

Приложение  
к приказу № 180  
от «23» июня 2025 года  
Министерства здравоохранения  
Республики Узбекистан

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ  
ПРОТОКОЛЫ ПО НОЗОЛОГИИ «ОСТРЫЙ  
ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ»**

**Ташкент-2025**

**«УТВЕРЖДАЮ»**  
Директор Республиканского  
специализированного научно-  
практического медицинского  
центра гематологии Исламов.М.С.

«                    »                    2025 год

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ  
ПРОТОКОЛЫ ПО НОЗОЛОГИИ «ОСТРЫЙ  
ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ»**

**ТАШКЕНТ 2025**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ  
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО  
ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА.**

## 1. Вводная часть

Острые лимфобластные лейкозы – это гетерогенная группа клональных заболеваний системы крови, возникающих вследствие мутации в Т- или В-клетках предшественниках.

Настоящие национальные клинические протоколы МКБ-11 2A70, 2A71, 2A7Z Новообразования из лимфоидных предшественников (острый лимфобластный лейкоз) разработаны для больных с диагнозом острый лимфобластный лейкоз, предназначена для использования в ЛПУ (гематологических стационарах различного уровня).

1) Международная классификация болезней – МКБ-10/11 код (ы):

МКБ-10		МКБ-11	
Код	Название	Код	Название
C91.0	Острый лимфобластный лейкоз	2A70	Новообразования из В-лимфоидных предшественников
C91.5	Т-клеточный лейкоз взрослых	2A71	Новообразование из предшественников Т-лимфоидных клеток
C91.7	Другой уточненный лимфоидный лейкоз	2A7Z	Новообразования из лимфоидных предшественников неуточненные
C91.8	Зрелый В-клеточный лейкоз типа Беркитта		
C91.9	Лимфоидный лейкоз неуточненный		
C83.5	Лимфобластная (диффузная) лимфома		
<a href="https://mkb-10.com/index.php?pid=1504">https://mkb-10.com/index.php?pid=1504</a>		<a href="https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#971902553">https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#971902553</a>	

2) **Дата разработки/пересмотра протокола:** 2025 год, дата пересмотра по мере появления новых ключевых доказательств. Все поправки к представленным рекомендациям будут опубликованы в соответствующих документах.

Ответственное учреждение по разработке данного клинического протокола и стандарта: Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр Гематологии.

### **3) Список основных авторов, дополнительного коллектива авторов:**

- Саидов А.Б.** - д.м.н., заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и лабораторного дела ТМА, директор РЦК МЗ РУз;
- Махамадалиева Г.З.** – к.м.н., главный гематолог Республики Узбекистан, РНПМЦГ МЗ РУз;
- Маткаримова Д.С.** – д.м.н., профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и лабораторных наук ТМА;
- Юнусова З.Д.** - к.м.н., заведующий отделением второй гематологии, РНПМЦГ МЗ РУз;
- Расулова Д.Б.** – главный гематолог Анжиганской области, Многопрофильный медицинский центр Анжиганской области;
- Бергер И.В.** – к.м.н., зам.главного врача РНПМЦГ МЗ РУз;
- Турсунова Н.А.**- к.м.н., заведующий отделением дневного пребывания РНПМЦГ МЗ РУз;
- Султанова У.А.** – к.м.н., врач гематолог РНПМЦГ МЗ РУз;
- Латипова Н.Р.** – врач гематолог РНПМЦГ МЗ РУз;
- Ашрабходжаева К.К.** –врач гематолог РНПМЦГ МЗ РУз;
- Пулатова Н.С.** – врач гематолог РНПМЦГ МЗ РУз;
- Жумабаева М.У.** – главный гематолог Хорезмской области, Многопрофильный медицинский центр Хорезмской области;
- Фарманкулов А.У.** – врач гематолог консультативно-диагностического отделения РНПМЦГ МЗ РУз;
- Тоштемиров Ф.Р.** – врач гематолог, трансплантолог РНПМЦГ МЗ РУз;
- Олимжонов К.А.** – врач гематолог, трансплантолог РНПМЦГ МЗ РУз;
- Боходиров Б.Б.** – врач гематолог РНПМЦГ МЗ РУз;
- Оразханов Д.О.** – врач гематолог отделения трансплантации РНПМЦГ МЗ РУз;
- Саидов С.С.** – нейрохирург, Национальный центр реабилитации и протезирования лиц с ограниченными возможностями МЗ РУз;
- Исмаилова З.А.** – врач трансфузиолог РЦК МЗ РУз;
- Ибрагимова С.З.** – д.м.н., заведующий 1м онкогематологическим отделением Центра детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии МЗ РУз;
- Нишонов Д.А.** – д.м.н., врач патологоанатом, главный врач РСНПМЦОиР МЗ РУз;
- Закирова М.Б.** – врач кардиолог, РНПМЦГ МЗ РУз;
- Мустафаев Т.К.** – врач онколог РСНПМЦОиР МЗ РУз;
- Камышев С.В.** – д.м.н., главный онколог РУз, РСНПМЦОиР МЗ РУз;

#### **4) Рецензенты:**

**Исхаков Э.Д.** – д.м.н., заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии Ташкентского медицинского института повышения квалификации МЗ РУз;

**Барях Елена Александровна** – д.м.н. Зав.отд. гематологии и химиотерапии ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», профессор кафедры гематологии Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.Сеченова Минздрава России.

5. Клинический протокол рассмотрен и утвержден Ученым Советом Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Гематологии РУз 25.04.2025 г., протокол №4.

Председатель Учёного Совета – д.м.н. **Исламов М.С.**

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.Э, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.

## Оглавление

НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ» .....	5
НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЛОЗИОЛОГИИ «ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ» .....	114
НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЛОЗИОЛОГИИ «ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ»	135
НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО НОЗОЛОГИИ «ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ».....	153

## **б) Сокращения, используемые в протоколе;**

Алло-ТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток;  
АЛТ – аланинаминотрансфераза;  
АСТ – аспаргатаминотрансфераза;  
Ауто-ТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток;  
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время;  
БРВ – безрецидивная выживаемость;  
ВОЗ классификация – классификация Всемирной организации здравоохранения;  
Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор;  
ИТ – индукционная терапия;  
ИТК – ингибитор тирозинкиназы;  
КИ – клинические исследования;  
КМ – костный мозг;  
КТ – компьютерная томография;  
ЛБ – лимфома Беркитта;  
ЛБЛ – лимфобластная лимфома;  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа;  
МОБ – минимальная остаточная болезнь;  
НХЛ – неходжкинские лимфомы;  
ОАК – общий (клинический) анализ крови;  
ОВ – общая выживаемость;  
ОЛ – острый лейкоз;  
ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз;  
ОМЛ – острый миелоидный лейкоз;  
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром;  
ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией;  
ПР – полная ремиссия;  
ПЦР – полимеразная цепная реакция;  
ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография;  
ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток;  
УДД – уровень достоверности доказательств;  
УЗИ – ультразвуковое исследование;  
УУР – уровень убедительности рекомендаций;  
ХТ – химиотерапия;  
ХМЛ – хронический миелолейкоз;

ЦМВ – цитомегаловирус;

ЦНС – центральная нервная система;

ЭКГ – электрокардиография;

ЭхоКГ – эхокардиография;

CD – кластер дифференцировки;

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group status) – шкала оценки состояния пациента по критериям Восточной кооперативной онкологической группы EWALL – Европейская исследовательская группа по изучению острого лимфобластного лейкоза;

FISH-исследование – исследование методом флуоресцентной гибридизации in situ

GMALL – Немецкая исследовательская группа по изучению острого лимфобластного лейкоза;

CRC – Американская исследовательская группа онкологического научного центра имени М.Д. Андерсона;

Rh+ ОЛЛ или Rh-позитивный ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз, при котором определяется транслокация t(9;22);

Rh- ОЛЛ или Rh-негативный ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз, при котором не обнаруживается транслокация t(9;22);

TdT –терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза;

\*\* – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты;

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

#### **7) Пользователи протокола по данной нозологии:**

- врачи-гематологи;
- врачи-онкологи;
- врачи-терапевты;
- врачи-акушеры-гинекологи;
- врачи-анестезиологи-реаниматологи;
- врачи-клинические фармакологи.

**8) Категория пациентов в данной нозологии:** взрослые пациенты с острым лимфобластным лейкозом.

#### **9) Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины.**

УУР	Расшифровка
-----	-------------

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

**Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

<b>УДД</b>	<b>Расшифровка</b>
<b>1</b>	Систематический обзор рандомизированных КИ с применением метаанализа
<b>2</b>	Отдельные рандомизированные КИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных КИ, с применением метаанализа
<b>3</b>	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
<b>4</b>	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай – контроль»
<b>5</b>	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

## **2. Основная часть.**

### **2.1. Термины и определения**

**Острые лимфобластные лейкозы** – это гетерогенная группа клональных заболеваний системы крови, возникающих вследствие мутации в Т- или В-клетках предшественницах.

**Ph-негативные острые лимфобластные лейкозы** – это группа, объединяющая несколько подтипов острых лимфобластных лейкозов, при которых не обнаруживается филадельфийская хромосома (Ph-t(9;22)). В нее включены все В-клеточные и Т-клеточные острые лимфобластные лейкозы и лимфобластные лимфомы.

**Rh-положительный острый лимфобластный лейкоз** – это вариант острого лимфобластного лейкоза, при котором методом стандартного цитогенетического исследования (G-banding) или методом FISH определяется транслокация t(9;22). Диагноз Rh-положительного острого лимфобластного лейкоза не может быть основан только на методе молекулярной детекции химерного транскрипта.

**Лейкоз/лимфома Беркитта** – это высокоагрессивное лимфопролиферативное заболевание из иммунологически зрелых В-клеток с преимущественно экстранодальной локализацией. Клинически выделяют 3 варианта лимфомы Беркитта: эндемический, спорадический и ВИЧ-ассоциированный.

**Цитогенетическое или FISH (метод флуоресцентной гибридизации in situ)** исследования являются обязательными. Методом полимеразной цепной реакции определяется вариант химерного транскрипта, который в дальнейшем используется для мониторинга минимальной остаточной болезни.

**Полная ремиссия** – это состояние кроветворной ткани, при котором в пунктате костного мозга обнаруживается 5% и менее бластных клеток при нормальном соотношении всех ростков кроветворения, при количестве нейтрофилов в периферической крови более  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ , при количестве тромбоцитов более или равном  $100 \times 10^9/\text{л}$ , при отсутствии экстрамедуллярных очагов лейкоемического роста. Констатация морфологически полной ремиссии (соответственно, оценка резистентности) осуществляется либо после первой фазы индукционной терапии, либо после второй. При отсутствии полной ремиссии после завершения двух этапов индукционной терапии регистрируется рефрактерная форма острого лимфобластного лейкоза. В этой связи необходимо подчеркнуть, что у ряда пациентов после завершения второй фазы индукционной терапии на фоне восстановления кроветворения после цитостатического воздействия в ранние сроки после его завершения может определяться увеличенный процент бластных клеток (до 10–12 %). В этом случае (особенно если полная ремиссия была зафиксирована после первой фазы индукционной терапии) через неделю на фоне восстановленного кроветворения целесообразно выполнить повторную стерильную пункцию.

Полная ремиссия подразделяется на три основных типа: 1) цитогенетическая, 2) молекулярная, 3) с неполным восстановлением показателей периферической крови, когда число нейтрофилов менее  $1 \times 10^9/\text{л}$ , а тромбоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$ . Последняя категория оговаривается специально, поскольку, по ряду данных, прогноз у таких пациентов несколько хуже. При этом эксперты не рекомендуют констатировать у таких пациентов

полную ремиссию. Тем не менее вне клинических исследований эту формулировку ответа применяют редко.

**Частичная ремиссия (частичный ответ)** – этот термин рекомендуют использовать только в клинических исследованиях I–II фазы, оценивающих противоопухолевую эффективность, токсичность, переносимость новых препаратов и определяющих оптимальные дозы этих препаратов.

**Резистентная форма** – эта форма заболевания, которая констатируется при отсутствии полной ремиссии после завершения двух фаз индукционной терапии.

**Ранняя смерть** – это смерть пациента в период индукционной терапии (двух фаз индукции для острых лимфобластных лейкозов). Следует подчеркнуть, что этот критерий является обобщающим для понятия гибели пациента в процессе индукционной терапии. Чаще используют термин «смерть в период индукции», что более четко отражает ситуацию, поскольку в ряде случаев смерть пациента происходит на второй фазе индукционной терапии, при этом у них была зарегистрирована полная ремиссия после первой фазы индукционной терапии. В этих случаях смерть рассматривают как смерть в консолидации или смерть после достижения полной ремиссии.

**Рецидив** – это состояние констатируется при обнаружении в пунктате костного мозга более 5 % бластных клеток. Рецидив заболевания не констатируется при обнаружении в очередном контрольном пунктате костного мозга более 5 % бластных клеток, но менее 10 %, в тех случаях, когда пункция костного мозга производится в ранние сроки после курса химиотерапии или использовались ростовые гемопозитические факторы с целью сокращения периода нейтропении, при этом анализ периферической крови нормальный и отсутствуют экстрамедуллярные поражения. Вторая диагностическая пункция осуществляется через 7–10 дней после первой. Если сохраняется процент бластных клеток выше 5 или отмечается их увеличение (например, с 7 до 13 %), то констатируется рецидив.

**Ранний рецидив** – эта форма рецидива называется в том случае, если он регистрируется раньше, чем через полгода от момента окончания поддерживающей терапии или на терапии после достижения ремиссии. Поздним считается тот рецидив, который возникает через полгода и более от окончания поддерживающей терапии. Рецидивом также является и внекостномозговое поражение (нейролейкемия, поражение яичек, увеличение селезенки и т. д.) даже при отсутствии изменений в крови и костном мозге. Внекостномозговые рецидивы (особенно поражение центральной нервной системы) при использовании современных протоколов лечения встречаются приблизительно в 4–8 % случаев. Если констатирован изолированный внекостномозговой рецидив, то, кроме

локальной терапии (лечение нейрорлейкемии, облучение/удаление яичка, удаление лейкоэмического очага в яичнике и т. д.), обязательно проведение и системной индукционной терапии по протоколам, предусмотренным для таких рецидивов.

**Минимальная остаточная болезнь, или минимальная резидуальная болезнь** – это небольшая популяция опухолевых клеток, которая не может быть зафиксирована с помощью светового микроскопа, но обнаруживается более тонкими методами исследования, выявляющими 1 лейкоэмическую клетку на  $10^{4-6}$  исследуемых. Основными методами детекции минимальной остаточной болезни являются проточная цитометрия и полимеразная цепная реакция. Методы стандартного цитогенетического исследования и метод FISH не используются в целях оценки минимальной остаточной болезни.

**Цитогенетическая ремиссия** – это полная клинико-гематологическая ремиссия, при этом методами стандартной цитогенетики не выявляются исходные аномалии кариотипа; кариотип должен быть нормальным, а число проанализированных метафаз должно составлять не менее 20. Цитогенетическая ремиссия – новое понятие, появившееся при регулярном использовании методов цитогенетики для исследований пунктатов костного мозга в период полной ремиссии.

**Цитогенетический рецидив** – это рецидив, который констатируется при наличии в пунктате костного мозга митозов с хромосомными абберациями, которые обнаружены в дебюте заболевания на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии.

**Молекулярная ремиссия** – это полная клинико-гематологическая ремиссия при отсутствии в костном мозге исходно определявшихся методом полимеразной цепной реакции молекулярных маркеров острого лейкоза с чувствительностью метода  $10^{-4}$ . Это также новое понятие, ставшее в настоящее время ключевым. Следует отметить, что может быть достигнута цитогенетическая ремиссия, но при этом молекулярные маркеры могут еще определяться.

**Молекулярный рецидив** – это появление исходно определявшихся молекулярных маркеров острых лейкозов в двух повторных анализах (проведенных с коротким интервалом времени) на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии. Важным и одним из самых точных способов оценки эффективности терапии острых лейкозов являются применение статистических методов и построение кривых выживаемости пациентов, которым проводили то или иное лечение. Чаще всего оценивают общую, безрецидивную, бессобытийную выживаемость и вероятность сохранения полной ремиссии (или обратное понятие – вероятность развития рецидива).

**Общая выживаемость.** Для оценки общей выживаемости анализируют временные параметры всех пациентов, включенных в исследование. Точкой отсчета является день

начала терапии. Событием считается только смерть пациента от любой причины (ранняя летальность, смерть в период ремиссии от любой причины, смерть в период рецидива). Событие на кривой выживаемости графически отображается ступенькой, идущей вниз. Пациентов, живых во время проведения анализа, расценивают как случай и отмечают на кривой черточкой, т. е. цензурируют. Пациентов, судьба которых неизвестна, цензурируют в тот момент, когда было известно, что они живы. Больных, отказавшихся от лечения, цензурируют в день отказа от терапии.

**Безрецидивная выживаемость.** При оценке безрецидивной выживаемости учитывают данные только тех пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия. Точкой отсчета считается дата достижения полной ремиссии. Событиями считаются рецидив или смерть от любой причины (в период консолидации или поддерживающего лечения, от рецидива, в период ремиссии от другой причины, например, суицида). Цензурируют только тех пациентов, которые были живы и находились в полной ремиссии в момент проведения анализа. Больных, судьба которых неизвестна, цензурируют в тот момент, когда было известно, что они живы в полной ремиссии. Пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия, но они отказались от лечения в ремиссии, цензурируют в день отказа от терапии.

**Вероятность сохранения полной ремиссии (обратное от вероятности развития рецидива).** При оценке вероятности сохранения полной ремиссии учитываются данные только тех пациентов, у которых достигнута полная ремиссия. При этом точкой отсчета служит дата достижения полной ремиссии. Событием считается только рецидив заболевания. Цензурируют всех больных, кто жив в полной ремиссии в момент проведения анализа. Пациенты, умершие в период полной ремиссии от осложнений, связанных с лечением, или от других причин, цензурируют в день смерти, как больных, находившихся в полной ремиссии. Пациентов, судьба которых неизвестна, цензурируют на тот момент, когда было известно, что они живы в полной ремиссии. Пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия и которые отказались от лечения в период ремиссии, цензурируют в день отказа от терапии. Вероятность сохранения полной ремиссии является тем показателем, который позволяет оценивать истинную противоопухолевую эффективность какой-либо терапии без учета таких субъективных моментов, как выхаживание пациентов от осложнений, связанных с самим лечением.

**Бессобытийная выживаемость.** Этот показатель оценивает выживаемость всех больных, включенных в анализ, с момента начала терапии. Событием считается ранняя летальность, факт недостижения полной ремиссии через два месяца от начала лечения, смерть в период ремиссии от осложнений химиотерапии или других причин, а также

рецидив заболевания. Цензурят только пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия в течение первых двух курсов химиотерапии, и они остаются живыми, сохраняя полную ремиссию, на момент проведения анализа.

**Индукция** – это период начального лечения, целью которого является максимально быстрое и существенное сокращение опухолевой массы и достижение полной ремиссии, называется периодом индукции (обычно 1–2 курса). Именно в этот период на фоне применения цитостатических средств количество лейкемических клеток в костном мозге уменьшается примерно в 100 раз, т. е. в момент констатации полной ремиссии в костном мозге морфологически определяется менее 5 % опухолевых клеток.

**Консолидация.** Второй этап терапии острых лейкозов – закрепление достигнутого противоопухолевого эффекта (разное количество, в зависимости от протокола). Задачей этого периода является по возможности еще большее уменьшение числа остающихся после индукции лейкемических клеток.

**Поддерживающее лечение** – это продолжение цитостатического воздействия в меньших дозах, чем в период индукции ремиссии, на возможно остающийся опухолевый клон.

**Паллиативная терапия** - это раздел медицины, задачами которого является использование методов и достижений современной медицинской науки для проведения лечебных процедур и манипуляций, призванных облегчить состояние больного, когда возможности радикального лечения уже исчерпаны (паллиативные операции по поводу неоперабельного рака, обезболивание, купирование тягостных симптомов). ВОЗ определяет паллиативную помощь как предотвращение и облегчение страданий взрослых, детей и их семей, сталкивающихся с проблемами, связанными с опасными для жизни заболеваниями, которые включают физические, психологические, социальные и духовные страдания пациентов и членов их семей.

## ***2.2. Определение заболевания:***

**Острые лимфобластные лейкозы (далее – ОЛЛ)** – это гетерогенная группа злокачественных клональных заболеваний системы крови, происходящих из клеток-предшественниц гемопоэза преимущественно лимфоидной направленности дифференцировки и характеризующиеся чаще всего исходным поражением костного мозга (далее – КМ), вытеснением нормального кроветворения и вовлечением в процесс различных органов и систем организма (центральная нервная система (далее – ЦНС), яички, лимфатическая ткань любой локализации). [Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. 2012.](#)

### **2.3. Этиология и патогенез заболевания**

Этиология точно не установлена. Этиология и патогенез объясняются общепринятой клоновой теорией: все лейкемические клетки являются потомками одной родоначальной клетки, которая прекратила свою дифференцировку на одной из ранних стадий созревания. Из-за неконтролируемой пролиферации опухолевых клеток угнетается нормальное кроветворение, образуются метастазы (лейкемические инфильтраты) вне органов кроветворения [1–5]. [https://www.leukemia-net.org/leukemias/all/standards\\_and\\_sop/e9508/infoboxContent9510/all-contents.pdf](https://www.leukemia-net.org/leukemias/all/standards_and_sop/e9508/infoboxContent9510/all-contents.pdf)

### **2.4. Эпидемиология заболевания**

ОЛЛ может встречаться у лиц любого возраста, начиная с младенческого возраста и заканчивая пожилым, однако максимальные значения заболеваемости приходятся на детский возраст (60 % пациентов ОЛЛ моложе 20 лет) [1,2,6]. [https://www.leukemia-net.org/leukemias/all/standards\\_and\\_sop/e9508/infoboxContent9510/all-contents.pdf](https://www.leukemia-net.org/leukemias/all/standards_and_sop/e9508/infoboxContent9510/all-contents.pdf)

ОЛЛ является самой распространенной опухолью кроветворной ткани у детей, составляя 30 % всех злокачественных опухолей детского возраста. У пациентов моложе 15 лет ОЛЛ диагностируется в 75 % случаев всех острых лейкозов (далее – ОЛ). Пик заболеваемости ОЛЛ приходится на возраст 3–4 года, затем частота его снижается, и второй подъем, хотя не столь существенный, отмечается в возрасте 50–60 лет [1–5,7].

Заболеваемость ОЛЛ у пациентов пожилого возраста неуклонно возрастает. Согласно данным регистров, ежегодная частота ОЛЛ увеличивается с 0,39 случая на 100000 населения в возрасте 35-39 лет, до 2,1 случая на 100000 населения – в возрасте 85 лет. Кроме того, приблизительно 30% ОЛЛ диагностируются в возрасте 60 лет. Филадельфийская хромосома (Ph) определяется у 20-30% взрослых пациентов В-ОЛЛ. В то время как Ph+ ОЛЛ составляет у детей менее 5% всех случаев, его частота возрастает до 40% у взрослых.

### **2.5. Классификация (по этиологии, стадиям).**

В классификации Всемирной организации здравоохранения (далее – ВОЗ) ОЛЛ рассматриваются в разделе опухолей из предшественников Т- и В-лимфоцитов [3]:

- лимфобластный лейкоз/лимфома из В-предшественников (синоним: ОЛЛ из предшественников В-клеток);
- лимфобластный лейкоз/лимфома из Т-предшественников (синоним: ОЛЛ из предшественников Т-клеток).

**Классификация острого лимфобластного лейкоза (на основе пересмотренной классификации ВОЗ 2022, 5th edition) [3].** [Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid](#)

<b>Новообразования из предшественников В-клеток</b>
<b><i>В-клеточный лимфобластный лейкоз / лимфома</i></b>
В-лимфобластный лейкоз/лимфома, NOS (без специфических характеристик, NOS – not otherwise specified)
В-клеточный лимфобластный лейкоз / лимфома с гипердиплоидией
В-клеточный лимфобластный лейкоз / лимфома с гиподиплоидией
В-клеточный лимфобластный лейкоз / лимфома с внутривитрихромосомной амплификацией хромосомы 21 (iAMP21)
В-лимфобластный лейкоз/лимфома со слиянием BCR::ABL1
В-лимфобластный лейкоз/лимфома с BCR::ABL1- like признаками
В-лимфобластный лейкоз/лимфома с реанжировкой KMT2A
В-лимфобластный лейкоз/лимфома со слиянием ETV6::RUNX1
В-лимфобластный лейкоз/лимфома с ETV6::RUNX1- like признаками
В-лимфобластный лейкоз/лимфома со слиянием TCF3::PBX1
В-лимфобластный лейкоз/лимфома со слиянием IGH::IL3
В-лимфобластный лейкоз/лимфома со слиянием TCF3::HLF
В-лимфобластный лейкоз/лимфома с другими определенными генетическими аномалиями
<b>Новообразования из предшественников Т-клеток</b>
<b><i>Т- лимфобластный лейкоз / лимфома</i></b>
Т-лимфобластный лейкоз/ лимфома, NOS (без специфических характеристик,
Ранний Т-лимфобластный лейкоз из предшественников / лимфома
<b>Зрелые Т-клеточные и НК-клеточные новообразования</b>
<b><i>Зрелые Т-клеточные и НК-клеточные лейкозы</i></b>
Т-пролимфоцитарный лейкоз
Т-крупногранулярный лимфоцитарный лейкоз
НК-крупногранулярный лимфоцитарный лейкоз
Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых
Синдром Сезари
Агрессивный НК-клеточный лейкоз

**Молекулярно-генетические группы риска В-ОЛЛ [4-6].**

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf)

Благоприятный риск	Гипердиплоидия (51–65 хромосом) Случаи с трисомией хромосом 4, 10 и 17, имеют наиболее благоприятный прогноз t (12; 21) (p13; q22): ETV6-RUNX1
Высокий риск	Гипоплоидия (<44 хромосом) КМТ2А реанжировка (t[4;11] или другие) t (v; 14q32) / IgH t (9; 22) (q34; q11.2): BCR-ABL1 (определяется как высокий риск до ИТК) Сложный кариотип (5 и более хромосомных аномалий) BCR-ABL1-like (Ph-like) JAK-STAT (CRLF2r, EPORr, JAK1/2/3r, TYK2r, мутации SH2B3, IL7R, JAK1/2/3) ABL класс (реанжировки ABL1, ABL2, PDGFRA, PDGFRB, FGFR) Другие (NTRKr, FLT3r, LYNr, PTL2Br) Внутрихромосомная амплификация хромосомы 21 (iAMP21) t (17; 19): слияние TCF3-HLF Альтерации IKZF1

**Критерии высокого риска [7] [Cortelazzo S. et al. Lymphoblastic lymphoma. // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2017. Vol. 113. P. 304–317.](#):**

- 1) Лейкоцитоз более  $30 \times 10^9$  /л для В-ОЛЛ и  $100 \times 10^9$  /л для Т-ОЛЛ.
- 2)  $\geq 5$  хромосомных aberrаций.
- 3) Гиподиплоидия (менее 46 хромосом).
- 4) BCR::ABL1+/MLL+/PBX-E2A+/Ph-like/IKZF1del/ETP/unmutated NOTCH1.
- 5) Иммунофенотипические варианты В-I, Т-I, Т-IV.
- 6) ОЛЛ с t(9;22) или положительный ген BCR::ABL1, t(4;11) /MLL - рассматривать возможность выполнения алло- ТГСК.
- 7) МОБ - при обнаружении с чувствительностью метода  $10^{-4}$  (после индукции; сроки определения МОБ должны определяться используемой схемой).
- 8) Нейролейкоз в дебюте.

9) Пожилой возраст – >60 лет - высокий риск, от 30 до 59 лет - средний риск.

