0, T  $\leq 5$  см, возраст  $< 10$  лет;  
SRG:  
группа В:  
локализованная не альвеолярная РМС; IRS группа I (R0); любая локализация; N0, T  $> 5$  см, возраст  $\geq 10$  лет;  
группа С:  
локализованная не альвеолярная РМС; IRS группа II, III (R1, R2); благоприятная локализация; N0, любой размер и возраст;  
группа Д:  
локализованная не альвеолярная РМС; IRS группа II, III (R1, R2); неблагоприятная локализация; N0, T  $\leq 5$  см, возраст  $< 10$  лет;  
HRG:  
группа Е:  
локализованная не альвеолярная РМС; IRS группа II, III (R1, R2); неблагоприятная локализация; N0, T  $> 5$  см, возраст  $\geq 10$  лет;  
группа F:  
локализованная не альвеолярная РМС; IRS группа II, III (R1, R2); любая локализация; N1, T  $> 5$  см, любой размер и возраст;  
группа G:  
альвеолярная РМС; любая IRS группа (I, II, III (R0, R1, R2)); любая локализация; N0, T  $> 5$  см, любой размер и возраст;  
группа очень высокого риска: альвеолярная РМС и N1;

40.6. критерии для начала курса ПХТ:  
лейкоциты  $> 2,0 \times 10^9$ /л;  
лимфоциты  $> 1,0 \times 10^9$ /л;  
тромбоциты  $> 50 \times 10^9$ /л;  
отсутствие признаков инфекции;

40.7. обязательные диагностические мероприятия при установлении диагноза:  
первичный диагностический комплекс включает блок А, блок Б, блок В и специализированные диагностические мероприятия, необходимые для постановки диагноза:  
цитологическое, гистологическое, ИГХ препарата опухоли (определение мышечных белков: Desmin, MYF4, NyoD1, Vimentin и др.);  
цитологическое исследование препарата КМ не менее чем из 2 точек;  
молекулярно-генетическое исследование тканей опухоли и КМ с определением реанжировки 13 хромосомы: PAX3 и PAX7 FKHD, MyoD1, Myogenin;  
гистологическое исследование препарата КМ не менее чем из 2 точек;  
УЗИ ОМТ;  
УЗИ пораженной зоны (для определения объема и васкуляризации опухоли);  
КТ ОГК;  
КТ и (или) МРТ с внутривенным контрастированием зоны локализации опухоли;  
КТ областей, подозрительных на наличие метастазов;  
ПЭТ-КТ всего туловища (пациентам старше 7 лет);  
МРТ всего туловища (пациентам младше 7 лет с общим наркозом);

40.8. обязательные диагностические мероприятия перед курсом химиотерапии:

диагностический комплекс включает блок А (за исключением анамнеза), блок Б (за исключением коагулограммы (назначается по медицинским показаниям), определение антител к ВИЧ в крови, комплекса исследований для диагностики сифилиса, определение антигенов и антител к вирусу гепатита В, С (HbsAg, a/HBcor tot, a/HCV), блок В (за исключением УЗИ ОБП и сердца, которые выполняются по медицинским показаниям) и специализированные диагностические мероприятия:

определение СКФ;

40.9. обязательные диагностические мероприятия перед хирургическим вмешательством:

диагностический комплекс включает блок А (за исключением анамнеза), блок Б (за исключением определения антител к ВИЧ в крови, комплекса исследований для диагностики сифилиса, определения антигенов и антител к вирусу гепатита В, С (HbsAg, a/HBcor tot, a/HCV), блок В (за исключением УЗИ ОБП, Эхо-КГ выполняются по медицинским показаниям);

УЗИ зоны локализации опухоли;

КТ ОГК;

КТ или МРТ с внутривенным контрастированием зоны локализации опухоли;

медицинский осмотр врача – детского хирурга;

40.10. дополнительные диагностические мероприятия (по медицинским показаниям): группа низкого риска (субгруппа А); SRG (субгруппа В); SRG (субгруппы С и D); HRG (субгруппы Е, F и G):

исследование ликвора;

морфологическое исследование опухолевой ткани после хирургического вмешательства для оценки степени патоморфоза;

КТ головного мозга;

КТА;

ПЭТ-КТ всего туловища с 18-ФДГ;

МРТ всего туловища;

группа очень высокого риска; группа с IV клинической стадией заболевания:

анализ мочи по Зимницкому, анализ мочи по Нечипоренко;

цитологическое исследование СМЖ;

КТ головного мозга;

МРТ зоны поражения;

Сцинтиграфия костей с <sup>99</sup>Tc;

ПЭТ-КТ всего туловища;

КТА;

медицинский осмотр врача-офтальмолога, врача – детского невролога;

40.11. обязательные лечебные мероприятия:

общие принципы лечения:

группа низкого риска (субгруппа А); SRG (субгруппа В); SRG (субгруппы С и D): после тотального удаления локализованной неальвеолярной РМС менее 5 см в диаметре у детей до 10 лет системная химиотерапия включает 8 курсов VA;

после тотального удаления локализованной неальвеолярной РМС более 5 см в диаметре у детей старше 10 лет системная химиотерапия включает 4 курса IVA, затем 5 курсов VA;

HRG (субгруппы Е, F и G):

после нерадикального удаления локализованной неальвеолярной РМС проводится 9 курсов химиотерапии IVA;

локальное лечение (повторное удаление опухоли и ЛТ СОД 36–50,4 Гр) проводится на 13 неделе лечения;

группа очень высокого риска:

после нерадикального удаления локализованной неальвеолярной РМС неблагоприятной локализации более 5 см в диаметре у детей старше 10 лет, или при



сопутствующем поражении регионарных ЛУ при альвеолярной РМС любых размеров независимо от локализации и возраста проводится 4 курса химиотерапии IVADo, затем 5 курсов химиотерапии IVA. Локальное лечение предусматривает повторное удаление опухоли и ЛТ СОД 36–50,4 Гр и проводится на 12–13 неделе лечения. После последнего (9-го) курса ПХТ в индивидуальном порядке решается вопрос о проведении поддерживающей ПХТ в течение 24 недель с использованием винорелбина\* и циклофосфамида;

детям с локорегионарными альвеолярными РМС (вовлечением регионарных ЛУ) любых размеров независимо от локализации и возраста проводится 4 курса химиотерапии IVADo, затем 5 курсов химиотерапии IVA. Локальное лечение предусматривает повторное удаление опухоли и ЛТ СОД 36–50,4 Гр. Проводится на 12–13 неделе лечения. После последнего (9-го) курса ПХТ необходимо проведение поддерживающей ПХТ всем пациентам в течение 24 недель с использованием винорелбина\* и циклофосфамида. С целью усиления терапевтического эффекта дополнительно назначается бевацизумаб\* каждые 3 недели при проведении основного лечения и 2 раза в месяц в период ПТ (всего 55 введений);

группа с IV клинической стадией заболевания (крайне неблагоприятная прогностическая группа):

проводится как базовое лечение 4 курса химиотерапии IVADo, затем 5 курсов химиотерапии IVA. Локальное лечение предусматривает повторное удаление опухоли и ЛТ СОД 36–50,4 Гр проводится на 7–9 неделе лечения. После последнего (9-го) курса ПХТ необходимо проведение поддерживающей ПХТ сроком на 1 год с использованием винорелбина\* и циклофосфамида. Дополнительно к химиотерапии проводится антиангиогенная терапия с бевацизумабом\* каждые 3 недели при проведении основного лечения и 2 раза в месяц – при ПТ (всего 33 введения);

с целью достижения максимального терапевтического эффекта дополнительно может быть использована высокодозная ПХТ с ТГСК, общая и локальная гипертермия, системная химиотерапия с ЛС циклофосфамид, топотекан\*, иринотекан, темозоламид;

системная химиотерапия:

курс химиотерапии VA:

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) внутривенно струйно в 1 день;

дактиномицин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно в 1 день. Проводится с интервалом в 3 недели. Винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) внутривенно струйно вводится еженедельно между курсами химиотерапии VA;

курс химиотерапии IVA:

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) внутривенно струйно в 1 день;

дактиномицин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно в 1 день;

ифосфамид – 3000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии в 1 и 2 дни;

месна – 1200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно на 0, 4 и 8 час от начала введения ифосфамида. Курсы ПХТ проводятся с интервалом в 3 недели;

курс химиотерапии IVADo:

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) внутривенно струйно в 1 день;

дактиномицин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно в 1 день;

ифосфамид – 3000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии в 1 и 2 дни;

месна – 1200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно на 0, 4 и 8 час от начала введения ифосфамида;

доксорубин – 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии в 1 и 2 дни. Курсы проводятся с интервалом в 3 недели;

курс ПТ винорелбин\*, циклофосфамид:

винорелбин\* 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно или внутрь еженедельно, 3 раза в месяц (всего 18 введений);

циклофосфамид 25 мг/м<sup>2</sup> внутрь ежедневно;

химиотерапия с использованием ЛС:

циклофосфамид – 250 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии;

- топотекан\* – 0,75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии;  
иринотекан – 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии;  
темозоламид – 150 мг/м<sup>2</sup> внутрь (после ЛТ), 250 мг/м<sup>2</sup> внутрь (без ЛТ);  
антиангиогенная терапия:  
бевацизумаб\* 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии каждые 3 недели при проведении основного лечения и 2 раза в месяц в период ПТ;
- 40.12. дополнительные лечебные мероприятия:  
при рецидиве проводится системная химиотерапия с ЛС:  
циклофосфамид – 250 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии;  
топотекан\* – 0,75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии;  
иринотекан – 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии;  
темозоламид – 150 мг/м<sup>2</sup> внутрь (после ЛТ), 250 мг/м<sup>2</sup> внутрь (без ЛТ).
41. Нерабдоидные саркомы мягких тканей, шифры по МКБ-10:  
C22.4 – другие саркомы печени;  
C48.0 – ЗНО забрюшинного пространства;  
C49.0 – ЗНО соединительной и мягких тканей головы, лица и шеи;  
C49.1 – ЗНО соединительной и мягких тканей верхней конечности, включая область плечевого пояса;  
C49.2 – ЗНО соединительной и мягких тканей нижней конечности, включая тазобедренную область;  
C49.3 – ЗНО соединительной и мягких тканей грудной клетки;  
C49.4 – ЗНО соединительной и мягких тканей живота;  
C49.5 – ЗНО соединительной и мягких тканей таза;  
C49.6 – ЗНО соединительной и мягких тканей туловища неуточненной локализации;  
C49.8 – Поражение соединительной и мягких тканей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций;  
C49.9 – ЗНО соединительной и мягких тканей неуточненной локализации;  
C76.3 – ЗНО таза;
- 41.1. группа нерабдоидных сарком мягких тканей:  
синовиальная саркома;  
саркомы мягких тканей «взрослого типа»: фибросаркома, злокачественная шваннома, эпителиоидная саркома, лейомиосаркома, светло-клеточная саркома, липосаркома, альвеолярная саркома, злокачественная гемангиоперицитома, ангиосаркома, мезенхимальная хондросаркома и дерматофибросаркома;  
другие морфологические типы: инфантильная фибросаркома, десмопластическая мелкоклеточная опухоль, недифференцированная саркома печени, мезенхимальная хондросаркома, эпителиоидная гемангиоэпителиома, миофибробластные процессы и агрессивный фиброматоз;
- 41.2. морфологическая классификация (ВОЗ, 2017 г.):  
8710 /3 Гломангиосаркома (гломусная саркома); 8711/3 Гломусная опухоль, злокачественная; 8800/3 Саркома, БДУ (мезенхимальная опухоль, злокачественная саркома мягких тканей, опухоль мягких тканей, злокачественная; 8801/3 Веретенчатая саркома; 8802/3 Гигантоклеточная саркома (за исключением костей М-9250/3), полиморфноклеточная саркома; 8803/3 Мелкоклеточная саркома (круглоклеточная саркома); 8804/3 Эпителиоидная саркома (эпителиоидноклеточная саркома); 8805/3 Недифференцированная саркома; 8806/3 Десмопластическая мелко-кругло-клеточная опухоль; 8810/3 Фибросаркома, БДУ; 8811/3 Фибромиксосаркома; 8813/3 Фасциальная фибросаркома; 8814/3 Инфантильная фибросаркома (врожденная фибросаркома); 8815/3 Солитарная фиброзная опухоль, злокачественная; 8830/3 Злокачественная фиброзная гистиоцитома; 8832/3 Дерматофибросаркома, БДУ (С44.); 8833/3 Пигментная дерматофибросаркома взрывающаяся (С44.опухоль Беднара); 8840/3 Миксосаркома; 8850/3 Липосаркома, БДУ (фибролипосаркома); 8851/3 Липосаркома, высокодифференцированная; 8852/3 Миксоидная липосаркома; 8853/3 Круглоклеточная липосаркома; 8854/3 Плеоморфная липосаркома;

8855/3 Смешанная липосаркома; 8857/3 Фибробластическая липосаркома; 8858/3 Дедифференцированная липосаркома; 8890/3 Лейомиосаркома, БДУ; 8891/3 Эпителиоидная лейомиосаркома; 8894/3 Ангиомиосаркома; 8895/3 Миосаркома; 8896/3 Миксоидная лейомиосаркома; 8963/3 Злокачественная рабдоидная опухоль; 8982/3 Злокачественная миоэпителиома; 8990/3 Мезенхимомы, злокачественная; 8991/3 Эмбриональная саркома; 9040/3 Синовиальная саркома, БДУ; 9041/3 Синовиальная саркома, веретенчатая; 9042/3 Синовиальная саркома, эпителиоидночешуйчатая; 9043/3 Синовиальная саркома, бифазная; 9044/3 Светлоклетчатая саркома, БДУ (за исключением почки М-8964/3); 9120/3 Гемангиосаркома; 9124/3 Саркома из клеток Купфера (С22.0); 9130/3 Гемангиоэндотелиома злокачественная; 9133/3 Эпителиоидная гемангиоэндотелиома злокачественная; 9140/3 Саркома Капоши; 9150/3 Гемангиоперицитомы злокачественная; 9220/3 Хондросаркома, БДУ (С40., С41.); 9231/3 Миксоидная хондросаркома; 9240/3 Мезенхимальная хондросаркома; 9251/3 Злокачественная гигантоклетчатая опухоль мягких тканей; 9252/3 Злокачественная теносиновиальная гигантоклетчатая опухоль (С49.); 9364/3 Периферическая нейроэктодермальная опухоль; 9540/3 Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов; 9561/3 Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов с рабдомиобластической дифференцировкой; 9571/3 Периневриома злокачественная; 9580/3 Зернистоклетчатая опухоль, злокачественная; 9581/3 Альвеолярная саркома мягких тканей;

#### 41.3. TNM:

стадирование сарком мягких тканей осуществляется по TNM и IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies). Наиболее значимые прогностические факторы – стадия и радикальность хирургического вмешательства;

саркомы мягких тканей туловища, конечностей и забрюшинного пространства:

T – первичная опухоль;

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

T1 – опухоль 5 см и менее в наибольшем измерении;

T2 – опухоль более 5 см, но не превышает 10 см в наибольшем измерении;

T3 – опухоль более 10 см, но не превышает 15 см в наибольшем измерении;

T4 – опухоль более 15 см в наибольшем измерении;

саркомы мягких тканей головы и шеи:

T1 – опухоль 2 см и менее в наибольшем измерении;

T2 – опухоль более 2 см, но не превышает 4 см в наибольшем измерении;

T3 – опухоль более 4 см в наибольшем измерении;

T4a – опухоль прорастает в орбиту, основание черепа или твердую мозговую оболочку, гортань, щитовидную железу, ротоглотку, шейный отдел пищевода, кости лицевого скелета и (или) крыловидные мышцы;

T4b – опухоль прорастает в паренхиму головного мозга, вовлекает сонную артерию, распространяется на превертебральные мышцы или вовлекает ЦНС путем периневрального распространения;

N – регионарные ЛУ:

NX – регионарные ЛУ не могут быть оценены;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных ЛУ;

N1 – регионарные ЛУ поражены метастазами;

M – отдаленные метастазы:

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы;

M1a – метастазы в легком;

M1b – метастазы в других органах и тканях.

pTNM патогистологическая классификация:

требования к определению категорий pT, pN соответствуют требованиям к определению категорий T и N, pM – отдаленные метастазы, подтвержденные микроскопически;

группировка по стадиям сарком мягких тканей приводится согласно приложению 21);

41.4. стадирование по системе IRS:

I стадия – микроскопически радикально выполненное оперативное вмешательство;

II стадия – макроскопически радикально выполненное оперативное вмешательство;

III стадия – биопсия опухоли;

IV стадия – отдаленные метастазы;

41.5. степень злокачественности сарком мягких тканей у детей (Pediatric Oncology Group):

grade I – высокодифференцированная липосаркома; инфантильная фибросаркома (до 4 лет); инфантильная гемангиоперицитомы (до 4 лет); высокодифференцированная злокачественная шваннома; внеклеточная миксоидная хондросаркома; ангиоматозная злокачественная фиброзная гистиоцитомы.

grade II – саркомы, не классифицируемые как Grade I или Grade III и в которых некроз составляет менее 15 % поверхности, число митозов при увеличении  $\times 40$  менее 5/10.

grade III – плеоморфная липосаркома; мезенхимальная хондросаркома; внескелетная остеосаркома;

41.6. критерии для начала курса ПХТ:

лейкоциты более  $2,0 \times 10^9/\text{л}$ ;

гранулоциты более  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ ;

тромбоциты более  $80 \times 10^9/\text{л}$ ;

общее компенсированное состояние пациента;

41.7. обязательные диагностические мероприятия при установлении диагноза:

первичный диагностический комплекс включает блок А, блок Б, блок В и специализированные диагностические мероприятия, необходимые для постановки диагноза:

гистологическое, ИГХ, молекулярно-генетическое, цитогенетическое исследование препарата опухоли;

УЗИ ОМТ;

УЗИ ОБП;

УЗИ зоны локализации опухоли;

КТ ОГК;

КТ и (или) МРТ с внутривенным контрастированием зоны локализации опухоли;

ЭКГ;

Эхо-КГ;

41.8. обязательные диагностические мероприятия перед курсом химиотерапии:

диагностический комплекс включает блок А (за исключением анамнеза), блок Б (за исключением коагулограммы (назначается по медицинским показаниям), определение антител к ВИЧ в крови, комплекса исследований для диагностики сифилиса, определение антигенов и антител к вирусу гепатита В, С (HbsAg, a/HBcor tot, a/HCV), блок В (за исключением УЗИ ОБП и Эхо-КГ, которые выполняются по медицинским показаниям) и специализированные диагностические мероприятия:

определение СКФ;

41.9. обязательные диагностические мероприятия перед хирургическим вмешательством:

диагностический комплекс включает блок А (за исключением анамнеза), блок Б (за исключением определения антител к ВИЧ в крови, комплекса исследований для диагностики сифилиса, определения антигенов и антител к вирусу гепатита В, С (HbsAg, a/HBcor tot, a/HCV), блок В (за исключением УЗИ ОБП, Эхо-КГ выполняются по медицинским показаниям) специализированные диагностические мероприятия:

УЗИ зоны локализации опухоли;

КТ ОГК;

КТ и (или) МРТ с внутривенным контрастированием зоны локализации опухоли;

медицинский осмотр врача – детского хирурга;

41.10. дополнительные диагностические мероприятия (по медицинским показаниям):  
для синовиальной саркомы, саркомы мягких тканей «взрослого типа»,  
эпителиоидной гемангиоэндотелиомы:

исследование ликвора (при локализации опухоли параменингеально);

анализ мочи по Зимницкому;

гормональный статус;

исследование функции легких;

МРТ зоны поражения;

сцинтиграфия костей с  $^{99}\text{Tc}$ ;

ПЭТ-КТ всего туловища с 18 – ФДГ (пациентам старше 7 лет);

МРТ всего туловища (пациентам младше 7 лет с общим наркозом);

КТА зоны локализации опухоли;

медицинский осмотр узких специалистов;

для других морфологических типов нерабдоидных сарком мягких тканей:

исследование ликвора;

гормональный статус;

МРТ зоны поражения;

ПЭТ-КТ всего туловища с 18 – ФДГ (пациентам старше 7 лет);

МРТ всего туловища (пациентам младше 7 лет с общим наркозом);

КТА зоны локализации опухоли;

исследование функции легких;

медицинский осмотр узких специалистов;

для агрессивного фиброматоза (десмоидные опухоли):

СКФ;

рентгенография костей черепа;

рентгенография зубов (панорамный снимок);

колоноскопия;

эзофагогастродуоденоскопия;

Эхо-КГ;

медицинский осмотр узких специалистов;

41.11. обязательные лечебные мероприятия:

общие принципы лечения:

синовиальная саркома:

конечности, IRS стадия I  $\leq 5$  см: только хирургическое лечение;

конечности, IRS стадия I  $> 5$  см: хирургическое лечение, послеоперационная ПХТ – 4 курса IFO–DOXO (суммарная доза IFO – 36 г/м<sup>2</sup>, DOXO – 300 г/м<sup>2</sup>);

конечности, IRS стадия II,  $\leq 5$  см: хирургическое лечение, послеоперационная ПХТ – 3 курса IFO–DOXO (суммарная доза IFO – 27 г/м<sup>2</sup>, DOXO – 225 г/м<sup>2</sup>), ЛТ СОД 50,4 Гр (начало на 9 неделе, после окончания ПХТ);

конечности, IRS стадия II  $> 5$  см: хирургическое лечение, послеоперационная ПХТ – 3 курса IFO–DOXO, 2 курса IFO (суммарная доза IFO – 48 г/м<sup>2</sup>, DOXO – 300 г/м<sup>2</sup>), ЛТ РОД 1,8 Гр, СОД 54 Гр (начало на 9 неделе терапии, между 4-м и 5-м курсами ПХТ), затем 1 курс IFO–DOXO (суммарная доза IFO – 48 г/м<sup>2</sup>, DOXO – 300 г/м<sup>2</sup>);

IRS стадия III или N1 или центральная локализация: хирургическое лечение, послеоперационная ПХТ – 3 курса IFO–DOXO, повторная операция либо ЛТ, либо 2 курса IFO, либо 1 курс IFO–DOXO;

дети  $< 3$  лет получают ЛТ только при наличии остаточной опухоли после первичной или повторной операции СОД 50,4 Гр;

саркомы мягких тканей «взрослого типа»:

IRS стадия I,  $\leq 5$  см: только хирургическое лечение;

IRS стадия I,  $> 5$  см, G1: хирургическое лечение;

IRS стадия I,  $> 5$  см, G2: хирургическое лечение, послеоперационная ЛТ СОД 50,4 Гр;

IRS стадия I, >5 см, G3: хирургическое лечение, послеоперационная ПХТ – 3 курса IFO–DOXO, 2 курса IFO, ЛТ СОД 50 Гр (начало на 9 неделе терапии, между 4-м и 5-м курсами ПХТ), затем 1 курс IFO–DOXO (суммарная доза IFO – 48 г/м<sup>2</sup>, DOXO – 300 г/м<sup>2</sup>);

IRS стадия II, N0, G1: только хирургическое лечение;

IRS стадия II, N0, G2 – G3, ≤5 см, G2 >5 см: хирургическое лечение, послеоперационная ЛТ СОД 54 Гр;

IRS стадия II, N0, G3 >5 см: хирургическое лечение, послеоперационная ПХТ – 3 курса IFO–DOXO, 2 курса IFO, ЛТ СОД 54 Гр (начало на 9 неделе терапии, между 4-м и 5-м курсами ПХТ), затем 1 курс IFO–DOXO (суммарная доза IFO – 48 г/м<sup>2</sup>, DOXO – 300 г/м<sup>2</sup>);

IRS стадия III или N1: хирургическое лечение, послеоперационная ПХТ – 3 курса IFO–DOXO, затем (9 неделя терапии) – повторная операция либо ЛТ СОД 50,4 Гр, либо 2 курса IFO (во время ЛТ), 1 курс IFO–DOXO (суммарная доза IFO – 48 г/м<sup>2</sup>, DOXO – 300 г/м<sup>2</sup>);

дети <3 лет получают ЛТ только при IRS стадия II, G2–G3 или IRS стадия III при наличии остаточной опухоли, СОД 50,4 Гр;

другие морфологические типы нерабдоидных сарком мягких тканей:

IRS стадия I и II: только хирургическое лечение;

IRS стадия III (нерезектабельная), новорожденные пациенты <3 мес.: тактика медицинского наблюдения, при прогрессировании – ПХТ по схеме VA (Vincristin+Actinomycin-D);

IRS стадия III (нерезектабельная), пациенты >3 мес.: ПХТ по схеме VA (Vincristin+Actinomycin-D), при уменьшении опухоли – хирургическое лечение. При недостаточном ответе – добавить IFO (ифосфамид) – схема IVA. В случае отсутствия ответа на VA, потребуется схема IFO–DOXO;

эпителиодная гемангиоэндотелиома:

мультифокальное поражение или неоперабельная гемангиоэндотелиома: А – IFN (альфа-интерферон\*). В случае отсутствия эффекта – повышение дозы. В случае ответа на терапию (стабилизация) – продолжение терапии до 9–12 мес.;

агрессивный фиброматоз (десмоидные опухоли):

медицинское наблюдение и оценка скорости роста опухоли 1 раз в 3 месяца;

прогрессирование опухоли при повторных обследованиях (>25 %) – хирургическое удаление (при возможности радикального удаления R0–R1);

прогрессирование опухоли, невозможность выполнения радикальной резекции – применение химиотерапии с использованием ЛС – циклофосфамид, топотекан\*, иринотекан, темозоламид;

R2: ПХТ с использованием низких доз метотрексата и винбластина. Продолжительность терапии 6 месяцев полные дозы, далее 6 месяцев с удвоением промежутков между введением препаратов;

прогрессирование опухоли (>25 %) – терапия второй линии:

ПХТ по схемам IVA или VAC, или VA;

тамоксифен (противопоказан при длительном постельном режиме и пациентам с отягощенным анамнезом по тромбозу глубоких вен);

НПВП;

ЛТ:

после неудачи химиотерапии, в случае прогрессирования, несмотря на несколько операций, как альтернатива увечья: СОД 50 Гр (R0), СОД 55 Гр (R1);

системная химиотерапия:

курс химиотерапии IFO – DOXO:

ифосфамид – 3 г/м<sup>2</sup>/сут внутривенно капельно путем инфузии, 3 дня;

месна – 1200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно на 0, 4 и 8 час от начала введения ифосфамида;

доксорубицин – 37.5 мг/м<sup>2</sup>/сут внутривенно капельно путем инфузии, 2 дня;

не использовать ифосфамид у пациентов до 1 месяца; в возрасте 1–3 месяца и МТ <5 кг – 50 мг/кг 2 дня; >3 месяцев <1 год МТ >5 кг но <10 кг – 50 мг/кг 2 дня. Доксорубин не использовать у пациентов <3 месяцев >3 мес. <1 год МТ >5 кг но <10 кг – 1 мг/кг 2 дня;

курс химиотерапии IFO:

ифосфамид – 3 г/м<sup>2</sup>/сут внутривенно капельно путем инфузии, 2 дня;

месна – 1200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно на 0, 4 и 8 час от начала введения ифосфамида;

курс химиотерапии VA:

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) внутривенно струйно в 1 день;

дактиномицин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно в 1 день (в возрасте 0–6 месяцев (МТ <5 кг) – 50 мкг/кг; 6–12 месяцев (МТ <10 кг) – 50 мкг/кг; >12 месяцев (МТ >10 кг) – 1,5 мг/м<sup>2</sup>). Проводится с интервалом в 3 недели. Винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) внутривенно струйно вводится еженедельно между курсами химиотерапии VA;

курс химиотерапии IVA:

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> (макс. 2 мг) внутривенно струйно в 1 день;

дактиномицин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно в 1 день;

ифосфамид – 3000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии в 1 и 2 дни;

месна – 1200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно на 0, 4 и 8 час от начала введения ифосфамида. Курсы ПХТ проводятся с интервалом в 3 недели;

ПХТ с использованием низких доз метотрексата и винбластин:

винбластин – 6 мг/м<sup>2</sup> (макс. 10 мг) внутривенно струйно в первый день один раз в неделю;

метотрексат – 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии в первый день один раз в неделю;

химиотерапия с использованием ЛС:

циклофосфамид – 250 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии;

топотекан\* – 0,75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии;

иринотекан – 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии;

темозоламид – 150 мг/м<sup>2</sup> внутрь (после ЛТ), 250 мг/м<sup>2</sup> внутрь (без ЛТ);

терапия второй линии:

метотрексат + винорелбин\* – 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (или 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь) в 1, 8, 15 дни;

циклофосфамид – 25 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь ежедневно;

тамоксифен 5 мг х 2 раза в день (<10 лет); 10 мг х 2 раза в день (>10 лет) внутрь;

альфа-интерферон\* стандартная доза 3 х 10<sup>6</sup> МЕ подкожно х 3 раза в неделю, в случае отсутствия эффекта – повышение дозы до 6 х 10<sup>6</sup> МЕ, а затем 9 х 10<sup>6</sup> х 3 раза в неделю. В случае ответа на терапию (стабилизация) – продолжение терапии до 9–12 мес.;

41.12. дополнительные лечебные мероприятия:

криоконсервация спермы у мальчиков перед началом химиотерапии;

при рецидиве, отсутствии эффекта, прогрессировании процесса проводится системная химиотерапия с ЛС:

циклофосфамид – 250 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии;

топотекан\* – 0,75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии;

иринотекан – 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии;

темозоламид – 150 мг/м<sup>2</sup> внутрь (после ЛТ), 250 мг/м<sup>2</sup> внутрь (без ЛТ).

42. Шифры по МКБ-10: С56 Злокачественное новообразование яичника, экстракраниальные герминогенные опухоли любой локализации. С62 Злокачественное новообразование яичка:

42.1. классификация:

гистологическая классификация (ВОЗ, 2016 г.):

герминогенные опухоли, происходящие из герминоклеточной неоплазии in situ (GCNIS):

неинвазивная герминоклеточная неоплазия;  
герминоклеточная неоплазия in situ (GCNIS) 9064/2;  
особые формы интратубулярной герминоклеточной неоплазии;  
опухоли одного гистологического типа (чистые формы):  
семинома (9061/3);  
семинома с клетками синцитиотрофобласта;  
несеминозные герминоклеточные опухоли:  
эмбриональный рак (9070/3);  
опухоль желточного мешка, постпубертатный тип (9071/3);  
трофобластические опухоли: хориокарцинома (9100/3), нехориокарциномные  
трофобластические опухоли, трофобластическая опухоль плацентарной площадки  
(9104/1), эпителиоидная трофобластическая опухоль (9105/3), кистозная  
трофобластическая опухоль;  
тератома, постпубертатный тип (9080/3);  
тератома со злокачественной трансформацией соматического типа (9084/3);  
опухоли более чем одного гистологического типа:  
смешанные герминоклеточные опухоли (9085/3);  
герминоклеточные опухоли неизвестного типа:  
регрессировавшие герминоклеточные опухоли (9080/1);  
герминоклеточные опухоли неизвестного типа;  
герминогенные опухоли, не связанные с герминоклеточной неоплазией in situ:  
сперматоцитная опухоль (9063/3);  
тератома, препубертатный тип (9084/0);  
дермоидная киста;  
эпидермоидная киста;  
хорошо дифференцированная нейроэндокринная опухоль (монодермальная  
тератома) (8240/3);  
смешанная тератома и опухоль желточного мешка, препубертатный тип (9085/3);  
опухоль желточного мешка, препубертатный тип (9071/3);  
опухоли стромы полового тяжа:  
лейдигоклеточная опухоль (8650/1);  
злокачественная лейдигоклеточная опухоль (8650/3);  
сертоликлеточная опухоль (8640/1);  
злокачественная сертоликлеточная опухоль (8640/3);  
гранулезаклеточная опухоль;  
текома/фиброма (8600/0);  
гистологическая классификация герминоклеточных опухолей (Mostofi,  
Talerman) + классификации Gonzales – Crussi для тератом:  
G0 – зрелая тератома (не содержит эмбриональной ткани);  
G1 – незрелая тератома (эмбриональной ткани менее 10 %);  
G2 – незрелая тератома (эмбриональной ткани 11–49 %);  
G3 – злокачественная тератома (содержит более 50 % эмбриональной ткани);  
герминома (семинома яичка, дисгерминома яичника);  
опухоль желточного мешка (YST);  
эмбриональная карцинома (EC);  
хориокарцинома (ChCa);  
42.2. стадирование:  
опухоли яичников:  
классификация герминогенноклеточных опухолей яичника TNM и FIGO (The  
International Federation of Gynecology and Obstetrics) приводится согласно приложению 22;  
опухоли яичка:  
TNM (Международный противораковый союз, 2016 г.):  
T – первичная опухоль, за исключением pTis и pT4, когда для целей классификации  
выполнение орхофуникулэктомии (далее – ОФЭ) не является абсолютно необходимым,  
степень распространения первичной опухоли классифицируется после ОФЭ;



критерий pT:

pTx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли (без ОФЭ применяется категория pTx);

pT0 – первичная опухоль не определяется (например, гистологически – рубец в яичке);

pTis – ВГННТ (бывшая carcinoma in situ);

pT1 – опухоль ограничена яичком и придатком без сосудистой и (или) лимфатической инвазии, опухоль может врастать в белочную оболочку яичка, но не во влагалищную оболочку;

pT2 – опухоль ограничена яичком и придатком, имеется сосудистая и (или) лимфатическая инвазия, или опухоль прорастает через белочную оболочку яичка и врастает во влагалищную оболочку;

pT3 – опухоль распространяется на семенной канатик с или без сосудистой и (или) лимфатической инвазии;

pT4 – опухоль распространяется на мошонку с или без сосудистой и (или) лимфатической инвазии;

N – регионарные ЛУ:

к регионарным относятся забрюшинные и подвздошные ЛУ. Паховые ЛУ являются для опухолей яичка отдаленными и поражаются редко, однако, если у пациента нормальные пути лимфооттока были нарушены вследствие ранее выполненных оперативных вмешательств в паховой области (низведение яичка, грыжесечение и др.), то метастазы в паховые ЛУ в данном случае стадируются как регионарные;

клиническая оценка:

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ;

N0 – нет признаков поражения метастазами регионарных ЛУ;

N1 – имеются метастазы в одном или нескольких ЛУ до 2 см в наибольшем измерении;

N2 – имеются метастазы в одном или нескольких ЛУ до 5 см в наибольшем измерении;

N3 – имеются метастазы в ЛУ более 5 см в наибольшем измерении;

патоморфологическая оценка:

pNX – недостаточно данных для оценки регионарных ЛУ;

pN0 – метастазы в регионарных ЛУ отсутствуют;

pN1 – имеются метастазы до 2 см в наибольшем измерении с поражением до 5 узлов;

pN2 – имеются метастазы до 5 см в наибольшем измерении с поражением до 5 узлов или распространение опухоли за пределы узла;

pN3 – метастазы в ЛУ более 5 см в наибольшем измерении;

M – отдаленные метастазы:

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы;

M1a – поражены метастазами нерегинарные ЛУ или легкие;

M1b – другие отдаленные метастазы;

S – опухолевые маркеры сыворотки крови:

Sx – невозможна оценка маркеров сыворотки;

S0 – уровни маркеров соответствуют норме;

S1 – ЛДГ <1,5xN и ХГЧ (мМЕ/мл) <5,000 и АФП (МЕ/мл) <1,000;

S2 – ЛДГ – 1,5 – 10xN или ХГЧ (мМЕ/мл) – 5,000–50,000 или АФП (МЕ/мл) – 1,000–10,000;

S3 – ЛДГ >10xN или ХГЧ (мМЕ/мл) >50,000 или АФП (МЕ/мл) >10,000;

распределение по стадиям опухолей яичек:

0 – pTisN0M0 S0X;

I – pT1 – 4 N0M0 SX;

IA – pT1 – N0M0 S0;

IB – pT2 – 4N0M0 S0;  
IS – любая pT/TXN0M0 S1 – 3;  
II – любая pT/TXN1 – 3M0 SX;  
IIA – любая pT/TXN1M0 S0 – 1;  
IIB – любая pT/TXN2M0 S0 – 1;  
IIC – любая pT/TXN3M0 S0 – 1;  
III – любая pT/TX любаяNM1a SX;  
IIIA – любая pT/TX N1 – 3M1a S0 – 1;  
IIIB – любая pT/TX N1 – 3M0 S2 и любая pT/TX любая NM1a S2;  
IIIC – любая pT/TX N1 – 3M0 S3 и любая pT/TX любая NM1a S3 и любая pT/TX  
любая NM1в любая S;

42.3. прогностическая классификация герминогенных опухолей Международной объединенной группы по герминогенному раку (IGCCCG):

благоприятный прогноз (56 % пациентов, 92 % 5-летняя общая выживаемость):

несеминома – локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве и отсутствие нелегочных висцеральных метастазов и АФП <1000 МЕ/мл, ХГЧ <5000 мМЕ/мл и ЛДГ <1,5 x ВГН;

семинома – любая локализация первичной опухоли и отсутствие нелегочных висцеральных метастазов и нормальный АФП, любые ХГЧ и ЛДГ;

промежуточный прогноз (28 % пациентов, 80 % 5-летняя общая выживаемость):

несеминома – локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве и отсутствие нелегочных висцеральных метастазов и АФП – 1000–10000 МЕ/мл, ХГЧ – 5000–50000 мМЕ/мл и ЛДГ – 1,5–10 x ВГН;

семинома – любая локализация первичной опухоли и наличие нелегочных висцеральных метастазов;

неблагоприятный прогноз (16 % пациентов, 48 % 5-летняя общая выживаемость):

несеминома – локализация первичной опухоли в средостении и (или) наличие нелегочных висцеральных метастазов и (или) АФП >10000 МЕ/мл, и (или) ХГЧ >50000 мМЕ/мл и (или) ЛДГ >10 x ВГН;

семинома – варианта неблагоприятного прогноза для семиномы не предусмотрено;

42.4. экстрагонадные локализации герминогенных опухолей:

TNM герминогенных опухолей экстрагонадной локализации после операции:

TX – первичная опухоль не может быть оценена;

T0 – нет данных о первичной опухоли;

T1 – опухоль ограничена органом;

T1a – опухоль диаметром ≤5 см;

T1b – опухоль диаметром >5 см;

T2 – инфильтрация соседних органов;

T2a – ≤5 см;

T2b – >5 см;

N – регионарные ЛУ:

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ;

N0 – нет признаков поражения регионарных ЛУ;

N1 – региональные ЛУ поражены;

M – отдаленные метастазы:

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 – нет отдаленных метастазов;

M1 – отдаленные метастазы;

стадирование герминогенных опухолей экстрагонадной локализации, POG/CCG:

I стадия: полное удаление опухоли при любой локализации, удаление копчика вместе с опухолью крестцово-копчиковой локализации, отсутствие опухолевых клеток по границам иссечения опухоли;

II стадия: микроскопически остаточная опухоль, ЛУ не поражены;

III стадия: макроскопически остаточная опухоль или биопсия опухоли, поражение регионарных ЛУ есть или нет;

IV стадия: отдаленные метастазы, включая печень;

42.5. оценка ответа на проведенное лечение:

проводится по данным радиологического обследования (КТ, МРТ, при необходимости ПЭТ/КТ) после 2 и 4 курса ПХТ, по данным лабораторного обследования (онкомаркеры крови) перед каждым курсом ПХТ:

полный ответ – отсутствие всех ранее выявляемых очагов. У пациентов с повышенными уровнями маркеров должна произойти нормализация показателей;

частичный ответ – уменьшение размеров опухолевых очагов минимум на 30 % по сравнению с таковыми на момент включения в исследование. Для пациентов с повышенными опухолевыми маркерами должно быть снижение их на 90 %;

стабилизация заболевания – отсутствие сокращения размеров опухоли или их незначительное сокращение, не позволяющее констатировать частичный ответ, или незначительное их увеличение, не позволяющее еще говорить о прогрессировании (оценку размеров следует проводить по наименьшему очагу поражения на момент включения пациента в исследование);

прогрессирование заболевания – увеличение размеров опухолевых очагов минимум на 20 %. Увеличение размеров следует оценивать по наименьшему очагу, который был определен на момент начала терапии. Появление одного и более нового очага. Увеличение опухолевых маркеров более чем на 90 %;

42.6. критерии для начала курса ПХТ:

лейкоциты  $>2,0 \times 10^9/\text{л}$ ;

лимфоциты  $>1,0 \times 10^9/\text{л}$ ;

тромбоциты  $>50 \times 10^9/\text{л}$ ;

отсутствие признаков инфекции;

42.7. обязательные диагностические мероприятия при установлении диагноза:

первичный диагностический комплекс включает блок А, блок Б, блок В и специализированные диагностические мероприятия, необходимые для постановки диагноза:

исследование уровня АФП, ХГТ;

гистологическое исследование препарата опухоли;

УЗИ ОМТ, яичек у мальчиков;

рентгенография ОГК;

КТ ОГК, ОБП, ОМТ;

медицинский осмотр врача – акушера – гинеколога при локализации опухоли в женских половых органах;

медицинский осмотр врача – детского эндокринолога;

медицинский осмотр врача – детского хирурга;

42.8. обязательные диагностические мероприятия перед курсом химиотерапии:

диагностический комплекс включает блок А (за исключением анамнеза), блок Б (за исключением коагулограммы (назначается по медицинским показаниям), определение антител к ВИЧ в крови, комплекса исследований для диагностики сифилиса, определение антигенов и антител к вирусу гепатита В, С (HbsAg, a/HBcor tot, a/HCV), блок В (за исключением УЗИ ОБП и сердца, которые выполняются по медицинским показаниям) и специализированные диагностические мероприятия:

исследование уровня АФП и ХГТ;

определение СКФ;

42.9. обязательные диагностические мероприятия перед хирургическим вмешательством:

диагностический комплекс включает блок А (за исключением анамнеза), блок Б (за исключением определения антител к ВИЧ в крови, комплекса исследований для диагностики сифилиса, определения антигенов и антител к вирусу гепатита В, С (HbsAg, a/HBcor tot, a/HCV), блок В:

УЗИ ОМТ;

УЗИ яичек у мальчиков;

КТ ОГК, ОБП, ОМТ;  
медицинский осмотр врача – детского хирурга.

Через 7 дней после орхифуникулэктомии рекомендовано исследование уровня АФП и ХГТ;

42.10. дополнительные диагностические мероприятия (по медицинским показаниям):  
медицинский осмотр узких специалистов;

исследование уровня гормонов в крови;

исследование уровня факторов свертывания в крови;

ИГХ препарата опухоли;

Эхо-КГ;

КТ или МРТ головного мозга;

МРТ с контрастированием зоны опухоли;

аудиограмма;

ПЭТ-КТ всего тела с 18 – ФДГ;

функция внешнего дыхания;

42.11. обязательные лечебные мероприятия:

общие принципы лечения:

опухоли яичника:

Ia, Ib, Ic стадии и R0–1 резекция: тактика медицинского наблюдения и ожидания;

Ia, Ib, Ic стадии и R2 резекции – 2 курса PEI;

при микроскопических признаках сосудистой инвазии пациент лечится как при II стадии;

II стадия и резекция R0 – 1–2 курса PEI;

II стадия и резекция R2 – 2 курса PEI и повторную операцию;

III стадия – 4 курса PEI, удаление остаточной опухоли проводят после 2 или 4-го курсов ПХТ;

IV стадия: 4 курса PEI;

герминогенные опухоли экстрагонадной локализации:

T1 N0M0 и резекция R0 – тактика медицинского наблюдения и ожидания;

T1 N0M0 и резекция R1 – 2 курса PEI;

T1 N0M0, резекция R2 и T2a – 2в N0M0–4 курса PEI и операция по удалению остаточной опухоли после 2 или 4-го курса ПХТ;

T2a – 2в N1 или M1и  $\leq 10$  лет – 4 курса PEI и удаление опухоли после 2-го или 4-го курса ПХТ;

T2a – 2в N1 или M1 и  $>10$  лет, опухоль грудной клетки – 1 курс PEI, 3 курса ВДХТ (HD-PEI), удаление опухоли после 2-го или 4-го курса ПХТ;

T2a – 2в N1 или M1 и  $>10$  лет, опухоль брюшной полости – 4 курса PEI, удаление остаточной опухоли после 2-го или 4-го курса ПХТ. Начало курса ПХТ через 3–4 недели от начала предыдущего курса, возможна редукция доз;

опухоли яичек ( $<16$  лет):

Ia стадия опухоли желточного мешка – тактика медицинского наблюдения;

Ia других гистологических вариантов, 1в, 1с – 2 курса PEI. При наличии сосудистой инвазии пациент лечится как при 2 стадии;

IIa стадия – 2 курса PEI, удаление остаточной опухоли;

IIв–IIIc стадии – 4 курса PEI, удаление остаточной опухоли после 2-го или 4-го курса ПХТ;

IV стадия – 4 курса PEI, удаление остаточной опухоли после 2-го или 4-го курса ПХТ;

опухоли яичек ( $\geq 16$  лет):

высокая орхифуникулэктомия. При распространенном онкологическом процессе и тяжелом состоянии пациента лечение начинается с химиотерапии;

семиномы:

семинома I стадии – тактика медицинского наблюдения, при отсутствии условий (невозможность динамического контроля уровня онкомаркеров, асоциальный тип

поведения) – ЛТ на парааортальные ЛУ СОД 20 Гр (10 фракций за 2 недели), либо адьювантная химиотерапия карбоплатином АUC7;

семинома ПА–ПВ стадии (менее 3 см) – ЛТ на парааортальные и ипсилатеральные подвздошные области 30 Гр (ПА стадия) и 36 Гр (ПВ стадия). Равноценный подход: 3 курса ВЕР или 4 курса ЕР;

семинома ПС–Ш стадии, благоприятный прогноз по IGCCCG – 3 курса ВЕР или 4 курса ЕР. При промежуточном прогнозе по IGCCCG – 4 курса ВЕР или 4 курса РЕI при медицинских противопоказаниях к блеомицину\*;

несеминомы:

несеминомы I стадия – медицинское наблюдение или один курс ВЕР (при невозможности медицинского наблюдения или лимфососудистой инвазии) или нервосберегающая забрюшинная лимфаденэктомия;

несеминомы ПА стадия – нервосберегающая забрюшинная лимфаденэктомия и (или) химиотерапия в соответствии с прогнозом по IGCCCG (при повышенных онкомаркерах);

несеминомы ПВ стадия – при нормальных уровнях онкомаркеров, бессимптомных, малочисленных, расположенных в одной зоне метастазах до 5 см, подходы соответствуют таковым при ПА стадии. При множественных симптомных метастазах – 3 курса ВЕР. При повышенных опухолевых маркерах: проведение химиотерапии в соответствии с прогнозом по IGCCCG;

несеминомы ПС, Ш стадии – благоприятный прогноз – 3 курса ВЕР или 4 курса ЕР; промежуточный прогноз – 4 курса ВЕР; неблагоприятный прогноз – 4 курса ВЕР. При замедленном снижении онкомаркеров после 2 курсов ВЕР – переход на 2-ю линию терапии 1–2 курса ТПР. После окончания этапа химиотерапии проведение хирургического удаления остаточных образований;

системная химиотерапия:

курс химиотерапии РЕ:

цисплатин – 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии 1–5 дни;

этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии 1–3 дни;

курс химиотерапии РЕI:

цисплатин – 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии 1–5 дни;

этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии 1–3 дни;

ифосфамид – 1500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии 1–5 дни;

месна – 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно на 0, 4 и 8 час от начала введения ифосфамида;

курс ВДХТ (HD-РЕI):

цисплатин – 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии 1–5 дни;

этопозид – 300 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии 1–5 дни;

ифосфамид – 2000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии 1–5 дни;

месна – 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно на 0, 4 и 8 час от начала введения ифосфамида;

адьювантная химиотерапия карбоплатином:

карбоплатин АUC7 (доза в мг = 7 x (клиренс креатинина + 25));

курс химиотерапии ВЕР:

блеомицин\* – 30 мг внутривенно капельно путем инфузии 1, 5, 15 дни;

этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии 1–5 дни;

цисплатин – 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии 1–5 дни;

курс химиотерапии ЕР:

этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии 1–5 дни;

цисплатин – 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии 1–5 дни;

курс химиотерапии ТПР:

ифосфамид – 1500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии 2–5 дни;

цисплатин – 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии 2–5 дни;

месна – 800 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно на 0, 4 и 8 час от начала введения ифосфамида;

паклитаксел – 250 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии 1 день;

42.12. дополнительные лечебные мероприятия:

криоконсервация семенной жидкости у мальчиков перед началом этапа химиотерапии;

при герминогенных опухолях экстрагонадной локализации, опухолях яичек (<16 лет) – проведение курсов химиотерапии РЕI в режиме гипертермии;

несеминомы ПС, III стадия – при дальнейшем замедленном снижении онкомаркеров проводится 2 курса ВДХТ с аутоТГСК:

этопозид – 560 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии дни 1–4; карбоплатин – в дозе 8х (СКФ+25) мг внутривенно капельно путем инфузии дни 1–4.

43. Шифр по МКБ-10 – С71 Злокачественное новообразование головного мозга (интракраниальные герминогенные опухоли):

43.1. гистологическая классификация герминогенных интракраниальных опухолей:

герминома 9064/3; эмбриональная карцинома 9070/3; опухоль желточного мешка 9071/3; хориокарцинома 9100/3; тератома 9080/1 (зрелая тератома 9080/0; незрелая тератома 9080/3); тератома со злокачественной трансформацией 9084/3; смешанная герминоклеточная опухоль 9085/3;

43.2. группы герминогенных интракраниальных опухолей по уровню секреции онкомаркеров (АФП, ХГТ):

секретирующие;

несекретирующие;

43.3. группы герминогенных интракраниальных опухолей по распространенности процесса:

локализованные формы;

метастатические формы;

43.4. группы риска для негерминогенных интракраниальных опухолей:

SRG: АФП ≤1000 нг/мл, возраст ≥6 лет;

высокая группа риска: АФП >1000 нг/мл, возраст <6 лет.

При типичной локализации опухоли по данным КТ, а также по повышенному уровню опухолевых маркеров в сыворотке крови и ликворе гистологическая верификация диагноза не требуется.

В случае бифокального поражения (шишковидная железа и супраселлярная область) и отрицательных уровнях опухолевых маркеров в сыворотке крови и ликворе подозревается герминома и гистологическая верификация диагноза не требуется;

43.5. критерии для начала курса ПХТ:

лейкоциты >2,0 x 10<sup>9</sup>/л;

лимфоциты >1,0 x 10<sup>9</sup>/л;

тромбоциты >50 x 10<sup>9</sup>/л;

отсутствие признаков инфекции;

43.6. обязательные диагностические мероприятия при установлении диагноза:

первичный диагностический комплекс включает блок А, блок Б, блок В и специализированные диагностические мероприятия, необходимые для постановки диагноза:

гистологическое исследование препарата опухоли;

цитологическое исследование СМЖ;

определение опухолевых маркеров (АФП, ХГТ) в ликворе;

анализ крови на опухолевые маркеры: АФП, ХГТ;

КТ и (или) МРТ головного и спинного мозга внутривенным контрастированием;

медицинский осмотр врача – детского невролога;

медицинский осмотр врача-офтальмолога;

медицинский осмотр врача – детского эндокринолога;

медицинский осмотр врача-нейрохирурга;

43.7. обязательные диагностические мероприятия перед курсом химиотерапии:

диагностический комплекс включает блок А (за исключением анамнеза), блок Б (за исключением коагулограммы (назначается по медицинским показаниям), определение

антител к ВИЧ в крови, комплекса исследований для диагностики сифилиса, определение антигенов и антител к вирусу гепатита В, С (HbsAg, a/HBcor tot, a/HCV), блок В (за исключением УЗИ ОБП и сердца, которые выполняются по медицинским показаниям) и специализированные диагностические мероприятия:

исследование уровня АФП и ХГТ;

определение СКФ;

КТ или МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием каждые 3 месяца;

медицинский осмотр врача – детского невролога каждые 3 месяца;

43.8. дополнительные диагностические мероприятия (по медицинским показаниям):

анализ крови на опухолевые маркеры: АФП, ХГТ, ЛДГ (при опухолях пинеальной области);

исследование уровня гормонов в крови (ТТГ, анти ТПО, Т4 своб., пролактин, АКТГ, кортизол);

анализ мочи по Зимницкому;

ИГХ препарата опухоли;

консультация узких специалистов;

КТА сосудов головного мозга (по медицинским показаниям);

ЭЭГ;

43.9. обязательные лечебные мероприятия:

общие принципы лечения:

несекретирующая герминома, зрелая или незрелая тератома, бифокальная герминома:

операция – удаление или биопсия опухоли;

неметастатическая опухоль:

4 курса ПХТ в альтернирующем режиме (1, 3-й курс химиотерапии (карбоплатин, этопозид); 2, 4-й курс химиотерапии (ифосфамид, этопозид). ЛТ: ПР – на желудочки головного мозга СОД до 24 Гр; остаточная опухоль – на желудочки СОД до 24 Гр и на ложе опухоли СОД до 16 Гр; биопсия (не удаленная опухоль) – локально на область опухоли 54 Гр;

метастатическая форма:

ЛТ – краниоспинально СОД до 24 Гр, на ложе опухоли и желудочки СОД до 16 Гр (возможно локально на область опухоли СОД до 54 Гр);

секретирующие опухоли и эмбриональная карцинома:

операция – удаление или биопсия опухоли в зависимости от локализации;

SRG (АФП  $\leq 1000$  нг/мл, возраст  $\geq 6$  лет) проводят 4 курса химиотерапии PEI; удаление остаточной опухоли после 3-го курса химиотерапии. При наличии живой опухоли после удаления, 4 курс PEI заменяется на высокодозный курс PEI с аутоТГСК. ЛТ при локализованной форме заболевания проводится локально на область опухоли СОД до 54 Гр, при метастатической форме – краниоспинальное облучение СОД до 30 Гр, на область опухоли СОД до 24 Гр;

HRG (АФП  $> 1000$  нг/мл, возраст  $< 6$  лет) проводят 2 курса химиотерапии PEI, 2 высокодозных курса PEI с аутоТГСК. Перерыв между курсами 3–4 недели, возможна редукция доз. Удаление остаточной опухоли после проведения химиотерапии. ЛТ для локализованной формы заболевания – локально на область опухоли (только для пациентов  $\geq 6$  лет) СОД до 54 Гр, для метастатической формы – краниоспинальное облучение СОД до 30 Гр, на область опухоли (только для пациентов  $\geq 6$  лет) СОД до 24 Гр;

системная химиотерапия:

1, 3-й курс:

карбоплатин –  $600 \text{ мг/м}^2$  внутривенно капельно путем инфузии в 1 день;

этопозид –  $100 \text{ мг/м}^2$  внутривенно капельно путем инфузии 1–3 дни;

2, 4-й курс:

ифосфамид –  $1800 \text{ мг/м}^2$  внутривенно капельно путем инфузии 5 дней;

месна – 600 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно на 0, 4 и 8 час от начала введения ифосфамида;

этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии 1–3 дни.