### Иммунологическая классификация ОЛЛ

Ключевые маркеры для диагностики ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов: CD19+ и CD79a+ и/или суCD22+	
CD 10–	ОЛЛ из про-В-лимфобластов (В-I)
CD10+ cylg-	Common- ОЛЛ (В-II)
cylg+ slg–	ОЛЛ из пре-В-лимфобластов (В-III)
slg+	ОЛЛ из зрелых В-лимфоцитов (В-IV)
Ключевые маркеры для ОЛЛ из предшественников Т-лимфоцитов: суCD3+ и CD7+	
суCD3+ CD7 только	ОЛЛ из про-Т-лимфобластов (Т-I)
CD2+ и/или CD5+	ОЛЛ из пре-Т-лимфобластов (Т-II)
CD1a+	ОЛЛ из кортикальных Т-лимфобластов (Т-III)
sCD3+ CD1a–	ОЛЛ из зрелых Т-лимфоцитов (Т-IV)
sCD3+ анти-TCR $\alpha/\beta$ +	$\alpha/\beta$ Т-клеточный ОЛЛ (группа а)
sCD3+anti-TCR $\gamma/\delta$ +	$\gamma/\delta$ Т-клеточный ОЛЛ (группа б)

### Основные генетические аномалии при ОЛЛ

ОЛЛ	Аномалия	Вовлеченные гены	Частота	Метод детекции
В-клеточный	t(9;22)(q34;q11)	BCR ABL	Взрослые: 30 % Дети: 3 %	ОТ-ПЦР
	t(12;21)(p33;q22)	TEL AML1	Взрослые: <1 % Дети: 20 %	ОТ-ПЦР
	t(4;11)(q21;q23)	MLL AF4	Взрослые: 5 % Дети младшего возраста: 60 %	ОТ-ПЦР
	t(1;19)(q23;p33)	E2A PBX1	5 %	ОТ-ПЦР
	t(8;14)(q24;q32)	c-MYC IgH	1 %	FISH
	t(17;19)(q22;p33)	E2A HLF	<1 %	ОТ-ПЦР
	t(11;19)(q23;p33)	MLL ENL	<1 %	ОТ-ПЦР
		Мутации JAK1/2/3	10 %	Секвенирование
Т-	t(10;14)(q24;q11)	HOX11	Взрослые: 31 %	ОТ-ПЦР

клеточный	t(7;10)(q34;q24)	TCR $\alpha/\beta$ HOX11 TCRP	Дети: 7 %	
	t(5;14)(q35;q32)	HOX11L2 TCR $\alpha/\beta$	Взрослые: 13 % Дети: 20 %	ОТ-ПЦР, FISH
	t(1;14)(p32;q11)	TALI TCR $\alpha/\beta$	1–3 %	ОТ-ПЦР
	Нормальный lp32	SIL TALI	9–30 %	ОТ-ПЦР
	inv(7)(p15q34), t(7;7)	Гены HOXA TCRP	5 %	FISH, ОТ- ПЦР
	t(10;11)(p33;q14- 21)	CALM AF10	10 %	FISH
	t(9;9)(q34;q34)	NUP214 ABL1	6 %	FISH
	t(9;14)(q34;q34)	EML1 ABL1	<1 %	FISH
	Мутации NOTCH 1	NOTCH1	50 %	Секвениро- вание
	Мутации JAK1	JAK1	18 %	Секвениро- вание

### **3. Методы, подходы и процедуры диагностики**

#### **3.1. Клиническая картина заболевания**

Длительность анамнеза заболевания от момента появления первых клинических признаков до морфологической верификации диагноза составляет от нескольких недель до нескольких месяцев. Клиническая картина определяется степенью нарушения функций КМ в виде анемии, геморрагического синдрома и развитием инфекций различной степени тяжести; наличием опухолевой массы в виде органомегалии, большого количества опухолевых клеток в периферической крови, лимфоаденопатии и опухолевых масс в средостении; в некоторых случаях с развитием болевого синдрома, связанного с поражением костей, с появлением клинических признаков поражения ЦНС и с поражением кожи [1,2,4,5,11,12]. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf)

Клинические проявления у пациентов с ОЛЛ очень неспецифичны и связаны с развитием тех или иных симптомов, обусловленных вытеснением опухолевыми клетками нормального кроветворения. Основные симптомы заболевания – слабость,

лихорадка, не связанная с инфекцией, оссалгии и артралгии, геморрагический синдром. Инфекционные осложнения встречаются нечасто, и в основном в тех случаях, когда число нейтрофилов не превышает  $0,2 \times 10^9/\text{л}$ . У 1 % пациентов отмечаются головные боли, тошнота, рвота, чаще всего при вовлечении ЦНС [13]. [Rowe J.M. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. // Br. J. Haematol. 2010. Vol. 150, № 4. P. 389–405.](#)

**Жалобы:**

слабость;  
потливость;  
утомляемость;  
лихорадка;  
познабливание;  
боли в костях или суставах;  
снижение массы тела;  
геморрагические высыпания в виде петехий на коже и слизистых;  
повышенная кровоточивость;  
увеличение лимфоузлов, печени, селезенки.

**Анамнез:** следует обратить внимание на:

длительно сохраняющуюся слабость;  
быструю утомляемость;  
частые инфекционные заболевания;  
увеличение лимфоузлов, печени, селезенки;  
повышенную кровоточивость;  
появление геморрагических высыпаний на коже и слизистых оболочках.

**Физикальное обследование:**

бледность кожных покровов;  
геморрагические высыпания на коже, слизистых оболочках;  
одышка;  
тахикардия;  
увеличение лимфоузлов;  
увеличение печени;  
увеличение селезенки.

**3.2. Лабораторные диагностические исследования**

- **Рекомендуется** всем пациентам при постановке диагноза для верификации диагноза, во время лечения для оценки динамики на фоне терапии 2–3 раза в неделю

выполнение общего (клинического) анализа крови (далее – ОАК) с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением числа тромбоцитов [1,2,4,5].

• **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** при диагностике ОЛЛ у части пациентов показатели крови могут быть нормальными. Число лейкоцитов может варьировать от  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  до  $700 \times 10^9/\text{л}$ ; увеличение числа лейкоцитов выше  $10,0 \times 10^9/\text{л}$  отмечается у 60 % пациентов, выше  $100,0 \times 10^9/\text{л}$  – у 10 %; тромбоцитопения менее  $50,0 \times 10^9/\text{л}$  определяется у 60 % пациентов.

• **Рекомендуется** всем пациентам при постановке диагноза для определения объема опухолевого поражения, вероятности развития синдрома лизиса опухоли, а также всем пациентам во время лечения 2 раза в неделю с целью динамики изменений на фоне терапии и выявления осложнений выполнить анализ крови биохимический общетерапевтический (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, аспартатаминотрансфераза (далее – АСТ), аланинаминотрансфераза (далее – АЛТ), ЛДГ, магний, натрий, калий, кальций, глюкоза) [1,2,4,5,18,19].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

• **Рекомендуется** всем пациентам при постановке диагноза для определения вероятности развития тяжелых коагуляционных нарушений, как геморрагических, так и тромботических, а также всем пациентам во время лечения 2 раза в неделю, особенно в период введения аспарагиназы\*\*, с целью выявления осложнений на фоне терапии выполнить исследование свертывающей системы крови (активированное частичное тромбопластиновое время (далее – АЧТВ), протромбиновый индекс по Квику, тромбиновое время, фибриноген) для определения вероятности развития тяжелых коагуляционных нарушений, как геморрагических, так и тромботических [20–23].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).**

• **Рекомендуется** всем пациентам выполнить исследование общего (клинического) анализа мочи с целью исключения поражения почек [1,2,4,5,24].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

• **Рекомендуется** всем пациентам определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1/2 (Human immunodeficiency virus HIV

1/2) в крови; определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови для исключения сопутствующей патологии [1,2].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** всем пациентам молекулярно-биологическое исследование крови на вирусный гепатит В (*Hepatitis B virus*) и вирусный гепатит С (*Hepatitis C virus*) для исключения сопутствующей патологии [25,26].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- **Рекомендуется** всем пациентам исследование микробиоценоза кишечника (мазка из прямой кишки) с целью выявления колонизации нестерильных локусов патогенной флорой [27].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

- **Рекомендуется** всем пациентам определение основных групп крови (AB0); определение антигена D системы Резус (резус-фактор); определение подгруппы и других групп крови меньшего значения A-1, A-2, D, Cc, E, Kell, Duffy с целью выполнения заместительной терапии компонентами крови по показаниям [28].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуются** всем пациентам получение цитологического препарата КМ путем пункции (стернальная пункция) и цитологическое исследование мазка КМ (миелограмма) из стернального пунктата с целью верификации диагноза и определения прогноза пациентов [1,2,4,5,12].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *диагноз ОЛ* устанавливают при обнаружении в КМ **20 % и более бластных клеток**. Однако для ОЛЛ из клеток-предшественников лимфопоэза и для ЛБЛ из тех же клеток-предшественников существует иное общепринятое определение: *диагноз ОЛЛ (В-клеточного или Т-клеточного)* устанавливают при обнаружении **25 % и более бластных клеток в КМ**. Если процент бластных клеток в КМ **менее 25 %** или бластные клетки отсутствуют в КМ, но присутствуют в иных очагах поражения (лимфатические узлы любой локализации, тимус, кожа, и т. д.), то устанавливают *диагноз Т- или В-ЛБЛ* [1,2,4,5].

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнить цитохимическое исследование

препарата КМ (бластных клеток КМ) с целью верификации диагноза [29,30].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:** при цитохимическом исследовании лимфоидные бласты часто содержат PAS-положительные гранулы, они негативны в реакции на миелопероксидазу и на другие миелоидные цитохимические реакции. Нередко при выполнении цитохимического исследования бластные клетки определяют как недифференцируемые, поэтому ключевым методом диагностики ОЛЛ является иммунофенотипирование. Например, Т-клеточные бластные элементы чаще бывают PAS-негативны, в них выявляются кислая фосфатаза, неспецифическая эстераза в форме крупных одиночных гранул в цитоплазме, в отличие от лимфобластов В-линии, где продукт реакции располагается в виде мелких гранул [1,2].

- **Рекомендуется** выполнить патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала очага поражения (опухолевого образования), в том числе с применением иммуногистохимических методов, у пациентов без поражения КМ с целью точной верификации диагноза [31]. [Olsen R.J. et al. Acute leukemia immunohistochemistry: a systematic diagnostic approach. // Arch. Pathol. Lab. Med. 2008. Vol. 132, № 3. P. 462–475.](#)

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнить иммунофенотипирование гемопоэтических клеток-предшественниц в КМ с целью верификации диагноза [32,33].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:** иммунофенотипирование выполняют с помощью мультипараметрической проточной цитофлуориметрии (обычно как минимум 3- или 4-цветной). Его используют для более четкого определения принадлежности бластных клеток к той или иной линии клеточной дифференцировки после установления морфологического диагноза ОЛЛ. Иммунофенотипическая характеристика бластных клеток при ОЛЛ представлена в приложении 2. ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов (70–80 % случаев) могут классифицироваться на четыре группы, в зависимости от экспрессии антигенов дифференцировки В-клеток, а также цитоплазматических и поверхностных иммуноглобулинов (Ig). ОЛЛ из предшественников Т-лимфоцитов (20–30 % случаев) также могут делиться на 4 группы в зависимости от уровня зрелости тимоцита и экспрессии антигена CD1a Т-ОЛЛ, могут дополнительно

классифицироваться в зависимости от субтипа рецептора Т-клеток (TCR). В ряде случаев бластные клетки имеют одновременно лимфоидные и миелоидные маркеры. В последней классификации ВОЗ (2017 г.) [3] эти случаи определяются как смешанный фенотип ОЛ (MPAL) (В-/миелоидный, Т-/миелоидный). При отсутствии экспрессии маркеров, специфичных для лимфоидного или миелоидного ростков, устанавливают диагноз «недифференцированный лейкоз».

Приблизительно 80 % ЛБЛ характеризуются экспрессией Т-клеточных маркеров в отличие от ОЛЛ, при котором >70 % относятся к В-клеточным. Поэтому среди всех ЛБЛ доминирует Т-клеточный субтип.

Иммуноморфологические характеристики опухолевых клеток при Т-ЛБЛ: позитивны терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза (далее – TdT), CD7 и цитоплазматическая CD3; вариабельны CD 1a, CD2, CD4, CD5, CD8; может быть коэкспрессия CD4 и CD8, CD10 +/-; редко определяется коэкспрессия миеломаркеров CD 13; 33; 117. В трети Т-ЛБЛ выявлены транслокации с участием генов Т-клеточных рецепторов ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) и различных партнерских генов, включая MYC, TAL1, HOX11 и др.

Иммуноморфологические характеристики опухолевых клеток при В-ЛБЛ: позитивны: TdT (ядерная окраска), HLA-DR, CD 19 и цитоплазматическая (cyt)CD79a; CD20 и CD22 вариабельны. Иногда в цитоплазме определяются легкие цепи иммуноглобулина (cyt- $\mu$ ). Поверхностные иммуноглобулины чаще отсутствуют, однако их обнаружение не исключает диагноза В-ЛБЛ; CD 45 может быть негативен.

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнить цитогенетическое исследование (кариотип) аспирата КМ с целью определения группы риска и верификации диагноза [34].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:** стандартное цитогенетическое исследование является необходимым компонентом диагностических процедур у пациента с подозрением на ОЛ. Для определения кариотипа достоверным считается только исследование как минимум 20 метафаз. Аномалии в кариотипе могут устанавливаться и на основании исследования клеток периферической крови. Хромосомные аномалии при ОЛЛ могут быть разделены на количественные или структурные, ассоциирующиеся с количественными аномалиями, либо являющиеся изолированными. Гиперплоидия представляет собой приобретение дополнительных хромосом таким образом, что общее число хромосом в одной клетке становится больше 46. При ОЛЛ этот процесс, как представляется, не является случайным. Гиперплоидия обнаруживается в 5–15 % случаев ОЛЛ у взрослых, и ее

ассоциация с благоприятным прогнозом менее очевидна, нежели при ОЛЛ у детей, когда гиперплоидность обнаруживается приблизительно в трети случаев. Гипоплоидия (количество хромосом меньше 46) обнаруживается в 2–8 % случаев ОЛЛ и ассоциируется с неблагоприятным исходом. Большинство хромосомных аномалий, обнаруживаемых при ОЛЛ, являются структурными и обычно представляют собой транслокации. Идентифицировано более 30 различных неслучайных транслокаций. Специфические хромосомные перестройки являются независимыми диагностическими и прогностическими маркерами и служат для выбора тактики терапии. При отсутствии поражения КМ, которое бывает у пациентов с ЛБЛ, цитогенетическое исследование должно быть выполнено на субстрате биопсированного опухолевого образования.

- **Рекомендуется** выполнить цитогенетическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей или КМ с применением метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) для определения транслокации t(9;22) (q34;q11) – BCR::ABL и t(4;11) – MLL::AF4 у всех пациентов с В-клеточными ОЛЛ и ОЛ смешанного фенотипа, особенно у тех, у кого метод стандартной цитогенетики оказался неинформативным, для уточнения диагноза, дифференциальной диагностики и выработки тактики лечения [35].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:** преимуществом метода FISH является возможность исследовать десятки и сотни не только делящихся клеток, но и тех, что находятся в интерфазе. Но необходимо иметь в виду, что метод FISH позволяет анализировать только те участки хромосом, для выявления которых имеются молекулярные зонды, а не весь хромосомный набор целиком. Метод позволяет быстро, в течение максимум 2 дней, выявить искомые поломки. Детекция t(9;22) (q34;q11) – BCR::ABL и t(4;11) – MLL::AF4 во время проведения предфазы определяет всю дальнейшую терапевтическую тактику. Стандартное цитогенетическое исследование является единственным методом, позволяющим анализировать весь хромосомный набор клетки целиком. Однако его выполнение требует достаточно длительного времени; кроме того, в ряде случаев констатируется отсутствие делящихся клеток (митозов). В этих случаях целесообразно выполнять исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (далее – FISH-исследование) на ключевые перестройки t(9;22) (q34;q11) – BCR::ABL и t(4;11) – MLL::AF4 при В-ОЛЛ.

Характерной для  $Rh^+$  ОЛЛ является реципрокная транслокация  $t(9;22)(q34;q11)$ , приводящая к слиянию гена *BCR* (области кластера точки разрыва) хромосомы 22 с геном *ABL* (тирозинкиназы Абельсона) хромосомы 9. При стандартном цитогенетическом исследовании это приводит к укорочению хромосомы 22, что получило название филаделфийской хромосомы; данное изменение может также определяться при флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Дополнительные хромосомные аберрации, представленные 2-й  $Rh^-$  хромосомой ( $+der(22)t(9;22)$ ), аномалией короткого плеча хромосомы 9, моносомией 7-й хромосомы и трисомией 8-й хромосомы встречаются в от 10 до 79 % случаев  $Rh^+$  ОЛЛ и являются фактором негативного прогноза, обуславливая уменьшение безрецидивной выживаемости (далее – БРВ) и увеличением частоты рецидивов.

Основной целью первичной дифференциальной диагностики является дифференцирование  $Rh^+$  ОЛЛ с лимфоидным бластным кризом хронического миелолейкоза (далее – ХМЛ), в пользу которого могут свидетельствовать наличие в анамнезе ХМЛ, базофилии или эозинофилии КМ либо гигантская спленомегалия. Основным дифференциальным критерием является выявление транскрипта  $p190^{BCR::ABL}$ , что обычно позволяет исключить ХМЛ.

- **Рекомендуется** выполнить молекулярно-генетическое исследование точечных мутаций гена *BCR::ABL* (химерный ген, образованный слиянием области кластера разрывов на 22-й хромосоме и гена тирозин-киназы Абельсона на 9-й хромосоме); молекулярно-генетическое исследование минимальной остаточной болезни при лейкозах при помощи пациент - специфичных праймеров (молекулярно-генетические исследования на наличие химерных генов *c-MYC::IgH*, *MLL::AF4* и других, в зависимости от ранее выявленных цитогенетических поломок), с целью дальнейшего мониторинга эффективности ХТ и оценки минимальной остаточной болезни (МОБ) в рамках КИ всем пациентам с В-клеточным ОЛЛ [36–38].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:** детекция химерных генов *BCR::ABL*, *c-MYC::IgH*, *MLL::AF4* необходима с целью мониторинга противоопухолевого ответа и принятия терапевтических решений. Молекулярное исследование других многочисленных поломок является в настоящее время за рубежом одним из ключевых методов стратификации пациентов на группы риска. Детекция химерных транскриптов, мутации генов, перестройки и дупликации генов доступны только в больших исследовательских центрах.

На молекулярно-генетическом уровне транскрипт *bcr-abl* может определяться посредством полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Расположение точки разрыва в гене *BCR* приводит к тому, что белок  $p190^{BCR::ABL}$  выявляется в 66,3 % случаев *Rh+* ОЛЛ, также у данных пациентов часто определяется белок  $p210^{BCR::ABL}$  (31,2 %). В остальных случаях определяются транскрипты обоих типов либо атипичные транскрипты.

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнить спинномозговую пункцию с цитологическим исследованием клеток спинномозговой жидкости (микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере) для исключения/подтверждения вовлечения ЦНС [13,40].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** при всех вариантах ОЛЛ высока вероятность вовлечения оболочек головного мозга. Поэтому всем пациентам показано выполнение диагностической люмбальной пункции с морфологическим исследованием ликвора. Если уровень тромбоцитов не удастся повысить до  $30 \times 10^9/\text{л}$  и выше, от пункции можно воздержаться до восстановления показателей тромбоцитов после курса. Если у пациентов определяется лейкоцитоз выше  $100 \times 10^9/\text{л}$ , то первую люмбальную пункцию следует отложить до редукции числа лейкоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$ .

- **Рекомендуется** всем пациентам при диагностике нейролейкемии увеличить частоту спинномозговых пункций и выполнять их в среднем 1 раз в 3 дня до получения трех люмбальных пункций без бластных клеток в ликворе, затем частоту пункций можно снизить до 1 пункции в неделю во время индукции (во время дальнейших этапов терапии люмбальные пункции выполняются в соответствии с протоколом) для контроля динамики заболевания на терапии [1,2,4,5].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** в рамках общей программы ХТ всем пациентам с ОЛЛ необходима терапия поражения ЦНС. В отсутствие профилактики поражения мозговых оболочек рецидивы в ЦНС в течение нескольких месяцев с момента регистрации ПР возникают приблизительно у трети пациентов. Рецидив в ЦНС при ОЛЛ у взрослых характеризуется неблагоприятным прогнозом, поскольку за ним обычно следует гематологический рецидив. При этом подходы к лечению поражения ЦНС и его профилактике различаются и учитывают характеристики пациента, его возраст и другие прогностические факторы.

- **Рекомендуется** у всех выделять и сохранять первичную ДНК или РНК из клеток КМ пациентов в биобанке или направлять материал на хранение в лаборатории федеральных центров для возможности последующего выполнения молекулярных исследований [41].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *сохранение первичного биологического материала (ДНК, выделенная из костно-мозговых клеток, или замороженные клетки) для выполнения в будущем молекулярных исследований, позволяющих четко определить группы риска.*

- **Рекомендуется** всем пациентам, у которых при стерильной пункции не получен диагностический материал (так называемый «сухой пунктат»), получение гистологического препарата КМ (трепанобиопсия) и цитологическое и иммуноцитохимическое исследование отпечатков трепанобиоптата КМ с морфологическим и *цитохимическим исследованиями бластных клеток* с целью верификации точного диагноза [30,31].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Не рекомендуется** выполнять пункционную (аспирационную) биопсию очага поражения (опухолевого экстрамедуллярного образования) в связи с малой информативностью исследований данного материала [1,2]

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

### **3.3. Иные диагностические исследования**

- **Рекомендуется** выполнение женщинам репродуктивного возраста теста на беременность (исследование хорионического гонадотропина человека) с целью выявления беременности [1,5].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОЛЛ из группы высокого риска и при рецидиве заболевания, а также их сиблингам определение HLA-антигенов с целью поиска потенциального донора КМ [47,48].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** всем пациентам консультация невролога, офтальмолога, оториноларинголога для определения соматического статуса пациента и диагностики сопутствующей патологии [1,2,4,5].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** консультация гинеколога для женщин и уролога для мужчин с целью выявления соматического статуса пациентов и решения вопроса о необходимости овариопротекции или криоконсервации гамет (ооцитов, сперматозоидов) [1,2,4,5].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** невыполнение указанных процедур и методов обследования возможно только в крайних случаях, когда пациент находится в терминальном состоянии при поступлении в специализированное учреждение или его соматический статус таков, что никакого специфического лечения выполняться не будет – только паллиативное, или, если пациент отказывается от обследования и лечения, что должно быть задокументировано в истории болезни.

- **Рекомендуется** беременным женщинам выполнять полный объем диагностических исследований при ОЛЛ, как и у небеременных, кроме выполнения стандартных рентгенологических методов обследования (см. клинические руководства по ведению беременных пациенток) [1,49].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** с диагностической целью при беременности целесообразно применение магнитно-резонансной томографии и УЗИ, в том числе легочной ткани.

- **Рекомендуется** при развитии инфекционных осложнений выполнение необходимых для диагностики очага инфекции процедур обследования (УЗИ, КТ, микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность; микробиологическое (культуральное) исследование мочи на бактериальные патогены; микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого из полости рта; исследование микробиоценоза кишечника (дисбактериоз) для уточнения характера инфекции и выработки адекватной тактики лечения [27].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

#### **Динамическая оценка эффективности терапии**

- **Рекомендуется** всем пациентам на этапах индукции и консолидации контрольное исследование КМ (получение цитологического препарата КМ путем пункции (стернальная пункция) и цитологическое исследование мазка КМ (миелограмма) из стернального пунктата) выполнять перед началом каждого последующего этапа (оптимально) либо 1 раз в 2 месяца (не реже!) с целью верификации статуса пациента по заболеванию (ремиссия, резистентность, рецидив, прогрессия) [1,2,4,5,12].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** пациентам на фоне поддерживающей терапии повторять получение цитологического препарата КМ путем пункции (стернальная пункция) и цитологическое исследование мазка КМ (миелограмма) из стернального пунктата 1 раз в 3 месяца в течение 2 лет и в дальнейшем, после снятия с лечения, каждые полгода до 3 лет наблюдения с целью верификации статуса пациента по заболеванию (ремиссия, рецидив) [1,2,4,5,12].

**Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *стандартизованные временные точки взятия КМ необходимы при мониторинге МОБ. Мониторинг МОБ является ключевым исследованием во всех современных протоколах лечения ОЛЛ. В Узбекистане, где КИ еще не проводятся, рекомендовать стандартизованный мониторинг МОБ и принимать терапевтические решения в зависимости от получаемых показателей представляется преждевременным. Это связано с тем, что в большинстве случаев программы терапии ОЛЛ модифицируются, не соблюдаются принципы «доза – интенсивность», интервалы, в ряде случаев отсутствуют предусмотренные конкретным протоколом препараты. Определение МОБ необходимо для решения вопроса о целесообразности выполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (далее – алло-ТГСК). Поэтому представляется разумным всех пациентов с ОЛЛ, которые не включены в контролируемые КИ, рассматривать в качестве кандидатов для трансплантации алло-ТГСК, особенно если речь идет о родственной трансплантации.*

*Мониторинг МОБ у пациентов с Rh-положительным ОЛЛ является ключевым условием лечения для ВСЕХ (!) пациентов и в условиях РУз, поскольку это напрямую связано с требованием рекомендаций по смене тирозинкиназного ингибитора (далее – ИТК) в случае недостижения молекулярного ответа [1,2,50].*

**МОБ**

*В настоящее время стандартом мониторинга эффективности лечения ОЛЛ стал мониторинг остаточной опухолевой популяции клеток (МОБ) с помощью методов проточной цитометрии и/или молекулярно-биологических методов. Указанные методы обладают высокой чувствительностью (обнаруживается 1 лейкоэмическая клетка на  $10^4$ – $10^6$  нормальных гемопоэтических клеток) и с их помощью можно отслеживать в динамике судьбу лейкоэмического клона. Обнаружение МОБ после цитостатического воздействия является самым мощным прогностическим фактором у пациентов с ОЛЛ, свидетельствующим о необходимости изменения терапевтической тактики и применения в программе лечения алло-ТГСК.*

### **Методы оценки МОБ**

*Разработано несколько методов оценки МОБ при ОЛЛ. Эти методы отличаются по трудоемкости, временным затратам, применимости в отдельных ситуациях, чувствительности, стоимости и некоторым другим аспектам. Самое важное в исследовании МОБ – это многократное исследование, оценка в динамике, с течением времени.*

*Как уже отмечалось ранее, методы детекции и мониторинга МОБ позволяют оценивать эффективность проводимого лечения на молекулярном уровне. Оценка МОБ осуществляется ТОЛЬКО у пациентов, у которых получена полная клинико-гематологическая ремиссия.*

- **Рекомендуется** мониторинг МОБ осуществлять методом проточной цитометрии и/или методом ПЦР, то есть теми методами, у которых чувствительность составляет не менее  $10^{-4}$  (т. е. возможность определить одну опухолевую клетку на 10 000 нормальных) [51,52].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *не рекомендуется осуществлять мониторинг МОБ методом FISH и методом стандартного цитогенетического исследования. При оценке МОБ у пациента необходимо пользоваться только одним из методов для принятия терапевтических решений, при этом мониторинг должен осуществляться с первых дней терапии и выполняться в одной лаборатории. Анализ МОБ выполняется в образцах КМ.*

### **Временные точки мониторинга**

*В разных КИ ключевые точки исследования МОБ, определяющие прогноз, и соответственно, изменение стратегии терапии, несколько отличаются. В целом исследователи оценивают остаточную популяцию опухолевых клеток в конце 1-й*

индукционной фазы (6-я неделя от начала терапии) и на этапе консолидации (12–16 недель от начала терапии). Представляется целесообразным использовать временные точки оценки МОБ у пациентов в соответствии с используемым протоколом лечения и только при условии его адекватного выполнения (немецкая группа – 10 и 16 недель, французская – 6 и 12 недель (6-я неделя для определения тактики лечения), Великобритания – 10 и 15 недель, Италия – 10–16–22 недели (22-я неделя для определения тактики лечения)).

При использовании протокола российской исследовательской группы «ОЛЛ-2009» образцы КМ анализируют на 10-й и 16-й неделе терапии.

### **Рекомендации по мониторингу МОБ**

- **Рекомендуется** всем пациентам после трансплантации осуществление мониторинга транскрипта p190 или p210 посредством количественной ПЦР в реальном времени, которая должна комбинироваться со скринингом на предмет мутаций *BCR::ABL* домена тирозинкиназ (молекулярно-генетическое исследование точечных мутаций гена *BCR::ABL* (химерный ген, образованный слиянием области кластера разрывов на 22 хромосоме и гена тирозин-киназы Абельсона на 9 хромосоме) методом прямого секвенирования) в случае подозрения на резистентность [50].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Не рекомендуется** выполнять мониторинг МОБ при несоблюдении протоколов. Мониторинг МОБ имеет значение только при проведении адекватной ХТ согласно выбранному протоколу, при соблюдении принципа «доза – интенсивность», интервалов и этапов лечения [53].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- Оценка МОБ у пациентов может осуществляться разными методами, но обязательно **рекомендуется** [51,52]:
  - определение лейкозспецифических маркеров, пациент-специфических клональных перестроек, аберрантного иммунофенотипа до начала терапии;
  - проведение мониторинга либо одним из методов, либо одновременно двумя (не чередуя, не заменяя один другим);
  - выполнение исследования в одной лаборатории согласно рекомендуемым стандартизованным подходам в четкие сроки, предусмотренные протоколами при их адекватном исполнении.

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

### 3.3. Цитохимическая характеристика лимфобластов (достаточно 1 исследование).

Миелопероксидаза.	Отрицательная.
Судан черный (липиды).	Отрицательная.
PAS реакция (реакция на гликозаминогликаны с реактивом Шиффа).	Положительная, крупногранулярная.
$\alpha$ – нафтилэстераза.	Отрицательная.
Хлорацетатэстераза.	Отрицательная.

### 3.4. Диагностические критерии [13].

Морфология. костный мозг и периферическая кровь. Цереброспинальная жидкость.	Лимфоидные/недифференцированные бласты ( $\geq 20\%$ поражения костного мозга). поражение ЦНС.
Иммунофенотипирование. МПО.  Маркеры В-линии: CD19, CD79a, cCD22 (не менее 2); другие: TdT, CD10, CD20, CD24, cIgM, sIg (каппа или lambda).  Маркеры Т-линии: cCD3; другие: TdT, CD1a, CD2, CD5, CD7 CD4, CD8, TCR $\alpha/\beta$ or $\gamma/\delta$ .	МПО отрицательный; В/Т маркеры $>20\%$ (CD3, CD79a $>10\%$ ).  В-ОЛЛ: Pro-B/B-I (CD19/CD79a/cCD22+) Common/B-II (CD10+/cIgM-) Pre-B/B-III (cIgM+/sIg-) Mature-B/B-IV (sIg+).  Т-ОЛЛ Т-lineage ОЛЛ: Pro-T/T-I (cCD3/CD7+) re-T/T-II (CD2/CD5) Cortical-T/T-III (CD1a+) Mature-T/T-IV (CD3+/CD1a-).
Цитогенетика/FISH/ОТ-ПЦР.	ОЛЛ с неблагоприятными клинико-биологическими особенностями: Ph+ ОЛЛ, t(4;11)+ ОЛЛ, t(1;19)+ ОЛЛ, другая цитогенетика высокого риска.

**Если в лечебном учреждении определение данных молекулярных аномалий невозможно, необходимо сохранить материал исходного диагностического образца**

**для возможного его молекулярного анализа в другой лаборатории после получения полных цитогенетических данных!!!**

### **3.5. Инструментальные исследования:**

УЗИ органов брюшной полости и селезенки: увеличение размеров печени, селезенки;

УЗИ периферических и внутрибрюшных лимфоузлов: увеличение размеров и изменение структуры лимфоузлов;

КТ грудного сегмента: инфильтративные изменения легочной ткани, увеличение размеров внутригрудных лимфоузлов, органов средостения;

ЭКГ: нарушение проводимости импульсов в сердечной мышце;

ЭхоКГ: признаки сердечной недостаточности (ФВ<60%), снижение сократимости, диастолическая дисфункция, легочная гипертензия, пороки и регургитации клапанов;

ФГДС: признаки эзофагита, гастрита, бульбита, дуоденита (поверхностный, катаральный, эрозивный, язвенный).