Перерыв между курсами 3–4 недели;

курс химиотерапии РЕ1:

цисплатин – 20 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно путем инфузии 1–5 дни;

этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии 1–3 дни;

ифосфамид – 1500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии 1–3 дни;

месна – 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно на 0, 4 и 8 час от начала введения ифосфамида;

43.10. дополнительные лечебные мероприятия:

по медицинским показаниям и решению врачебного консилиума может быть использована протонная ЛТ.

## ГЛАВА 5

### ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

44. Шифр по МКБ-10 – D69.3 Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (далее – ИТП) (диагностируется только в том случае, если количество тромбоцитов неоднократно ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$  при наличии нормальных параметров лейкоцитов и эритроцитов и исключения других не иммунных причин тромбоцитопении):

44.1. классификация:

впервые выявленная – длительность заболевания не более 3 месяцев с момента установления диагноза;

персистирующая (затяжная) форма – сохранение симптомов заболевания в течение 3–12 месяцев от установления диагноза бесспонтанной ремиссии или потери ремиссии, достигнутой под влиянием медикаментозного лечения;

хроническая форма – заболевание, длящееся более 12 месяцев;

рецидивирующее течение – при эпизодах тромбоцитопении с интервалами более 3 месяцев;

тяжелая форма – тяжесть геморрагического синдрома требует срочного терапевтического вмешательства, направленного на повышение числа тромбоцитов, а также в том случае, если прогрессирование геморрагического синдрома на фоне проводимого лечения требует применения альтернативной терапии или повышения дозы применяемого ЛС;

рефрактерная форма – устанавливается при неэффективной спленэктомии или развитии рецидива с необходимостью медикаментозного лечения вследствие риска тяжелого кровотечения;

острая, затяжная или хроническая ИТП без ответа на один или более видов медикаментозной терапии – формы заболевания у пациентов, которым не проведена спленэктомия;

44.2. степени геморрагического синдрома:

0 степень – отсутствие геморрагического синдрома;

I степень – незначительная кровоточивость, менее 100 петехий и (или) менее 5 мелких синяков (менее 3 см в диаметре); отсутствие кровоточивости слизистых;

II степень – незначительная кровоточивость, более 100 петехий и (или) более 5 мелких синяков (более 3 см в диаметре); отсутствие кровоточивости слизистых;

III степень – умеренная кровоточивость, наличие кровоточивости слизистых (носовое, требующее тампонады, мелена, гематемезис, гематурия, гематокезия, межмышечные гематомы, вагинальное кровотечение), «опасный» стиль жизни;

IV степень – жизнеугрожающие кровотечения, потенциально приводящие к стойким нарушениям функций тех или иных органов и систем;

44.3. дифференциальная диагностика: псевдотромбоцитопения; врожденные тромбоцитопении; хронические инфекции (ВИЧ, инфекции, обусловленные вирусами



гепатита, герпеса, ЦМВ, ВЭБ и др.); первичные иммунодефициты; аутоиммунные заболевания (системные заболевания соединительной ткани, антифосфолипидный синдром; апластические анемии (врожденные и приобретенные); лимфопролиферативные заболевания; острые лейкозы; МДС; тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;

44.4. медицинские показания для госпитализации:

пациенты с уровнем тромбоцитов  $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$  без геморрагического синдрома или при уровне тромбоцитов  $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$  и наличии геморрагического синдрома, или проживающие удаленно от организации здравоохранения, невозможности обеспечить ежедневное медицинское наблюдение врача-специалиста до достижения гемостатического уровня тромбоцитов;

уточнение диагноза;

угроза ЦНС-кровотечения;

44.5. обязательные диагностические мероприятия при установлении диагноза:

блок А; блок Б;

определение уровня IgG, IgM, IgA в сыворотке крови;

44.6 дополнительные диагностические мероприятия при установлении диагноза:

определение размера (диаметра) тромбоцитов;

УЗИ ОБП, ОМТ;

вирусологическое исследование крови (герпесгруппа, микоплазма);

определение субпопуляции лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии;

исследование крови на маркеры аутоиммунных заболеваний;

определение концентрации гормонов в сыворотке крови: ТТГ, Т3, Т4, ФСГ, ЛГ, тестостерона, кортизола;

проба Кумбса (определение антиэритроцитарных антител);

44.7. обязательные диагностические мероприятия при рецидивирующем и хроническом течении ИТП:

блок А; блок Б;

цитологическое исследование препарата КМ;

гистологическое исследование препарата КМ;

иммунологическое исследование крови (определение субпопуляции лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии);

44.8. дополнительные диагностические мероприятия при рецидивирующем и хроническом течении ИТП:

вирусологическое исследование крови (герпесгруппа, микоплазма);

исследование крови на маркеры аутоиммунных заболеваний;

определение концентрации гормонов в сыворотке крови: ТТГ, Т3, Т4, ФСГ, ЛГ, тестостерона, кортизола;

проба Кумбса (определение антиэритроцитарных антител);

УЗИ ОБП, ОМТ;

44.9. общие принципы терапии:

цель терапии – достижение безопасного, предупреждающего или купирующего геморрагический синдром уровня тромбоцитов ( $50 \times 10^9/\text{л}$ ), а не коррекция числа тромбоцитов до нормальных показателей;

терапия пациентов с ИТП должна быть основана на индивидуальном подходе с учетом не только уровня тромбоцитов, но и выраженности геморрагического синдрома, сопутствующих заболеваний, образа жизни пациента, доступности амбулаторной и стационарной медицинской помощи, опыта персонала в оказании помощи пациенту с ИТП по месту жительства, отдаленности проживания, осложнениями от ранее проводимого лечения, грамотности в отношении здоровья, психосоциальных факторов;

организация лечебно-профилактических мероприятий, направленных на санацию очагов хронической инфекции, своевременную терапию интеркуррентных заболеваний, лечение сопутствующей патологии;

пациентам с уровнем тромбоцитов более  $50 \times 10^9/\text{л}$ , но менее  $150 \times 10^9/\text{л}$  противопоказаны потенциально травмоопасные и контактные виды спорта;

пациентам за 2–3 недели перед спленэктомией показана вакцинация пневмококковой вакциной, менингококковой и антигемофильной вакцинами, с ревакцинацией согласно инструкции по медицинскому применению (листку вкладышу). При невозможности вакцинации, после операции всем пациентам назначают бензатинбензилпенициллин по схеме в течение 5 лет, далее по медицинским показаниям;

44.10. обязательные лечебные мероприятия при впервые выявленной ИТП:

при отсутствии геморрагического синдрома и уровне тромбоцитов  $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ : охранительный режим; санация очагов инфекции; этамзилат  $10\text{--}15 \text{ мг/кг}$  в сутки;

при геморрагическом синдроме II–III степени или 0–I степени и уровне тромбоцитов  $\leq 30 \times 10^9/\text{л}$  пациентам назначается терапия первой линии:

ЛС иммуноглобулина для внутривенного введения (далее – ВВИГ) в течение 2–5 дней, курсовая доза –  $2 \text{ г/кг}$ ;

преднизолон –  $4 \text{ мг/кг/сут}$  внутрь в 3–4 приема, 4 дня или преднизолон –  $2 \text{ мг/кг/сут}$  внутрь, 14–21 день с постепенной отменой или метилпреднизолон внутривенно в виде пульс – терапии  $30 \text{ мг/кг}$  в сутки 3 дня (без или с последующей поддержкой);

44.11. обязательные лечебные мероприятия при персистирующей и хронической ИТП:

при отсутствии геморрагического синдрома лечения не требуется. Исключение: подготовка к оперативным вмешательствам, травмы и другие клинические ситуации, когда повышается риск кровотечения;

при наличии геморрагического синдрома назначаются короткие курсы ГКС: метилпреднизолон –  $30 \text{ мг/кг/сут}$ , внутривенно капельно 3 дня или дексаметазон –  $24 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно капельно 4 дня;

при неэффективности ГКС назначаются агонисты тромбопоэтиновых рецепторов: ромиплостим –  $1 \text{ мкг/кг}$ , подкожно, еженедельную дозу ромиплостима повышают с шагом  $1 \text{ мкг/кг}$  до тех пор, пока количество тромбоцитов не достигнет более  $50 \times 10^9/\text{л}$ ;

или эльтромбопаг: 3–6 лет –  $25 \text{ мг}$  внутрь 1 раз в сутки, 6–17 лет –  $50 \text{ мг}$  внутрь 1 раз в сутки;

при неэффективности агонистов тромбопоэтиновых рецепторов – ритуксимаб\* –  $375 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно капельно, 4 введения с интервалом 7 дней;

44.12. дополнительные лечебные мероприятия при персистирующей и хронической ИТП:

интерферон\* альфа – 2b –  $3 \text{ млн/м}^2/\text{сут}$ , подкожно, 3 раза в неделю;

даназол –  $10 \text{ мг/кг/сут}$  внутрь, длительно;

азатиоприн –  $1\text{--}3 \text{ мг/кг/сут}$  внутрь, длительно;

микофенолата мофетил –  $250\text{--}1000 \text{ мг}$  2 раза в день, внутрь;

циклофосфамид –  $1\text{--}2 \text{ мг/кг/сут}$ , внутрь, длительно;

циклоспорин –  $4\text{--}12 \text{ мг/кг/день}$ , внутрь, длительно;

44.13. обязательные лечебные мероприятия при жизнеугрожающих кровотечениях:

комбинация ВВИГ ( $1 \text{ г/кг}$  внутривенно капельно) и ГКС внутривенно капельно и трансфузии тромбоцитов (при внутричерепном кровоизлиянии);

при отсутствии значительного ответа на терапию назначаются агонисты тромбопоэтиновых рецепторов внутривенно;

при неэффективности – экстренная спленэктомия.

45. Шифр по МКБ-10 – D59.1 Другие аутоиммунные гемолитические анемии (далее – АИГА):

45.1. классификация:

по группам: первичные (идиопатические) и вторичные (при лимфопролиферативных новообразованиях, системной красной волчанке, ревматоидным артритом, неспецифическом язвенном колите, врожденных иммунодефицитах, раке толстой кишки, легких, желудка и яичников, некоторых инфекциях);

по типу антител: с неполными тепловыми агглютинидами; с полными холодowymi агглютинидами; с тепловыми гемолизинами; с двухфазными холодowymi гемолизинами

Доната–Ландштейнера (крайне редкая и, как правило, вторичная форма при сифилисе и вирусных инфекциях);

по типу гемолиза: внутриклеточный; внутрисосудистый; смешанный;

45.2. дифференциальная диагностика: В12 дефицитная анемия; врожденные гемолитические анемии; ПНГ; тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; гемолитико-уремический синдром; болезнь Вильсона; несовместимые гемотрансфузии; системная красная волчанка; первичные иммунодефициты; неспецифический язвенный колит.

Пациентам за 2–3 недели перед спленэктомией показана вакцинация пневмококковой вакциной, менингококковой и антигемофильной вакцинами с ревакцинацией согласно инструкции по медицинскому применению (листку вкладышу). При невозможности вакцинации после операции всем пациентам назначают бензатинбензилпенициллин по схеме в течение 5 лет, а дальше по медицинским показаниям;

45.3. обязательные диагностические мероприятия при установлении диагноза:

блок А, блок Б (ОАК с морфологическим исследованием эритроцитов, определением индекса ретикулоцитов; БИК с определением концентрации билирубина, непрямого билирубина, гаптоглобина (для пациентов старше 18 мес.), свободного гемоглобина плазмы, ЛДГ, мочевины, креатинина, активности аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ);

проба Кумбса (определение антиэритроцитарных антител);

определение титра тепловых и холодových антиэритроцитарных антител;

45.4. обязательные диагностические мероприятия при медицинском наблюдении за пациентами до нормализации показателей лабораторных исследований:

ОАК с определением индекса ретикулоцитов не реже 1 раза в неделю;

БИК не реже 1 раза в 10 дней;

проба Кумбса (определение антиэритроцитарных антител) не реже 1 раза в 2 недели;

определение титра тепловых и холодových антиэритроцитарных антител не реже 1 раза в 2 недели;

ОАМ с определением уробилиногена, гемоглобина, гемосидерина не реже 1 раза в 10 дней;

45.5. дополнительные диагностические мероприятия при установлении диагноза:

цитологическое исследование препарата КМ;

иммунологическое исследование крови (определение субпопуляции лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии);

исследование уровня иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови;

исследование уровня витамина В12, фолиевой кислоты в сыворотке крови;

исследование показателей обмена железа;

исследование на волчаночный антикоагулянт;

исследование крови на маркеры аутоиммунных заболеваний;

серологические исследования на *M.pneumoniae* и ВЭБ (только у пациентов с холодowymi агглютинами);

УЗИ ОБП;

45.6. обязательные лечебные мероприятия при АИГА с тепловыми или не идентифицированными агглютинами:

терапия первой линии:

ГКС из расчета 2 мг/кг/сутки по преднизолону внутривенно капельно (при уровне Hb >60–70 г/л);

ВВИГ в курсовой дозе 2–5 г/кг в течение 2–5 дней внутривенно капельно (при уровне Hb <60–70 г/л);

пульс терапия метилпреднизолоном 30 мг/кг/сутки внутривенно капельно 3 дня с последующим приемом ГКС из расчета 2 мг/кг/сутки по преднизолону или дексаметазон 0,5–1 мг/кг/сутки внутривенно капельно. После достижения уровня Hb >100 г/л доза снижается в течение 2–4 недель до поддерживающей. Полная отмена ГКС при стойкой ремиссии;

терапия второй линии:  
ритуксимаб\* – 375 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутривенно капельно 1 раз в неделю 4 недели;  
спленэктомия;  
гемотрансфузии по жизненным показаниям: отмытые эритроциты по индивидуальному подбору;

45.7. обязательные лечебные мероприятия при АИГА с холодowymi антителами:  
лечение основного заболевания;

плазмаферез;

ВВИГ в курсовой дозе 2–5 мг/кг внутривенно капельно в течение 2–5 дней;

ритуксимаб\* – 375 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутривенно капельно 1 раз в неделю 4 недели;

45.8. дополнительные лечебные мероприятия:

плазмаферез;

азатиоприн – 1–3 мг/кг/сутки внутрь;

микофенолата мофетил – 250–1000 мг 2 раза в день внутрь;

циклофосфамид – 1–2 мг/кг/сутки внутрь;

циклоспорин – 4–12 мг/кг/день внутрь;

винкристин – 1 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно 1 раз в неделю.

46. Шифр по МКБ-10 – D69.3 Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (синдром Эванса-Фишера):

46.1. классификация:

симптоматическая форма (при хроническом гепатите, системной красной волчанке, хроническом лимфолейкозе, лимфомах, ревматоидном артрите, туберкулезе и других);

идиопатическая форма (не удается установить связь с другим патологическим процессом, диагноз исключения);

46.2. дифференциальный диагноз: аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, аутоиммунный гепатит, ревматоидный артрит и др.); синдром приобретенного иммунодефицита; первичный иммунодефицит (АЛПС, ОВИН, GATA2 дефицит, дефицит CTLA-4, LRBA, KRAS, STAT3 CD27, синдром активированной PI3KD, X-сцепленный иммунодефицит с дефектом транспорта магния и др.); лимфома Ходжкина; целиакия; ПНГ; тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

Пациентам за 2–3 недели перед спленэктомией показана вакцинация пневмококковой вакциной, менингококковой и антигемофильной вакцинами, с ревакцинацией согласно инструкции по медицинскому применению (листочку вкладышу). При невозможности вакцинации, после операции всем пациентам назначают бензатинбензилпенициллин по схеме в течение 5 лет, а дальше по медицинским показаниям;

46.3. обязательными диагностическими мероприятиями при установлении диагноза являются:

блок А, блок Б (ОАК с морфологическим исследованием эритроцитов, определением индекса ретикулоцитов; БИК с определением концентрации билирубина, непрямого билирубина, гаптоглобина (для пациентов старше 18 мес.), свободного гемоглобина плазмы, ЛДГ, мочевины, креатинина, активности АлАТ, АсАТ;

проба Кумбса (определение антиэритроцитарных антител);

46.4. дополнительными диагностическими мероприятиями при установлении диагноза являются:

цитологическое исследование препарата КМ;

иммунологическое исследование крови (определение субпопуляции лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии);

исследование уровня иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови;

исследование уровня витамина B12, фолиевой кислоты в сыворотке крови;

исследование показателей обмена железа;

исследование на волчаночный антикоагулянт;

исследование крови на маркеры аутоиммунных заболеваний;

серологические исследования на M.pneumoniae, герпес группа и ВЭБ;

УЗИ ОБП;

46.5. обязательные лечебные мероприятия:

терапия первой линии:

дексаметазон 0,5–1 мг/кг/сутки внутривенно капельно в течение суток или пульстерапия метилпреднизолоном 30 мг/кг/сут внутривенно капельно 3 дня, затем 20 мг/кг/сутки 4 дня, затем 10, 5, 2, 1 мг/кг/нед. Полная отмена ГКС при стойкой ремиссии;

ВВИГ 1 г/кг/сутки внутривенно капельно в течение 2 дней;

гемотрансфузии по жизненным показаниям: отмытые эритроциты по индивидуальному подбору;

терапия второй линии:

ритуксимаб\* – 375 мг/м<sup>2</sup> в сутки внутривенно капельно 1 раз в неделю 4 недели;

микофенолата мофетил – 650 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день внутрь;

сочетанная терапия микофенолата мофетил + ритуксимаб\*;

циклоспорин;

спленэктомия;

46.6. дополнительные лечебные мероприятия:

плазмаферез;

агонисты тромбопоэтиновых рецепторов: ромиплостин – 5 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю до достижения уровня тромбоцитов более 100 x 10<sup>9</sup>/л, затем суточную дозу ЛС постепенно снижают на 1 мкг/кг еженедельно до полной отмены;

или эльтромбопаг: дети 3–6 лет – 25 мг 1 раз в сутки внутрь, дети 6–17 лет и молодые взрослые – 50 мг 1 раз в сутки внутрь;

азатиоприн – 1–3 мг/кг/сутки внутрь;

циклофосфамид – 1–2 мг/кг/сутки внутрь;

винкристин – 1 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно 1 раз в неделю;

ТГСК.

47. Шифр по МКБ-10 – D58.0 Наследственный сфероцитоз:

47.1. классификация:

по характеру течения: кризовое течение; хронический гемолиз;

по степени тяжести:

минимальная (бессимптомная форма) – гемоглобин >120 г/л, ретикулоциты <30%, билирубин <17 мкмоль/л;

легкая форма – гемоглобин 100–120 г/л, ретикулоциты >60%, билирубин 17–34 мкмоль/л;

среднетяжелая форма – гемоглобин 100–120 г/л, ретикулоциты 30–60 %, билирубин 17–34 мкмоль/л;

тяжелая форма – гемоглобин 60–80 г/л, ретикулоциты >100%, билирубин >50 мкмоль/л;

47.2. дифференциальная диагностика: другие врожденные гемолитические анемии, обусловленные нарушением структуры и функции белков мембраны эритроцитов (врожденный эллиптоз, врожденный пиропойколоцитоз, врожденный овалоцитоз); гемолитические анемии, обусловленные дефицитом эритроцитарных энзимов (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, дефицит пируваткиназы); АИГА; транзиторная эритробластопения (при арегенераторном кризе).

Пациентам за 2–3 недели перед спленэктомией показана вакцинация пневмококковой вакциной, менингококковой и антигемофильной вакцинами, с ревакцинацией согласно инструкции по медицинскому применению (листку вкладышу). При невозможности вакцинации, после операции всем пациентам назначают бензатинбензилпенициллин по схеме в течение 5 лет, а дальше по медицинским показаниям.

Пациентам с признаками перегрузки железа показана хелаторная терапия, она начинается после 10–15 трансфузий эритроцитов при уровне ферритина в сыворотке крови не менее 1000 мкг/л. Деферазирокс (начальная доза для лекарственной формы таблетка диспергируемая – 20 мг/кг/сутки внутрь ежедневно, далее с шагом 5 мг/кг/сутки

повышается до максимальной дозы 40 мг/кг/сутки или понижается в зависимости от концентрации ферритина сыворотки крови; начальная доза для лекарственной формы таблетка, покрытая пленочной оболочкой – 14 мг/кг/сутки внутрь ежедневно, далее с шагом 3,5 мг/кг/сутки в зависимости от ферритина сыворотки крови доза повышается или понижается; максимальная доза 28 мг/кг/сутки). Отмена хелаторной терапии при достижении ферритина сыворотке 600 мкг/л;

47.3. обязательные диагностические мероприятия при установлении диагноза:

блок А, блок Б (ОАК с подсчетом ретикулоцитов и морфологической оценкой эритроцитов (средний диаметр эритроцитов, индекс сферичности (норма >3,5), индекс овалоцитоза; БИК с определением общего билирубина и его фракций, ЛДГ, АсАТ, АлАТ, ЩФ, холестерина, железа, ферритина, гаптоглобина);

исследование осмотической резистентности эритроцитов до и после инкубации;

тест с флюоресцентным красителем эозин-5-малеимид;

УЗИ ОБП;

47.4. обязательные лечебные мероприятия:

ЛС фолиевой кислоты – 1–5 мг/сутки внутрь 1 месяц, каждые 6 месяцев;

урсодезоксихолевая кислота – 20–40 мг/кг сутки внутрь, 1 месяц, при необходимости курс повторяется;

заместительная терапия эритроцитами при уровне Hb <70 г/л;

медицинские показания к спленэктомии:

тяжелая форма в возрасте не ранее 3 лет;

среднетяжелая форма в возрасте 6–12 лет;

легкая форма – при наличии камней в желчном пузыре при одномоментном выполнении спленэктомии и холецистэктомии в любом возрасте старше 6 лет.

48. Шифр по МКБ-10 – D51 Витамин-B12-дефицитная анемия:

48.1. дифференциальный диагноз: атрофический гастрит, целиакия, цирроз, гемолитическая анемия, гипертиреоз, гипотиреоз, миелопролиферативные заболевания, синдром Золлингера–Эллисона, иммунная тромбоцитопения, рак желудка;

48.2. обязательные диагностические мероприятия при установлении диагноза:

блок А;

ОАК с подсчетом ретикулоцитов и морфологической оценкой эритроцитов;

БИК (общий билирубин и его фракции, ЛДГ, АСТ, АЛТ, ЩФ, холестерин, железо, ферритин, гаптоглобин);

исследование уровня витамина B12 в сыворотке крови;

48.3. дополнительные диагностические мероприятия при установлении диагноза:

цитологическое исследование препарата КМ;

УЗИ ОБП, ЭГДС;

48.4. обязательные лечебные мероприятия:

диетотерапия;

лечение сопутствующих заболеваний;

цианкобаламин – 5 мкг/кг/сут внутримышечно детям в возрасте до 1 года; 200 мкг/сут внутримышечно детям в возрасте 1–3 года; 400 мкг/сут внутримышечно детям в возрасте 4–10 лет; 500 мкг/сут внутримышечно детям в возрасте старше 10 лет. Цианкобаламин вводится ежедневно в течение 5–10 дней до получения ретикулоцитарного криза, затем через день до нормализации гематологических показателей;

ПТ цианкобала;

мином: еженедельное введение ЛС в суточной дозе соответственно возрасту в течение 2 месяцев, затем последующие 6 месяцев – 2 раза в месяц. При невозможности устранить причину развития анемии противорецидивные курсы лечения цианкобаламином проводятся ежегодно в суточной дозе соответственно возрасту: на один курс 10–15 инъекций или в режиме постоянного введения 1 раз в месяц;

48.5. дополнительные лечебные мероприятия:

заместительная терапия эритроцитами при уровне Hb <50 г/л или по жизненным показаниям.

49. Шифр по МКБ-10 – D61.0 Конституциональная апластическая анемия (анемия Даймонда-Блекфена (далее – АДБ):

49.1. классификация АДБ:

трансфузионно зависимая (пациент получает регулярные заместительные трансфузии эритроцитов);

полная медикаментозная ремиссия (достигнут ПГО на терапию ГКС);

медикаментозная субкомпенсация (достигнут частичный гематологический ответ на терапию ГКС);

спонтанная ремиссия;

«неклассическая» АДБ: выявлена типичная для заболевания мутация, но в клинической картине представлены не все обязательные диагностические критерии, или пациенты с множественными пороками развития и типичными мутациями АДБ, но без гематологических проявлений;

49.2. основные диагностические критерии:

нормохромная, часто макроцитарная анемия, развивающаяся на первом году жизни;

ретикулоцитопения;

нормоклеточный КМ с избирательным дефицитом предшественников эритроцитов;

нормальное или слегка пониженное количество лейкоцитов;

нормальное или слегка повышенное количество тромбоцитов;

дополнительные диагностические критерии:

выявление генетических мутаций;

семейный анамнез;

повышенная активность аденозиндезаминазы эритроцитов (eАДА);

врожденные аномалии;

повышение уровня HbF;

нет доказательств другого синдрома наследственной недостаточности КМ;

49.3. дифференциальный диагноз: транзиторная эритробластопения, анемия Фанкони, В12 дефицитная анемия, приобретенная апластическая анемия (далее – ПАА), МДС, синдром Пирсона, поздняя гипорегенераторная анемия вследствие изоиммунизации матери и плода;

49.4. обязательные диагностические мероприятия при установлении диагноза:

блок А; блок Б (ОАК с морфологической оценкой эритроцитов);

исследование уровня eАДА;

исследование уровня HbF;

цитологическое исследование препарата КМ;

молекулярно-генетическое исследование препарата КМ для выявления специфических генетических мутаций (секвенирование по Сэнгеру или высокопроизводительное секвенирование);

49.5. дополнительные диагностические мероприятия (по медицинским показаниям):

исследование уровня эритропоэтина;

клоногенный тест;

вирусологическое исследование на парвовирус В19 (кровь, КМ);

исследование уровня В12 и фолиевой кислоты в сыворотке крови;

гистологическое исследование препарата КМ;

УЗИ ОБП;

49.6. критерии гематологического ответа:

полный – Hb >100 г/л, нормальное число ретикулоцитов;

частичный – Hb 85–100 г/л, наличие ретикулоцитов;

отсутствие ответа – Hb <85 г/л, ретикулоцитопения.

Пациентам с признаками перегрузки железа показана хелаторная терапия, она начинается после 10–15 трансфузий эритроцитов при уровне ферритина в сыворотке крови не менее 1000 мкг/л. Деферазирокс (начальная доза для лекарственной формы таблетка диспергируемая – 20 мг/кг/сутки внутрь ежедневно, далее с шагом 5 мг/кг/сутки повышается до максимальной дозы 40 мг/кг/сутки или понижается в зависимости

от концентрации ферритина сыворотки крови; начальная доза для лекарственной формы таблетка, покрытая пленочной оболочкой – 14 мг/кг/сутки внутрь ежедневно, далее с шагом 3,5 мг/кг/сутки в зависимости от ферритина сыворотки крови доза повышается или понижается; максимальная доза 28 мг/кг/сутки). Отмена хелаторной терапии при достижении ферритина сыворотке 600 мкг/л;

49.7. обязательными лечебными мероприятиями являются:

ГКС через 2 недели после трансфузии эритроцитов. Стартовая доза преднизолона – 2 мг/кг/сутки внутрь в течение 2–4 нед., при отсутствии ответа отмена в течение 3 дней; при наличии ответа (стабилизация Hb >90 г/л, ретикулоцитоз) постепенное снижение дозы ГКС по 0,5 мг/кг/сутки каждые 2 недели, при достижении дозы 1 мг/кг/сутки темп снижения дозы замедлить – каждые 4 недели, возможен переход на альтернирующий режим приема ЛС. Скорость снижения дозы в этом случае – каждые 8 недель. Максимальная допустимая поддерживающая доза преднизолона <0,5 мг/кг/сутки. На все время приема пациентом ГКС в дозах более 0,5 мг/кг/сутки с целью медицинской профилактики осложнений показан прием в возрастной дозе ЛС: ингибиторы протонной помпы (ежедневно), ЛС калия (ежедневно), ЛС кальция (ежедневно), витамин Д, котримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) в дозе 5 мг/кг по триметоприму три последовательных дня в неделю.

Содержание Hb после трансфузии эритроцитов должно составлять 115–120 г/л.

50. Шифр по МКБ-10 – D61.0 Конституциональная апластическая анемия (анемия Фанкони):

50.1. дифференциальный диагноз: врожденный дискератоз; АДБ; синдром Швахмана-Даймонда; синдром VACTERL; синдром CHARGE; синдром TAR;

50.2. медицинские показания для обязательного обследования с целью исключения анемии Фанкони:

апластическая анемия;

пациенты с классическими аномалиями развития, дефектами позвонков, атрезией ануса, гипоплазией лучевой кости, наличием двух признаков из следующих: большое количество пятен цвета «кофе с молоком» на коже, микроцефалия, микрофтальмия, низкий рост;

сквамозно-клеточная карцинома пищевода, органов головы и шеи или женских половых органов в раннем детском возрасте;

пациенты с лейкозом и необычной реакцией на химиотерапию;

50.3. обязательные диагностические мероприятия при установлении диагноза:

блок А; блок Б;

тест на ломкость хромосом с ДЭБ или с митомицином С (далее – ММС);

клоногенный тест;

цитологическое исследование препарата КМ;

цитогенетическое исследование препарата КМ методом FISH;

цитогенетическое исследование препарата КМ методом G-бэндинг;

гистологическое исследование препарата КМ;

молекулярно-генетическое исследование препарата КМ для выявления специфических генетических мутаций (секвенирование по Сэнгеру или высокопроизводительное секвенирование);

50.4. дополнительные диагностические мероприятия (по медицинским показаниям):

УЗИ ОБП, ОМТ, Эхо-КГ;

вирусологическое исследование крови;

исследование уровня витамина B12 и фолиевой кислоты в сыворотке крови;

выявление хромосомных aberrаций в культивируемых с ДЭБ или ММС фибробластах кожи;

50.5. цель терапии: обеспечить нормальный рост и развитие ребенка, сохранить трудоспособность в подростковом и взрослом возрасте, обеспечить хорошее качество жизни пациента;

пациентам с признаками перегрузки железа показана хелаторная терапия, она начинается после 10–15 трансфузий эритроцитов при уровне ферритина в сыворотке



крови не менее 1000 мкг/л. Деферазирокс (начальная доза для лекарственной формы таблетка диспергируемая – 20 мг/кг/сутки внутрь ежедневно, далее с шагом 5 мг/кг/сутки повышается до максимальной дозы 40 мг/кг/сутки или понижается в зависимости от концентрации ферритина сыворотки крови; начальная доза для лекарственной формы таблетка, покрытая пленочной оболочкой – 14 мг/кг/сутки внутрь ежедневно, далее с шагом 3,5 мг/кг/сутки в зависимости от ферритина сыворотки крови доза повышается или понижается; максимальная доза 28 мг/кг/сутки). Отмена хелаторной терапии при достижении ферритина сыворотке 600 мкг/л;

50.6. обязательные лечебные мероприятия:

ТГСК;

при невозможности выполнения ТГСК, а также уровне Hb  $\leq 80$  г/л, тромбоцитов  $\leq 30 \times 10^9$ /л, нейтрофилов  $\leq 1,0 \times 10^9$ /л и при наличии очагов гемопоэза в КМ назначаются андрогены (даназол 10 мг/кг/сутки внутрь). При отсутствии эффекта в течение 3–4 месяцев ЛС отменяется. При достижении гематологического ответа – снижение дозы каждые 3–4 месяца до поддерживающей дозы;

50.7. дополнительные (по медицинским показаниям) лечебные мероприятия:

заместительная терапия эритроцитами, тромбоцитами;

рекомбинантный КСФ – 5–10 мг/кг подкожно;

эритропоэтин – 150–300 МЕ/кг 3 раза в неделю, подкожно или 600 МЕ/кг 1 раз в неделю, внутривенно.

51. Шифр по МКБ-10 – D76.0 Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (далее – ГКЛ), не классифицированный в других рубриках:

51.1. классификация:

локализованные формы ГКЛ: унифокальное поражение костей, мягких тканей, другие;

группа 1 – мультисистемный ГКЛ: пациенты с поражением двух или более органов и (или) систем органов с поражением или без поражения органов риска (система гемопоэза, печень, селезенка);

группа 2 – моносистемный ГКЛ: пациенты с мультифокальным поражением костей и пациенты с изолированными очагами с риском поражения ЦНС;

51.2. обязательные диагностические мероприятия при установлении диагноза:

блок А; блок Б;

гистологическое, морфологическое и цитологическое исследование препарата ткани опухоли;

ИГХ препарата опухоли (s100, CD1a);

анализ мочи по Зимницкому;

цитологическое и гистологическое исследование препарата КМ у пациентов с мультисистемным поражением;

рентгенография ОГК в двух проекциях, зон инициального поражения, скелетогамма;

51.3. обязательные диагностические мероприятия перед курсом химиотерапии:

блок А;

ОАК;

БИК (уровень глюкозы, общий белок, билирубин, мочевины, креатинин, калий, натрий, магний, общий кальций, хлориды, неорганический фосфор, сывороточное железо, СРБ, определение активности ЛДГ, ЩФ, АсАТ, АлАТ, ГГТП);

рентгенография зон инициального поражения;

51.4. дополнительные диагностические мероприятия (по медицинским показаниям): исследование уровня гормонов щитовидной железы (ТТГ, анти ТПО, Т4 своб.) в крови;

исследование уровня креатинина в моче;

УЗИ периферических ЛУ, ОБП, ОМТ, Эхо-КГ;

КТ головного мозга и лицевого черепа, ОГК;

МРТ позвоночника, головного мозга;

консультация врача-стоматолога детского, врача – челюстно-лицевого хирурга, врача-офтальмолога, врача-оториноларинголога; врача – детского эндокринолога, врача – детского невролога;

51.5. оценка эффективности терапии:

по активности заболевания:

без признаков активности (далее – БПА) – исчезновение всех очагов или симптомов;

наличие признаков активности: регрессия очагов или симптомов, нет новых очагов (улучшение); персистирование очагов или симптомов, новые очаги не появляются (стабилизация); прогрессирование имеющихся очагов или симптомов и (или) появление новых очагов (прогрессирование). При изолированном поражении кости прогрессирование определяется как появление новых очагов в костях или появление очагов в других органах;

по варианту ответа:

хороший – БПА, улучшение;

промежуточный – стабилизация; появление новых очагов в одном месте и исчезновение в другом;

плохой – прогрессирование;

51.6. локализованные формы – медицинское наблюдение;

51.7. обязательные лечебные мероприятия для группы 1:

инициальный курс 1: винбластин – 6 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно струйно, в 1-й день 1, 2, 3, 4, 5, 6 недели; преднизолон – 40 мг/м<sup>2</sup>, внутрь ежедневно 4 недели с постепенной отменой в течении 2 недель;

пациенты без поражения органов риска и хорошим или промежуточным ответом на 6 неделе лечения и пациенты с поражением органов риска и хорошим ответом получают инициальный курс 2: винбластин – 6 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно струйно в 1-й день 8, 9, 10, 11, 12, 13 недели; преднизолон – 40 мг/м<sup>2</sup>, внутрь 1–3 дни 8, 9, 10, 11, 12, 13 недели;

пациенты БПА после инициального курса 1 и пациенты без поражения органов риска, достигшие хорошего ответа после инициального курса 2, получают ПТ. Объем и длительность ПТ определяются решением врачебного консилиума и зависят от клинической ситуации;

51.8. обязательные лечебные мероприятия для группы 2:

инициальный курс 1 описан в подпункте 51.7 настоящего пункта;

пациенты с улучшением и промежуточным ответом после инициального курса 1 получают инициальный курс 2, который описан в подпункте 51.7 настоящего пункта;

пациенты БПА после инициального курса 1 и пациенты БПА и улучшением после инициального курса 2 получают ПТ. Объем и длительность ПТ определяются решением врачебного консилиума и зависят от клинической ситуации;

51.9. медицинские показания к инициальному курсу терапии второй линии:

пациенты с прогрессированием заболевания в органах, не относящихся к органам риска, после первых 6 недель лечения;

пациенты с промежуточным ответом или прогрессированием по органам, не относящимся к органам риска, с улучшением по органам риска после первых 13 недель лечения;

пациенты с прогрессированием заболевания в органах, не относящихся к органам риска, в любой момент во время ПТ;

пациенты с сохранением активности заболевания после завершения терапии;

пациенты с реактивацией заболевания в органах, не относящихся к органам риска, в любой момент после завершения терапии;

51.10. инициальный курс терапии второй линии:

преднизолон – 40 мг/м<sup>2</sup>, внутрь ежедневно 2 недели с последующим снижением дозы в течении 6 недель; цитарабин – 100 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно струйно или подкожно в течение 4 дней на 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22 неделе;

винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно струйно на 1 день 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22 недели;

пациенты, у которых после окончания инициального курса терапии второй линии отмечается ответ БПА или улучшение, получают ПТ. Объем и длительность ПТ определяются решением врачебного консилиума и зависят от клинической ситуации;

при химиорефрактерности проводится высокодозная ПХТ с ТГСК.