**Диагностические алгоритмы ОЛЛ.(таблица)**

### **Основные исследования.**

● ОАК с лейкоцитарной формулой и определением количества тромбоцитов.

Цитологическое исследование костного мозга (миеллограмма).

Иммунофенотипирование клеток костного мозга: для установления варианта заболевания, в зависимости от наличия и выраженности экспрессии определенных антигенов:

– Антигены, специфичные для В-лимфоцитов – CD10+, CD19+, CD79a+, cCD22+, sCD22+, CD24+, PAX+, TdT+, возможна экспрессия CD34+, CD20+;

– Антигены, специфичные для Т-лимфоцитов – CD1a+, CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7+, CD8+, CD34+ [2].

Цитохимическое исследование костного мозга - PAS-положительные гранулы; лимфоциты негативны в реакции на миелопероксидазу и на другие миелоидные цитохимические реакции, определяются как недифференцируемые.

Спинномозговая пункция с цитологическим исследованием клеток спинномозговой жидкости для выявления нейролекоза.

### **Генетические исследования**

Стандартное цитогенетическое исследование костного мозга (исследование не менее 20 метафаз).

Исследование методом флуоресцентной *in situ* гибридизации, включая зонды для определения основных рецидивирующих генетических аномалий; для определения транслокации t(9;22) (q34; q11) – BCR::ABL и t(4;11) – MLL-AF4 с В-клеточными ОЛЛ и ОЛ смешанного фенотипа, в случаях, когда метод стандартной цитогенетики неинформативный.

ОТ-ПЦР для определения транскрипта BCR::ABL1 при В-варианте (количественное или качественное), включая определение транскрипта (p190, p210).

NB! Если в лечебном учреждении определение данных молекулярных аномалий невозможно, необходимо сохранить материал исходного диагностического образца для возможного его молекулярного анализа в другой лаборатории после получения полных цитогенетических данных.

### **Дополнительные исследования**

Гистологическое исследование биоптата (гребень подвздошной кости) – при получении «сухих» пунктатов.

КТ и/или ЯМРТ грудного сегмента, брюшного сегмента, головы, малого таза (по показаниям с контрастом) - оценка размеров, структуры инфильтрированных органов, наличие образований и свободной жидкости. КТ/МРТ головы с контрастом при неврологических симптомах.

Сбор жалоб, анамнеза – наличие и время появления. Оценка общего состояния (ECOG / ВОЗ).

Биохимический анализ крови (глюкоза, натрий, калий, кальций, креатинин, аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, щелочная фосфатаза, ЛДГ, билирубины, мочевины, общий белок, мочевины, мочевая кислота, креатинин). Для определения синдрома лизиса опухоли: ЛДГ, мочевины, мочевая кислота, калий, кальций, фосфор.

Коагуляционные тесты: протромбиновое время, международное нормализованное отношение, фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время, Д-димер.

Общий анализ мочи (может наблюдаться гематурия).

ПЦР на вирусные инфекции (вирусные гепатиты, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна-Барр, вирус Varicella/Zoster) ВИЧ.

#### **Инструментальные исследования**

**УЗИ органов брюшной полости и селезенки** – увеличение размеров печени, селезенки. УЗИ мошонки по показаниям.

**УЗИ периферических и внутрибрюшных лимфоузлов** – увеличение размеров и изменение структуры лимфоузлов.

**КТ грудного сегмента** – инфильтративные изменения легочной ткани, увеличение размеров внутригрудных лимфоузлов, органов средостения.

**ЭКГ** - нарушение проводимости импульсов в сердечной мышце.

**ЭхоКГ** - признаки сердечной недостаточности (ФВ <60%), снижение сократимости, диастолическая дисфункция, легочная гипертензия, пороки и регургитации клапанов.

**ФГДС** - признаки эзофагита, гастрита, бульбита, дуоденита (поверхностный, катаральный, эрозивный, язвенный).

### Диагностический алгоритм [14-16].



### 3.6. Дифференциальный диагноз [17-19].

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Бифенотипический острый лейкоз.	Смешанный иммунофенотип популяции бластных клеток. Коэкспрессия лимфоидных маркеров.	Цитологическое исследование костного мозга. ИФТ костного мозга на проточном цитофлюориметре (панель острых лейкозов).	Оценка баллов по шкале ВОЗ, Европейской группы иммунологической характеристики лейкозий (EGIL).
Лимфома Ходжкина. Неходжкинские лимфомы с миелофиброзом. Лейкоз из больших гранулированных	Лимфопролиферативный синдром.	Цитологическое исследование костного мозга, лимфоузлов. ИФТ костного мозга. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования костного мозга.	Большое количество клеток БШ, эозинофилов и гранулоцитов, при ИФТ CD30 и CD15 позитивны. Очаговая или диффузная пролиферация

лимфоцитов.			лимфоцитов и/или признаки миелофиброза.
ХМЛ, бластный криз.	Бластные клетки в периферической крови или костном мозге. Уровень лейкоцитов > 10×10 <sup>9</sup> /л.	Цитологическое, цитогенетическое исследование костного мозга. Исследование костного мозга методом FISH (t 9;22 BCR::ABL)	Значительная спленомегалия. Наличие всех переходных форм гранулоцитарного ряда. Отсутствует «лейкемический» провал. Нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево до бластов. Костный мозг гиперклеточный, гиперплазия эритроидного ростка. Выявление транскрипта p190 позволяет исключить ХМЛ.
ХМПЗ, бластный криз.	Лейкоцитоз (количество лейкоцитов ≥ 11 × 10 <sup>9</sup> /л). Пальпируемая спленомегалия. Повышение уровня ЛДГ.	Цитологическое исследование костного мозга. Гистологическое исследование костного мозга. Молекулярно-генетическое	Пролиферация и атипия мегакариоцитов, сочетающаяся с ретикулиновым /или коллагеновым фиброзом костного мозга; при

		<p>Исследование периферической крови.</p> <p>Стандартное цитогенетическое исследование костного мозга.</p>	<p>отсутствии выраженного ретикулинового фиброза</p> <p>повышенная клеточность костного мозга с пролиферацией клеток гранулоцитарного ряда и угнетением эритропоэза.</p> <p>Дисплазия в 1 или более миелоидных ростках</p> <p>Наличие мутаций JAK2, CALR или MPL.</p>
ОМЛ.	Бластные клетки в периферической крови, костном мозге.	Цитологическое, Цитогенетическое исследование костного мозга, иммунофенотипирование	МПО положительная. Экспрессия миелоидных антигенов на бластных клетках.
Промиелоцитарный лейкоз.	Панцитопения. Бластные клетки в периферической крови или костном мозге. Геморрагический синдром.	Цитологическое, Цитогенетическое исследование костного мозга.	Инфильтрация костного мозга бластами (более 20%) без обнаружения гипергранулированных промиелоцитов с множественными палочками Ауэра. Отсутствие

			<p>транслокации t(15;17) (q22; q12); гена PML RAR<math>\alpha</math>.</p>
<p>Лимфома из клеток мантии.</p>	<p>Лимфоаденопатия. Повышение ЛДГ. Выявление бластов.</p>	<p>Иммунофенотипирование. Гистологическое, иммуногистохимическое исследование. Цитогенетика/FISH.</p>	<p>Зрелоклеточная опухоль нодулярный, нодулярно- диффузный или диффузный тип роста. Поверхностные иммуноглобулины классов IgM и IgD, положительны на CD20 и CD79a, положительны на CD5, CD43 и FMC7. Характерно положительное окрашивание на ядерный циклин D1. Транслокация t(11;14)(q13;q32).</p>
<p>Плазмноклеточный лейкоз</p>	<p>Бласты в костном мозге, периферической крови. Моноклональная плазмоцитарная инфильтрация костного мозга.</p>	<p>Иммунохимическое исследование (иммунофиксация крови, мочи); Иммуноглобулины; Цитологическое исследование костного мозга.</p>	<p>Плазматические клетки в периферической крови (<math>\geq 20\%</math> и <math>\geq 2 \times 10^9/L</math>)</p>

--	--	--	--

### 3.7. Критерии диагностики острых лейкозов со смешанным фенотипом в соответствии с классификацией ВОЗ [20]

<p><b>Миелоидная линия</b> МРО (проточная цитометрия, иммуногистохимия, цитохимия) или моноцитоидная дифференцировка (по крайней мере 2 из перечисленных: <math>\alpha</math>-нафтилацетатэстераза, ингибируемая натрия фторидом, CD11c, CD14, CD64, лизоцим).</p>
<p><b>Т-лимфоидная линия</b> Цитоплазматический CD3 (цитофлуориметрически с помощью антитела к <math>\epsilon</math>-цепи CD3; иммуногистохимически (для исследования материала трепанобиопсии костного мозга) с помощью неспецифического поликлонального анти-CD3) или поверхностный CD3 (редко используется для диагностики острого лейкоза смешанного фенотипа).</p>
<p><b>В-лимфоидная линия</b> Яркая экспрессия CD19 + один из следующих маркеров: CD79a, <i>cyt</i>CD22, CD10; или слабая экспрессия CD19 + яркая экспрессия по крайней мере двух из перечисленных маркеров: CD79a, <i>cyt</i>CD22, CD10.</p>

#### 4. Тактика лечения на амбулаторном уровне:

Пациентам с установленным с Rh-негативным (-) ОЛЛ диагнозом поддерживающая химиотерапия меркаптопурином и метотрексатом, для пациентов с Rh+ ОЛЛ прием ингибиторов тирозинкиназ может проводиться в амбулаторных условиях, под контролем показателей общего анализа крови.

Название препарата	Расчетная доза	Примечания
Меркаптопурин.	60 мг/м <sup>2</sup> внутрь	ежедневно с коррекцией дозы в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов.
Метотрексат.	20 мг/м <sup>2</sup> внутрь	1 раз в неделю.
Поддерживающая терапия состоит из ежедневного приема 6-меркаптопурина и еженедельно метотрексат. Продолжительность лечения 2,5–3 года является оптимальной.		

Доза меркаптопурина и метотрексата корректируется в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов.

Число лейкоцитов	Число тромбоцитов	Доза 6-МП
более 2,0x10 <sup>9</sup> /л	более 100x10 <sup>9</sup> /л	<b>100%</b>
от 1,0x10 <sup>9</sup> /л до 2,0x10 <sup>9</sup> /л	от 50x10 <sup>9</sup> /л до 100x10 <sup>9</sup> /л	<b>50%</b>

Менее 1,0x10 <sup>9</sup> /л	Менее 50x10 <sup>9</sup> /л	-
------------------------------	-----------------------------	---

После подтверждения диагноза Ph+ ОЛЛ показано назначение препаратов ИТК.

<i>Название препарата</i>		<i>Примечание</i>
<i>1-я линия иматинибом</i>	400-800мг/сут	<i>внутри</i>
<i>2-я линия нилотинибом</i>	600-800мг/сут	<i>внутри</i>
<i>2-я линия бозутинибом</i>	500 мг/сутки	<i>внутри</i>
<i>3-я линия дазатинибом</i>	100-140мг/сут	<i>внутри</i>
<i>3-я линия понатинибом</i>	45мг/сут	<i>внутри</i>

NB! Препараты ИТК принимают длительно, без перерывов (при снижении показателей крови или развитии токсичности коррекция дозы/перевод на другую линию терапии проводится врачом гематологом).

Для оценки эффективности терапии необходимо проводить своевременный мониторинг гематологических, цитогенетических и молекулярно-генетических показателей.

#### 4.1 Немедикаментозное лечение:

Режим: общеохранительный;

Диета: стол №15 (общая).

#### 4.2 Медикаментозное лечение:

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

<b>Лекарственная группа</b>	<b>Международное непатентованное наименование ЛС</b>	<b>Способ применения</b>	<b>Уровень доказательности</b>
Антинеопластические лекарственные средства.	Меркаптопурин	Внутри	В
	Метотрексат	Внутри	А
Таргетная терапия.	Иматиниб	Внутри	А
	Дазатиниб	Внутри	А
	Нилотиниб	Внутри	А
	Понатиниб	Внутри	А
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых	Ондансетрон	В\в, внутри	С

препаратов.			
-------------	--	--	--

NB! Дополнительное медикаментозное лечение проводится соответственно протоколам лечения развившихся осложнений.

**Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения):**

<b>Фармакотерапевтическая группа</b>	<b>МНН лекарственного средства</b>	<b>Способ применения</b>	<b>Уровень доказательности</b>
Противовирусные лекарственные средства	Ацикловир	Внутривенное введение Внутрь	A
	Ганцикловир	Внутривенное введение	C
	Валацикловир	Внутрь	B
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови	Гепарин	Внутривенное Подкожное введение	C
	Аминокапроновая кислота	Внутривенное введение	C
	Губка гемостатическая	Местно	C
	Надропарин	Подкожное введение	C
	Эноксапарин	Подкожное введение	C
	Антиингибиторный коагулянтный комплекс	Внутривенное введение	C
	Этамзилат	Внутривенное введение Внутрь	B

	Транексамовая кислота	Внутривенное введение	В
	Викасол	Внутривенное введение Внутрь	А
Противогрибковые лекарственные средства	Амфотерицин В	Внутривенное введение	С
	Вориконазол	Внутривенное введение Внутрь	В
	Итраконазол	Внутрь	В
	Каспофунгин	Внутривенное введение	В
	Микофунгин	Внутривенное введение	В
	Флуконазол	Внутривенное введение Внутрь	С
	Анидулафунгин	Внутривенное введение	В
	Позаконазол	Внутрь	В
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Лейковорин	Внутривенное введение	А
	Дексаметазон	Внутривенное введение Глазные капли	А
	Аллопуринол	Внутрь	В
	Месна (Уромитексан)	Внутривенное введение	А

Антибактериальные средства	Пиперациллин тазобактам	Внутривенное введение	A
	Офлоксацин	Внутривенное введение	C
	Амикацин	Внутривенное введение	B
	Цефоперазон сульбактам	Внутривенное введение	C
	Гентамицин	Внутривенное введение	-
	Метронидазол	Внутривенное введение	A
	Ванкомицин	Внутривенное введение	A
	Имипенем	Внутривенное введение	A
	Колистиметат натрия	Внутривенное введение	A
	Меропенем	Внутривенное введение	A
	Линезолид	Внутривенное введение	A
	Левифлоксацин	Внутривенное введение Внутрь	-
	Цефтазидим	Внутривенное введение	A
	Цефепим	Внутривенное введение	C
Ципрофлоксацин	Внутривенное введение	C	

		Внутрь	
	Эртапенем	Внутривенное введение	В
	Сульфаметоксазол /триметоприм	Внутривенное введение Внутрь	А
Цитотоксические и адьювантные лекарственные средства	Винкристин	Внутривенное введение	А
	Метотрексат	Инtrateкальное введение	А
	Циклофосфамид	Внутривенное введение	В
	Меркаптопурин	Внутрь	В
	Гидроксимочевина	Внутрь	В
	Флударабина фосфат	Внутривенное введение	А
Основные группы препаратов, применяемых для купирования боли у гематологических пациентов	Парацетамол	Внутривенное введение Внутрь	А
	Диклофенак	Внутривенное введение Внутрь	В
	Декскетопрофен	Внутривенное введение	А
	Ибупрофен	Внутривенное введение Внутрь	В
	Нимесулид	Внутривенное введение Внутрь	А

Г-КСФ - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (факторы роста)	Толперизон	Внутривенное введение	A	
	Прегабалин	Внутривенное введение	A	
	Трамадол	Внутривенное введение	A	
	Фентанил	Внутривенное введение	A	
	Морфин	Внутривенное введение	A	
	Филграстим	Подкожное введение	A	
	Иммуномодулирующие	Эмпэгфилграстим	Подкожное введение	A
		Иммуноглобулин человека нормальный <sup>o</sup>	Внутривенное введение	A
	Средства для энтерального и парентерального питания Заменители плазмы и других компонентов крови	Альбумин 20%	Внутривенное введение	A

#### 4.3 Хирургическое вмешательство: нет

**4.4 Дальнейшее ведение [21]:** после завершения лечения согласно протоколу, пациенты в течение 2,5-3х лет получают поддерживающую терапию. При условии сохранения ремиссии заболевания, после окончания поддерживающей терапии, пациенты находятся на «Д» учёте и наблюдаются у гематолога по месту жительства в течение 5 лет.

**4.5 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики [22-25].**

Статус ответ.	Критерии для оценки ответа.
---------------	-----------------------------

Полная ремиссия.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Отсутствие циркулирующих лимфобластов или экстрамедуллярных поражений;</li> <li>● Отсутствие лимфаденопатии, спленомегалии, инфильтрации кожи/десен/мошонки/поражения ЦНС;</li> <li>● Трехлинейный гемопоэз и &lt;5% бластов;</li> <li>● Абсолютное количество нейтрофилов &gt; 1000 / мкл;</li> <li>● Тромбоциты &gt; 100,000 / мкл;</li> <li>● Нет рецидивов в течение 4 недель;</li> <li>● Отрицательная МОБ чувствительными молекулярными зондами (чувствительность <math>\geq 10^{-4}</math>).</li> </ul>
Полная ремиссия с неполным восстановлением анализа крови.	<p>Отвечает всем критериям полной ремиссии, за исключением количества тромбоцитов или абсолютного количества нейтрофилов.</p> <p><b>NB!</b> оценка МОБ не включена в морфологическую оценку, но обязательно должна быть оценена.</p>
Рефрактерность заболевания.	Невозможность достижения полного ответа после индукционного курса.
Прогрессия заболевания.	Увеличение как минимум на 25% абсолютного числа циркулирующих бластов или бластов костного мозга или развитие экстрамедуллярной болезни.
Рецидив заболевания.	Повторное появление бластов в крови или костном мозге (> 5%) или в любом экстрамедуллярном участке после полной ремиссии.

Статус ответа	Критерии ответа при нейролейкозе
Ремиссия.	достижение отсутствия лимфобластов в спинномозговой жидкости независимо от количества лейкоцитов; у пациентов с лейкоцитами <5/мкл в спинномозговой жидкости с наличием лимфобластов или $\geq 5$ /мкл в спинномозговой жидкости с наличием лимфобластов на момент постановки диагноза.
Рецидив ЦНС.	определение лейкоцитов $\geq 5$ /мкл в спинномозговой жидкости с наличием лимфобластов или клинических признаков лейкемии ЦНС, таких как паралич лицевого

	нерва, поражение мозга/глаз или гипоталамический синдром без других объяснений.
--	---

**Критерии ответа при экстрамедуллярных поражениях:**

- УЗИ или КТ шеи/грудного сегмента/брюшного сегмента/органов малого таза с внутривенным контрастированием и ПЭТ/КТ по показаниям.

**5. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:**

**1) показания для плановой госпитализации;**

- Подозрение/установление диагноза ОЛ.
- Проведение курсов химиотерапии, таргетной терапии и иных видов лечения.
- Диагностика рецидива ОЛЛ.
- Проведение гаплоидентичной/аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

- Контрольное обследование перед/после гапло/аллоТКМ.
- Проведение заместительной гемокомпонентной терапии.

**2) показания для экстренной госпитализации.**

- Неотложные состояния у пациентов с ОЛЛ и при подозрении на ОЛ:
  - лейкоцитоз более  $100 \times 10^9/\text{л}$
  - фебрильная лихорадка и инфекционные осложнения на фоне нейтропении после курса ХТ;
  - геморрагический синдром;
  - тромботические осложнения;
  - необходимость проведения экстренной заместительной гемокомпонентной терапии;
  - другие системные нарушения, обусловленные течением основного заболевания или развившиеся вследствие проведенного лечения.

**6. Тактика лечения на стационарном уровне:**

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Антинеопластические	Меркаптопурин	Внутрь	В

лекарственные средства.			
	Метотрексат	Внутривенное введение	А
	L-Аспарагиназа	Внутривенное введение	В
	Циклофосфан	Внутривенное введение	А
	Бусульфан	Внутривенное введение	А
	Тиотепа	Внутривенное введение	В
	Цисплатин	Внутривенное введение	В
	Винкристин	Внутривенное введение	А
	Даунорубицин	Внутривенное введение	А
	Доксорубицин	Внутривенное введение	А
	Идарубицин	Внутривенное введение	В
	Цитарабин	Внутривенное введение	А
	Флударабин	Внутривенное введение	В
	Неларабин	Внутривенное введение	В
	Бортезомиб	Подкожное введение	В
	Мелфалан	Внутривенное введение	А
Этопозид	Внутривенное введение	А	
Таргетная терапия.	Иматиниб	Внутри	А

	Дазатиниб	Внутрь	А
	Нилотиниб	Внутрь	А
	Понатиниб	Внутрь	А
	Асциминиб	Внутрь	А
	Ритуксимаб	Внутривенное введение	А
	Венетоклакс	Внутрь	А
	Блинотумомаб	Внутривенное введение	А
	Инотузумаб озогамицин	Внутривенное введение	А
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов.	Ондансетрон	В\в, внутрь	С
	Лейковорин	Внутривенное введение	А
	Дексаметазон	Внутривенное введение Глазные капли	А
	Аллопуринол	Внутрь	В
	Месна (Уромитексан)	Внутривенное введение	А

### 6.1 Основные принципы химиотерапии ОЛЛ

*При любом принципе химиотерапевтического воздействия в лечении ОЛЛ существует несколько основных этапов терапии – индукция ремиссии, консолидация ремиссии, поддерживающая терапия и профилактика (лечение) нейрорлейкемии.*

*Период начального лечения, целью которого является существенное уменьшение опухолевой массы и достижение ПР, называется периодом **индукции ремиссии**. В терапии ОЛЛ используют две фазы индукции длительностью 4 нед каждая, перерыв между которыми не предусмотрен. Именно в этот период на фоне применения цитостатических средств количество лейкоэмических клеток в КМ уменьшается примерно в 100 раз, т. е. в момент констатации ПР в КМ морфологически определяется менее 5 % опухолевых клеток. При использовании импульсного подхода (программы Нурег-CVAD) этапом индукции считаются два курса – собственно 2-недельный курс Нурег-CVAD и следующий за ним после перерыва курс высокодозного цитарабина\*\* и*

метотрексата\*\*». В большинстве случаев ПР достигается уже после 1-й фазы индукции (или после 1-го курса Нурер-CVAD), и лишь у части пациентов (10–30 %) – после 2-й фазы индукции (или 2-го курса высокодозного цитарабина\*\* и метотрексата\*\*) [54–58].

Вторым этапом терапии ОЛ является **консолидация ремиссии** (закрепление достигнутого противоопухолевого эффекта). В настоящее время в большинстве случаев консолидация является наиболее агрессивным и высокодозным этапом в лечении ОЛЛ. Задачей этого периода является по возможности еще большее уменьшение числа остающихся после индукции лейкемических клеток. Чаще всего предусмотрены 1–2 таких курса, затем, перед поддерживающим лечением, могут использоваться программы реиндукции (более длительные, аналогичные ИТ). Следует подчеркнуть, что возможна ротация предусмотренных протоколом этапов консолидации, в зависимости от цитопенического синдрома и вариантов осложнений [54–58].

После завершения этапа консолидации следует период **поддерживающего лечения**, т. е. продолжение цитостатического воздействия в меньших дозах, чем в период индукции ремиссии, на возможно остающийся опухолевый клон [54–58].

В настоящее время базисом всей программной терапии ОЛЛ является дифференцированное воздействие: 1) для иммунологически зрелых В-ОЛЛ доказана эффективность мощного импульсного короткого воздействия в сочетании с анти-CD20-моноклональными антителами (90 % 5-летняя БРВ) [59]; 2) для Ph-позитивных ОЛЛ ключевым фактором эффективности является использование ингибиторов abl-тирозинкиназы (80 % 3-летняя выживаемость) [50]; 3) для пациентов, у которых определяется персистенция минимальной остаточной популяции опухолевых клеток, – алло-ТГСК [53,60].

Принципиально необходимо выделять три ключевые, требующие разного лечения группы ОЛЛ: 1) В-зрелые ОЛЛ; 2) Ph-позитивные ОЛЛ; 3) Ph-негативные ОЛЛ.

- **Рекомендуется** при Ph-позитивных ОЛЛ использование ИТК, начиная с иматиниба\*\* в 1-й линии, с дальнейшей модифицией таргетного воздействия на основании мониторинга минимальной остаточной популяции опухолевых клеток и наличия мутаций киназного домена BCR-ABL [62]

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарии:** это воздействие должно быть постоянным. Объем ХТ при Ph-позитивных ОЛЛ до сих пор остается предметом дискуссий. Используют как минимальное цитостатическое воздействие (либо одни глюкокортикоиды, либо глюкокортикоиды в сочетании с винкристином\*\*), так и более интенсивное

*(классические химиотерапевтические протоколы лечения ОЛЛ, высокодозные импульсные протоколы).*

- **Рекомендуется** в терапии Rh-негативных ОЛЛ взрослых пациентов использовать в основном два принципа химиотерапевтического воздействия: 1) импульсное, высокодозное с последующей постоянной поддерживающей терапией (программа Нурег-CVAD); 2) более традиционное (стандартное) – 8–9-недельная непрерывная индукция с последующими неоднократными высокодозными миелоаблятивными курсами и в последующем – поддерживающим лечением (см. приложение А3.1) [54,63].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:** *результаты крупнейших исследовательских групп по лечению Rh-негативных ОЛЛ у взрослых, в зависимости от принципа химиотерапевтического воздействия, отражены в приложении А3.2. Суммируя данные таблицы, можно отметить, что в целом 5-летняя общая выживаемость (далее – ОВ) взрослых пациентов с ОЛЛ, варьируя в зависимости от группы риска и возраста, составляет 45–55 %.*

- **Рекомендуется** пациентам с ОЛЛ, особенно относящимся к группам высокого риска, одним из этапов лечения выполнять ТГСК либо аутологичных (далее – ауто-ТГСК), либо аллогенных (от родственного или неродственного НЛА-совместимого донора – алло-ТГСК) для достижения терапевтического эффекта [53,60].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** *в РУз ауто-ТГСК рассматривается как поздняя высокодозная консолидация чаще всего в лечении Т-клеточных ОЛ. В зарубежных исследованиях ауто-ТГСК рекомендуется у пациентов в молекулярной ремиссии Rh-позитивного ОЛЛ. Алло-ТГСК является обязательным этапом терапии пациентов с ОЛЛ из группы высокого риска, и ее эффективность связана с формированием постоянного иммунологического контроля за оставшимся после цитостатического воздействия опухолевым клоном (реакции «трансплантат против хозяина»).*

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнять **профилактику** или, при необходимости, **лечение** нейрорлейкемии [13,40].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** этот этап распределяется на все периоды программного лечения – индукцию ремиссии, консолидацию и поддерживающее лечение. Обычно профилактику нейрорлейкемии (основной период – 5–6 интратекальных введений препаратов) осуществляют в период ИТ, затем в течение всех этапов консолидации и поддерживающей терапии выполняются профилактические пункции с разной частотой на разных этапах (в среднем число профилактических люмбальных пункций должно составлять 15–20). Лечение нейрорлейкемии осуществляют по иным принципам. Сначала проводят интратекальные введения цитостатических препаратов с частотой 1 раз в 2–3 дня до нормализации показателей цереброспинальной жидкости и получения минимум 3 нормальных результатов анализа ликвора. Затем пункции в течение полугода проводятся с частотой 1 раз в 2–3 недели с последующим переходом на профилактический режим введения. В большинстве случаев облучение головы в дозе 2400 рад не требуется. Этот подход может быть использован лишь у тех пациентов, у кого вследствие различных причин (анатомические особенности, крайне тяжелая переносимость спинномозговой пункции) профилактика нейрорлейкемии с помощью интратекальных введений цитостатических препаратов выполнена быть не может. Также вопрос о применении облучения головы поднимается при рефрактерном течении нейрорлейкемии (отсутствие полного ответа через 5–6 введений препаратов).

## **6.2. Прогностические факторы эффективности лечения**

- **Рекомендуется** применять факторы риска с целью оценки группы риска и определения показаний к использованию в период первой ПР алло-ТГСК в соответствии с конкретным протоколом лечения [12].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** положение о прогностических факторах при ОЛ возникло с появлением адекватной ХТ, так как только использование стандартных программ позволяет выделить пациентов с определенными клиническими, морфологическими, иммунофенотипическими, цитогенетическими, молекулярно-генетическими характеристиками заболевания, у которых удается или не удается добиться эффекта. Детальное изучение причин неуспеха при использовании стандартных протоколов приводит к формированию групп риска и, соответственно, созданию новых дифференцированных подходов к лечению этих пациентов. Следует подчеркнуть, что наличие у пациента фактора неблагоприятного прогноза ни в коем случае не может быть основанием для перехода к паллиативной терапии. Все факторы прогноза используют и исследуют только в контексте возможности такого изменения терапии,

которое повысило бы ее эффективность у таких пациентов.

В течение как минимум двух десятилетий для взрослых пациентов ОЛЛ так называемые факторы риска, ассоциированные с эффективностью лечения, остаются неизменными. Исключения составляют Rh-позитивные ОЛЛ и В-ОЛЛ со зрелым иммунофенотипом, которые были выделены в совершенно отдельные группы, нуждающиеся в особом терапевтическом воздействии (ИТК и блоковая иммунохимиотерапия соответственно), и прогноз при которых вследствие этого изменился существенным образом.