52. Шифр по МКБ-10 – D61.8 ПАА:

52.1. классификация по степени тяжести: сверхтяжелая, тяжелая и нетяжелая.

Критерии определения степени тяжести ПАА (должны быть выполнены не менее двух из трех представленных критериев):

сверхтяжелая ПАА – ретикулоциты  $<20 \times 10^9/\text{л}$  (ручной подсчет) или с коррекцией по гематокриту менее 1%, тромбоциты  $<20 \times 10^9/\text{л}$ , гранулоциты  $<0,2 \times 10^9/\text{л}$  (200 клеток/мкл);

тяжелая ПАА – ретикулоциты  $<20 \times 10^9/\text{л}$  (ручной подсчет) или с коррекцией по гематокриту менее 1%, тромбоциты  $<20 \times 10^9/\text{л}$ , гранулоциты  $>0,2 \times 10^9/\text{л}$  (200 клеток/мкл), но  $\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$  (500 клеток/мкл);

нетяжелая ПАА – все остальные случаи ПАА;

52.2. обязательные диагностические мероприятия при установлении диагноза:

блок А, блок Б, блок В;

проба Кумбса (определение антиэритроцитарных антител);

исследование уровня эритропоэтина крови;

исследование крови на маркеры аутоиммунных заболеваний, показателей клеточного иммунитета с подсчетом абсолютного количества Т- и В-лимфоцитов, уровня комплемента;

миелограмма из 2 точек с определением содержания (в процентах) CD34+ клеток (стволовых клеток) в КМ;

цитологическое, цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследование препарата КМ;

гистологическое исследование препарата КМ (билатеральное) с оценкой процента жировой ткани, гемафагоцитоза, гемосидероза;

тест на ломкость хромосом, нестабильность хромосом с ДЭБ;

исследование на ген FANCA;

исследование крови методом проточной цитофлуориметрии для выявления клона клеток ПНГ;

HLA-типирование (серологическое и молекулярное);

рентгенография кисти для определения костного возраста;

52.3. обязательные диагностические мероприятия при лечении:

ОАК – 1 раз в неделю (до достижения трансфузионной независимости) затем 1 раз в месяц до 2 лет; +28, +64, +112, +180, +360, +720 дни после ИСТ; +30, +60, +100, +180 и +360 дни после ТГСК;

определение группы крови по системе АВ0 и резус-принадлежности – +28, +64, +112, +180, +360, +720 дни после ИСТ; +30, +60, +100, +180 и +360 дни после ТГСК (до достижения 100 % химеризма);

исследование показателей клеточного иммунитета с подсчетом абсолютного количества Т- и В-лимфоцитов, уровня комплемента – +28, +64, +112, +180, +360, +720 дни после ИСТ; перед проведением ТГСК, +30, +60, +100, +180 и +360 дни после ТГСК;

миелограмма из 2 точек с определением содержания (в процентах) CD34+клеток (стволовых клеток) в КМ – +28, +64, +112, +180, +360, +720 дни после ИСТ; +30, +60, +100, +180 и +360 дни после ТГСК;

исследование показателей гемостаза (АЧТВ, ПТВ, фибриноген, ПДФ, D-димеры, волчаночный антикоагулянт – +28, +64, +112, +180, +360, +720 дни после ИСТ; перед проведением ТГСК, +30, +60, +100, +180 и +360 дни после ТГСК;

определение уровня циклоспорина А в сыворотке крови – 2 раза в неделю до достижения стабильного терапевтического уровня (150–200 нг/мл), 1 раз в месяц до начала постепенной отмены ЛС;

52.4. дополнительные диагностические мероприятия (по медицинским показаниям):  
КТ придаточных пазух носа, ОГК;  
вирусологическое исследование крови;  
исследование уровня гормонов в крови;  
исследование уровня креатинина в моче;  
УЗИ щитовидной железы;

52.5. общие принципы лечения:

лечение ПАА необходимо начинать незамедлительно. Цель терапии – максимально быстрое восстановление нормального кроветворения. Объем терапии определяется степенью тяжести ПАА. При нетяжелой форме заболевания проводится монотерапия циклоспорином А. При тяжелой и сверхтяжелой ПАА показано выполнение ТГСК от совместимого (HLA-идентичного) родственного или неродственного донора. При отсутствии совместимого донора или наличии медицинских противопоказаний для проведения ТГСК пациентам с ПАА показано проведение ИСТ с использованием антиtimoцитарного глобулина и циклоспорина А;

52.6. варианты ответа на ИСТ:

нет гематологического ответа – при обследовании пациента в регламентированные сроки имеются признаки заболевания и сохраняется зависимость от трансфузий тромбоцитов и (или) эритроцитов;

частичный гематологический ответ – при обследовании пациента в регламентированные сроки имеются признаки заболевания, отсутствует зависимость от трансфузий тромбоцитов и эритроцитов;

ПГО – при обследовании пациента в регламентированные сроки отсутствуют признаки заболевания, имеется восстановление всех гематологических показателей хотя бы до нижней границы нормы, а также полная трансфузионная независимость;

возврат болезни или рецидив – после снижения или отмены циклоспорина А регистрируется стойкое снижение гематологических показателей ниже возрастной нормы, при возврате на прежнюю дозу циклоспорина А не происходит нормализации гематологических показателей, появляется зависимость от трансфузий компонентов крови, при этом отсутствуют признаки острого лейкоза или другого клонального заболевания;

клональное заболевание – по данным морфологического, молекулярно-генетического, цитогенетического исследования имеются признаки вторичной опухоли или вторичного МДС;

52.7. обязательные лечебные мероприятия у пациентов с нетяжелой ПАА:

монотерапия циклоспорином А – стартовая доза 4–5 мг/кг в сутки в 2 приема, внутрь. В дальнейшем доза циклоспорина А подбирается индивидуально таким образом, чтобы его концентрация в цельной крови, измеренная до утреннего приема ЛС составляла 150–200 нг/мл. У детей целесообразно применять циклоспорин А в суспензии. Или сочетать прием циклоспорина А в капсулах и в форме суспензии (одного производителя);

при достижении частичного гематологического ответа к 112 дню от начала монотерапии циклоспорином А пациент продолжает лечение в данном режиме дозирования;

при достижении полного гематологического ответа прием циклоспорина А в полной дозе продолжается не менее года, затем начинается постепенное снижение дозы ЛС не более, чем на 10 % в месяц;

минимальная длительность монотерапии циклоспорином А составляет 24 месяца;

52.8. обязательные лечебные мероприятия у пациентов с тяжелой и сверхтяжелой ПАА:

52.8.1. проведение аллоТГСК в терапии первой линии при наличии полностью совместимого донора гемопоэтических стволовых клеток и при отсутствии медицинских противопоказаний. Предпочтение отдается родственной аллоТГСК;

иммуноглобулин – 0,2 г/кг, внутривенно капельно, на «минус» 8, «минус» 1 дни в режиме кондиционирования, далее еженедельная заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином в дозе 0,1–0,2 г/кг до иммунологического восстановления;

режим кондиционирования при аллогенной родственной HLA – идентичной ТГСК: флударабин\*, разовая доза – 30 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно, суммарная доза – 150 мг/м<sup>2</sup>, дни введения -9, -8, -7, -6, -5; циклофосфамид, разовая доза – 25 мг/кг, внутривенно капельно, суммарная доза – 100 мг/кг, дни введения -5, -4, -3, -2; кроличий антиtimoцитарный глобулин, разовая доза – 3,75 мг/кг, внутривенно капельно, суммарная доза – 11,25 мг/кг, дни введения -3, -2, -1;

в день 0 выполняется инфузия гемопоэтических стволовых клеток согласно общепринятой методике;

режим кондиционирования при аллогенной неродственной HLA – идентичной ТГСК: флударабин\*, разовая доза – 30 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно, суммарная доза – 150 мг/м<sup>2</sup>, дни введения -6, -5, -4, -3, -2; циклофосфамид, разовая доза – 50 мг/кг, внутривенно капельно, суммарная доза – 200 мг/кг, дни введения -5, -4, -3, -2; кроличий антиtimoцитарный глобулин, разовая доза – 3,75 мг/кг, внутривенно капельно, суммарная доза – 11,25 мг/кг, дни введения -3, -2, -1; тотальное лимфоидное облучение, разовая доза 1–2 Гр, суммарная доза 2–4 Гр, дни облучения -8, -7 или -2, -1;

при наличии HLA-антител у реципиента назначается ритуксимаб\* в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно капельно, на день 0;

в день 0 выполняется инфузия гемопоэтических стволовых клеток согласно общепринятой методике;

52.8.2. пациентам, которые не имеют полностью совместимого донора ГСК, или, которые имеют медицинские противопоказания к аллоТГСК, показано проведение ИСТ:

антиtimoцитарный (лошадиный) иммуноглобулин – 40 мг/кг, внутривенно капельно в течение 8–10 часов, 4 введения, суммарная доза – 160 мг/кг; метилпреднизолон 1 мг/кг, 10 дней;

алгоритм назначения метилпреднизолона: в дни введения АТГ метилпреднизолон вводится внутривенно в виде постоянной инфузии или в три приема; введение начинается за 1 час до введения АТГ, затем ЛС принимается внутрь до 10 дней, при отсутствии проявлений сывороточной болезни дозу метилпреднизолона начинают постепенно снижать до ее полной отмены к 14 дню;

циклоспорин А назначается в первый день введения АТГ в стартовой дозе 4–5 мг/кг, внутрь в 2 приема. В особых случаях (рвота, диарея с потерей жидкости, другие) допускается назначение циклоспорина А внутривенно в виде постоянной инфузии. В дальнейшем доза циклоспорина А подбирается индивидуально таким образом, чтобы его концентрация в цельной крови, измеренная до утреннего приема ЛС составляла 150–200 нг/мл. При отсутствии частичного гематологического ответа к 180 дню от начала ИСТ, потере полного гематологического ответа, возврате болезни, развитии клонального заболевания дальнейшая терапия определяется врачебным консилиумом.

## ГЛАВА 6 ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

53. Шифр по МКБ-10 – E75.2 Другие сфинголипидозы (болезнь Гоше (далее – БГ):

53.1. классификация:

БГ 1 тип (ненейропатический вариант);

БГ 2 тип (острый нейропатический вариант);

БГ 3 тип (подострый нейропатический вариант).

БГ 3 типа в зависимости от клинических проявлений классифицируется на:

IIIa – умеренно выраженная гепатоспленомегалия, прогрессирующие неврологические симптомы (подострая миоклоническая эпилепсия);

IIIb – выраженная гепатоспленомегалия, окуломоторная апраксия, медленно прогрессирующие неврологические симптомы;

IIIc – поражение клапанов сердца с их кальцификацией, помутнением роговицы, окуломоторная апраксия, отставание в умственном развитии у гомозигот с мутацией D409H.

Каждому пациенту, имеющему клинические проявления БГ 1 тип, БГ 3 тип, должна быть назначена ферментозаместительная терапия. Доза ЛС должна подбираться индивидуально в соответствии с клиническими и лабораторными показателями;

53.2. критерии оценки эффективности лечения:

восстановление подвижности, работоспособности;

устранение болевого синдрома в течение первых 2 лет терапии;

предотвращение костных кризов (сильные костные боли);

предотвращение развития остеонекрозов и субхондральных коллапсов;

увеличение показателей минеральной плотности кости;

достижение нормальных показателей роста согласно популяционным стандартам в течение 3 лет терапии;

достижение нормального возраста наступления пубертата;

нормализация показателей крови в течение 3 лет терапии (стабилизация уровня Нв выше 110 г/л), отсутствие зависимости от гемотрансфузий, поддержание стабильного количества тромбоцитов без риска развития кровотечения;

уменьшение гепатоспленомегалии;

улучшение состояния экстраабдоминальных органов (сердце, глаза, легкие);

53.3. обязательные диагностические мероприятия при установлении диагноза:

блок А, блок Б (БИК: К, Са, Mg, Na, Cl, общий белок, общий билирубин, ЛДГ, ЩФ, АлАТ, АсАТ, амилаза, сывороточное железо, ферритин, трансферрин, процент насыщения трансферрина железом, IgG, IgM, IgA);

исследование уровня витамина Д, витамина В12, фолиевой кислоты;

медико-генетическое консультирование в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» Министерства здравоохранения Республики Беларусь: определение активности β-глюкозидазы, определение активности хитотриозидазы, молекулярно-генетическое исследование;

КТ ОГК, КТ или МРТ головного мозга;

УЗИ ОБП с расчетом объема селезенки (в см<sup>3</sup>);

УЗИ периферических ЛУ;

Эхо-КГ, ЭКГ;

МРТ ОБП с расчетом объема печени и селезенки (см<sup>3</sup>);

рентгенография или МРТ бедренных костей с захватом коленных и тазобедренных суставов, в режиме T1, T2; МРТ поясничного отдела позвоночника;

исследование минеральной плотности костной ткани;

медицинский осмотр врача-офтальмолога, врача-оториноларинголога, врача-травматолога-ортопеда, врача – детского эндокринолога, врача – детского невролога, для пациентов с БГ 3 тип – врача-психотерапевта;

53.4. дополнительные диагностические мероприятия при установлении диагноза:

ЭЭГ;

цитологическое исследование препарата КМ;

серологическое исследование крови на ЦМВ, герпес-группу, ВЭБ, микоплазму, хламидию;

исследование мутаций в гене гемахроматоза;

ЭГДС – при подозрении на синдром портальной гипертензии;

53.5. обязательные лечебные мероприятия:

ферментозаместительная терапия (каждые 2 недели): имиглюцераза внутривенно капельно в течение 1–2 часов, для лечения пациентов с БГ 1 и 3 тип; велаглюцераза альфа внутривенно капельно в течение 1 часа, для лечения пациентов старше 4 лет с БГ 1 тип;

стартовая терапия ЛС имиглюцераза и велаглюцераза альфа при БГ 1 тип:

50–60 ЕД/кг внутривенно капельно каждые 2 недели (при тяжелом поражении костей скелета, костных кризах, патологических переломах, очагах литической деструкции, асептическом некрозе головок бедренных костей, или тяжелой гепатомегалии и спленомегалии и панцитопении; легочной гипертензии, поражении легких и других тяжелых осложнениях);

30–40 ЕД/кг внутривенно капельно каждые 2 недели (при среднетяжелой гепатоспленомегалии, панцитопении и менее выраженном поражении костной ткани);

20 ЕД/кг каждые 2 недели (при наличии гепатоспленомегалии с проявлениями гиперспленизма, без значительного поражения костей скелета);

стартовая терапия при БГ 3 тип – 60 ЕД/кг внутривенно капельно каждые 2 недели;

коррекция дозы осуществляется по решению республиканского врачебного консилиума на основании критериев оценки эффективности лечения каждые 12–24 месяца на фоне проведения ферментозаместительной терапии.

ПТ: 15–60 ЕД/кг внутривенно капельно каждые 2 недели;

при БГ 2 тип ферментозаместительная терапия неэффективна, так как рекомбинантная глюкоцереброзидаза не проникает через гематоэнцефалический барьер;

53.6. дополнительные лечебные мероприятия:

субстратредуцирующая терапия применяется для лечения пациентов с БГ 1 тип, которые являются медленными, промежуточными, или быстрыми метаболиторами по изоферменту CYP2D, ЛС элиглулат тартрат\*:

84 мг 2 раза в сутки внутрь пожизненно (пациенты, являющиеся быстрыми и промежуточными метаболиторами по изоферменту CYP2D6);

84 мг 1 раз в сутки внутрь пожизненно (пациенты, являющиеся медленными метаболиторами по изоферменту CYP2D6);

фармакологическая терапия шаперонами: амброксол в возрастных дозировках применяется внутрь, длительно, по решению врачебного консилиума для лечения пациентов с БГ 3 тип при наличии миоклонической эпилепсии.

\* ЛС, применяемые off label у детей и (или) незарегистрированные в Республике Беларусь.

\*\* ЛС, включенные в перечень орфанных (редких) заболеваний и ЛС, согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 2 сентября 2022 г. № 1153.

\*\*\* За счет собственных средств пациента или его законных представителей, средств юридических лиц и иных источников, не запрещенных законодательством.

#### Приложение 1

к клиническому протоколу «Диагностика и лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями»

### Антибактериальные ЛС

№ п/п	МТ (кг)	40	35	30	25	Рекомендуемая однократная доза (мг/кг МТ)
1	Амоксициллин (мг/кг МТ) после однократного приема одной таблетки 625 мг	12,5	14,3	16,7	20,0	20,0
2	Клавулановая кислота (мг/кг МТ) после однократного приема одной таблетки 625 мг	3,1	3,6	4,2	5,0	5,0

Приложение 2

к клиническому протоколу «Диагностика и лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями»

**Рекомендации по первичной лекарственной медицинской профилактике инфекций, вызываемых плесневыми грибами**

№ п/п	Заболевание	Возраст	ЛС	Доза	Длительность
1	ОМЛ (кроме ОПЛ) с начала индукционной терапии; рецидив ОЛ (медицинская профилактика до ТГСК); рецидив нейробластомы; резистентный ОЛ	От 0 до 2 лет	Микафунгин	Внутривенно капельно путем инфузии 1 мг/кг 1 р/сут (максимально 100 мг/сут)	Весь период нейтропении (АЧН <500/мкл)
		Детям от 2 до 14 лет с МТ <50 кг	Вориконазол	Внутривенно капельно путем инфузии 9 мг/кг 2 раза в день каждые 12 часов в течение первых 24 часов, поддерживающая доза 8 мг/кг x 2 раза в день; внутрь в таблетках 9 мг/кг 2 раза в день каждые 12 часов (по возможности контроль остаточной сывороточной концентрации)	
		Дети от 12 до 14 лет с МТ ≥50 кг, все дети старше 14 лет и молодые взрослые	Вориконазол	Внутривенно капельно путем инфузии 6 мг/кг 2 раза в день каждые 12 часов в течение первых 24 часов, поддерживающая доза 4 мг/кг x 2 раза в день; внутрь в таблетках 6 мг/кг 2 раза в день каждые 12 часов в течение первых 24 часов, поддерживающая доза 4 мг/кг x 2 раза в день (по возможности контроль остаточной сывороточной концентрации)	
2	ОПЛ	От 0 до 18 лет и молодые взрослые	Флуконазол	Внутри или внутривенно капельно путем инфузии 5–6 мг/кг 1 р/сут (максим. 400 мг/сут)	Весь период нейтропении
3	АллоТГСК или аутоТГСК <u>в фазу нейтропении</u>	От 0 до 18 лет и молодые взрослые	Флуконазол	Внутри или внутривенно капельно путем инфузии 5–6 мг/кг 1 р/сут (максим. 400 мг/сут)	Весь период нейтропении
4	АллоТГСК без РТПХ/ с РТПХ <2 ст	От 0 до 18 лет и молодые взрослые	Флуконазол	Внутри или внутривенно капельно путем инфузии 5–6 мг/кг 1 р/сут (максим. 400 мг/сут)	До 75 дней после ТГСК
5	АллоТГСК с РТПХ ≥2 ст	От 0 до 2 лет	Микафунгин	Внутривенно капельно путем инфузии 1 мг/кг 1 р/сут (максимально 100 мг/сут)	На период иммуносупрессии



		От 2 до 18 лет и молодые взрослые при кишечной форме РТПХ или невозможности приема р.о.	Вориконазол	Доза вориконазола для введения внутривенно капельно путем инфузии описана в пункте 1 настоящего приложения	
		От 12 до 18 лет и молодые взрослые без кишечной формы РТПХ	Позаконазол	Внутрь суспензия 200 мг 3 р/сут	
6	ХГБ (до ТГСК)	От 0 до 18 лет и молодые взрослые	Итраконазол	Внутрь капсулы 2,5 мг/кг 2 р/сут (макс. 200 мг/сут)	Ежедневно
7	ХГБ (после ТГСК)	Возраст пациента, ЛС, доза ЛС описана в пункте 5 настоящего приложения			День 0 и далее весь период нейтропении

Приложение 3

к клиническому протоколу «Диагностика и лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями»

**Дозы противогрибковых ЛС для терапии грибковых инфекций у иммунокомпрометированных пациентов**

№ п/п	ЛС	Возраст	Доза	Режим
1	Микафунгин	0–18 лет и старше	2 мг/кг (максимальная доза: 100 мг/сут), при очень тяжелой инфекции допустимо увеличение дозы до 12 мг/кг	1 р/сут, внутривенно капельно путем инфузии
2	Каспофунгин	3 мес. – 18 лет и старше	70 мг/м <sup>2</sup> – в первые сутки, далее 50 мг/м <sup>2</sup> (максимальная доза: 70 мг/сут)	1 р/сут, внутривенно капельно путем инфузии
3	Анидулафунгин	Старше 1 мес.	3 мг/кг/сут (максимально 200 мг в первые сутки), далее 1,5 мг/кг/сут (максимально 100 мг/сут)	1 р/сут, внутривенно капельно путем инфузии
4	Амфотерицин В (липидные формы)	1 мес. – 18 лет и старше	3–5 мг/кг	1 р/сут, внутривенно капельно путем инфузии
5	Флуконазол	4–18 лет и старше	10–12 мг/кг	1 р/сут, внутривенно с переходом на прием внутрь (максимально 400 мг/сут)
6	Вориконазол	От 2 до 14 лет (МТ <50 кг)	9 мг/кг в первые сутки, далее 8 мг/кг	2 р/сут, внутривенно капельно путем инфузии с переходом на прием внутрь (9 мг/кг 2 р/сут) 2 р/сут, внутривенно капельно
		От 12 до 14 лет (МТ ≥50 кг), а также дети старше 14 лет и молодые взрослые	6 мг/кг в первые сутки, далее 4 мг/кг	Путем инфузии с переходом на прием внутрь
7	Позаконазол	От 12 лет и молодые взрослые	400 мг	2 р/сут, внутрь

Приложение 4  
к клиническому протоколу «Диагностика  
и лечение детей с онкологическими  
и гематологическими заболеваниями»

**Выбор ЛС для терапии в зависимости от этиологии заболевания**

№ п/п	ИГИ	ЛС	Микафунгин	Каспофунгин	Анидулафунгин	Вориконазол	Посаконазол	Флуконазол	Амфотерицин В (липидные формы)	Изавуконазол
1	Инвазивный кандидоз, кандидемия	ЛС выбора	+	+	+	-	-	-	-	-
		Альтернативное ЛС	-	-	-	-	-	+	+	-
2	Инвазивный аспергиллез	ЛС выбора	-	-	-	+	-	-	-	+
		Альтернативное ЛС	-	-	-	-	+	-	+	+
3	Фузариоз	ЛС выбора	-	-	-	-	+	-	+	-
		Альтернативное ЛС	-	-	-	+	-	-	-	+
4	Мукормикоз***	ЛС выбора	-	-	-	-	-	-	+	-
		Альтернативное ЛС	-	-	-	-	+	-	-	+

\* Инициальная терапия только парентеральной формой, допустим переход на прием внутрь в качестве ступенчатой терапии.

\*\* В терапии первой линии возможно применение комбинации вориконазола с амфотерицинов В (липидные формы).

\*\*\* При терапии мукормикоза необходимо рассмотреть возможность хирургической санации пораженных тканей.

Приложение 5

к клиническому протоколу «Диагностика и лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями»

**Классификация БЭН с учетом данных антропометрии**

№ п/п	Формы БЭН	Критерии	Числовые значения критериев	Степень тяжести	МКБ-10
1	Острая	z-score, СО МТ/рост z-score, СО ИМТ/возраст	$-2 \leq z\text{-score}/\text{СО} < -1$	Легкая	E44.1
			$-3 \leq z\text{-score}/\text{СО} < -2$	Средняя	E44
			$z\text{-score}/\text{СО} < -3$	Тяжелая	E43
2	Хроническая	z-score рост/возраст	$-3 \leq z\text{-score}/\text{СО} < -2$	Средняя	E45
			$z\text{-score}/\text{СО} < -3$	Тяжелая	

Приложение 6

к клиническому протоколу «Диагностика и лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями»

**Противоопухолевые ЛС**

№ п/п	Международное непатентованное наименование ЛС	Форма выпуска
1	Азациитидин	Порошок для инъекций лиоф. 100 мг
2	Аспарагиназа	Порошок для инъекций лиоф. 10000 ме
3	Бевацизумаб	Концентрат для инфузий 100 мг 4 мл
		Концентрат для инфузий 400 мг 16 мл
4	Бендамустин	Порошок для инфузий 100 мг
		Порошок для инфузий 25 мг
5	Блеомицин	Порошок для инъекций лиоф. 15 ед.
6	Бортезомиб	Порошок для инъекций внутривенно, лиоф. 2 мг
		Порошок для инъекций внутривенно, лиоф. 3,5 мг
7	Брентуксимаб	Порошок для инфузий лиоф. 50 мг
8	Бусульфан	Таблетки п/о 2 мг
9	Винкристин	Раствор для инъекций внутривенно 0,5 мг/мл 1 мл
		Раствор для инъекций внутривенно 0,5 мг/мл 2 мл
10	Винорелбин	Капсулы 20 мг
		Капсулы 30 мг
		Концентрат для инфузий 10 мг/мл 1 мл
		Концентрат для инфузий 10 мг/мл 5 мл
11	Гемцитабин	Порошок для инфузий лиоф. 1000 мг
		Порошок для инфузий лиоф. 200 мг
12	Дакарбазин	Порошок для инъекций внутривенно, лиоф. 100 мг
		Порошок для инъекций внутривенно, лиоф. 200 мг
13	Дактиномицин	Порошок для инъекций лиоф. 0,5 мг
14	Даунорубицин	Порошок лиоф. (раствор) для инъекций внутривенно 20 мг
15	Децитабин	Порошок для инфузий лиоф. 50 мг
16	Доксорубицин	Порошок лиоф. (концентрат) для инъекций внутривенно 10 мг
17	Идарубицин	Порошок для инъекций внутривенно, лиоф. 5 мг
18	Иматиниб	Капсулы 100 мг
19	Иринотекан	Концентрат для инфузий 20 мг/мл 2 мл
		Концентрат для инфузий 20 мг/мл 5 мл
20	Ифосфамид	Порошок для инъекций (для инфузий) внутривенно 1000 мг
		Порошок для инъекций в к-те с р-лем 500 мг
21	Карбоплатин	Концентрат для инфузий 10 мг/мл 15 мл
		Концентрат для инфузий 10 мг/мл 45 мл
		Концентрат для инфузий 10 мг/мл 5 мл

22	Кармустин	Порошок для инъекций лиоф., в к-те с р-лем 100 мг
23	Кладрибин	Раствор (концентрат) для инъекций (инфузий) 1 мг/мл 10 мл Раствор (концентрат) для инъекций (инфузий) 1 мг/мл 5 мл
24	Ломустин	Капсулы 40 мг
25	Мелфалан	Таблетки 2 мг
26	Меркаптопурин	Таблетки 50 мг
27	Метотрексат	Порошок для инъекций лиоф. 10 мг Порошок для инъекций лиоф. 1000 мг Порошок для инъекций лиоф. 50 мг Раствор для инъекций 10 мг/мл 0,75 мл Раствор для инъекций 10 мг/мл 1 мл Раствор для инъекций 10 мг/мл 1,5 мл Раствор для инъекций 10 мг/мл 2 мл Таблетки (таблетки п/о) 2,5 мг Таблетки 10 мг Таблетки п/о 5 мг
28	Митоксантрон	Раствор для инъекций (концентрат для приготовления раствора для инфузий) 2 мг/мл 10 мл Раствор для инъекций (концентрат для приготовления раствора для инфузий) 2 мг/мл 5 мл
29	Нилотиниб	Капсулы 150 мг Капсулы 200 мг
30	Паклитаксел	Концентрат для инфузий 6 мг/мл 16,7 мл Концентрат для инфузий 6 мг/мл 5 мл
31	Пегаспаргаза	Раствор для инъекций (порошок/порошок лиоф.) внутривенно, в/мышечно 750 мг/мл 5 мл
32	Прокарбазин	Капсулы 50 мг
33	Ритуксимаб	Концентрат для инфузий 10 мг/мл 10 мл Концентрат для инфузий 10 мг/мл 50 мл
34	Сорафениб	Таблетки п/о 200 мг
35	Сунитиниб	Капсулы 50 мг
36	Темозоломид	Капсулы 100 мг Капсулы 20 мг Капсулы 250 мг Порошок для приг. геля для местного применения 100 мг
37	Треосульфат	Порошок для инфузий 1 г
38	Третиноин	Капсулы 10 мг
39	Флударабин	Порошок для инъекций лиоф. 50 мг Таблетки п/о 10 мг
40	Флуороурацил	Раствор для инъекций (конц. для пригот. раствора для инфузий) 50 мг/мл 5 мл
41	Циклофосфамид	Порошок для инъекций 200 мг Порошок для инъекций 500 мг
42	Цисплатин	Концентрат для пригот. раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 100 мл Концентрат для пригот. раствора для инфузий (для инъекций) 0,5 мг/мл 20 мл Салфетки 1,5 см 1,5 см Салфетки 3 см 5 см
43	Цитарабин	Порошок для инъекций лиоф. 100 мг Порошок для инъекций лиоф. 1000 мг Раствор для инъекций внутривенно, п/к 20 мг/мл 5 мл
44	Этопозид	Раствор для инъекций 20 мг/мл 5 мл
45	Циклоспорин	Капсулы 100 мг Капсулы 25 мг Капсулы 50 мг Концентрат для инфузий 50 мг/мл 1 мл Раствор для приема внутрь 100 мг/мл 50 мл

Приложение 7

к клиническому протоколу «Диагностика и лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями»

**ЛС, назначаемые off label и орфанные ЛС, назначаемые для лечения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями**

№ п/п	Название ЛС	Медицинские показания к применению	Доза
1	Неларабин*	ОЛЛ и лимфомы у пациентов не достигших ремиссии после проведения стандартной ВДХТ	в дозе 650 мг/м <sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии за 1 час, в течении 5 дней
2	Нилотиниб* и дазатиниб***	ХМЛ и Ph-позитивным ОЛЛ у детей. В случае отсутствия ответа на увеличение дозы иматиниба, рекомендуется переход на терапию ИТК 2-го поколения; плохая переносимость иматиниба, даже несмотря на достижение ремиссии, и наличие мутаций в гене ABL1, также является основанием для замены его на ИТК 2-го поколения дазатиниб***; использование дазатиниба*** в терапии первой линии рекомендуется в случае наличия инициального поражения ЦНС, т.к. он является единственным ИТК, хорошо проникающим в ЦНС; пациенты с нейробластомой, в терапии первой линии	дазатиниб*** 80 мг/м <sup>2</sup> /сут внутрь, нилотиниб* 230 мг/м <sup>2</sup> 2 раза в день внутрь. 2 мг/кг/сут внутрь
3	Бортезомиб*	Пациенты ОЛЛ или ОМЛ	1,3 мг/м <sup>2</sup> внутривенно струйно за 3–5 сек с последующим промыванием центрального венозного катетера физиологическим раствором (инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) в РБ)
4	Флударабин*	Лимфолейкозы и НХЛ; в качестве одного из компонентов режима кондиционирования реципиента при трансплантации КМ; при лечении острых форм РТПХ и реакций отторжения трансплантата	30 мг/м <sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии
5	Ритуксимаб*	В-зрелые лейкозы и лимфомы	375 мг/м <sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии за 6 часов
6	Сорафениб**	ОМЛ Flt-3-позитивный гепатоцеллюлярная карцинома	400 мг/м <sup>2</sup> /сутки внутрь 400 мг x 2 раза день внутрь
7	Кладрибин*	ОМЛ	9 мг/м <sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии за 1 час в течение 5 дней
8	Митоксантрон*	ОМЛ, рецидивы ОЛЛ	от 10 до 12 мг/м <sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии за 1 час
9	Децитабин**	ОМЛ у детей и некоторых вариантов МДС	20 мг/м <sup>2</sup> один раз в день внутривенно капельно путем инфузии за 1 час в течение 5 дней
10	Винорелбин*	Рецидивы ОЛЛ, РМС, ГКО, НХЛ	Внутривенно, доза зависит от нозологии
11	Бевацизумаб*	Применяется как в терапии первой, так и второй линии пациентам: с мягкоткаными саркомами, опухолями мозга, нейробластомой, саркомой Юинга	Вводится внутривенно капельно, доза может варьировать от 5 до 15 мг/кг (либо 1 раз в 14 дней, либо 1 раз в 21 день)

12	Блеомицин*	Лимфома Ходжкина и гермиклеточные опухоли	Доза 10 мг/м <sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии
13	Кармустин*	Лимфома Ходжкина	300 мг/м <sup>2</sup> внутривенно капельно путем инфузии за 4 часа
14	Пэгинтерферон альфа-2b*	Гепатоцеллюлярная карцинома	180 мкг подкожно 1 раз в 3 недели
15	Тиотепа*	Опухоли мозга у детей, как составная часть режимов кондиционирования перед проведением как аутоТГСК, так и аллоТГСК	Вводится внутривенно капельно путем инфузии, доза зависит от режима используемой ПХТ
16	Бусульфан*	Режимы кондиционирования для аллоТГСК и аутоТГСК	В педиатрической практике исследовательской группой ЕВМТ рекомендовано использование внутривенных форм с мониторингом терапевтической концентрации, с целью предотвращения токсичности и недостаточной эффективности
17	Венетоклакс*	рецидивы и рефрактерные формами ОМЛ	240–360 мг/м <sup>2</sup> внутрь 1–28-й дни лечения
18	Мидостаурин**	Рефрактерные формы/рецидивы ОМЛ	Принимается внутрь. Режим дозирования индивидуальный, в зависимости от медицинских показаний, возраста пациента и клинической ситуации
19	Топотекан*	Нейробластома, РБ, нефробластома, опухоли семейства саркомы Юинга, РМС, нерабдоидные мягкотканые саркомы	Вводится внутривенно капельно путем инфузии, доза зависит от режима используемой ПХТ
20	Сиролимус*	Вторая линия терапии нейробластомы	Внутрь в дозе от 1 до 3 мг/м <sup>2</sup> в день
21	Вориностат*	Во второй и последующих линиях терапии пациентов с ОЛЛ, ОМЛ, детскими солидными опухолями в качестве «терапии спасения»	Назначается внутрь, доза зависит от возраста и нозологии
22	Динутуксимаб бета***	Нейробластома HRG у детей	Применяется внутривенно капельно путем инфузии, курсовая доза 100 мг/м <sup>2</sup> . Всего 5 курсов

\* ЛС, применяемые off label у детей и (или) незарегистрированные в Республике Беларусь.

\*\* ЛС, включенные в перечень орфанных (редких) заболеваний и ЛС, согласно приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 2 сентября 2022 г. № 1153.

\*\*\* За счет собственных средств пациента или его законных представителей, средств юридических лиц и иных источников, не запрещенных законодательством.