При Rh-негативных ОЛЛ, несмотря на интенсификацию терапии, выполнение значительного числа алло-ТГСК на разных протоколах разных исследовательских групп, определенные клинико-лабораторные параметры продолжают определять прогноз заболевания, также как и несколько десятков лет назад. Для Rh-негативных В-клеточных ОЛЛ факторами риска большинством исследователей признаются: более старший возраст (30 лет и более), инициальный лейкоцитоз ( $30 \times 10^9/\text{л}$  и более), ранний фенотип (ранний пре-В или VI по классификации EGIL), увеличение показателя ЛДГ в 2 раза и более, позднее (более чем на 35-й день) достижение ПР, обнаружение  $t(4;11)$ . Для Т-клеточных ОЛЛ – ранние и зрелый иммунофенотипы (TI/II и TIV по классификации EGIL), инициальный лейкоцитоз ( $100 \times 10^9/\text{л}$  и более), позднее достижение ПР. Помимо этого, последние десять лет ключевым фактором прогноза для всех ОЛЛ стал показатель, оценивающий МОБ: при ее обнаружении с чувствительностью метода  $10^{-4}$  в течение 6 месяцев лечения прогноз определяется как негативный. Пациентам с ОЛЛ определение группы риска, по которой определяется терапевтическая тактика, должно выполняться только в рамках того протокола, который используется у конкретного пациента [1,2,4,5,12].

Необходимо считать невыполнение протокола терапии, нерегламентированное снижение доз препаратов, длительные интервалы без лечения, не предусмотренные протоколом, грубыми нарушениями химиотерапевтического протокола, и оценивать таких пациентов как пациентов с крайне неблагоприятными исходами терапии [1,2].

### **6.3. Прогностическая значимость МОБ**

Известно, что персистирование МОБ после ИТ/консолидационной терапии ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и высокой частотой рецидивов, несмотря на продолжение ХТ, и при Rh-позитивных и Rh-негативных ОЛЛ [53,64–69].

Также крайне неблагоприятным фактором является молекулярный рецидив. Медиана времени от детекции МОБ в КМ до развития гематологического развернутого рецидива составляет около 2–4 месяцев.

- **Рекомендуется** лечение молекулярного рецидива Ph<sup>+</sup> ОЛЛ и Ph<sup>-</sup> ОЛЛ в соответствии со стандартами, разработанными для развернутого морфологического рецидива, как минимум при ОЛЛ у взрослых [66–68].

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарий:** при молекулярном рецидиве Ph<sup>+</sup> ОЛЛ необходимо выполнить смену ИТК, рекомендовано при этом исследование мутационного статуса BCR-ABL гена с целью назначения эффективного ИТК. Кроме того, и при Ph<sup>-</sup>, и при Ph<sup>+</sup> ОЛЛ показана высокая эффективность применения блинатумомаба\*\* [70], в том числе с включением ИТК, при молекулярном рецидиве или персистенции МРБ. Наличие молекулярного рецидива может являться критерием включения в КИ по использованию экспериментальных лекарственных средств.

Фактором негативного прогноза в плане безрецидивного течения заболевания является обнаружение МОБ как до, так и после ТГСК. Вероятность развития рецидива достоверно выше у пациентов, у которых определяется МОБ.

- **Не рекомендуется** принимать решения об изменении терапевтической тактики на основании однократного исследования МОБ у пациентов, у которых не точно выполнен конкретный протокол терапии [51,52].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

#### **6.4. Лечение пациентов с Ph<sup>-</sup> ОЛЛ**

##### **Выбор программы ИТ у пациентов в возрасте до 55 лет**

Различные исследовательские группы применяют различные схемы терапии (приложение А3.1), единого протокола терапии ОЛЛ не существует. Общий принцип терапии представляет собой выполнение предфазы, индукции ремиссии, консолидации ремиссии, поддерживающей терапии.

- **Рекомендуется** пациентам с Ph-негативным ОЛЛ в возрасте моложе 55 лет выполнять терапию по протоколу ОЛЛ-2009 (см. приложение А3.1) [63].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- **Рекомендуется** в качестве альтернативы для молодых пациентов в возрасте до 30 лет протокол российской педиатрической группы по лечению ОЛЛ – МВ-2008 (см. приложение А3.1) [71].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

- **Рекомендуется** в качестве альтернативы протоколу ОЛЛ-2009 применение программ лечения немецких (GMALL), французских (GRAAL) и американских (MD Anderson CRC - HyperCVAD) исследователей (программы терапии приведены в приложении А3.1) [72–76].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** использовать факторы риска, определяющие стратегию терапии ОЛЛ, в зависимости от конкретного выбранного врачом протокола лечения (см. раздел 3.2 «Прогностические факторы эффективности лечения») [1,2].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *независимо от выбранного протокола терапии пациентов с ОЛЛ с  $t(9;22)$ ,  $t(4;11)$  необходимо относить к группе очень высокого риска и у всех с самого начала рассматривать возможность выполнения алло-ТГСК.*

- **Рекомендуется** при грубых нарушениях **любого** протокола переводить пациентов в группу очень высокого риска и принимать решение о возможности выполнения алло-ТГСК (см. раздел 3.2 «Прогностические факторы эффективности лечения») [1,2].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

### **Предфаза**

*Предфазу необходимо начинать сразу после того, как все диагностические мероприятия будут завершены.*

- **Рекомендуется** всем пациентам с верифицированным диагнозом начинать предфазу преднизолоном\*\* с целью циторедукции и определения чувствительности к преднизолону\*\* [77].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *монотерапия глюкокортикостероидами является основой предфазы – инициальной терапии ОЛЛ. Длительность предфазы составляет 7 дней, и непосредственно после нее следует индукционная фаза I. Предфаза позволяет стабилизировать состояние пациентов, которые поступают в отделение гематологии с тяжелыми инфекционными осложнениями, метаболическими нарушениями и/или серьезными кровотечениями (антибиотиками и противогрибковыми средствами, трансфузионной терапией, заместительной терапией, факторами свертывания,*

аллопуринолом\*\*/разбуриказой\*\*), и начать 1-ю фазу индукции без задержки или с минимальными отклонениями. Во время выполнения предфазы осуществляется цитогенетическая диагностика, что позволяет выделить пациентов с Rh-позитивным ОЛЛ и безотлагательно начать им первую фазу индукции по менее токсичному протоколу для Rh+ ОЛЛ. Есть небольшая доля взрослых пациентов с ОЛЛ, у которых регистрируется очень высокая чувствительность опухолевых клеток к преднизолону\*\*, и полная ремиссия (далее – ПР) может быть достигнута после 7 дней монотерапии глюкокортикоидами. Несмотря на то, что в ряде протоколов предфаза не является обязательным компонентом, например, в программе MDACRC (Hyper-CVAD), данные зарубежных исследований полагают, что выполнение предфазы крайне целесообразно.

### **Индукция ремиссии**

- **Рекомендуется** всем пациентам строго выполнять индукционный курс терапии согласно выбранному протоколу лечения Rh-негативных ОЛЛ [1,2].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** 1 фаза индукции является наиболее критичной, ее продолжительность составляет 4 недели (или 2 недели в протоколе Hyper-CVAD). Именно во время выполнения этого этапа ИТ регистрируется самое большое число осложнений, как токсических, так и инфекционных, с ожидаемой частотой ранних летальных исходов приблизительно  $\geq 5\%$ .

В этот период необходимо выполнять весь объем сопроводительной терапии, включая мониторинг и коррекцию плазменного гемостаза, тромбоцитопении, анемии, лечение инфекционных осложнений, метаболических нарушений (сахарного диабета), психических расстройств, неврологической симптоматики, острых гепатитов, панкреатитов и т. д. В случае развития крайне тяжелых осложнений и/или глубокой цитопении (лейкоцитов менее 500 кл в мкл) цитостатическая терапия должна быть прервана (кроме преднизолона\*\*) и возобновлена с момента остановки при коррекции осложнений и восстановлении показателей крови.

Все программы лечения включают винкристин\*\*, преднизолон\*\* и антрациклины (даунорубицин\*\*).

Применение того или иного глюкокортикостероидного гормона (преднизолон\*\*, метилпреднизолон\*\*, дексаметазон\*\*) определяется выбранным протоколом лечения. Преднизолон\*\* иногда заменяют на дексаметазон\*\* после оценки чувствительности к нему, поскольку дексаметазон\*\* обладает более выраженным цитостатическим эффектом и проникает в ЦНС. В российском протоколе «ОЛЛ-2009» преднизолон\*\*

заменяют на дексаметазон\*\* при констатации инициальной нейтролейкемии или на 7-й день, если процент бластных клеток в КМ после предфазы равен или превышает 25 %. Дексаметазон\*\* более токсичен и требует тщательного мониторинга с целью снижения риска серьезных инфекций. Что касается антрациклинов, то оптимальным препаратом можно считать даунорубин\*\*. Способ их введения может отличаться (3 дня подряд, 1 раз в неделю, 2 раза через 2 недели), но этот параметр не оказывает влияния на частоту достижения ПР и их продолжительность.

Часто в I фазе индукции применяют аспарагиназу\*\*, которая в дальнейшем может использоваться и на протяжении всей программы лечения ОЛЛ. Полагают, что этот препарат увеличивает продолжительность ПР (но не вероятность ее достижения). Однако ранняя отмена аспарагиназы\*\* вследствие развития токсических реакций не оказывает влияния на долгосрочные результаты, в то время как нарушения коагуляционного гемостаза отмечаются часто (более чем у 60 %) и требуют мониторинга коагуляционных параметров, а при необходимости – замещения антитромбина III и/или фибриногена. Пегилированная аспарагиназа\*\*, обладающая более высокой активностью, может быть использована в протоколах индукции. Ее применение может быть как очень ранним (на 3-й день индукции) в российском протоколе лечения детских ОЛЛ, так и более поздним. Для взрослых пациентов оптимальной является доза 1 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 2 недели.

В период I фазы ИТ должно быть выполнено 5 люмбальных пункций с профилактическим введением трех препаратов (метотрексат\*\*, цитарабин\*\*, дексаметазон\*\*).

II фаза индукции составляет по длительности 3–4 недели в большинстве протоколов и предусматривает использование циклофосфида\*\*, стандартных доз цитарабина\*\* и меркаптопурина\*\*. На этом этапе также выполняют спинномозговые пункции.

В протоколе Hyper-CVAD 2-й этап ИТ представляет собой высокодозный курс с включением цитарабина\*\* и метотрексата\*\*.

Недостижение ПР после этой фазы индукции расценивается как рефрактерность, и пациенты переводятся на программы лечения рефрактерных форм ОЛЛ, которые существенно отличаются, в зависимости от иммунофенотипического варианта. Протоколы ХТ приведены в приложении А3.1.

- **Рекомендуется** всем пациентам с 15-го дня от начала лечения на все время ХТ выполнять профилактику пневмоцистной пневмонии #ко-тримоксазолом [сульфаметоксазол+Триметоприм]\*\* (480 мг 1 раз в день ежедневно) [1,2].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

#### **Консолидация**

- **Рекомендуется** всем пациентам, достигшим ПР после завершения индукционного этапа, выполнить этап консолидирующего лечения строго по тому же протоколу, по которому проводилась индукция [1,2,4,5].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** терапия, которую проводят после достижения ПР – консолидация, в разных протоколах лечения существенно отличается по своей интенсивности. Большинство европейских исследовательских групп применяют высокодозные протоколы с включением нескольких курсов цитарабина\*\* и метотрексата\*\* в высоких дозах, обладающих значимым миелосупрессивным эффектом и сопровождающихся длительными периодами миелотоксического агранулоцитоза и периодами без лечения. Широко используемый американский протокол Нурер-CVAD этапом консолидации называет 4 последовательных чередующихся курса, аналогичных индукции, два из которых – высокодозные [54]. Принципиально отличающимся подходом является этап консолидации в российском протоколе «ОЛЛ-2009», который представляет собой непрерывное цитостатическое низкодозное воздействие. Интервал между завершением II фазы индукции и началом этапа консолидации представляет собой 7 дней, все остальные этапы консолидации (1–3-й этапы) проводят без перерывов. Консолидация 4 в протоколе ОЛЛ-2009 (см. приложение А3.1) представлена однократным введением метотрексата\*\* в высокой дозе (1,5 г/м<sup>2</sup>) на фоне 3 дней дексаметазона\*\* и однократным введением аспарагиназы\*\*;  
консолидация 5 – однодневным введением цитарабина\*\* в дозе 2 г/м<sup>2</sup> 2 раза в день на фоне 3 дней дексаметазона\*\* и однократным введением аспарагиназы\*\* [63].

Хотелось бы отметить, что в гематологических центрах фактически отсутствует возможность мониторинга концентрации метотрексата\*\*, что неукоснительно требуется при выполнении высокодозной терапии. Вследствие этого даже однократное использование метотрексата\*\* в высокой дозе сопровождается летальностью, связанной с токсичностью препарата. В связи с этим хотелось бы обратить внимание гематологов, которые выбирают иные зарубежные программы лечения, на то, что в этих протоколах метотрексат\*\* в высоких дозах применяют неоднократно и использование метотрексата\*\* в предписанных дозах без наличия адекватного мониторинга с высокой вероятностью может закончиться летальным

*исходом.*

- **Рекомендуется** пациентам использование метотрексата\*\* в высоких дозах согласно протоколам лечения только в гематологических центрах, где есть возможность осуществлять измерение концентрации препарата в сыворотке крови, для предотвращения тяжелых нежелательных явлений, обусловленных неадекватной элиминацией метотрексата. При отсутствии этой возможности целесообразно выбирать протоколы без высокодозных курсов [1,2,4,5].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** всем пациентам неукоснительно соблюдать временной регламент протоколов [1,2,4,5].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** всем пациентам на всех этапах консолидации выполнять профилактику пневмоцистной пневмонии #ко-тримоксазолом [сульфаметоксазол + триметоприм]\*\* (480 мг 1 раз в день ежедневно) [1,2].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

#### **Профилактика и лечение нейролейкемии**

*Начало профилактики поражения ЦНС, как ключевого компонента терапии ОЛЛ, проводится одновременно с началом системной ИТ [1,2,4,5].*

- **Рекомендуется** всем пациентам в качестве профилактики нейролейкемии осуществлять спинномозговые пункции с интратекальным введением трех препаратов: метотрексата\*\* (15 мг), цитарабина\*\* (30 мг), преднизолона\*\* (40 мг) или дексаметазона\*\* (4 мг) согласно схеме выбранного протокола (см. приложение А3.1) [1,2].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *интратекальное введение химиопрепаратов рекомендуется выполнять всем пациентам в момент первой, так называемой диагностической спинномозговой пункции с лечебно-профилактической целью.*

- **Не рекомендуется** при высоком инициальном лейкоцитозе (более 50 тыс.), выполнение спинномозговой пункции в 1-й день терапии; ее выполнение должно быть отложено до момента снижения числа бластных клеток в периферической крови для избежания контаминации бластными клетками спинномозговой жидкости при

травматичной пункции [1,2].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** всем пациентам микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза) и/или цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости для исключения/подтверждения нейролейкемии [40].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *диагноз нейролейкемии устанавливают при обнаружении в спинномозговой жидкости бластных клеток (в любом количестве) или так называемого цитоза более 15/3 (или 5 клеток в микролитре).*

- **Рекомендуется** всем пациентам при констатации нейролейкемии в момент первой диагностической спинномозговой пункции перевести пациента на дексаметазон\*\* (дозы согласно протоколу терапии – см. приложение А3.1), как препарат, проникающий через гематоэнцефалический барьер [77].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).**

#### **Поддерживающая терапия**

*Поддерживающая терапия является неотъемлемой и необходимой частью стандартной терапии ОЛЛ у взрослых, за исключением ОЛЛ из зрелых В-лимфоцитов. Ее продолжительность составляет в среднем 2 года.*

- Пациентам с Ph-ОЛЛ (кроме терапии зрелого варианта В-ОЛЛ) **рекомендуется** проведение поддерживающей терапии, состоящей из ежедневного приема меркаптопурина\*\*, метотрексата\*\* (дозировка согласно применяемому у данного пациента протоколу лечения, см. приложение А3.1) – 1 раз в неделю, пульсов глюкокортикостероидных гормонов и винкристина\*\* – 1 раз в месяц [1,2,4,5].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *этот этап лечения может осложняться развитием миелотоксического агранулоцитоза, поэтому необходимо четко выполнять рекомендации по коррекции доз цитостатических препаратов*

- Пациентам **рекомендуется** проведение поддерживающей терапии с учетом указанных в применяемом у данного пациента протоколе лечения рекомендаций по редукции доз с целью минимизации числа инфекционных осложнений, связанных с

развитием цитопенического синдрома (см. приложение А3.1) [1,2,4,5].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Не рекомендуется** проведение поддерживающей терапии после алло-ТГСК (исключение составляет Ph/BCR::ABL-позитивный ОЛЛ, при котором показано применение ИТК после алло-ТГСК в течение 2 лет) [1,2,4,5]

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** проведение поддерживающей терапии пациентам после ауто-ТГСК с учетом редукции доз препаратов, результатов регулярного исследования клинического и биохимического анализов крови, и при отсутствии инфекционных осложнений [1,2,4,5]

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- Всем пациентам **рекомендуется** прием #ко-тримоксазола [сульфаметоксазол + триметоприм]\*\* (480 мг 1 раз в день ежедневно) во время всей поддерживающей терапии с целью профилактики пневмоцистной пневмонии [1,2].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

#### **Лечение лимфобластной лимфомы**

- **Рекомендуется** во всех случаях экстрамедуллярного поражения (даже при отсутствии поражения КМ) проводить терапию пациентам по протоколу лечения ОЛЛ (см. приложение А3.1) [14].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнить дистанционную лучевую терапию при поражении средостения в дозе 36 Гр в конце консолидации или после ауто-ТГСК, если размеры средостения после выполнения всех этапов консолидации остаются увеличенными (3 см и более) [1,2,4,5].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** при ОЛЛ поражение лимфатических узлов, печени, селезенки, средостенных лимфоузлов и тимуса не относят к экстрамедуллярным, поскольку вышеперечисленные органы являются частью лимфатической системы организма и при ОЛЛ их вовлечение в процесс является обычным проявлением заболевания. К

*экстрamedулярным относят нейрорлейкемию (см. выше), поражение кожи (кожные лейкемиды), мягких тканей, костей, яичек, яичников и др.*

#### **6.5. Rh– ОЛЛ у пожилых пациентов**

- **Рекомендуется** лечение у пациентов старше 55 лет начинать с предфазы кортикостероидами (дозировка согласно протоколу, представленному в приложении А3.1) [1,2,4,5].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** пациентам старше 55 лет с Rh-негативными ОЛЛ с удовлетворительным соматическим статусом без тяжелой сопутствующей патологии проведение ИТ цитостатическими препаратами в сниженных дозах с последующими курсами консолидации и поддерживающей терапии (приложение А3.1, протокол ОЛЛ-2009 для пациентов старше 55 лет) [1,2,4,5].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Не рекомендуется** пациентам ОЛЛ в возрасте старше 65 лет рассматривать возможность выполнения алло-ТГСК в связи с высоким риском летальности [78].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** пациентам старше 65 лет проводить лечение по программам ХТ с коррекцией доз цитостатических препаратов (см. приложение А3.1) [1,2,4,5,78].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** пациентам с Rh-негативными ОЛЛ в неудовлетворительном соматическом статусе и/или с тяжелой сопутствующей патологией выполнение паллиативной терапии – купирование симптомов заболевания, проведение заместительной терапии трансфузионными средами [78].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

#### **6.6. Лечение пациентов с Rh+ ОЛЛ ИТ.**

- Пациентам в возрасте <55 лет, либо кандидатам для выполнения алло-ТГСК рекомендуется проведение терапии иматинибом\*\* (600 мг/сут) в комбинации с ХТ на основе 4–5 препаратов (схему терапии см. в приложении А3.1) [50].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** обнаружение у ~30 % пациентов с ОЛЛ транслокации  $t(9;22)$  и, соответственно, химерного транскрипта *BCR-ABL* позволяет использовать в лечении этой формы ОЛЛ иматиниб\*\* – ИТК 1-го поколения, подавляющий активность тирозинкиназы *BCR-ABL*, позволяющий достичь в монорежиме гематологический ответ у 70 % пациентов, с частотой достижения ПР лишь в 19–20 % случаев. В связи с этим в настоящее время разрабатываются различные комбинированные схемы с использованием цитостатических препаратов, позволяющих достичь ПР у 90–95 % пациентов, а также улучшить качества ответа перед ТГСК.

- **Рекомендуется** пациентам старше 55 лет, не являющимся кандидатами на выполнение ТГСК, терапия иматинибом\*\* с возможным добавлением к нему глюкокортикостероидов и/или ХТ [78].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** терапевтические подходы к лечению пациентов старше 55 лет направлены в большей степени на снижение интенсивности терапии за счет применения в качестве базовой терапии иматиниба\*\* (в фиксированной дозе 800 мг/сутки) в комбинации с пероральным преднизолоном\*\* (в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> в сутки), а также с низкоинтенсивными режимами ХТ (винкристином\*\* и дексаметазоном\*\*).

- **Рекомендуется** выполнять профилактику нейрорлейкемии всем пациентам согласно выбранному протоколу (см. приложение А3.1) [40].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** иматиниб\*\* недостаточно проникает через гематоэнцефалический барьер, и его концентрация в спинномозговой жидкости достигает лишь 1–2 % от таковой в сыворотке крови. Поэтому всем пациентам с *Rh+* ОЛЛ необходимо проведение активной нейропрофилактики.

#### **Постиндукционная терапия**

- **Рекомендуется** выполнение алло-ТГСК от сиблинга или неродственного донора пациентам, которые имеют показания и относятся к группе высокого риска (см. раздел 3.2 «Прогностические факторы эффективности лечения») [48,53].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- **Рекомендуется** выполнение ауто-ТГСК при отсутствии HLA-идентичного донора у МОБ-негативных пациентов с последующей поддерживающей терапией ИТК [79].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

#### **Поддерживающая терапия**

- **Рекомендуется** всем пациентам с Rh+ ОЛЛ использование комбинации ИТК с пероральной ХТ [50].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

#### **Терапия Rh-положительного ОЛЛ у пожилых пациентов**

- **Рекомендуется** всем пациентам с Rh-положительным ОЛЛ старше 55 лет проведение ИТ иматинибом\*\* +/- стероидами +/- винкристином\*\* с последующей консолидационной терапией и поддерживающей терапией (схему протокола см. в приложении А3.1) [50,78].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** пациентам старше 55 лет с Rh-положительным ОЛЛ выполнять алло-ТГСК с немиелоаблятивными режимами кондиционирования после оценки рисков трансплантационной летальности и коморбидности [78].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *результаты лечения у пожилых пациентов значительно хуже, нежели у детей и более молодых взрослых. Это объясняется ограниченными возможностями проведения интенсивной терапии за счет соматического статуса пациентов и сопутствующих заболеваний в пожилом возрасте, а также неблагоприятными факторами прогноза, присущими пациентам данной возрастной группы. Пациенты с ОЛЛ пожилого возраста в настоящее время определяются как отдельная группа пациентов, требующая использования специфичных для данного возраста протоколов. В большинстве исследований для ОЛЛ в старшую возрастную группу включают пациентов в возрасте 55 лет и старше. При этом у пациентов старше 55 лет 30–50 % составляют Rh+ ОЛЛ.*

#### **Стратегии лечения в период после трансплантации**

- **Рекомендуется** использование иматиниба\*\* в качестве поддерживающей терапии после алло-ТГСК (приложение А3.1); кроме того,

данная терапия рекомендуется при обнаружении транскриптов p190 или p210 при условии отсутствия мутаций, ассоциированных с резистентностью к иматинибу\*\* [80].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- **Рекомендуется** переход на ИТК 2-го поколения при развитии резистентности к иматинибу\*\* (дазатиниб\*\*, #нилотиниб\*\*) (приложение А3.1) [80].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:** *выбор препарата должен быть основан на анализе мутационного статуса.*

#### **Рецидив**

- **Рекомендуется** у пациентов с ОЛЛ с рецидивом заболевания использование дазатиниба\*\* и #нилотиниба\*\* при отсутствии мутаций, ассоциированных с резистентностью к ним (см. приложение А3.1) [50].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *бластные клетки при Ph+ ОЛЛ характеризуются приобретенными генетическими аномалиями, что значительно влияет на его прогноз и способствует прогрессированию заболевания. У взрослых наличие цитогенетических аномалий, помимо Ph-хромосомы, отмечается приблизительно в трети случаев. Приблизительно у 50–80 % пациентов, достигших ПР на фоне терапии иматинибом\*\*, в течение 1 года развивается рецидив, что часто ассоциируется с наличием точечной мутации киназного домена BCR-ABL, что делает фермент BCR-ABL нечувствительным к препарату. Приблизительно 80 % пациентов с Ph+ ОЛЛ, у которых отмечается рецидив на фоне терапии иматинибом\*\*, имеют мутации bcr-abl, среди которых доминируют T315I. Имеются данные, что эти мутации могут возникать случайно в результате выраженной генетической нестабильности, что дает клеткам преимущество в росте в условиях селективного воздействия ИТК.*

*Дазатиниб\*\* является мультитаргетным ингибитором киназ BCR-ABL, SFK, киназы рецептора эфрина, PDGFR и Kit. Дазатиниб\*\* является более активным препаратом по сравнению с иматинибом\*\* и эффективен при резистентных к иматинибу\*\* конформациях киназного домена. Он способен ингибировать пролиферацию и активность киназы дикого типа, а также 14 из 15 мутантных вариантов BCR-ABL, за*

исключением мутации T315I. В КИ II фазы была подтверждена эффективность дазатиниба\*\* при резистентности к иматинибу\*\* у пациентов с Rh+ ОЛЛ, а также у пациентов, не переносивших иматиниб\*\*. Дазатиниб\*\* хорошо переносится, однако часто осложняется гематологической токсичностью III–IV ст., особенно в распространенных фазах заболевания. Негематологическими побочными эффектами данного препарата являются диарея, тошнота, головная боль, периферические отеки и плевральный выпот. Однако проблемой также является резистентность к дазатинибу\*\*, наиболее частой причиной которой является мутация T315I.

В настоящее время #нилотиниб\*\* и #бозутиниб\*\* могут рассматриваться в качестве альтернативы иматинибу\*\* и дазатинибу\*\*. В то же время до сих пор они формально для лечения ОЛЛ не зарегистрированы. Назначение того или иного ИТК должно быть осуществлено после определения мутационного статуса.

### **6.7. Особые состояния при лечении острого лимфолейкоза**

#### **Гиперлейкоцитозы**

- **Рекомендуется** всем пациентам проведение сеансов лейкоцитафереза при бессимптомном течении гиперлейкоцитоза при числе лейкоцитов  $>300 \times 10^9/\text{л}$ , а также при наличии клинической картины лейкостазов при числе лейкоцитов  $>150 \times 10^9/\text{л}$  [81].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** число лейкоцитов в гемограмме  $>100 \times 10^9/\text{л}$  в дебюте ОЛЛ наблюдается в 10–30 % случаев ОЛЛ и является, как и при других вариантах ОЛ, фактором неблагоприятного прогноза. Чаше гиперлейкоцитоз при ОЛЛ развивается в молодом возрасте, у мужчин, при T-клеточном варианте (в 38 % случаев число лейкоцитов  $>100 \times 10^9/\text{л}$ ), при наличии поражения средостения, массивной гепатоспленомегалии, нейролейкемии, а также при Rh+ ОЛЛ и MLL-лейкемии. Клинические проявления гиперлейкоцитоза при ОЛЛ обусловлены проявлениями лейкостазов. Однако тяжесть их значительно меньше, чем при остром миелоидном лейкозе (далее – ОМЛ), и, соответственно, ниже ранняя летальность (2–6 %). Реже встречается клиника лейкостазов, проявляющаяся признаками тканевой гипоксии, ДВС-синдромом, органной дисфункцией, геморрагическими осложнениями, в том числе со стороны ЦНС (2–3 %), а также поражением легочной ткани с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (далее – ОРДС) (6 %) и почечной недостаточностью. Терапия данного состояния при ОЛЛ преимущественно направлена на предотвращение

синдрома лизиса опухоли и ДВС-синдрома на фоне начала ХТ. Для этого применяются лейкоцитаферезы, однако эффективность их при ОЛЛ значительно ниже, чем при ОМЛ.

- **Рекомендуется** всем пациентам с момента диагностики ОЛЛ проведение терапии аллопуринолом\*\*, адекватная гидратационная терапия (до 3 л/м<sup>2</sup>), при необходимости – форсированный диурез с помощью инфузий и петлевых диуретиков с целью профилактики синдрома лизиса опухоли [1,2].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

- Всем пациентам при быстром снижении числа лейкоцитов на фоне предфазы преднизолоном\*\* **рекомендуется** проведение плазмафереза с целью удаления токсичных продуктов распада опухолевых клеток [81].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** всем пациентам профилактика синдрома лизиса опухоли [81].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

#### **ОЛЛ при беременности**

*Частота злокачественных новообразований, ассоциированных с беременностью, относительно низкая и составляет 0,02–0,1 % всех беременностей. Лейкозы в период беременности встречаются редко (приблизительно 1 случай на 75 000–100 000 беременностей). Большинство из них представляют собой ОЛ, треть которых приходится на ОЛЛ. Относительная редкость этих патологических состояний является основным лимитирующим фактором, затрудняющим проведение крупных проспективных исследований, оценку принципов лечения и исходов; в результате описаны лишь небольшие ретроспективные исследования и отдельные случаи. Также беременность является критерием исключения в большинстве КИ, что также ограничивает возможность выработки единых подходов к ведению этих пациентов и оценке результатов их лечения. В рамках многоцентрового КИ (ALL-2009) (ClinicalTrials.gov: NCT01193933) было принято решение о включении в исследование женщин, которым диагноз ОЛЛ был установлен на различных сроках беременности.*

*Распределение по иммунологическим вариантам ОЛЛ соответствует таковому в общей популяции пациентов с ОЛЛ: в 68 % случаев диагностирован В-ОЛЛ и в 32 % – Т-ОЛЛ. Была отмечена более высокая частота встречаемости факторов негативного прогноза у пациентов на фоне беременности. Так, MLL-лейкемия (t(4;11)) была выявлена*

практически в 10 раз чаще на фоне беременности в сравнении с общей популяцией обследованных пациентов с ОЛЛ (27,3 и 3,2 % соответственно). Также по совокупности факторов прогноза и ответа на предфазу преднизолоном\*\* практически все пациенты были отнесены к группе высокого риска. При проведении терапии по протоколу ОЛЛ-2009 у беременных женщин отмечено, что в сравнении с общей популяцией пациентов статистически значимых различий как в частоте инфекционных и токсических осложнений, так и в длительности интервалов в лечении по протоколу выявлено не было.