#### Приложение 8

к клиническому протоколу «Диагностика и лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями»

### Морфологическая классификация ОЛЛ

№ п/п	Морфологические признаки лимфобластов	Иммунофенотип ОЛЛ		
		L1	L2	L3
1	Размеры клеток	Малые клетки однородные	Большие клетки неоднородные	Большие клетки однородные
2	Размеры цитоплазмы	Цитоплазма скудная	Цитоплазма умеренно выраженная	Цитоплазма умеренно выраженная

3	Базофилия цитоплазмы	Слабо выраженная	Слабо выраженная иногда умеренная	Выраженная
4	Цитоплазматические вакуоли	Могут быть или отсутствуют	Могут быть или отсутствуют	Выражены значительно
5	Ядерный хроматин	Нежная хроматиновая сеть или в виде глыбок	Нежная хроматиновая сеть	Нежная хроматиновая сеть
6	Форма ядра	Правильная округлая, могут быть зазубрины	Правильная, могут быть зазубрины	Правильная округлая или овальная
7	Ядрышко	Неотчетливое или не определяется	Одно или больше, большое выраженное	Одно или больше, большое выраженное
8	Субпопуляции лимфобластов	75 % О-лимфобласты 25 % Т-лимфобласты	75 % О-лимфобласты 25 % Т-лимфобласты	В-лимфобласты

Приложение 9

к клиническому протоколу «Диагностика и лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями»

**Классификация ОЛЛ**

№ п/п	Имунофенотип ОЛЛ	Имунофенотипические маркеры
1	В-линейный лейкоз (основной критерий: экспрессия CD79a в цитоплазме и (или) CD22 и (или) CD19)	
	В-I (про-В) ОЛЛ	CD19+ и (или) CD79a+ и (или) CD22+ В цитоплазме отсутствуют m цепи На мембране отсутствует IgM
	В-II (common) ОЛЛ	CD10+CD19+ и (или) CD79a+ и (или) CD22+ В цитоплазме отсутствуют m цепи На мембране отсутствует IgM
	В-III (пре-В) ОЛЛ	CD10+/-CD19+ и (или) CD79a+ и (или) CD22+ Выявляются m+v в цитоплазме
	В-IV (зрелый-В) ОЛЛ	CD10+/-CD19+ и (или) CD79a+ и (или) CD22+ Мембранный IgM+
2	Т-линейный лейкоз (основной критерий: экспрессия цитоплазматического или мембранного CD3)	
	Т I Про-Т ОЛЛ	CD7+CD3 в цитоплазме
	Т II Пре-Т ОЛЛ	CD7+CD2+ и (или) CD5+ и (или) CD8+ На мембране несколько Т-антигенов, но нет CD3 и CD1a CD3 в цитоплазме
	Т III Кортикальный ОЛЛ	CD1a+CD3 в цитоплазме или на мембране
	Т IV Зрелый Т ОЛЛ	CD3 на мембране и в цитоплазме CD1a отсутствует

Приложение 10

к клиническому протоколу «Диагностика и лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями»

**ФАБ классификация ОМЛ**

№ п/п	Вариант лейкоза	Морфологическая характеристика бластов			Цитохимическая характеристика бластов		
		Форма ядра	Азурофильная зернистость в цитоплазме	Особенности миелограммы	МПО и (или) липиды	PAS-реакция	Неспецифическая эстераза с подавлением NaF
1	M <sub>0</sub>	Округлая	Нет	Бласты ≥30 % НЭК	+/- (<3 % бл.)	В диффузной форме	Не подавляется

2	M <sub>1</sub>	Округлая	<10 % бластов	Бласты $\geq 90$ % НЭК, созрев. гранулоциты и моноциты $\leq 10$ %	+	( $>3$ % бл.)	В диффузной форме	Не подавляется
3	M <sub>2</sub>	Округлая	$>10$ % бластов, м/б палочки Ауэра	Бласты 30–89 %, созрев. гранулоциты $>10$ %, моноцитоподобные клетки $<20$ %	++		В диффузной форме	Не подавляется
4	M <sub>3</sub>	Выражен полиморфизм (скрученная, бобовидная и др.)	Гипергранулярность, м/б палочки Ауэра	Преобладают атипичные промиелоциты	+++		В диффузной форме	Не подавляется
5	M <sub>3v</sub>	Выражен полиморфизм	Скудное количество гранул	Преобладают атипичные промиелоциты	+++		В диффузной форме	Не подавляется
6	M <sub>4</sub>	(скрученная, бобовидная и др.) округлая и моноцитоподобная	М/б пылевидная азурофильная зернистость	Бласты $\geq 30$ % НЭК, гранул. компонент $>20$ % НЭК, моноцит. компон. $>20$ % НЭК, в ПК – моноциты $>5 \times 10^9$ /л	+		В диффузной или диффузно-гранулярной форме	Частично подавляется
7	M <sub>5a</sub>	Округлая и бобовидная	Отсутствует	Бласты $\geq 30$ % НЭК, моноцит. компонент $\geq 80$ % НЭК, монобласты. $>80$ % моноц. компонента	+/-		В диффузной или диффузно-гранулярной форме	Подавляется
8	M <sub>5b</sub>	Моноцитоподобная	М/б пылевидная азурофильная зернистость	Бласты $\geq 30$ % НЭК, моноцит. компонент $\geq 80$ % НЭК, монобласты. $<80$ % моноц. компонента	+/-		В диффузной или диффузно-гранулярной форме	Подавляется
9	M <sub>6</sub>	Округлая	М/б пылевидная азурофильная зернистость	Бласты $\geq 30$ % НЭК, эритрокарициты $\geq 50$ %, дизэритропоэз	+/-		Бласты – диффузн. Нбл. – гранул	Не подавляется
10	M <sub>7</sub>	Округлая	Резкая базофилия цитоплазмы	Бласты $\geq 30$ % НЭК	-		В диффузной форме или в виде сливных блоков	Не подавляется

Приложение 11

к клиническому протоколу «Диагностика и лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями»

**Иммунологические маркеры, характерные для разных морфоцитохимических вариантов ОМЛ**

№ п/п	Вариант ОМЛ	Экспрессия антигенов кластеров дифференцировки								
		CD13	CD14	CD15	CD33	CD34	HLA-DR	CD41a	CD61	CD235a
1	M0	+/-	-	-	+/-	+/-	+/-	-	-	-
2	M1	+/-	-	-	+/-	+/-	+/-	-	-	-
3	M2	+	-	+/-	+	-/+	+	-	-	-
4	M3	+	-	-/+	+	-/+*	-/+*	-	-	-



5	M4	+	+/-	+/-	+	-/+	+	-	-	-
6	M5	+/-	+/-	+/-	+	-/+	+	-	-	-
7	M6		-	-	-/+	-	-	-	-	+/-
8	M7	+/-	-	-	+/-	-/+	-/+	+	+	-

\* Редко.

### Приложение 12

к клиническому протоколу «Диагностика и лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями»

### Классификация ОПЛ

№ п/п	Вариант лейкоза	Морфологическая характеристика бластов			Цитохимическая характеристика бластов		
		Форма ядра	Азурофильная зернистость в цитоплазме	Особенности миелограммы	МПО и (или) липиды	PAS-реакция	Неспецифическая эстераза с подавлением NaF
1	M <sub>3</sub>	Выражен полиморфизм (скрученная, бобовидная и др.)	Гипергранулярность м/б палочки Ауэра	Преобладают атипичные промиелоциты	+++	В диффузной форме	Не подавляется
2	M <sub>3v</sub>	Выражен полиморфизм (скрученная, бобовидная и др.)	Скудное количество гранул	Преобладают атипичные промиелоциты	+++	В диффузной форме	Не подавляется

### Приложение 13

к клиническому протоколу «Диагностика и лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями»

### Варианты ответа на лечение иматинибом

№ п/п	Временная точка	Оптимальный ответ	Субоптимальный ответ	Неудача лечения	Предостерегающие признаки
1	Исходно	НО	НО	НО	ДХА/Ph+
2	3 месяца	ПГО, МЦО BCR/ABL1 <10 %	Нет МЦО BCR/ABL1 >10 %	Нет ПГО	НО
3	6 месяцев	ЧЦО	Нет ЧЦО	Нет МЦО	НО
4	12 месяцев	ПЦО	Нет ПЦО	Нет ЧЦО	Нет БМО
5	18 месяцев	БМО	Нет БМО	Нет ПЦО	НО
6	В любой период лечения	Стабильный или нарастающий БМО	Потеря БМО, Мутации*	Потеря ПГО, потеря ПЦО, мутации**, ДХА/Ph+	Повышение уровня транскрипта; ДХА/Ph-

\* Мутации киназного домена BCR/ABL1 с сохранением чувствительности к иматинибу.

\*\* Мутации киназного домена BCR/ABL1, придающие низкую чувствительность к иматинибу.

Примечание. НО – не определяется.

Приложение 14

к клиническому протоколу «Диагностика и лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями»

**Сравнительная характеристика МДС у молодых взрослых и детей**

№ п/п	Характеристика	Дети	Молодые взрослые
1	Заболеемость, на 1 млн населения	1–2	40
2	Спонтанное развитие	редко	часто
3	Наследственная генетическая предрасположенность	1/3	<5 %
4	Морфологические группы: МДС с КС и линейной (однолинейной или мультитлинейной) дисплазией	<2 %	25 %
5	Гипопластический вариант МДС	часто (>80 %)	редко (<20 %)
6	МДС/МПЗ	ЮММЛ	ХММЛ
7	Цитогенетические изменения:	60 %	40 %
8	-7/del	30–40 %	10 %
9	-5/del	1–2 %	20 %
10	Мутация в гене RAS	редко (кроме ЮММЛ)	часто
11	Гиперметилирование	>50 %	>50 %
12	Сплайсосомная генная абберрация	<2 %	часто
13	Цель лечения	выздоровление	часто паллиативное

Приложение 15

к клиническому протоколу «Диагностика и лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями»

**Критерии оценки ответа на терапию у пациентов с нейробластомой**

№ п/п	Ответ	Первичная опухоль	Метастатические очаги
1	Полный ответ (Complete Response)	Нет опухоли	Метастазы отсутствуют; нормальный уровень катехоламинов.
2	Очень хороший частичный ответ (Very Good Partial Response)	Уменьшение на 90–99 %	Метастазы отсутствуют; нормальный уровень катехоламинов; возможны остаточные изменения при скинтиграфии с технецием.
3	Частичный ответ (Partial Response)	Уменьшение >50 %	Уменьшение всех доступных измерению очагов >50 %. Кости и КМ: уменьшение числа позитивных очагов >50 %; не более 1 точки КМ с опухолевыми клетками (если это представляет собой уменьшение по сравнению с числом пораженных точек на момент постановки диагноза).
4	Смешанный ответ (Mixed Response)		Отсутствие новых опухолевых очагов; уменьшение любых доступных измерению очагов >50 % (первичная опухоль или метастазы) при уменьшении других очагов <50 %; увеличение любого из существовавших очагов <25 %.
5	Стабилизация (No Response)		Отсутствие новых очагов; уменьшение очагов <50 %; увеличение любого из существовавших очагов <25 %
6	Прогрессирование (Progressive Disease)		Появление любого нового опухолевого очага; увеличение любого доступного измерению очага >25 %; ранее не пораженный КМ содержит опухолевые клетки

Приложение 16  
к клиническому протоколу «Диагностика  
и лечение детей с онкологическими  
и гематологическими заболеваниями»

### Критерии проведения локальной терапии интраокулярной РБ

№ п/п	Локальная терапия	Требования	Локализация	Размер опухоли
1	Криотерапия	Смотрите локализацию	Преэквадриальная или периферическая опухоль без обсеменения стекловидного тела	Основание менее 4 мм, высота менее 2 мм
2	Транспупиллярная термотерапия	Смотрите локализацию	Постэквадриальное расположение опухоли без обсеменения стекловидного тела	Основание менее 10 мм, высота менее 4 мм
3	Брахитерапия	Криотерапия или термотерапия не подходят	Любая локализация	Основание менее 15 мм, высота менее 8 мм
4	Интравитреальные инъекции	Опухолевые отсевы в стекловидном теле, отсутствие отслойки сетчатки в месте инъекции	Опухолевые отсевы в стекловидном теле	Опухоль заполняет менее половины объема стекловидного тела

Приложение 17  
к клиническому протоколу «Диагностика  
и лечение детей с онкологическими  
и гематологическими заболеваниями»

### Степени злокачественности остеосаркомы

№ п/п	Остеосаркома	Степень злокачественности
1	Классическая	Высокая
2	Хондробластическая	Высокая
3	Фибробластическая	Высокая
4	Остеобластическая	Высокая
5	Телеангиэктатическая	Высокая
6	Мелкоклеточная	Высокая
7	Низкозлокачественная центральная	Низкая
8	Вторичная	Высокая
9	Параоссальная	Низкая
10	Периостальная	Промежуточная
11	Высокозлокачественная поверхностная	Высокая

Приложение 18  
к клиническому протоколу «Диагностика  
и лечение детей с онкологическими  
и гематологическими заболеваниями»

### Группировка по стадиям опухолей семейства саркомы Юинга костной ткани

№ п/п	Стадия	T	N	M	G
1	Стадия IA*	T1	N0	M0	G1, GX Низкая степень злокачественности
2	Стадия IB*	T2, T3	N0	M0	G1, GX Низкая степень злокачественности
3	Стадия IIA	T1	N0	M0	G2, G3 Высокая степень злокачественности
4	Стадия IIB	T2	N0	M0	G2, G3 Высокая степень злокачественности
5	Стадия III	T3	N0	M0	G2, G3 Высокая степень злокачественности
6	Стадия IVA	любая T	N0	M1a	Любая степень злокачественности

7	Стадия IV B	любая T	N1	любая M	Любая степень злокачественности
8	Стадия IV B	любая T	любая N	M1b	Любая степень злокачественности

\* Первая стадия (IA и IB) не применима для опухолей семейства саркомы Юинга, вследствие того, что опухоли семейства саркомы Юинга всегда классифицируются как новообразования высокой степени злокачественности (G3).

#### Приложение 19

к клиническому протоколу «Диагностика и лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями»

#### Группировка по стадиям экстраоссальных опухолей семейства саркомы Юинга

№ п/п	Стадия	T	N	M	G
1	Стадия IA*	T1	N0	M0	G1, GX Низкая степень злокачественности
2	Стадия IB*	T2, T3, T4	N0	M0	G1, GX Низкая степень злокачественности
3	Стадия II	T1	N0	M0	G2, G3 Высокая степень злокачественности
4	Стадия IIIA	T2	N0	M0	G2, G3 Высокая степень злокачественности
5	Стадия IIIB	T3, T4	N0	M0	G2, G3 Высокая степень злокачественности
6	Стадия IIIB	любая T	N1**	M0	Любая степень злокачественности
7	Стадия IV A	любая T	N0	M1a	Любая степень злокачественности
8	Стадия IV B	любая T	любая N	M1b	Любая степень злокачественности

\* Первая стадия (IA и IB) не применима для опухолей семейства саркомы Юинга, вследствие того, что опухоли семейства саркомы Юинга всегда классифицируются как новообразования высокой степени злокачественности (G3).

\*\*Пораженные опухолью у пациента ЛУ (N1 статус) классифицируют в IVB стадию распространения опухолевого процесса при опухолях семейства саркомы Юинга костной ткани, однако при мягкотканной локализации новообразования статус любая T N1 M0 классифицируется как IIIB стадия.

#### Приложение 20

к клиническому протоколу «Диагностика и лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями»

#### Группировка по стадиям РМС

№ п/п	Стадия	T	N	M	G
1	Стадия IA	T1	N0	M0	G1, GX Низкая степень злокачественности
2	Стадия IB	T2, T3, T4	N0	M0	G1, GX Низкая степень злокачественности
3	Стадия II	T1	N0	M0	G2, G3 Высокая степень злокачественности
4	Стадия IIIA	T2	N0	M0	G2, G3 Высокая степень злокачественности
5	Стадия IIIB	T3, T4	N0	M0	G2, G3 Высокая степень злокачественности
6	Стадия IIIB	любая T	N1	M0	Любая степень злокачественности
7	Стадия IV A	любая T	N0	M1a	Любая степень злокачественности
8	Стадия IV B	любая T	любая N	M1b	Любая степень злокачественности

Приложение 21

к клиническому протоколу «Диагностика и лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями»

**Группировка по стадиям сарком мягких тканей\***

№ п/п	Стадия	T	N	M	G
1	Стадия IA	T1	N0	M0	G1, GX Низкая степень злокачественности
2	Стадия IB	T2, T3, T4	N0	M0	G1, GX Низкая степень злокачественности
3	Стадия II	T1	N0	M0	G2, G3 Высокая степень злокачественности
4	Стадия IIIA	T2	N0	M0	G2, G3 Высокая степень злокачественности
5	Стадия IIIB	T3, T4	N0	M0	G2, G3 Высокая степень злокачественности
6	Стадия IIIB	любая T	N1	M0	Любая степень злокачественности
7	Стадия IV A	любая T	N0	M1a	Любая степень злокачественности
8	Стадия IV B	любая T любая N		M1b	Любая степень злокачественности

\* Для сарком мягких тканей головы и шеи стадия не устанавливается.

Приложение 22

к клиническому протоколу «Диагностика и лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями»

**Классификация герминогенноклеточных опухолей яичника по TNM и FIGO  
(The International Federation of Gynecology and Obstetrics)**

№ п/п	TNM	FIGO	Характеристики опухоли
1	TX		Первичная опухоль не может быть оценена
2	T0		Нет данных о первичной опухоли
3	T1	I	Опухоль ограничена яичником (яичниками)
4	T1a	IA	Односторонняя опухоль, ограниченная яичником, микроскопически удалена полностью, капсула интактна
5	T1b	IB	Двусторонняя опухоль, ограничена яичником, микроскопически удалена полностью, капсула интактна
6	T1c	IC	Одно- или двусторонняя опухоль, злокачественные клетки в асцитической жидкости, интраоперационный разрыв опухоли или микроскопически неполное удаление
7	T2	II	Поражение одного или обоих яичников с распространением в малый таз
8	T2a	IIA	Распространение в матку и (или) в трубы, отсутствие злокачественных клеток в асцитической жидкости
9	T2b	IIIB	Распространение в другие структуры малого таза, отсутствие злокачественных клеток в асцитической жидкости
10	T2c	IIC	IIA или IIIB и злокачественные клетки в асцитической жидкости
11	T3 и (или) N1	III	Поражение одного или обоих яичников с микроскопически подтвержденными перитонеальными метастазами за пределами малого таза и (или) метастатическим злокачественным поражением регионарных ЛУ
12	T3a	IIIA	Микроскопически подтвержденные перитонеальные метастазы за пределами малого таза
13	T3b	IIIB	Макроскопически подтвержденные перитонеальные метастазы за пределами малого таза $\leq 2$ см в диаметре
14	T3c	IIIC	Макроскопически подтвержденные перитонеальные метастазы за пределами малого таза $> 2$ см в диаметре или метастатическое поражение забрюшинных ЛУ
15	M1	IV	Отдаленные метастазы