Проведение лечения ОЛЛ на фоне беременности осуществляется мультидисциплинарной командой врачей, включающей гематолога, акушера-гинеколога, анестезиолога-реаниматолога, в стационаре, имеющем возможности оказания акушерской помощи родоразрешения в экстренных ситуациях [82,83].

- **Не рекомендуется** при установлении диагноза ОЛЛ во время беременности отсрочка начала лечения лейкоза [83].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- **Рекомендуется** при диагностике ОЛЛ в течение первого триместра беременности рассмотреть вопрос об искусственном прерывании беременности по медицинским показаниям [83].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:** если женщина и ее семья настаивают на сохранении беременности, лечение может быть начато и в первом триместре беременности.

- При выявлении ОЛЛ на сроке беременности 13–36 недели (после завершения первого триместра беременности) **рекомендуется** начало проведения ХТ при условии возможности своевременного проведения всего комплекса диагностических и лечебных мероприятий как по поводу ОЛЛ, так и по поводу беременности [83].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- При выявлении ОЛЛ после 36-й недели беременности **рекомендуется** родоразрешение в ходе предфазы преднизолоном\*\* с последующим проведением ХТ [84].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- **Рекомендуется** использование любых лекарственных веществ, в том

числе цитостатических и антибактериальных препаратов во время беременности, руководствуясь соотношением «риск – польза» для матери и плода [83].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:** *соблюдение доз цитостатических препаратов в соответствии с выбранной программой лечения (без редукации доз), рассчитанных на поверхность тела пациентки с корректировкой по весу во время лечения.*

*При развитии угрожающих жизни осложнений (например, пневмоцистной пневмонии, ЦМВ-инфекции) использовать регламентированные препараты (например, котримаксазол\*\*, ганцикловир\*\* и другие) допустимо.*

- **Рекомендуется** с учетом возможного тератогенного воздействия #метотрексата\*\* выполнение интратекальных введений цитостатических препаратов на фоне беременности без использования #метотрексата\*\* [82,83].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- **Рекомендуется** с учетом возможных коагулологических нарушений перенести введения аспарагиназы\*\* на этапы лечения после родоразрешения [83].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- **Рекомендуется** при Rh+ ОЛЛ на фоне беременности проведение терапии иматинибом\*\* в сочетании с глюкокортикоидами (приложение А3.1) [85].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- **Рекомендуется** предпочитать метилпреднизолон\*\* и преднизолон\*\* дексаметазону\*\* ввиду возможности развития неблагоприятных неврологических последствий у плода в случае применения последнего [85].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- **Рекомендуется** планировать срок родоразрешения с учетом дней введения цитостатических препаратов не ранее чем через 2–3 недели после введения цитостатических препаратов с целью уменьшения вероятности миелосупрессии у плода [86].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- **Рекомендуется** выполнять родоразрешение путем кесарева сечения

[86].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:** *выбор способа родоразрешения определяется состоянием плода, соматическим статусом пациентки, гематологическими показателями и строго в соответствии с акушерскими показаниями. Самопроизвольные роды могут быть выбраны как способ родоразрешения только при наличии у пациентов ремиссии ОЛЛ, удовлетворительных показателей гемограммы и при хорошем соматическом статусе пациента и состоянии плода. В остальных ситуациях предпочтительно выполнять родоразрешение методом кесарева сечения.*

- **Не рекомендуется** выполнять эпидуральную анестезию при тромбоцитопении  $<80 \times 10^9/\text{л}$  и/или нейтропении  $<1 \times 10^9/\text{л}$  при родоразрешении во избежание осложнений, связанных со спинномозговой пункцией [86].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- **Рекомендуется** пациенткам при плановом преждевременном родоразрешении на сроке 24–35 недель проводить профилактику острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) плода дексаметазоном\*\* 8–12 мг/сутки 2 раза в день в течение недели до родов [86].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** пациенткам в послеродовом периоде проведение утеротонической терапии (окситоцином\*\*) и медикаментозное подавление лактации [83].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

#### **6.10. Рецидивы Rh– ОЛЛ**

*Рецидив лейкемии у взрослых пациентов с Rh- ОЛЛ остается неразрешенной терапевтической проблемой. Результаты лечения данной фазы заболевания невелики, и рецидив ОЛЛ до настоящего времени расценивается как обычно инкурабельное патологическое состояние. Хотя у ряда пациентов возможно достижение второй полной ремиссии (далее – ПР2), частота ПР2 остается низкой, а медиана выживаемости после рецидива – короткой. Представляется общепринятым, что пациенты, у которых отмечается рецидив заболевания, не могут быть излечены только путем ХТ. Единственным вариантом радикального лечения является алло-ТГСК. В целом*

*это требует достижения относительно стойкой ПР2 на фоне терапии спасения, которая должна ассоциироваться с минимальной токсичностью. В этом контексте рецидивы, развившиеся после алло-ТГСК, являются еще более значительной терапевтической проблемой. Вследствие неблагоприятных общих исходов у этих пациентов сохраняется значительная потребность в разработке и исследовании новых лекарственных средств. Возможным вариантом лечения данной группы пациентов является включение в протоколы КИ, в том числе новых препаратов. Таким образом, одним из основных клинических решений у пациентов с рецидивным Ph- ОЛЛ является выбор между стандартной ХТ спасения и экспериментальной терапией, за которыми должна следовать алло-ТГСК во всех случаях, когда это возможно; лечение данных пациентов производится в рамках КИ.*

- **Рекомендуется** всем пациентам при позднем рецидиве (более 6 месяцев от окончания поддерживающей терапии) использовать стандартную терапию В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ 1-й линии (см. приложение А3.1) [96,97].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- В качестве возможных ХТ комбинаций **рекомендуется** использовать программы FLAGIda или Нурег-CVAD, либо #бортезомиба как в монотерапии, так и в комбинациях (см. приложение А3.1) [98].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- **Рекомендуется** в лечении рецидивов при наличии возможности применять митоксантрон\*\* вместо антрациклиновых антибиотиков даунорубицина\*\*, доксорубицина\*\* или #идарубицина\*\* (приложение А3.1) [99].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

- **Рекомендуется** предпочтительное использование дексаметазона\*\* вместо преднизолона\*\* в связи с большей эффективностью [77].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

- **Рекомендуется** всем пациентам, у которых достигнута ПР2, консультация в трансплантологическом центре для уточнения возможности выполнения им HLA-совместимой алло-ТГСК [53].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- **Рекомендуется** всем пациентам с ранним рецидивом или персистенцией МОБ при В-клеточных ОЛЛ после окончания консолидации применение блинатумомаба\*\* в монотерапии или в сочетании с ИТК в связи с эффективностью (приложение А3.1) [70].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- **Рекомендуется** всем пациентам с ранним рецидивом или персистенцией МОБ при Т-клеточных ОЛЛ применение неларабина\*\* в сочетании с циклофосфамидом\*\* и #этопозидом\*\* (см. приложение А3.1) [100].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

- **Рекомендуется** пациентам с рецидивом или персистенцией МОБ при Т-клеточных ОЛЛ (в том числе с коэкспрессией миелоидных маркеров) применение #венетоклакса в сочетании с #децитабином или в других комбинациях (см. приложение А3.1) [101].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

### **6.11. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток**

#### **Аллогенная ТГСК**

*Показания к выполнению алло-ТГСК определяются в зависимости от конкретного, выбранного гематологическим центром протокола лечения (ОЛЛ-2009, GMALL, GRAALL, MB2008, Hyper-CVAD) (см. приложение А3.1 и А3.3) [53,54,60,63,102].*

- Пациентам с ОЛЛ в возрасте до 55 лет, получающим лечение по протоколу ОЛЛ 2009 (приложение А3.1), из группы очень высокого риска, которая устанавливается в дебюте заболевания (цитогенетические нарушения t(4;11) или t(1;19), а также Ph<sup>+</sup> ОЛЛ (t(9;22/BCR-ABL)), в связи высоким риском развития рецидива заболевания рекомендуется выполнение алло-ТГСК от совместимого родственного или неродственного донора [63,103].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

- **Рекомендуется** рассматривать возможность выполнения алло-ТГСК у пациентов в возрасте старше 55 лет из группы очень высокого риска (см. раздел 3.2 «Прогностические факторы эффективности лечения») при наличии полностью HLA-совместимого донора и только при отсутствии значимой коморбидности, при которой риск трансплантационной летальности не превышал бы риски развития

рецидива [53].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- **Рекомендуется** выполнение алло-ТГСК у пациентов с персистенцией МОБ, но для этого необходимо выполнять весь объем ХТ и мониторинг МОБ в предусмотренные временные точки согласно выбранному протоколу [53,66,67].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- **Рекомендуется** всем пациентам выполнение алло-ТГСК от родственного донора в первой ПР при неадекватном выполнении любого из протоколов программной терапии в связи с высоким риском рецидива [1,2].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** рассматривать возможность выполнения алло-ТГСК у пациентов во второй и более поздних ремиссиях заболевания с целью улучшения долгосрочных результатов терапии [96].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:** *алло-ТГСК в развернутом рецидиве заболевания и при рефрактерности к ХТ воздействию не целесообразна.*

- **Рекомендуется** выполнять трансплантацию от альтернативного донора (гаплоидентичного, трансплантация пуповинной крови в рамках КИ) при отсутствии HLA-идентичного донора [96–98].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

- **Рекомендуется** у всех пациентов при оценке возможности проведения алло-ТГСК учитывать факторы риска, связанные с алло-ТГСК [96–98].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Ауто-ТГСК**

- **Рекомендуется** выполнение ауто-ТГСК у пациентов с Ph+ ОЛЛ (в случае невозможности выполнения алло-ТГСК) при отсутствии минимальной резидуальной болезни с проведением поддерживающей терапии ИТК после трансплантации [80].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности**

доказательств – 4).

**Комментарии:** ауто-ТГСК в РУз при ОЛЛ не выполнялось

- **Рекомендуется** выполнение ауто-ТГСК в рамках протокола ОЛЛ-2009 для пациентов с Т-ОЛЛ после завершения консолидации по протоколу ОЛЛ-2009 с последующим проведением поддерживающей терапии [63].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).**

## **6.12. Сопроводительная терапия**

### **Общие мероприятия**

*Протоколы лечения ОЛЛ предусматривают проведение интенсивной индукционной и консолидационной ХТ. При этом использование цитостатиков и иммуносупрессантов наряду с основным заболеванием может приводить к широкому спектру тяжелых осложнений, в частности к инфекциям, кровотечениям, мукозиту, проявлению токсичности со стороны различных органов, рвоте и т. д. По этой причине пациенты с ОЛЛ нуждаются в тщательном мониторинге, а также в проведении соответствующей профилактической и поддерживающей терапии.*

### **Антиэметическая профилактика и терапия**

- **Рекомендуется** всем пациентам проводить антиэметическую терапию с целью полной профилактики тошноты и рвоты у пациентов, получающих ХТ [104].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** с антиэметической целью применяются антагонисты рецепторов серотонина и кортикостероиды. Эти препараты рекомендуются для применения в комбинации при использовании режимов ХТ, характеризующихся умеренной и высокой эметогенностью. В отдельных ситуациях, в частности при проведении высокодозной комбинированной ХТ, выбор антиэметика должен определяться наиболее эметогенным компонентом (см. приложение А3.4) [104].

### **Трансфузионная терапия**

*Успешное лечение ОЛ, в частности ОЛЛ, невозможно при отсутствии заместительной терапии компонентами крови и сопроводительной терапии.*

### **Трансфузии эритроцитной и тромбоцитарной массы**

- **Рекомендуется** осуществлять трансфузии эритроцитной массы пациентам для поддержания концентрации гемоглобина на уровне  $\geq 8$  г/дл [105].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности**

**доказательств – 2).**

- При наличии сопутствующей патологии сердца или легких, а также если анемия сопровождается клинической симптоматикой, **рекомендуется** выполнять трансфузии эритроцитной массы и при более высоких значениях концентрации гемоглобина при наличии соответствующих клинических показаний [105].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).**

- **Рекомендуются** выполнение трансфузии концентрат тромбоцитов осуществлять при снижении количества тромбоцитов  $<10 \times 10^9$  /л, при более высоких значениях количества тромбоцитов ( $20 \times 10^9$  /л) в случае повышения температуры тела  $>38$  °С, при развитии клинически значимых кровотечений либо перед выполнением инвазивных интервенционных вмешательств [106].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** облучение эритроцитной массы и концентрат тромбоцитов с целью профилактики реакции «трансфузат против хозяина» [1,2].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

#### **Профилактика геморрагических и тромботических осложнений**

- **Рекомендуется** пациентам на фоне терапии аспарагиназой\*\* контролировать параметры свертывания крови с целью начала заместительной терапии при их дефиците (например, режим дозирования антитромбина с профилактической целью: 50 МЕ/кг массы тела в течение 7–10 последовательных дней со дня начала терапии аспарагиназой\*\* (подкожно, в дозе 6000 МЕ/м<sup>2</sup>, в течение 7 дней) [107].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** терапия глюкокортикостероидами, антрациклинами и особенно аспарагиназой\*\* может приводить к тяжелому приобретенному дефициту белков класса серпинов (ингибиторов серинсодержащих протеаз), преимущественно антитромбинов и альфа-1-антитрипсина. Распространенность этих осложнений от 2,1–15 %.

Антитромбин представляет собой основной физиологический ингибитор тромбина и факторов свертывания IXa, Xa, XIa. Он также является антагонистом

фактора свертывания VII, ускоряя диссоциацию комплексов, образованных фактором VIIa и тканевым фактором. Антитромбин образует необратимые связи с активными ферментами, лишая их протеолитической активности. Кроме того, при использовании аспарагиназы\*\* сообщалось об изменении конформации молекулы антитромбина, что приводило к утрате стабильности и в результате к образованию агрегатов белка, накапливавшихся в цистернах эндоплазматического ретикулума. Таким образом, пациенты, которым вводят аспарагиназу\*\*, характеризуются повышенным риском тромбозов. Хотя снижение концентрации антитромбина часто сопровождается гипофибриногенемией, было показано, что низкая концентрация фибриногена предрасполагает в большей степени к тромбозам, нежели к кровотечениям.

- При массивных экстрамедуллярных очагах поражения (чаще всего орагнов средостения при ОЛЛ/ЛБЛ), тромботических осложнениях на фоне терапии или наличии тромбозов в анамнезе **рекомендуется** проводить антикоагулянтную терапию согласно существующим протоколам лечения венозных тромбоэмболических осложнений (см. соответствующие клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений [1,2,4,5,92].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

#### **Заместительная терапия иммуноглобулинами**

- **Рекомендуется** пациентам с ОЛЛ введение иммуноглобулинов при доказанной генерализованной вирусной инфекции (вирусами группы герпеса, цитомегаловирусом (далее – ЦМВ)), а также при снижении показателей нормальных иммуноглобулинов ниже нормальных значений [108].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

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

#### **Иная сопроводительная терапия**

##### **Факторы роста**

- **Не рекомендуется** назначение пациентам препаратов

гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ\*\*) ни на одном этапе лечения ОЛЛ. Исключение составляют ЛБ без поражения КМ, при которых возможно использовать Г-КСФ\*\* с целью сохранения сроков выполнения протокола [1,2].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** в большинстве европейских национальных протоколах Г-КСФ используется с профилактической целью в процессе индукции и консолидации ремиссии.

#### **Подавление менструации и сохранение фертильности**

- У всех женщин с ОЛЛ в пременопаузе **рекомендуется** подавление менструаций с целью минимизации рисков кровотечения на фоне тромбоцитопении [109]

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

#### **Обезболивающая терапия**

- При возникновении острого или хронического болевого синдрома пациенту **рекомендуется** проводить обезболивающую терапию согласно существующим протоколам обезболивания (см. соответствующие клинические рекомендации по хронической боли, клинические рекомендации по анестезиологии), в том числе, по показаниям, с применением наркотических и психотропных лекарственных препаратов [1,2,4,5,110].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

*Следует учесть, что у пациента могут быть нестандартные проявления болезни, а также сочетание конкретной болезни с другими патологиями, что может диктовать лечащему врачу изменения в алгоритме выбора оптимальной тактики диагностики и лечения.*

#### **Полноценное соблюдение протоколов лечения (режима терапии)**

*Способность завершить полный курс индукционно-консолидационной терапии в течение указанного периода времени, а затем выполнять поддерживающую терапию в полном объеме является четким прогностическим фактором, неоднократно продемонстрировавшим свою значимость в всех зарубежных исследованиях. Адекватное ХТ воздействие остается фундаментом успешного лечения. К сожалению, неадекватность выполнения протоколов лечения до сих пор является одной из основных причин значительно меньшей эффективности лечения пациентов с ОЛ во многих*

гематологических центрах.

*Необходимо считать невыполнение протокола терапии, нерегламентированное снижение доз препаратов, длительные интервалы без лечения, не предусмотренные протоколом, грубыми нарушениями химиотерапевтического протокола, и оценивать таких пациентов как пациентов с крайне неблагоприятными исходами терапии [1,2].*

### **Таргетная терапия**

*Прогресс в изучении молекулярного патогенеза ОЛЛ привел к разработке новых таргетных препаратов, т. е. молекул, механизм действия которых связан с влиянием на белки, функция которых изменяется в результате мутации или транслокации. Например, генетические изменения приводят к мутациям в генах, активирующих каскады трансдукции сигнала (например, IKZF1, JAK, PDGFRB, FLT3, KIT, RAS), слиянию генов или мутациям, приводящим к повышению или угнетению транскрипционной активности (например, BCR-ABL, СЕВРА), или к нарушению функции генов, вовлеченных в передачу сигнала (например, NUP98). Хотя для некоторых препаратов, действующих на молекулярном уровне, и была продемонстрирована эффективность при ОЛЛ, уже на стадии КИ было понятно, что большинство из них необходимо использовать в сочетании со стандартными цитостатическими препаратами [11, 28–33, 111].*

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

**ПРИЛОЖЕНИЕ А3.1. Протоколы лечения ОЛЛ**

**Протокол российской исследовательской группы для Ph-негативных ОЛЛ у пациентов в возрасте моложе 55 лет – «ОЛЛ-2009»**

**Схема протокола «ОЛЛ-2009»**

**Предфаза:** преднизолон\*\* 60 мг/м<sup>2</sup>, 1–7-й дни

**Пункция КМ на 8-й день**

<25 % бластов

≥25 % бластов

***I фаза индукции***

Преднизолон\*\* 60 мг/м<sup>2</sup>,

8–28-й дни + 7 дней отмены

***I фаза индукции***

Дексаметазон\*\* 10 мг/м<sup>2</sup>,

8–28-й дни + 7 дней отмены

- Даунорубицин\*\* 45 мг/м<sup>2</sup>, 8, 15, 22-й дни
- Винкристин\*\* 2 мг, 8, 15, 22-й дни
- Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м<sup>2</sup>, 29-й, 36-й дни

**Пункция КМ на 36-й день**



***II фаза индукции***

- Меркаптопурин\*\* 25 мг/м<sup>2</sup>, 43–70-й дни
- Циклофосфамид\*\* 1000 мг/м<sup>2</sup>, 43-й день
- Цитарабин\*\* 75 мг/м<sup>2</sup>, 45–48-й, 59–62-й дни
- Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м<sup>2</sup>, 50, 57, 64-й дни

**Пункция КМ на 70-й день**

≤5 % бластов

>5 % бластов

***Консолидация I***

Дексаметазон\*\* 10 мг/м<sup>2</sup>, 71–84-й дни + 7 дней отмены

Доксорубицин\*\* 30 мг/м<sup>2</sup>, 71-й, 85-й дни

Винкристин\*\* 2 мг, 71-й, 85-й дни



***Консолидация II***

***Программа лечения резистентных форм***

Меркаптопурин\*\* 50 мг/м<sup>2</sup>, 92–105-й дни  
 Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м<sup>2</sup>, 92-й, 99-й дни

Модификация дозы меркаптопурина\*\* в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов

**Консолидация III**

Меркаптопурин\*\* 25 мг/м<sup>2</sup>, 106–133-й дни  
 Циклофосфамид\*\* 1000 мг/м<sup>2</sup>, 106-й день  
 Цитарабин\*\* 75 мг/м<sup>2</sup>, 108–111-й, 122–125-й дни  
 Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м<sup>2</sup>, 113-й, 127-й дни  
 (для пациентов с Т-ОЛЛ осуществляется сбор ГСК),  
 ауто-ТГСК выполняется после/вместо  
 IV и V консолидации)

Число лейкоцитов	Число тромбоцитов	Доза меркаптопурина**
Более 2,0 × 10 <sup>9</sup> /л	Более 100 × 10 <sup>9</sup> /л	100 % дозы
От 1,0 × 10 <sup>9</sup> /л до 2,0 × 10 <sup>9</sup> /л	От 50 × 10 <sup>9</sup> /л до 100 × 10 <sup>9</sup> /л	50 % дозы
Менее 1,0 × 10 <sup>9</sup> /л	Менее 50 × 10 <sup>9</sup> /л	0 %

**Консолидация IV**

Метотрексат\*\* 1,5 г/м<sup>2</sup> (в течение 24 ч), 134-й день  
 Дексаметазон\*\* 30 мг/м<sup>2</sup>, 134–136-й дни  
 Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м<sup>2</sup>, 136-й день

**Консолидация V**

Цитарабин\*\* 2 г/м<sup>2</sup>, 2 раза в день, 148-й день  
 Дексаметазон\*\* 30 мг/м<sup>2</sup>, 148–150-й дни  
 Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м<sup>2</sup>, 150-й день

**Поддерживающая терапия в течение 2 лет от момента завершения последнего курса консолидации**

**Между циклами поддерживающей терапии нет интервалов: 1-й день последующего курса следует сразу за последним днем предшествующего**

**Поддерживающая терапия, циклы № 3(1–3):**

- Дексаметазон\*\* 10 мг/м<sup>2</sup>, 1–3-й дни
- Меркаптопурин\*\* 50 мг/м<sup>2</sup>, 4–28-й дни
- Винкристин\*\* 2 мг, 1-й день
- Даунорубицин\*\* 45 мг/м<sup>2</sup>, 1-й день
- Метотрексат\*\* 30 мг/м<sup>2</sup>, 2, 9, 16, 23-й дни
- Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м<sup>2</sup>, 3-й, 10-й дни

Модификация дозы меркаптопурина\*\* и метотрексата\*\* в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов

или пэгаспаргаза 1000 ЕД/м<sup>2</sup>, 3-й день

(суммарная доза антрациклиновых антибиотиков к моменту завершения 3-го

курса поддерживающей терапии составляет 360 мг/м<sup>2</sup> в расчете на даунорубицин\*\*)

**Поддерживающая терапия, циклы № 21(4–24):**

- Дексаметазон\*\* 10 мг/м<sup>2</sup>, 1–3-й дни
- Меркаптопурин\*\* 50 мг/м<sup>2</sup>, 4–28-й дни
- Винкристин\*\* 2 мг, 1-й день
- Метотрексат\*\* 30 мг/м<sup>2</sup>, 2, 9, 16, 23-й дни
- Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м<sup>2</sup>, 3-й, 10-й дни  
или пэгаспаргаза 1000 ЕД/м<sup>2</sup>, 3-й день.

**Профилактика нейролейкемии**

Инtrateкально (цитарабин\*\* 30 мг, метотрексат\*\* 15 мг, дексаметазон\*\* 4 мг): 0, 7, 14, 21, 28, 35, 70-й дни в течение ИТ, 105-й день консолидации II, каждые 3 месяца в течение поддерживающей терапии.

**Лечение нейролейкемии**

После диагностики нейролейкемии все больные, получающие преднизолон\*\*, переводятся на дексаметазон\*\*. Люмбальные пункции выполняются с частотой 1 раз в 2-3 дня до получения 3 нормальных анализов ликвора, затем пункции выполняются 1 раз в неделю в течение 3 мес, затем 1 раз в 2 нед в течение 3 мес, затем 1 раз в 2 мес до окончания лечения.



- Меркаптопурин\*\* 25 мг/м<sup>2</sup>, 43–70-й дни
- Циклофосфамид\*\* 1000 мг/м<sup>2</sup>, 43-й день
- Цитарабин\*\* 50 мг/м<sup>2</sup>, 45–48-й, 59–62-й дни
- Аспарагиназа\*\* 6000 ЕД/м<sup>2</sup>, 50, 57, 64-й дни

**Пункция КМ на 70-й день**

≤5 % бластов



**Консолидация I**

Дексаметазон\*\* 6 мг/м<sup>2</sup>, 71–84-й дни + 7 дней отмены

Доксорубицин\*\* 30 мг/м<sup>2</sup>, 71-й и 85-й дни

Винкристин\*\* 2 мг, 71-й и 85-й дни



**Консолидация II**

Меркаптопурин\*\* 50 мг/м<sup>2</sup>, 92–105-й дни

Аспарагиназа\*\* 6000 ЕД/м<sup>2</sup>, 92-й и 99-й дни



**Консолидация III**

- Меркаптопурин\*\* 25 мг/м<sup>2</sup>, 106–133-й дни
- Циклофосфамид\*\* 1000 мг/м<sup>2</sup>, 106-й день
- Цитарабин\*\* 50 мг/м<sup>2</sup>, 108–111-й, 122–125-й дни
- Аспарагиназа\*\* 6000 ЕД/м<sup>2</sup>, 113-й и 127-й дни.

>5 % бластов



**Программа**

*лечения*

*резистентных форм*

Модификация дозы меркаптопурина\*\* в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов

Число лейкоцитов	Число тромбоцитов	Доза 6-МР
Более 2,0 × 10 <sup>9</sup> /л	Более 100 × 10 <sup>9</sup> /л	100 % дозы
От 1,0 × 10 <sup>9</sup> /л до 2,0 × 10 <sup>9</sup> /л	От 50 × 10 <sup>9</sup> /л до 100 × 10 <sup>9</sup> /л	50 % дозы
Менее 1,0 × 10 <sup>9</sup> /л	Менее 50 × 10 <sup>9</sup> /л	0 %

**Поддерживающая терапия в течение 2 лет от момента завершения последнего III курса консолидации.**

**Между циклами поддерживающей терапии нет интервалов: 1-й день последующего курса следует сразу за последним днем предшествующего.**

**Поддерживающая терапия, циклы № 8(1–8):**

- Дексаметазон\*\* 6 мг/м<sup>2</sup>, 1–3-й дни
- Меркаптопурин\*\* 50 мг/м<sup>2</sup>, 4–28-й дни

Модификация дозы меркаптопурина\*\* и метотрексата\*\* в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов

- Винкристин\*\* 2 мг, 1-й день
- Метотрексат\*\* 30 мг/м<sup>2</sup>, 2, 9, 16, 23-й дни
- Аспарагиназа\*\* 6000 ЕД/м<sup>2</sup>, 3-й день

***Поддерживающая терапия, циклы № 21(9–24):***

- Меркаптопурин\*\* 50 мг/м<sup>2</sup>, 4–28-й дни
- Винкристин\*\* 2 мг, 1-й день
- Метотрексат\*\* 30 мг/м<sup>2</sup>, 2, 9, 16, 23-й дни

***Профилактика нейролейкемии***

Инtrateкально (цитарабин\*\* 30 мг, метотрексат\*\* 15 мг, дексаметазон\*\* 4 мг): 0, 7, 14, 21, 28, 35, 70-й дни в течение ИТ, 105-й день консолидации II, каждые 3 мес в течение поддерживающей терапии.

***Лечение нейролейкемии***

После диагностики нейролейкемии все пациенты, получающие преднизолон\*\*, переводятся на дексаметазон\*\*. Люмбальные пункции выполняются с частотой 1 раз в 2–3 дня до получения трех нормальных анализов ликвора, затем пункции выполняются 1 раз в неделю в течение 3 мес, затем 1 раз в 2 нед в течение 3 мес, затем 1 раз в 2 мес до окончания лечения.

# Схема протокола лечения «ОЛЛ-2009 у больных старшей возрастной группы (55 лет и старше)»

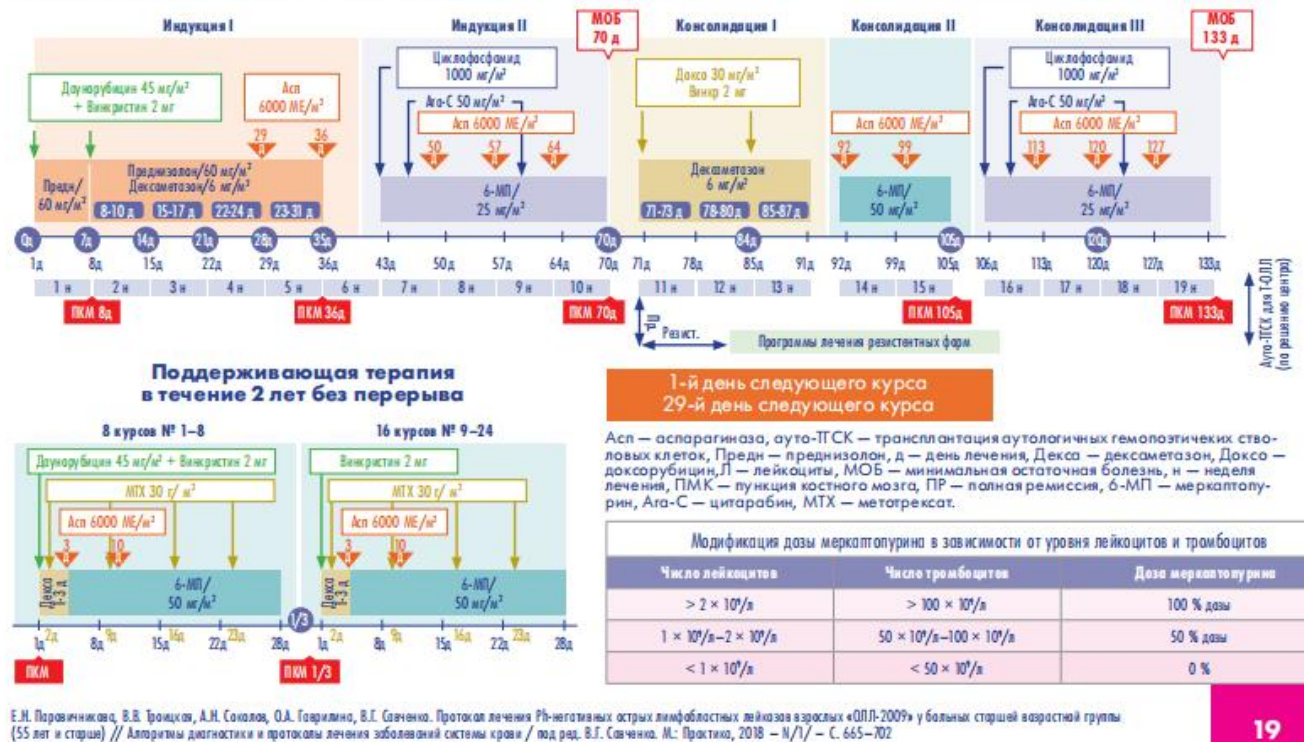


Рис.1. Таблица протокола «ОЛЛ - 2009» в возрасте 55 лет и старше.

## Протокол M.D. Anderson CRC Hyper-CVAD/R-HMA

**Протокол Hyper-CVAD** состоит из чередования собственно курсов Hyper-CVAD (1, 3, 5, 7) и курса R-HMA – цитарабина\*\* и метотрексата\*\* в высоких дозах (2, 4, 6, 8) и дальнейшей поддерживающей терапии.

Фаза терапии	Доза, путь введения	Время введения
<b>Hyper-CVAD</b>		
Циклофосфамид**	300 мг/м <sup>2</sup> 2 раза в день в/в (2–3 ч)	1–3-й дни
Винкристин**	2 мг в/в	4-й, 11-й дни
Доксорубин**	50 мг/м <sup>2</sup> в/в (24 ч)	4-й день
Дексаметазон**	40 мг в/в или внутрь	1–4-й, 11–14-й дни

**Профилактическое лечение:** месна (постоянная инфузия в 1-3-й дни); гранулоцитарный фактор роста (через 24-48 ч после окончания химиотерапии); перорально антибиотики, противогрибковые и противовирусные препараты; гидратация и ощелачивание, аллопуринол, расбуриказа\*. Следующий цикл начинается при абсолютном количестве нейтрофилов >1,0×10<sup>9</sup>/л, как минимум, через 24 ч после отмены гранулоцитарного фактора роста, и количестве тромбоцитов >60×10<sup>9</sup>/л.

### **HD-MTX-Ara-C**

Метотрексат**	1 г/м <sup>2</sup> в/в (24 ч);	1-й день
Цитарабин**	3 г/м <sup>2</sup> 2 раза в день в/в (2 ч)	2-й, 3-й дни
<i>Возраст &gt;60 лет</i>	<i>1 г/м<sup>2</sup> в/в</i> (всего 4 введения);	
Метилпреднизолон**	50 мг 2 раза в день (всего 6 введений)	1–3-й дни

**Профилактическое лечение:** кальция фолинат и натрия гидрокарбонат до снижения концентрации метотрексата в сыворотке крови <0,1 мкмоль/л; гранулоцитарный фактор роста (через 24-48 ч после окончания химиотерапии); перорально антибиотики, противогрибковые и противовирусные препараты в течение 10 дней после окончания химиотерапии; аллопуринол.

Профилактика поражения ЦНС проводится на каждом курсе, суммарно 16 интратекальных введений:

- Метотрексат\*\* – 12 мг интратекально, 2-й день.
- Цитарабин\*\* – 100 мг интратекально, 7-й день.

### **Лечение нейтролейкемии, диагностированной в дебюте заболевания**

Метотрексат**	15 мг	} интратекально	8 введений между днями
Цитарабин**	30 мг		7–21 индукции;
Дексаметазон**	8 мг		4 введения во время первых; 2 блоков консолидации; 1 введение на 29-й день 3 и 6 блоков консолидации.

Краниальное облучение 15 Гр перед ТГСК или 24 Гр перед началом поддерживающей терапии, меркаптопурин\*\* 60 мг/м<sup>2</sup>/сут во время облучения.

Проводилась также **поддерживающая терапия РОМР** (6-меркаптопурин, метотрексат, винкристин и преднизолон).

**Протокол немецкой исследовательской группы для Rh-негативных ОЛЛ у пациентов в возрасте моложе 55 лет GMALL (06/99 и 07/03)**

<b>Фаза терапии</b>	<b>Доза, путь введения</b>	<b>Время введения</b>
<b>Предфаза (1–5-й дни)</b>		
Дексаметазон**	10 мг/м <sup>2</sup> внутрь	1–5-й дни

Циклофосфамид**	200 мг/м <sup>2</sup> в/в (1 ч)	3–5-й дни
Метотрексат**	15 мг интратекально	1-й день

### **I фаза индукции (6–20-й день)**

Дексаметазон**	10 мг/м <sup>2</sup> внутрь	6, 7, 13–16-й дни
Винкристин**	2 мг в/в (болюсно)	6, 13, 20-й дни
Даунорубицин**	45 мг/м <sup>2</sup> в/в (15 мин)	6, 7, 13, 14-й дни
	<i>Возраст &gt;55 лет 30 мг/м<sup>2</sup></i>	
Пэгаспаргаза	1000 ед/м <sup>2</sup> в/в (2 ч)	20-й день
	<i>Возраст &gt;55 лет 500 ед/м<sup>2</sup></i>	
Г-КСФ	5 мкг/кг подкожно	Начиная с 6-го дня

*У пациентов с исходным*

*количеством нейтрофилов <500/мкл*

Начиная с 1-го дня

Тактика ведения пациентов с исходным количеством нейтрофилов <500/мкл (или развившимся в течение 1-х 5 дней):

- *ПР или частичная ремиссия на 11-й день: введение даунорубицина\*\*, винкристина\*\* и дексаметазона\*\* при необходимости может быть перенесено до восстановления числа нейтрофилов >500/мкл (максимум на неделю).*
- *При резистентности или прогрессии: продолжение терапии.*

Оценка ремиссии: 11-й и 26-й дни (с оценкой МОБ).

### **II фаза индукции (26–46-й дни)**

Циклофосфамид**	1000 мг/м <sup>2</sup> в/в	26-й, 46-й дни
Цитарабин**	75 мг/м <sup>2</sup> в/в	28–31, 35–38, 42–45-й дни
Меркаптопурин**	60 мг/м <sup>2</sup> внутрь	26–46-й дни
Метотрексат**	15 мг интратекально	28, 35, 42-й дни
Г-КСФ	5 мкг/кг подкожно	начиная с 26-го дня
Облучение ЦНС	24 Гр	

Пациентам с Т-ОЛЛ с поражением средостения в начале второй фазы индукции выполняется КТ-контроль. При остаточной опухоли >2 см после второй фазы индукции в программную терапию включают облучение.

Оценка ремиссии: 46-й день (с оценкой МОБ).

### **Консолидация I (71-й день)**

Дексаметазон**	10 мг/м <sup>2</sup> внутрь	1–5-й дни
Винкристин**	1 мг/м <sup>2</sup> (мах 2 мг) в/в (болюсно)	1-й день
Метотрексат**	1.5 г/м <sup>2</sup> в/в (24 ч)	1-й день
	<i>Возраст &gt;55 лет 1,0 г/м<sup>2</sup> в/в</i>	

#Этопозид**	250 мг/м <sup>2</sup> в/в (1 ч)	4-й, 5-й дни
Цитарабин**	2 г/м <sup>2</sup> 2 раза в день в/в (3 ч)	5-й день
<i>Возраст &gt;55 лет</i>	1 г/м <sup>2</sup> 2 раза в день в/в	
Г-КСФ	5 мкг/кг подкожно	начиная с 7-го дня
Метотрексат**	15 мг	} интратекально
Цитарабин**	40 мг	
Дексаметазон**	4 мг	
		12-й день

Оценка ремиссии: 71-й день (с оценкой МОБ).

Далее проводится мобилизация и сбор СКК всем пациентам стандартного риска и всем пациентам высокого и очень высокого групп риска, у которых нет донора.

Схема дальнейшего лечения зависит от группы риска, к которой принадлежит пациент.

**Для группы стандартного риска:**

**Консолидация II (16-я неделя)**

Метотрексат**	1,5 г/м <sup>2</sup> в/в (24 ч)	1, 15-й дни
<i>Возраст &gt;55 лет</i>	1,0 г/м <sup>2</sup> в/в	
Пэгаспаргаза	500 ед/м <sup>2</sup> в/в (2 ч)	2, 16-й дни
Меркаптопурин**	60 мг/м <sup>2</sup> внутрь	1–7, 15–21-й дни

Оценка ремиссии: 16-я неделя (с оценкой МОБ).

**Реиндукция I (22-я неделя)**

Преднизолон**	20 мг/м <sup>2</sup> в/в 3 рвд	1–14-й дни
Винкристин**	1 мг/м <sup>2</sup> в/в (болюсно)	1–7-й дни
Доксорубицин**	50 мг/м <sup>2</sup> в/в (15 мин)	1–7-й дни
Метотрексат**	15 мг	} интратекально
Цитарабин**	40 мг	
Дексаметазон**	4 мг	
		1, 15-й дни

**Реиндукция II**

Циклофосфамид**	1000 мг/м <sup>2</sup> в/в	26-й, 46-й дни
Цитарабин**	75 мг/м <sup>2</sup> в/в	28–31, 35–38, 42–45-й дни
Меркаптопурин**	60 мг/м <sup>2</sup> внутрь	26–46-й дни

Оценка ремиссии: 30-я неделя (с оценкой МОБ).

**Консолидация III (30-я неделя)**

Метотрексат**	1,5 г/м <sup>2</sup> в/в (24 ч)	Дни 1-й, 15-й дни
---------------	---------------------------------	-------------------

*Возраст >55 лет*

*1,0 г/м<sup>2</sup> в/в*

Пэгаспаргаза	500 ед/м <sup>2</sup> в/в (2 ч)	2-й, 16-й дни
Меркаптопурин**	60 мг/м <sup>2</sup> внутрь	1–7, 15–21-й дни

**Консолидация IV (36-я неделя)**

Цитарабин**	150 мг/м <sup>2</sup> в/в	1–5-й дни	
Тенипозид	100 мг/м <sup>2</sup> в/в (2 ч)	1–5-й дни	
Метотрексат**	15 мг	} интратекально	1-й день
Цитарабин**	40 мг		
Дексаметазон**	4 мг		

**Консолидация V (41-я неделя)**

Циклофосфамид**	1000 мг/м <sup>2</sup> в/в	1-я неделя	
Цитарабин**	500 мг/м <sup>2</sup> в/в (24 ч)	1-я неделя	
Метотрексат**	15 мг	} интратекально	1-я неделя
Цитарабин**	40 мг		
Дексаметазон**	4 мг		

Оценка ремиссии: 46-я неделя (с оценкой МОБ).

**Консолидация VI (46-я неделя)**

Метотрексат**	1,5 г/м <sup>2</sup> в/в (24 ч)	1-й, 15-й дни
	<i>Возраст &gt;55 лет</i>	<i>1,0 г/м<sup>2</sup> в/в</i>
Пэгаспаргаза	500 ед/м <sup>2</sup> в/в (2 ч)	2-й, 16-й дни
Меркаптопурин**	60 мг/м <sup>2</sup> внутрь	1–7, 15–21-й дни

**Интратекальное введение препаратов (52-я неделя)**

Метотрексат**	15 мг	} интратекально	52-я неделя
Цитарабин**	40 мг		
Дексаметазон**	4 мг		

Оценка ремиссии: 52-я неделя (с оценкой МОБ).

Далее проводится стратификация по МОБ-статусу пациента:

- *Группа низкого риска по МОБ: окончание терапии.*
- *Группа высокого риска по МОБ: ТГСК или интенсивная поддерживающая терапия или терапия в рамках исследований.*
- *Группа среднего риска по МОБ: интенсивная поддерживающая терапия.*

**Для группы высокого и очень высокого риска:**

*При наличии донора:*

- Алло-ТГСК родственная или неродственная.

При отсутствии донора:

### Консолидация II

ОЛЛ из В-предшественников

#Идарубицин**	10 мг/м <sup>2</sup> в/в (15 мин)		1-й, 3-й дни
<i>Возраст &gt;55 лет</i>	<i>7 мг/м<sup>2</sup> в/в</i>		
#Флударабин**	30 мг/м <sup>2</sup> в/в (1 ч)		1–5-й дни
Цитарабин**	2 г/м <sup>2</sup> в/в (2 ч)		1–5-й дни
<i>Возраст &gt;55 лет</i>	<i>1 г/м<sup>2</sup> в/в</i>		
Г-КСФ	5 мкг/кг		начиная с 7-го дня
Метотрексат**	15 мг	} интратекально	1-й день
Цитарабин**	40 мг		
Дексаметазон**	4 мг		

Оценка ремиссии: 16-я неделя (с оценкой МОБ).

ОЛЛ из Т-предшественников

#Кладрибин	0,2 мг/кг в/в (2ч)		1–5-й дни
#Этопозид**	60 мг/м <sup>2</sup> в/в (2 ч)		1–5-й дни
Цитарабин**	1,5 г/м <sup>2</sup> (90 мин)		1–5-й дни
<i>Возраст &gt;55 лет</i>	<i>1 г/м<sup>2</sup> в/в</i>		
Г-КСФ	5 мкг/кг		начиная с 6-го дня
Метотрексат**	15 мг	} интратекально	1-й день
Цитарабин**	30 мг		
Дексаметазон**	4 мг		

Оценка ремиссии: 16-я неделя (с оценкой МОБ).

### Ауто-ТГСК

Пациенты из групп высокого и очень высокого рисков, которым не может быть выполнена трансплантация, получают ХТ по программе группы стандартного риска с соответствующим МОБ-контролем. После года терапии вновь поднимается вопрос о выполнении ТГСК.

**Протокол европейской группы по лечению пациентов старше 55 лет с ОЛЛ**

**Предфаза:** дексаметазон\*\* (перорально, 10 мг/м<sup>2</sup>, в 1–5-й дни), метотрексат\*\* (интратекально 12 мг, в 1-й день).

**Индукция, фаза I:** дексаметазон\*\* (перорально, 10 мг/м<sup>2</sup> в 6–7-й\*, 13–16-й дни); винкристин\*\* (внутривенно, 1 мг в 6-й, 13-й дни); #идарубицин\*\* (внутривенно, 10 мг, в

6–7-й, 13–14-й дни); метотрексат\*\* (внутриболоечно, 12 мг) + дексаметазон\*\* (внутриболоечно, 4 мг) + цитарабин\*\* (внутриболоечно, 40 мг) в 12, 20, 27, 34-й дни; Г-КСФ (подкожно, 5 мкг/кг, в 6-й день, до восстановления количества нейтрофилов  $>1,0 \times 10^9/\text{л}$ ).

**Индукция, фаза II:** циклофосфамид\*\* (внутривенно,  $300 \text{ мг/м}^2$  в 20–22-й дни)<sup>1</sup>; цитарабин\*\* (внутривенно,  $60 \text{ мг/м}^2$  в 21–24-й, 28–31-й дни).

**Консолидация** (каждые 4–6 нед): циклы 1, 3, 5 – метотрексат\*\* ( $1000 \text{ мг/м}^2$ ; у пациентов  $>70$  лет –  $500 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно, в 1-й день); аспарагиназа\*\* ( $1000 \text{ ЕД/м}^2$ ; у пациентов  $>70$  лет –  $5000 \text{ ЕД/м}^2$ , внутримышечно, во 2-й день); циклы 2, 4, 6 – цитарабин\*\* ( $1000 \text{ мг/м}^2$ ; у пациентов  $>70$  лет –  $500 \text{ мг/м}^2$ , внутривенно, в 1, 3, 5-й дни).

**Поддерживающая терапия** (длительностью до 2 лет): дексаметазон\*\* (перорально, 40 мг в 1–2-й дни); винкристин\*\* (внутривенно, 1 мг в 1-й день); меркаптопурин\*\* (перорально,  $60 \text{ мг/м}^2$  в 1–90-й дни); метотрексат\*\* (внутривенно,  $25 \text{ мг/м}^2$ , 1 раз в неделю).

### **Программы лечения рецидивов и рефрактерных форм ОЛЛ**

#### **Flag-Ida:**

- #Флударабин\*\*  $25 \text{ мг/м}^2$  в/в за 30 мин, 1–5-й дни
- Цитарабин\*\*  $2 \text{ г/м}^2$  в/в за 4 ч через 4 ч после #флударабина\*\*, 1–5-й дни
- #Идарубицин\*\*  $10 \text{ мг/м}^2$  в/в за 15 мин, 1-й и 3-й дни
- Г-КСФ 5 мкг/кг подкожно с 7-го дня до выхода из цитопении

**Бортезомиб + дексаметазон\*\* + митоксантрон + винкристин\*\* + аспарагиназа\*\***

- Бортезомиб  $1,3 \text{ мг/м}^2$  в/в капельно, 1, 4, 8, 11-й дни
- Дексаметазон\*\*  $10 \text{ мг/м}^2$ , разделив на 2 введения внутрь, 1–14-й дни
- Митоксантрон\*\*  $10 \text{ мг/м}^2$  в/в капельно за 15–30 мин, 1-й, 2-й день
- Винкристин\*\* 2 мг в/в струйно, 1, 8, 15-й дни
- Аспарагиназа\*\* 5 тыс. Ед/м<sup>2</sup> в/в капельно, 15–21-й дни

Всем пациентам проводится интратекальная терапия: в 1-й день цитарабин\*\* 30 мг. Если есть вовлечение ЦНС: интратекально метотрексат\*\* 15 мг, цитарабин\*\* 30 мг, дексаметазон\*\* 4 мг, 8, 15, 22-й дни. У пациентов с развившейся полинейропатией доза винкрестина\*\* редуцируется до 1 мг и вводится в дни 1-й и 8-й дни.

**Неларабин + циклофосфамид\*\* + #этопозид\*\***

<sup>1</sup>Дни указаны относительно начала префазы терапии.

Схема: блок N и блок SE проводят с интервалом 2 дня между собой в любой последовательности.

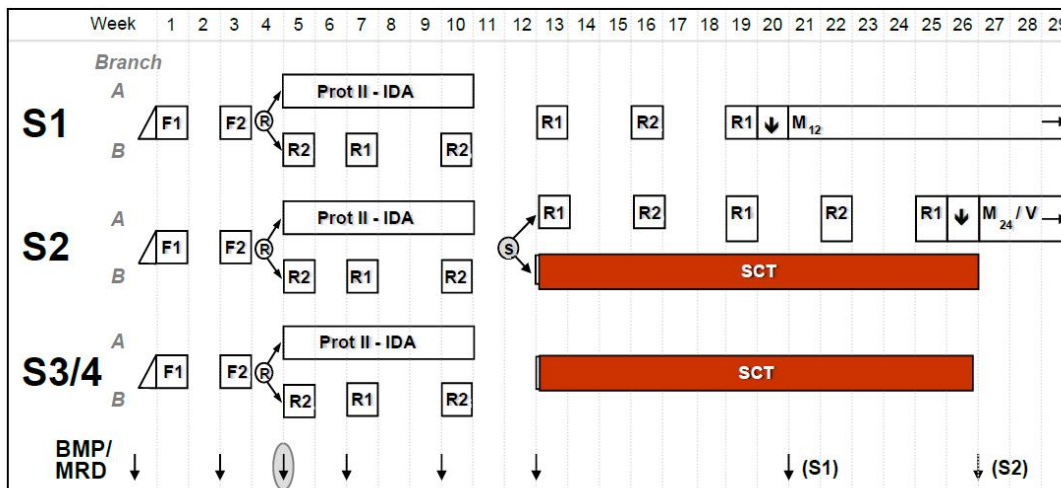
**Блок N:**

- Неларабин\*\* 650 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно за 1 ч, 1–5-й дни (или 8–12-й)

**Блок SE:**

- Циклофосфамид\*\* 440 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно, 8–12-й дни (или 1–5-й)
- #Этопозид\*\* 100 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно за 1 ч, 8–12-й дни (или 1–5-й)

**BFM-REZ 2002**



**Рис. 1**

Схема:

Группа S1 (поздний изолированный внекостно-мозговой рецидив).

Группа S2 (очень ранний и ранний изолированный внекостномозговой рецидив, поздний костномозговой не Т-ОЛЛ и с комбинированным ранним или поздним не Т-ОЛЛ).

Группа S3 (с ранним изолированным костномозговым рецидивом не Т-ОЛЛ).

Группа S4 (с очень ранним комбинированным и изолированным костномозговым рецидивом, рецидив костномозговой Т-ОЛЛ).

**Блок F1(индукция):**

- Дексаметазон\*\* 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь, 1–5-й дни
- Винкристин\*\* 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимальная доза – 2 мг) в/в струйно, 1-й, 6-й дни
- Метотрексат\*\* 1 г/м<sup>2</sup> в/в инфузия в течение 36 ч, 1-й день
- Аспарагиназа\*\* 10 тыс. Ед/м<sup>2</sup> в/в капельно за 6 ч, 4-й день

Интратекальное введение метотрексата\*\* 15 мг, цитарабина\*\* 30 мг, дексаметазона\*\* 4 мг в 1-й день.

**Блок F2:**

- Дексаметазон\*\* 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь, 1–5-й дни
- Винкристин\*\* 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимальная доза – 2 мг) в/в струйно, 1-й, 6-й дни
- Цитарабин\*\* 3 г/м<sup>2</sup> в/в за 3 ч 2 раза в день, 1–2-й дни
- Аспарагиназа\*\* 10 тыс. Ед/м<sup>2</sup> в/в капельно за 6 ч, 4-й день

Инtrateкальное введение метотрексата\*\* 15 мг, цитарабина\*\* 30 мг, дексаметазона\*\* 4 мг, 5-й день.

**Блок R2:**

- Дексаметазон\*\* 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь, 1–5-й дни
- Меркаптопурин\*\* 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь, 1–5-й дни
- Винкристин\*\* 1 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно, 1-й день
- Метотрексат\*\* 1 г/м<sup>2</sup> в/в инфузия в течение 36 ч, 1-й день
- #Ифосфамид\*\* 400 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия за 1 ч, 1–5-й дни
- Даунорубицин\*\* 35 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия за 24 ч, 5-й день
- Аспарагиназа\*\* 10 тыс. Ед/м<sup>2</sup> в/в капельно за 6 ч, 6-й день

Инtrateкальное введение метотрексата\*\* 15 мг, цитарабина\*\* 30 мг, дексаметазона\*\* 4 мг в 1-й день.

**Блок R1:**

- Дексаметазон\*\* 20 мг/м<sup>2</sup> внутрь, 1–5-й дни
- Меркаптопурин\*\* 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь, 1–5-й дни
- Винкристин\*\* 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимальная доза – 2 мг) в/в струйно, 1-й, 6-й дни
- Метотрексат\*\* 1 г/м<sup>2</sup> в/в инфузия в течение 36 ч, 1-й день
- Цитарабин\*\* 2 г/м<sup>2</sup> в/в за 3 ч 2 раза в день, 5-й день
- Аспарагиназа\*\* 10 тыс. Ед/м<sup>2</sup> в/в капельно за 6 ч, 6-й день

Инtrateкальное введение метотрексата\*\* 15 мг, цитарабин\*\* 30 мг, дексаметазон\*\* 4 мг в день 1-й.

**Блок II-Ida:**

- Дексаметазон\*\* 6 мг/м<sup>2</sup> внутрь, 1–14-й дни
- Винкристин\*\* 1,5 мг/м<sup>2</sup> (максимальная доза – 2 мг) в/в струйно, 1, 8, 15, 22-й дни
- #Идарубицин\*\* 6 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно за 15 мин, 1, 8, 15, 22-й дни
- Аспарагиназа\*\* 10тыс. Ед/м<sup>2</sup> в/в капельно за 6 ч, 1, 6, 11, 16-й дни

- Циклофосфамид\*\* 1 г/м<sup>2</sup> в/в за 1 ч 1 раз в день, 29-й день
- Цитарабин\*\* 75 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 раз в день, 31–34 и 38–41-й дни
- #6-Тиогуанин\*\* 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, 29–43-й дни

Инtrateкальное введение метотрексата\*\* 15 мг, цитарабина\*\* 30 мг, дексаметазона\*\* 4 мг в 1, 15, 31, 38-й дни.

### Схема протокола «Ph+ ОЛЛ-2012»

#### **Предфаза:**

- Дексаметазон\*\* 10 мг/м<sup>2</sup>, 1–7-й дни
- Иматиниб\*\* 600 мг (после подтверждения Ph+)

#### **Пункция КМ на 8-й день**

#### ***I фаза индукции (8–43-й дни):***

- Дексаметазон\*\* 6 мг/м<sup>2</sup>, 8–22-й дни + 5 дней отмены
- Винкристин\*\* 2 мг, 8, 15, 22, 29, 36, 43-й дни
- Иматиниб\*\* 600 мг внутрь, 8–43-й дни

*Люмбальная пункция с введением 3 препаратов в 0, 7, 14, 21, 28, 35-й дни.*

**Пункция КМ на 43-й день** оценка МОБ в КМ (день +43)



#### **II фаза индукции (44–70-й дни)**

Иматиниб\*\* 600 мг внутрь, 44–70-й дни

Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м<sup>2</sup>, 49, 56, 63, 70-й дни

*Люмбальная пункция с введением 3 препаратов в 57-й день.*

**Пункция КМ на 70-й день**

≤5 % бластов

>5 % бластов

оценка МОБ в КМ

***Программа  
лечения  
резистентных форм***

#### **Консолидация I (71–105-й дни)**

Иматиниб\*\* 600 мг внутрь, 71–105-й дни (если нет МолПР, переход на

Модификация дозы меркаптопурина\*\* в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов

дазатиниб 140 мг)

Меркаптопурин\*\* 25 мг/м<sup>2</sup>, 71–105-й дни

Метотрексат\*\* 500 мг/м<sup>2</sup> в/в кап за 2 ч, 77-й, 91-й дни

Аспарагиназа\*\* 10000 ЕД/м<sup>2</sup>, 78-й, 92-й дни

*Люмбальная пункция с введением 3 препаратов в 71-й день.*

Пункция КМ на 105-й день **оценка МОБ в КМ (день +105)**

**Консолидация II (106–133-й дни)**

Иматиниб\*\* 600 мг внутрь, 106–133-й дни (или дазатиниб 140 мг)

Дексаметазон\*\* 6 мг/м<sup>2</sup>, 106–120-й дни + 4 дня отмены

Идарубицин\*\* 6 мг/м<sup>2</sup>, 106-й, 120-й дни

Винкристин\*\* 2 мг, 106-й, 120-й дни

*Люмбальная пункция с введением 3 препаратов в 106-й день.*

Пункция КМ на 133-й день **оценка МОБ в КМ (день**

**+133)**

**Консолидация III (133–161-й дни)**

Иматиниб\*\* 600 мг, 133–161-й дни (или дазатиниб 140 мг)

Меркаптопурин\*\* 25 мг/м<sup>2</sup>, 133–161-й дни

Цитарабин\*\* 50 мг/м<sup>2</sup>, 135–138-й, 149–152-й дни

Аспарагиназа\*\* 10 000 ЕД/м<sup>2</sup>, 141-й, 155-й дни

*Люмбальная пункция с введением препаратов в 134-й день.*

Число лейкоцитов	Число тромбоцитов	Доза меркаптопурина**
Более $2,0 \times 10^9/\text{л}$	Более $100 \times 10^9/\text{л}$	100 % дозы
От $1,0 \times 10^9/\text{л}$ до $2,0 \times 10^9/\text{л}$	От $50 \times 10^9/\text{л}$ до $100 \times 10^9/\text{л}$	50 % дозы
Менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	0 %

Пункция КМ на 161-й день **оценка МОБ в КМ (день +161)**

*Поддерживающая терапия в течение 3 лет от момента завершения последнего курса консолидации (после ТГСК поддерживающая терапия проводится только ИТК в течение 2 лет).*

*Между циклами поддерживающей терапии нет интервалов: 1-й день последующего курса следует сразу за последним днем предшествующего.*

### Поддерживающая терапия, цикл № 3(1–3)(начало 28-й недели + 191-й день)

Иматиниб\*\* 600 мг, 1–42-й дни (или дазатиниб 140 мг)

Дексаметазон\*\* 10 мг/м<sup>2</sup>, 28–32-й дни

Винкристин\*\* 2 мг, 28-й день

Меркаптопурин\*\* 25 мг/м<sup>2</sup>, 33–42-й дни

Метотрексат\*\* 30 мг/м<sup>2</sup>, 35-й, 42-й дни

Модификация дозы меркаптопурина\*\* и метотрексата\*\* в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов

### Профилактика нейролейкемии

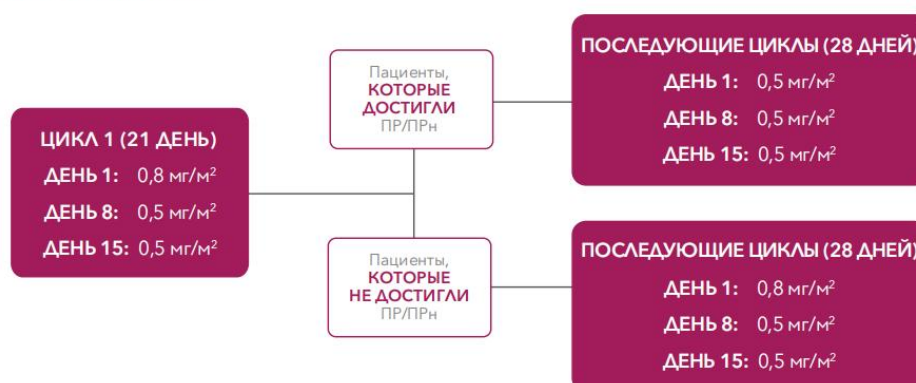
- Интратекально (цитарабин\*\* 30 мг, метотрексат\*\* 15 мг, дексаметазон\*\* 4 мг):
  - во время индукции: 0, 7, 14, 21, 28, 35, 57-й дни;
  - во время курсов консолидации: 71-й день (I консолидация), 106-й день (II консолидация), 134-й день (III консолидация);
  - каждые 3 мес в ходе 3 лет поддерживающей терапии в 1-й день курса до завершения всей программы лечения по протоколу (9 пункций).

### Лечение нейролейкемии

После диагностики нейролейкемии все пациенты, получающие преднизолон\*\*, переводятся на дексаметазон\*\*. Люмбальные пункции выполняются с частотой 1 раз в 2–3 дня до получения 3 нормальных анализов ликвора, затем пункции выполняются 1 раз в неделю в течение 3 мес, затем 1 раз в 2 нед в течение 3 мес, затем 1 раз в 2 мес до окончания лечения.

### Схема терапии инотузумабом озогамицином\*\*

#### Схема терапии<sup>1</sup>



Рекомендуемая продолжительность лечения — два цикла . Третий цикл может быть проведен пациентам, которые не достигли ПР или ПРн и МОБ-негативного статуса после двух циклов • Возможно увеличение количества циклов

лечения до 6

### Схема терапии блинатумомабом\*\*

**Предфаза:** блинатумомаб\*\* 9 мкг/сут, 1–4-й дни, круглосуточная непрерывная инфузия.

**Курс:** блинатумомаб\*\* 28 мкг/сут, 1–28-й дни, круглосуточная непрерывная инфузия.

Интервал между курсами – 14 дней.

Рекомендовано 2–4 курса.

### Схема терапии #венетоклакс + #децитабин

1-й цикл (28 дней): #децитабин 20 мг/м<sup>2</sup>, 1–5-й дни + #венетоклакс 400 мг, 2 р/сут, 28 дней.

Следует обратить внимание на необходимость коррекции дозы #венетоклакса в случае его использования вместе с ингибиторами СYP3A. Доза #венетоклакса снижается на 50 % при совместном использовании с умеренными ингибиторами СYP3A (например, флуконазол\*\*, вориконозол\*\*) и снижается на 75 % при совместном использовании с мощными ингибиторами СYP3A (например, карбамазепин\*\*, фенитоин\*\*).

## Приложение А3.2. Тактика проведения аллогенной трансплантации

### КМ/гемопозитических стволовых клеток при ОЛЛ

**Таблица 1.** Тактика проведения аллогенной трансплантации КМ/гемопозитических стволовых клеток при ОЛЛ

Риск в дебюте заболевания	Показания к алло-ТГСК	Донор ГСК	ТГСК от альтернативного донора
Высокий риск ОЛЛ	Все пациенты в 1 ПР, в первые 3–4 мес после диагностики ОЛЛ	HLA-идентичный родственный, неродственный*	Экспериментальное лечение
Стандартный риск ОЛЛ	При персистенции МОБ	HLA-идентичный родственный, неродственный*	Не рекомендуется
Рецидив заболевания, в том числе молекулярный	Всем пациентам после достижения ремиссии заболевания	HLA-идентичный родственный, неродственный*	Экспериментальное лечение

**Примечание.** \*Совместимость по антигенам HLA 10/10 или 9/10.

### Приложение А3.3. Рекомендации по профилактической противорвотной терапии

Таблица 2. Рекомендации по профилактической противорвотной терапии

Риск эметогенности	Лечение	
Высокий	Комбинация антагониста 5-НТЗ-рецепторов, дексаметазона** и апрепитанта Антагонист 5-НТЗ-рецепторов (выбирается 1 из приведенного перечня):	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ондансетрон** (перорально, 16–24 мг или в/в, 8–12 мг)</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гранисетрон (перорально, 2 мг, или перорально, 1 мг, 2 раза в сутки, или в/в, 0,01 мг/кг, максимум – 1 мг)</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• трописетрон (в/в, 2 мг);</li> <li>• палонсетрон (перорально, 0,5 мг, или в/в, 0,25 мг)</li> </ul>	
Умеренный	Комбинация антагониста 5-НТЗ-рецепторов и дексаметазона** (апрепитант может использоваться у отдельных пациентов, в зависимости от получаемого ими режима химиотерапии).	
	1-й день	2–3-й дни
	Антагонист 5-НТЗ-рецепторов (выбирается 1 из приведенного перечня):	Антагонист 5-НТЗ-рецепторов (выбирается 1 из приведенного перечня):
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ондансетрон** (перорально, 16–24 мг, или в/в, 8–12 мг)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ондансетрон** (перорально, 16–24 мг, или в/в, 8–12 мг)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• гранисетрон (перорально, 2 мг, или перорально, 1 мг, 2 раза в сутки, или в/в, 0,01 мг/кг, максимум – 1 мг)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гранисетрон (перорально, 2 мг, или перорально, 1 мг, 2 раза в сутки, или в/в, 0,01 мг/кг, максимум – 1 мг)</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• трописетрон (в/в, 2 мг);</li> <li>• палонсетрон (перорально, 0,5 мг, или в/в, 0,25 мг);</li> <li>• дексаметазон** (перорально или внутривенно, 12 мг);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• трописетрон (в/в, 2 мг);</li> <li>• палонсетрон (перорально, 0,5 мг, или в/в, 0,25 мг);</li> <li>• дексаметазон** (перорально или в/в, 8 или 4 мг, 2 раза в сутки);</li> </ul>	

	• апрепитант (перорально, 125 мг)	• апрепитант (перорально, 80 мг, если использовался в 1-й день)
Низкий	• дексаметазон** (перорально или в/в, 12 мг)	
	• прохлорперазин (перорально или в/в, 10 мг, каждые 4–6 ч); • метоклопрамид** (перорально или в/в, 10–40 мг, каждые 4–6 ч)	
Минимальный	Рутинная профилактическая терапия не требуется (следует рассмотреть вопрос об использовании антиэметиков, перечисленных для первичной профилактики тошноты/рвоты у пациентов низкого риска)	

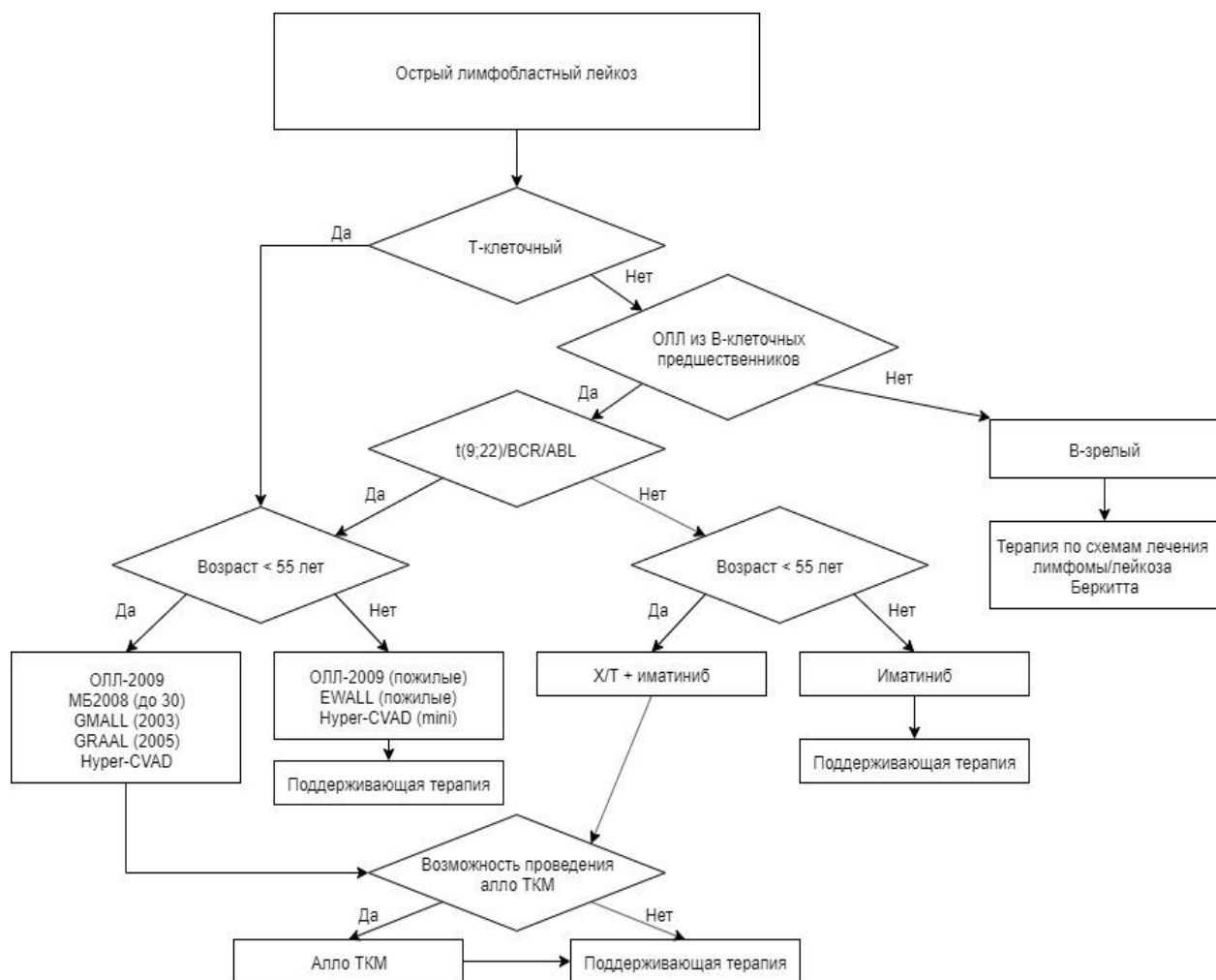
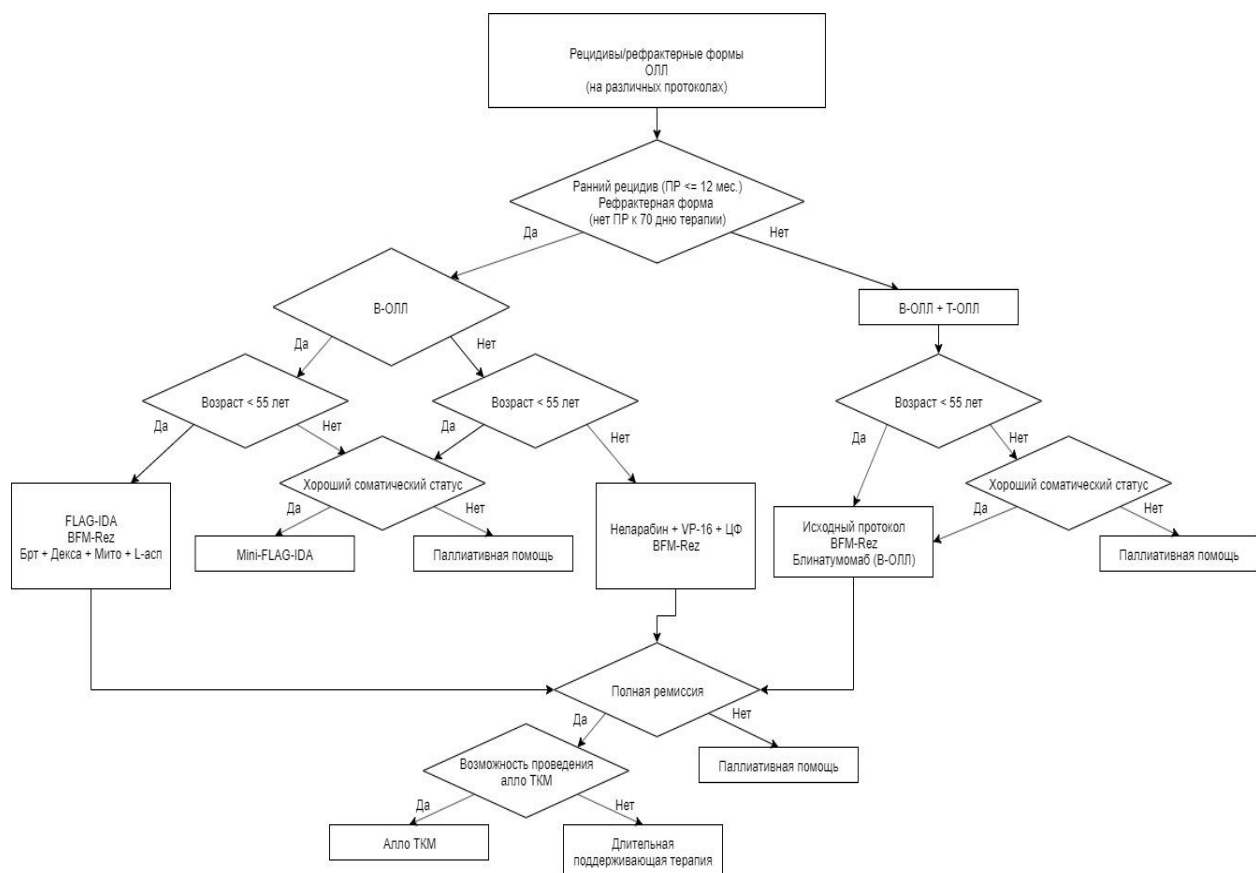
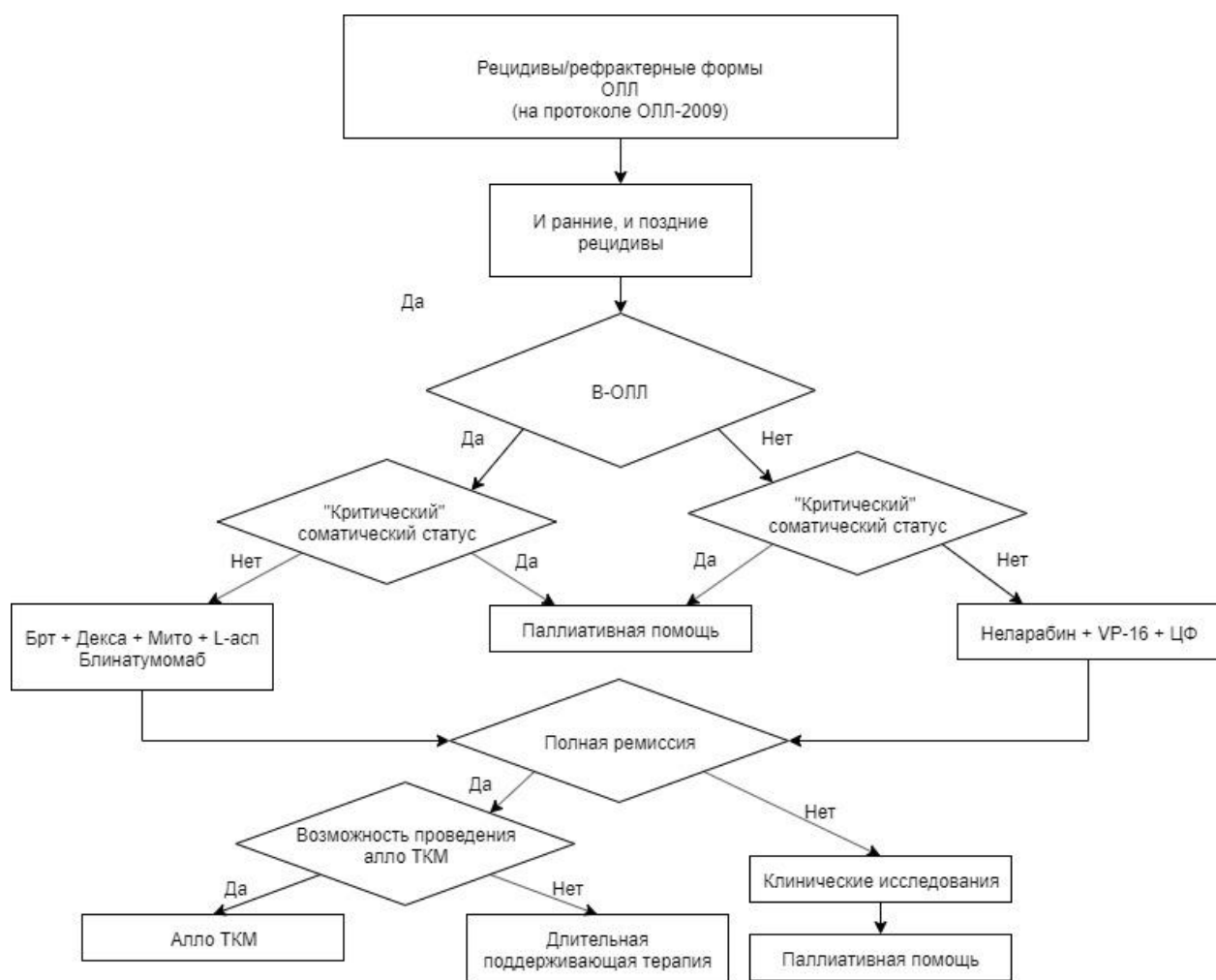


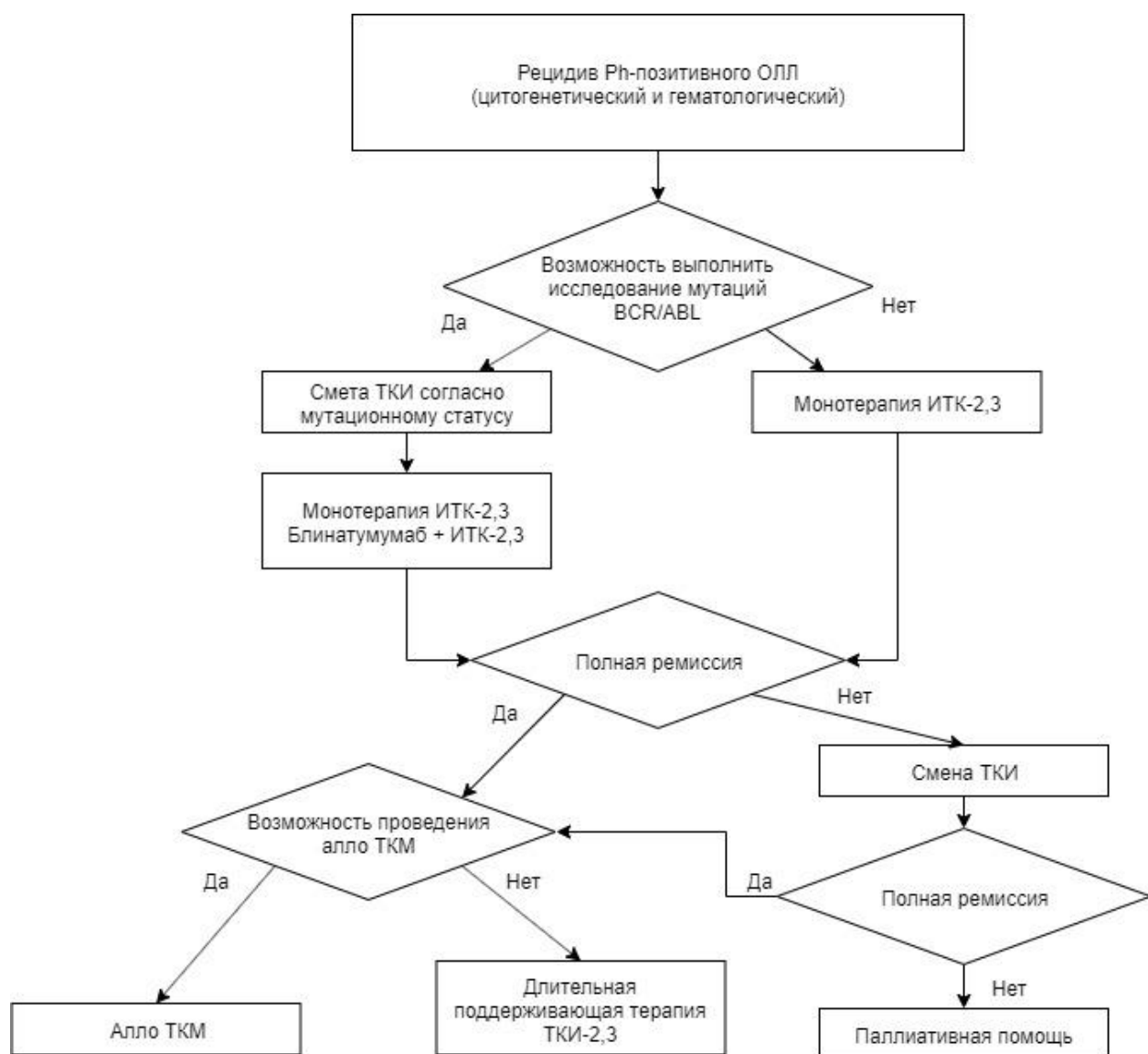
Рис. 2. Алгоритм принятия решения на момент диагностики ОЛЛ



**Рис. 3.** Алгоритм принятия решения при констатации резистентности и развитии рецидива ОЛЛ при использовании протоколов не российской исследовательской группы



**Рис. 4.** Алгоритм принятия решения при констатации резистентности и развитии рецидива ОЛЛ при применении протокола ОЛЛ 2009



*Рис. 5. Алгоритм принятия решения при констатации резистентности и развитии рецидива Ph-положительного ОЛЛ.*

**Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.**

#### **7. Организационные аспекты протокола:**

- 1) **Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
- 2) данные экспертов (специалистов с республики и зарубежных стран);

### 3) Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления КИ предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем 1 раз в 3 года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает МЗ РУз на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

#### Список литературы

1. Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. 2012.
2. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Острые лейкозы // Клиническая онкогематология: руководство для врачей. Под ред. Волковой М.А.. 2-е изд., перераб. и доп. 2007. Р. 409–502.
3. Swerdlow S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC) / ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H T.J. 2017. 585 p.
4. Brown P.A. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. 2019. 115 p.
5. Gökbuget N. et al. Recommendations of the European Working Group for Adult ALL (EWALL) // UNI-MED Verlag AG. 2011. 204 p.
6. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: эмпирические, биологические и организационные аспекты // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2015. Vol. 14, № 1. Р. 5–15.
7. Масчан М.А., Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз у детей // Вместе против рака. 2006. Vol. 1–2. Р. 50–63.
8. Клинический протокол диагностики и терапии больных ОЛЛ. МЗ РК.
9. Burmeister T. et al. Patients' age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: A retrospective analysis from the GMALL study group // Blood. 2008. Vol. 112, № 3. Р. 918–919.
10. Клинические рекомендации по острому лимфобластному лейкозу для взрослых 2020г.
11. Rowe J.M. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. // Br.

J. Haematol. 2010. Vol. 150, № 4. P. 389–405.

12. Hoelzer D. et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. // Blood. 1988. Vol. 71, № 1. P. 123–131.

13. Lazarus H.M. et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. // Blood. 2006. Vol. 108, № 2. P. 465–472.

14. Bassan R., Maino E., Cortelazzo S. Lymphoblastic lymphoma: an updated review on biology, diagnosis, and treatment. // Eur. J. Haematol. 2016. Vol. 96, № 5. P. 447–460.

15. Cortelazzo S. et al. Lymphoblastic lymphoma. // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2017. Vol. 113. P. 304–317.

16. Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–655.

17. Roila F. et al. Intra and interobserver variability in cancer patients' performance status assessed according to Karnofsky and ECOG scales // Ann. Oncol. Oxford University Press (OUP), 1991. Vol. 2, № 6. P. 437–439.

18. Kornberg A., Polliack A. Serum lactic dehydrogenase (LDH) levels in acute leukemia: marked elevations in lymphoblastic leukemia // Blood. 1980. Vol. 56, № 3.

19. Olgar S. et al. Electrolyte abnormalities at diagnosis of acute lymphocytic leukemia may be a clue for renal damage in long-term period. // J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2005. Vol. 27, № 4. P. 202–206.

20. Ku G.H. et al. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: Incidence, risk factors, and effect on survival // Blood. 2009. Vol. 113, № 17. P. 3911–3917.

21. Nur S. et al. Disseminated intravascular coagulation in acute leukaemias at first diagnosis. // Eur. J. Haematol. 1995. Vol. 55, № 2. P. 78–82.

22. Törnebohm E. et al. Bleeding complications and coagulopathy in acute leukaemia. // Leuk. Res. 1992. Vol. 16, № 10. P. 1041–1048.

23. Галстян Г.М. et al. Тромбогеморрагические осложнения при лечении больных острым лимфобластным лейкозом L-аспарагиназой. // Клиническая онкогематология. 2018. Vol. 11, № 1. P. 89–99.

24. Coiffier B. et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: An evidence-based review // Journal of Clinical Oncology. 2008. Vol. 26, № 16. P. 2767–2778.

25. Ratner L. et al. Adverse prognostic influence of hepatitis B virus infection in acute lymphoblastic leukemia. // *Cancer*. 1986. Vol. 58, № 5. P. 1096–1100.
26. Bianco E. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in lymphoproliferative diseases other than B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and in myeloproliferative diseases: an Italian Multi-Center case-control study. // *Haematologica*. 2004. Vol. 89, № 1. P. 70–76.
27. Охмат В.А. et al. Инфекционные осложнения у взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами на разных этапах химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009. // *Онкогематология*. 2017. Vol. 12, № 3. P. 31–40.
28. Leahy M.F., Mukhtar S.A. From blood transfusion to patient blood management: a new paradigm for patient care and cost assessment of blood transfusion practice. // *Intern. Med. J.* 2012. Vol. 42, № 3. P. 332–338.
29. Thomas X. et al. Bone marrow biopsy in adult acute lymphoblastic leukemia: morphological characteristics and contribution to the study of prognostic factors. // *Leuk. Res.* 2002. Vol. 26, № 10. P. 909–918.
30. Kröber S.M. et al. Acute lymphoblastic leukaemia: Correlation between morphological/immunohistochemical and molecular biological findings in bone marrow biopsy specimens // *J. Clin. Pathol. - Mol. Pathol.* 2000. Vol. 53, № 2. P. 83–87.
31. Olsen R.J. et al. Acute leukemia immunohistochemistry: a systematic diagnostic approach. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008. Vol. 132, № 3. P. 462–475.
32. Bene M.C. et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). // *Leukemia*. 1995. Vol. 9, № 10. P. 1783–1786.
33. McKenna R.W. et al. Immunophenotypic analysis of hematogones (B-lymphocyte precursors) in 662 consecutive bone marrow specimens by 4-color flow cytometry. // *Blood*. 2001. Vol. 98, № 8. P. 2498–2507.
34. Moorman A. V et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. // *Blood*. 2007. Vol. 109, № 8. P. 3189–3197.
35. Moorman A. V et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. // *Blood*. 2010. Vol. 115, № 2. P. 206–214.
36. Yilmaz M. et al. Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Current Treatments and Future Perspectives // *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 2018. Vol. 16.

37. Angi M. et al. The t(8;14)(q24.1;q32) and its variant translocations: A study of 34 cases // *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther. King Faisal Specialist Hospital and Research Centre*, 2017. Vol. 10, № 3. P. 126–134.
38. Cimino G. et al. The therapeutic response and clinical outcome of adults with ALL1(MLL)/AF4 fusion positive acute lymphoblastic leukemia according to the GIMEMA experience // *Haematologica*. 2010. Vol. 95, № 5. P. 837–840.
39. Gazzola A. et al. The evolution of clonality testing in the diagnosis and monitoring of hematological malignancies // *Therapeutic Advances in Hematology*. 2014. Vol. 5, № 2. P. 35–47.
40. Thomas X., Le Q.-H. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia. // *Hematology*. 2008. Vol. 13, № 5. P. 293–302.
41. Aguirre-Guillén W.A. et al. Omics techniques and biobanks to find new biomarkers for the early detection of acute lymphoblastic leukemia in middle-income countries: a perspective from Mexico // *Boletín Medico del Hospital Infantil de Mexico. Masson-Doyma Mexico, S.A.*, 2017. Vol. 74, № 3. P. 227–232.
42. Herrmann J. et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: Cardio-oncology // *Mayo Clin. Proc.* 2014. Vol. 89, № 9. P. 1287–1306.
43. Roberts A.S. et al. Extramedullary haematopoiesis: radiological imaging features // *Clinical Radiology*. 2016. Vol. 71, № 9. P. 807–814.
44. Soylyu A.R. et al. Overt gastrointestinal bleeding in haematologic neoplasms // *Dig. Liver Dis.* 2005. Vol. 37, № 12. P. 917–922.
45. Hummel M. et al. Diagnostic yield of bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in febrile patients with hematologic malignancies and pulmonary infiltrates. // *Ann. Hematol.* 2008. Vol. 87, № 4. P. 291–297.
46. Sengar M. et al. Whole Body PET-CT In Management Of Lymphoblastic Lymphomas In Adults: Does It Have a Prognostic Impact? // *Blood. American Society of Hematology*, 2013. Vol. 122, № 21. P. 4314–4314.
47. Khaled S.K., Thomas S.H., Forman S.J. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adults // *Current Opinion in Oncology*. 2012. Vol. 24, № 2. P. 182–190.
48. Ribera J.M. Allogeneic stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: When and how // *Haematologica*. 2011. Vol. 96, № 8. P. 1083–1086.
49. Woitek R. et al. Radiological staging in pregnant patients with cancer //

ESMO Open. 2016. Vol. 1, № 1. P. e000017.

50. El Fakih R. et al. Current paradigms in the management of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in adults. // *Am. J. Hematol.* 2018. Vol. 93, № 2. P. 286–295.

51. Van Dongen J.J.M. et al. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: Need for sensitive, fast, and standardized technologies // *Blood. American Society of Hematology*, 2015. Vol. 125, № 26. P. 3996–4009.

52. van der Velden V.H.J. et al. Analysis of minimal residual disease by Ig/TCR gene rearrangements: Guidelines for interpretation of real-time quantitative PCR data // *Leukemia. Nature Publishing Group*, 2007. Vol. 21, № 4. P. 604–611.

53. Gökbuget N. et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. // *Blood.* 2012. Vol. 120, № 9. P. 1868–1876.

54. Kantarjian H. et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia // *Cancer.* 2004. Vol. 101, № 12. P. 2788–2801.

55. Larson R.A. et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with ALL // *Blood.* 1995. Vol. 85, № 8. P. 2025–2037.

56. Scavino H.F., George J.N., Sears D.A. Remission induction in adult acute lymphocytic leukemia. Use of vincristine and prednisone alone. // *Cancer.* 1976. Vol. 38, № 2. P. 672–677.

57. Gottlieb A.J. et al. Efficacy of daunorubicin in the therapy of adult acute lymphocytic leukemia: a prospective randomized trial by cancer and leukemia group B. // *Blood.* 1984. Vol. 64, № 1. P. 267–274.

58. Nagura E. et al. Nation-wide randomized comparative study of doxorubicin, vincristine and prednisolone combination therapy with and without L-asparaginase for adult acute lymphoblastic leukemia. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1994. Vol. 33, № 5. P. 359–365.

59. Thomas D.A. et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia // *Cancer.* 2006. Vol. 106, № 7. P. 1569–1580.

60. Goldstone A.H. et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less

effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: Final results of the International ALL Trial (MRC UKALLXII/ECOG E2993) // *Blood*. 2008. Vol. 111, № 4. P. 1827–1833.

61. Барях Е.А. Лимфома Беркитта // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 80–87.

62. Malagola M., Papayannidis C., Vaccarani M. Tyrosine kinase inhibitors in Ph<sup>+</sup> acute lymphoblastic leukaemia: facts and perspectives // *Annals of Hematology*. Springer Verlag, 2016. Vol. 95, № 5. P. 681–693.

63. Паровичникова Е.Н. et al. Острые Ph-негативные лимфобластные лейкозы взрослых: факторы риска при использовании протокола ОЛЛ-2009 // *Терапевтический архив*. 2016. Vol. 88, № 7. P. 15–24.

64. Borowitz M.J. et al. Minimal residual disease detection in childhood precursor-B-cell acute lymphoblastic leukemia: relation to other risk factors. A Children's Oncology Group study. // *Leukemia*. 2003. Vol. 17, № 8. P. 1566–1572.

65. Eckert C. et al. Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia-Long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96 // *Eur. J. Cancer*. 2013. Vol. 49, № 6. P. 1346–1355.

66. Beldjord K. et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia // *Blood*. American Society of Hematology, 2014. Vol. 123, № 24. P. 3739–3749.

67. Bassan R. et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). // *Blood*. 2009. Vol. 113, № 18. P. 4153–4162.

68. Ribera J.M. et al. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: Final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial // *J. Clin. Oncol.* American Society of Clinical Oncology, 2014. Vol. 32, № 15. P. 1595–1604.

69. Flohr T. et al. Minimal residual disease-directed risk stratification using real-time quantitative PCR analysis of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in the international multicenter trial AIEOP-BFM ALL 2000 for childhood acute lymphoblastic leukemia. // *Leukemia*. 2008. Vol. 22, № 4. P. 771–782.

70. Topp M.S. et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager

blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia // *J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology*, 2014. Vol. 32, № 36. P. 4134–4140.

71. Пшонкин А.В. et al. Лечение острого лимфобластного лейкоза у подростков и молодых взрослых: опыт Москва–Берлин. // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2016. Vol. 3, № 1. P. 35–43.

72. Hoelzer D. et al. Acute lymphoblastic leukemia. // *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Progr.* 2002. P. 162–192.

73. Kantarjian H.M. et al. Results of Treatment With Hyper-CVAD, a Dose-Intensive Regimen, in Adult Acute Lymphocytic Leukemia // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18, № 3. P. 547–547.

74. Huguet F. et al. Pediatric-inspired therapy in adults with philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: The GRAALL-2003 study // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27, № 6. P. 911–918.

75. Gökbuget N. et al. Treatment of Adult ALL According to Protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL) // *Acute Leukemias*. Springer Berlin Heidelberg, 2007. P. 167–176.

76. (No Title) [Electronic resource]. URL: <https://www.mdanderson.org/content/dam/mdanderson/documents/for-physicians/algorithms/cancer-treatment/ca-treatment-all-adult-web-algorithm.pdf> (accessed: 18.12.2019).

77. Inaba H., Pui C.-H. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukemia: comparison of prednisone and dexamethasone // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 11, № 11. P. 1096–1106.

78. Sawalha Y., Advani A.S. Management of older adults with acute lymphoblastic leukemia: challenges & current approaches. // *Int. J. Hematol. Oncol.* 2018. Vol. 7, № 1. P. IJH02.

79. Wetzler M. et al. Autologous transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia achieves outcomes similar to allogeneic transplantation: Results of CALGB study 10001 (alliance) // *Haematologica*. 2014. Vol. 99, № 1. P. 111–115.

80. Гаврилина О.А. et al. Результаты ретроспективного многоцентрового исследования терапии Ph-позитивных острых лимфобластных лейкозов по протоколам российской исследовательской группы // *Гематология и трансфузиология*. 2017. Vol. 62, № 4. P. 172–180.

81. Blackburn L.M. et al. Leukostasis: Management to prevent crisis in acute leukemia // *Clin. J. Oncol. Nurs. Oncology Nursing Society*, 2017. Vol. 21, № 6. P. E267–E271.
82. Ali R. et al. Maternal and fetal outcomes in pregnancy complicated with acute leukemia: a single institutional experience with 10 pregnancies at 16 years. // *Leuk. Res.* 2003. Vol. 27, № 5. P. 381–385.
83. Троицкая В.В. et al. Лечение острых лимфобластных лейкозов у беременных по протоколу ОЛЛ-2009 // *Гематология и трансфузиология*. 2018. Vol. 63, № 3. P. 209–230.
84. Vlijm-Kievit A. et al. Acute lymphoblastic leukemia during the third trimester of pregnancy // *Leuk. Lymphoma*. 2018. Vol. 59, № 5. P. 1274–1276.
85. Mainor C.B. et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in pregnancy // *J. Oncol. Pharm. Pract.* SAGE Publications Ltd, 2016. Vol. 22, № 2. P. 374–377.
86. Ticku J. et al. Acute lymphoblastic leukemia in pregnancy: A case report with literature review // *Ther. Adv. Hematol.* 2013. Vol. 4, № 5. P. 313–319.
87. Kane E. et al. Emergency admission and survival from aggressive non-Hodgkin lymphoma: A report from the UK's population-based Haematological Malignancy Research Network // *Eur. J. Cancer*. Elsevier Ltd, 2017. Vol. 78. P. 53–60.
88. Senbanjo I.O. Tumor lysis and acute renal failure in Burkitt's lymphoma: A review on pathophysiology and management // *Indian Journal of Nephrology*. 2009. Vol. 19, № 3. P. 83–86.
89. Oosten L.E.M. et al. Treatment of sporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens. // *Ann. Hematol.* 2018. Vol. 97, № 2. P. 255–266.
90. Dunleavy K. Approach to the Diagnosis and Treatment of Adult Burkitt's Lymphoma // *J. Oncol. Pract.* American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2018. Vol. 14, № 11. P. 665–671.
91. Барях Е.А., Мякова Н.В., Поддубная И.В. Профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли // *Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний*; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 251–253.
92. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). // *Флебология*. 2015. Vol. 4, № 2. P. 3–52.

93. Дудина Г.А., Пивник А.В. Неходжкинские лимфомы у больных ВИЧ-инфекцией // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 126–137.
94. Sweetenham J.W. et al. Adult Burkitt's and Burkitt-like non-Hodgkin's lymphoma - Outcome for patients treated with high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in first remission or at relapse: Results from the European group for blood and marrow transplantation // *J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology*, 1996. Vol. 14, № 9. P. 2465–2472.
95. Doocey R.T. et al. Allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive histology non-Hodgkin lymphoma. // *Br. J. Haematol.* 2005. Vol. 131, № 2. P. 223–230.
96. Fielding A.K. et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study // *Blood*. 2007. Vol. 109, № 3. P. 944–950.
97. Oriol A. et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. // *Haematologica*. 2010. Vol. 95, № 4. P. 589–596.
98. Zhao J. et al. Treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia with bortezomib-based chemotherapy. // *Int. J. Gen. Med.* 2015. Vol. 8. P. 211–214.
99. Pogorzala M. et al. Drug-resistance Profile in Multiple-relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. // *Anticancer Res.* 2015. Vol. 35, № 10. P. 5667–5670.
100. Luskin M.R. et al. Nelarabine, cyclophosphamide and etoposide for adults with relapsed T-cell acute lymphoblastic leukaemia and lymphoma // *British Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd, 2016. Vol. 174, № 2. P. 332–334.
101. Peirs S. et al. Targeting BET proteins improves the therapeutic efficacy of BCL-2 inhibition in T-cell acute lymphoblastic leukemia. // *Leukemia*. 2017. Vol. 31, № 10. P. 2037–2047.
102. Ribera J.M. et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the programa Español de tratamiento en hematología pediátrica-based protocol ALL-96 // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26, № 11. P. 1843–1849.
103. Snyder D.S. Allogeneic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. // *Biol. Blood Marrow Transplant.*

2000. Vol. 6, № 6. P. 597–603.

104. Lau T.K.H., Yip C.H.W., Yeo W. State of the Art Antiemetic Therapy for Cancer Patients. // *Curr. Oncol. Rep.* 2016. Vol. 18, № 1. P. 2.

105. Alkayed K., Al Hmood A., Madanat F. Prognostic effect of blood transfusion in children with acute lymphoblastic leukemia. // *Blood Res.* 2013. Vol. 48, № 2. P. 133–138.

106. Blumberg N. et al. Platelet transfusion and survival in adults with acute leukemia // *Leukemia.* 2008. Vol. 22, № 3. P. 631–635.

107. Farrell K. et al. An antithrombin replacement strategy during asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia is associated with a reduction in thrombotic events // *Leuk. Lymphoma.* Taylor and Francis Ltd, 2016. Vol. 57, № 11. P. 2568–2574.

108. Ueda M. et al. Immunoglobulin therapy in hematologic neoplasms and after hematopoietic cell transplantation. // *Blood Rev.* 2018. Vol. 32, № 2. P. 106–115.

109. Bates J.S., Buie L.W., Woodis C.B. Management of menorrhagia associated with chemotherapy-induced thrombocytopenia in women with hematologic malignancy // *Pharmacotherapy.* 2011. Vol. 31, № 11. P. 1092–1110.

110. Абузарова Г.Р. et al. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России., 2016. 94 p.

111. Geludkova O. et al. Quality of life in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in remission // *Med. Pediatr. Oncol.* 2001. Vol. 37, № 3. P. Abstract p168.

112. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ  
МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ  
ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ**

**Ташкент – 2025**

*Основная часть.*

#### **4.1. Термины и определения**

**Острые лимфобластные лейкозы** – это гетерогенная группа клональных заболеваний системы крови, возникающих вследствие мутации в Т- или В-клетках предшественницах.

**Ph-негативные острые лимфобластные лейкозы** – это группа, объединяющая несколько подтипов острых лимфобластных лейкозов, при которых не обнаруживается филадельфийская хромосома (Ph-t(9;22)). В нее включены все В-клеточные и Т-клеточные острые лимфобластные лейкозы и лимфобластные лимфомы.

**Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз** – это вариант острого лимфобластного лейкоза, при котором методом стандартного цитогенетического исследования (G-banding) или методом FISH определяется транслокация t(9;22). Диагноз Ph-позитивного острого лимфобластного лейкоза не может быть основан только на методе молекулярной детекции химерного транскрипта.

**Цитогенетическое или FISH (метод флуоресцентной гибридизации in situ)** исследования являются обязательными. Методом полимеразной цепной реакции определяется вариант химерного транскрипта, который в дальнейшем используется для мониторинга минимальной остаточной болезни.

**Полная ремиссия** – это состояние кроветворной ткани, при котором в пунктате костного мозга обнаруживается 5% и менее бластных клеток при нормальном соотношении всех ростков кроветворения, при количестве нейтрофилов в периферической крови более  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ , при количестве тромбоцитов более или равном  $100 \times 10^9/\text{л}$ , при отсутствии экстрамедуллярных очагов лейкомиического роста. Констатация морфологически полной ремиссии (соответственно, оценка резистентности) осуществляется либо после первой фазы индукционной терапии, либо после второй. При отсутствии полной ремиссии после завершения двух этапов индукционной терапии регистрируется рефрактерная форма острого лимфобластного лейкоза. В этой связи необходимо подчеркнуть, что у ряда пациентов после завершения второй фазы индукционной терапии на фоне восстановления кроветворения после цитостатического воздействия в ранние сроки после его завершения может определяться увеличенный процент бластных клеток (до 10–12 %). В этом случае (особенно если полная ремиссия была зафиксирована после первой фазы индукционной терапии) через неделю на фоне восстановленного кроветворения целесообразно выполнить повторную стерильную пункцию.

Полная ремиссия подразделяется на три основных типа: 1) цитогенетическая, 2) молекулярная, 3) с неполным восстановлением показателей периферической крови, когда

число нейтрофилов менее  $1 \times 10^9/\text{л}$ , а тромбоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$ . Последняя категория оговаривается специально, поскольку, по ряду данных, прогноз у таких пациентов несколько хуже. При этом эксперты не рекомендуют констатировать у таких пациентов полную ремиссию. Тем не менее вне клинических исследований эту формулировку ответа применяют редко.

**Частичная ремиссия (частичный ответ)** – этот термин рекомендуют использовать только в клинических исследованиях I–II фазы, оценивающих противоопухолевую эффективность, токсичность, переносимость новых препаратов и определяющих оптимальные дозы этих препаратов.

**Резистентная форма** – эта форма заболевания, которая констатируется при отсутствии полной ремиссии после завершения двух фаз индукционной терапии.

**Ранняя смерть** – это смерть пациента в период индукционной терапии (двух фаз индукции для острых лимфобластных лейкозов). Следует подчеркнуть, что этот критерий является обобщающим для понятия гибели пациента в процессе индукционной терапии. Чаще используют термин «смерть в период индукции», что более четко отражает ситуацию, поскольку в ряде случаев смерть пациента происходит на второй фазе индукционной терапии, при этом у них была зарегистрирована полная ремиссия после первой фазы индукционной терапии. В этих случаях смерть рассматривают как смерть в консолидации или смерть после достижения полной ремиссии.

**Рецидив** – это состояние констатируется при обнаружении в пунктате костного мозга более 5 % бластных клеток. Рецидив заболевания не констатируется при обнаружении в очередном контрольном пунктате костного мозга более 5 % бластных клеток, но менее 10 %, в тех случаях, когда пункция костного мозга производится в ранние сроки после курса химиотерапии или использовались ростовые гемопозитические факторы с целью сокращения периода нейтропении, при этом анализ периферической крови нормальный и отсутствуют экстрамедуллярные поражения. Вторая диагностическая пункция осуществляется через 7–10 дней после первой. Если сохраняется процент бластных клеток выше 5 или отмечается их увеличение (например, с 7 до 13 %), то констатируется рецидив.

**Ранний рецидив** – эта форма рецидива называется в том случае, если он регистрируется раньше, чем через полгода от момента окончания поддерживающей терапии или на терапии после достижения ремиссии. Поздним считается тот рецидив, который возникает через полгода и более от окончания поддерживающей терапии. Рецидивом также является и внекостномозговое поражение (нейролейкемия, поражение яичек, увеличение селезенки и т. д.) даже при отсутствии изменений в крови и костном

мозге. Внекостномозговые рецидивы (особенно поражение центральной нервной системы) при использовании современных протоколов лечения встречаются приблизительно в 4–8 % случаев. Если констатирован изолированный внекостномозговой рецидив, то, кроме локальной терапии (лечение нейролейкемии, облучение/удаление яичка, удаление лейкоэмического очага в яичнике и т. д.), обязательно проведение и системной индукционной терапии по протоколам, предусмотренным для таких рецидивов.

**Минимальная остаточная болезнь, или минимальная резидуальная болезнь** – это небольшая популяция опухолевых клеток, которая не может быть зафиксирована с помощью светового микроскопа, но обнаруживается более тонкими методами исследования, выявляющими 1 лейкоэмическую клетку на  $10^{4-6}$  исследуемых. Основными методами детекции минимальной остаточной болезни являются проточная цитометрия и полимеразная цепная реакция. Методы стандартного цитогенетического исследования и метод FISH не используются в целях оценки минимальной остаточной болезни.

**Цитогенетическая ремиссия** – это полная клинико-гематологическая ремиссия, при этом методами стандартной цитогенетики не выявляются исходные аномалии кариотипа; кариотип должен быть нормальным, а число проанализированных метафаз должно составлять не менее 20. Цитогенетическая ремиссия – новое понятие, появившееся при регулярном использовании методов цитогенетики для исследований пунктатов костного мозга в период полной ремиссии.

**Цитогенетический рецидив** – это рецидив, который констатируется при наличии в пунктате костного мозга митозов с хромосомными абберациями, которые обнаружены в дебюте заболевания на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии.

**Молекулярная ремиссия** – это полная клинико-гематологическая ремиссия при отсутствии в костном мозге исходно определявшихся методом полимеразной цепной реакции молекулярных маркеров острого лейкоза с чувствительностью метода  $10^{-4}$ . Это также новое понятие, ставшее в настоящее время ключевым. Следует отметить, что может быть достигнута цитогенетическая ремиссия, но при этом молекулярные маркеры могут еще определяться.

**Молекулярный рецидив** – это появление исходно определявшихся молекулярных маркеров острых лейкозов в двух повторных анализах (проведенных с коротким интервалом времени) на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии. Важным и одним из самых точных способов оценки эффективности терапии острых лейкозов являются применение статистических методов и построение кривых выживаемости пациентов, которым проводили то или иное лечение. Чаще всего

оценивают общую, безрецидивную, бессобытийную выживаемость и вероятность сохранения полной ремиссии (или обратное понятие – вероятность развития рецидива).

**Общая выживаемость.** Для оценки общей выживаемости анализируют временные параметры всех пациентов, включенных в исследование. Точкой отсчета является день начала терапии. Событием считается только смерть пациента от любой причины (ранняя летальность, смерть в период ремиссии от любой причины, смерть в период рецидива). Событие на кривой выживаемости графически отображается ступенькой, идущей вниз. Пациентов, живых во время проведения анализа, расценивают как случай и отмечают на кривой черточкой, т. е. цензурируют. Пациентов, судьба которых неизвестна, цензурируют в тот момент, когда было известно, что они живы. Больных, отказавшихся от лечения, цензурируют в день отказа от терапии.

**Безрецидивная выживаемость.** При оценке безрецидивной выживаемости учитывают данные только тех пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия. Точкой отсчета считается дата достижения полной ремиссии. Событиями считаются рецидив или смерть от любой причины (в период консолидации или поддерживающего лечения, от рецидива, в период ремиссии от другой причины, например, суицида). Цензурируют только тех пациентов, которые были живы и находились в полной ремиссии в момент проведения анализа. Больных, судьба которых неизвестна, цензурируют в тот момент, когда было известно, что они живы в полной ремиссии. Пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия, но они отказались от лечения в ремиссии, цензурируют в день отказа от терапии.

**Вероятность сохранения полной ремиссии (обратное от вероятности развития рецидива).** При оценке вероятности сохранения полной ремиссии учитываются данные только тех пациентов, у которых достигнута полная ремиссия. При этом точкой отсчета служит дата достижения полной ремиссии. Событием считается только рецидив заболевания. Цензурируют всех больных, кто жив в полной ремиссии в момент проведения анализа. Пациенты, умершие в период полной ремиссии от осложнений, связанных с лечением, или от других причин, цензурируют в день смерти, как больных, находившихся в полной ремиссии. Пациентов, судьба которых неизвестна, цензурируют на тот момент, когда было известно, что они живы в полной ремиссии. Пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия и которые отказались от лечения в период ремиссии, цензурируют в день отказа от терапии. Вероятность сохранения полной ремиссии является тем показателем, который позволяет оценивать истинную противоопухолевую эффективность какой-либо терапии без учета таких субъективных моментов, как выхаживание пациентов от осложнений, связанных с самим лечением.

**Бессобытийная выживаемость.** Этот показатель оценивает выживаемость всех больных, включенных в анализ, с момента начала терапии. Событием считается ранняя летальность, факт недостижения полной ремиссии через два месяца от начала лечения, смерть в период ремиссии от осложнений химиотерапии или других причин, а также рецидив заболевания. Цензурируют только пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия в течение первых двух курсов химиотерапии, и они остаются живыми, сохраняя полную ремиссию, на момент проведения анализа.

**Индукция** – это период начального лечения, целью которого является максимально быстрое и существенное сокращение опухолевой массы и достижение полной ремиссии, называется периодом индукции (обычно 1–2 курса). Именно в этот период на фоне применения цитостатических средств количество лейкемических клеток в костном мозге уменьшается примерно в 100 раз, т. е. в момент констатации полной ремиссии в костном мозге морфологически определяется менее 5 % опухолевых клеток.

**Консолидация.** Второй этап терапии острых лейкозов – закрепление достигнутого противоопухолевого эффекта (разное количество, в зависимости от протокола). Задачей этого периода является по возможности еще большее уменьшение числа остающихся после индукции лейкемических клеток.

**Поддерживающее лечение** – это продолжение цитостатического воздействия в меньших дозах, чем в период индукции ремиссии, на возможно остающийся опухолевый клон.

**Паллиативная терапия** - это раздел медицины, задачами которого является использование методов и достижений современной медицинской науки для проведения лечебных процедур и манипуляций, призванных облегчить состояние больного, когда возможности радикального лечения уже исчерпаны (паллиативные операции по поводу неоперабельного рака, обезболивание, купирование тягостных симптомов). ВОЗ определяет паллиативную помощь как предотвращение и облегчение страданий взрослых, детей и их семей, сталкивающихся с проблемами, связанными с опасными для жизни заболеваниями, которые включают физические, психологические, социальные и духовные страдания пациентов и членов их семей.

#### ***4.2. Определение заболевания:***

**Острые лимфобластные лейкозы (далее – ОЛЛ)** – это гетерогенная группа злокачественных клональных заболеваний системы крови, происходящих из клеток-предшественниц гемопоэза преимущественно лимфоидной направленности дифференцировки и характеризующиеся чаще всего исходным поражением костного мозга (далее – КМ), вытеснением нормального кроветворения и вовлечением в процесс

различных органов и систем организма (центральная нервная система (далее – ЦНС), яички, лимфатическая ткань любой локализации). [Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. 2012.](#)

#### **4.3. Этиология и патогенез заболевания**

Этиология точно не установлена. Этиология и патогенез объясняются общепринятой клоновой теорией: все лейкемические клетки являются потомками одной родоначальной клетки, которая прекратила свою дифференцировку на одной из ранних стадий созревания. Из-за неконтролируемой пролиферации опухолевых клеток угнетается нормальное кроветворение, образуются метастазы (лейкемические инфильтраты) вне органов кроветворения [1–5]. [https://www.leukemia-net.org/leukemias/all/standards\\_and\\_sop/e9508/infoboxContent9510/all-contents.pdf](https://www.leukemia-net.org/leukemias/all/standards_and_sop/e9508/infoboxContent9510/all-contents.pdf)

#### **4.4. Эпидемиология заболевания**

ОЛЛ может встречаться у лиц любого возраста, начиная с младенческого возраста и заканчивая пожилым, однако максимальные значения заболеваемости приходятся на детский возраст (60 % пациентов ОЛЛ моложе 20 лет) [1,2,6].

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf)

ОЛЛ является самой распространенной опухолью кроветворной ткани у детей, составляя 30 % всех злокачественных опухолей детского возраста. У пациентов моложе 15 лет ОЛЛ диагностируется в 75 % случаев всех острых лейкозов (далее – ОЛ). Пик заболеваемости ОЛЛ приходится на возраст 3–4 года, затем частота его снижается, и второй подъем, хотя не столь существенный, отмечается в возрасте 50–60 лет [1–5,7].

Заболеваемость ОЛЛ у пациентов пожилого возраста неуклонно возрастает. Согласно данным регистров, ежегодная частота ОЛЛ увеличивается с 0,39 случая на 100000 населения в возрасте 35-39 лет, до 2,1 случая на 100000 населения – в возрасте 85 лет. Кроме того, приблизительно 30% ОЛЛ диагностируются в возрасте 60 лет. Филадельфийская хромосома (Ph) определяется у 20-30% взрослых пациентов В-ОЛЛ. В то время как Ph+ ОЛЛ составляет у детей менее 5% всех случаев, его частота возрастает до 40% у взрослых.

#### **4.5. Классификация (по этиологии, стадиям).**

В классификации Всемирной организации здравоохранения (далее – ВОЗ) ОЛЛ рассматриваются в разделе опухолей из предшественников Т- и В-лимфоцитов [3]:

- лимфобластный лейкоз/лимфома из В-предшественников (синоним: ОЛЛ из предшественников В-клеток);

- лимфобластный лейкоз/лимфома из Т-предшественников (синоним: ОЛЛ из предшественников Т-клеток).

**Классификация острого лимфобластного лейкоза (на основе пересмотренной классификации ВОЗ 2022, 5th edition) [3].** [Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 36, 1720–1748 \(2022\). <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>](#)

<b>Новообразования из предшественников В-клеток</b>
<b><i>В-клеточный лимфобластный лейкоз / лимфома</i></b>
В-лимфобластный лейкоз/лимфома, NOS (без специфических характеристик, NOS – not otherwise specified)
В-клеточный лимфобластный лейкоз / лимфома с гипердиплоидией
В-клеточный лимфобластный лейкоз / лимфома с гиподиплоидией
В-клеточный лимфобластный лейкоз / лимфома с внутривитрихромосомной амплификацией хромосомы 21 (iAMP21)
В-лимфобластный лейкоз/лимфома со слиянием BCR::ABL1
В-лимфобластный лейкоз/лимфома с BCR::ABL1- like признаками
В-лимфобластный лейкоз/лимфома с реанжировкой KMT2A
В-лимфобластный лейкоз/лимфома со слиянием ETV6::RUNX1
В-лимфобластный лейкоз/лимфома с ETV6::RUNX1- like признаками
В-лимфобластный лейкоз/лимфома со слиянием TCF3::PBX1
В-лимфобластный лейкоз/лимфома со слиянием IGH::IL3
В-лимфобластный лейкоз/лимфома со слиянием TCF3::HLF
В-лимфобластный лейкоз/лимфома с другими определенными генетическими аномалиями
<b>Новообразования из предшественников Т-клеток</b>
<b><i>Т- лимфобластный лейкоз / лимфома</i></b>
Т-лимфобластный лейкоз/ лимфома, NOS (без специфических характеристик,
Ранний Т-лимфобластный лейкоз из предшественников / лимфома
<b>Зрелые Т-клеточные и НК-клеточные новообразования</b>
<b><i>Зрелые Т-клеточные и НК-клеточные лейкозы</i></b>
Т-пролимфоцитарный лейкоз
Т-крупногранулярный лимфоцитарный лейкоз
НК-крупногранулярный лимфоцитарный лейкоз

Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых
Синдром Сезари
Агрессивный НК-клеточный лейкоз

**Молекулярно-генетические группы риска В-ОЛЛ [4-6].**

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf)

Благоприятный риск	<p>Гипердиплоидия (51–65 хромосом) Случаи с трисомией хромосом 4, 10 и 17, имеют наиболее благоприятный прогноз</p> <p>t (12; 21) (p13; q22): ETV6-RUNX1</p>
Высокий риск	<p>Гипоплоидия (&lt;44 хромосом)</p> <p>КМТ2А реанжировка (t[4;11] или другие)</p> <p>t (v; 14q32) / IgH</p> <p>t (9; 22) (q34; q11.2): BCR-ABL1 (определяется как высокий риск до ИТК)</p> <p>Сложный кариотип (5 и более хромосомных аномалий)</p> <p>BCR-ABL1-like (Ph-like)</p> <p>ЖАК-STAT (CRLF2r, EPORr, ЖАК1/2/3r, ТУК2r, мутации SH2B3, IL7R, ЖАК1/2/3)</p> <p>ABL класс (реанжировки ABL1, ABL2, PDGFRA, PDGFRB, FGFR)</p> <p>Другие (NTRKr, FLT3r, LYNr, PTL2Br)</p> <p>Внутрихромосомная амплификация хромосомы 21 (iAMP21)</p> <p>t (17; 19): слияние TCF3-HLF</p> <p>Альтерации IKZF1</p>

**Критерии высокого риска [7] [Rowe J.M. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. // Br. J. Haematol. 2010. Vol. 150, № 4. P. 389–405.:](#)**

- 1) Лейкоцитоз более  $30 \times 10^9$  /л для В-ОЛЛ и  $100 \times 10^9$  /л для Т-ОЛЛ.
- 2)  $\geq 5$  хромосомных aberrаций.
- 3) Гиподиплоидия (менее 46 хромосом).
- 4) BCR::ABL1+/MLL+/PBX-E2A+/Ph-like/IKZF1del/ETP/unmutated NOTCH1.
- 5) Иммунофенотипические варианты В-I, Т-I, Т-IV.

6) ОЛЛ с t(9;22) или положительный ген BCR::ABL1, t(4;11) /MLL - рассматривать возможность выполнения алло- ТГСК.

7) МОБ - при обнаружении с чувствительностью метода  $10^{-4}$  (после индукции; сроки определения МОБ должны определяться используемой схемой).

10) Нейролейкоз в дебюте.

11) Пожилой возраст – >60 лет - высокий риск, от 30 до 59 лет - средний риск.

#### Иммунологическая классификация ОЛЛ

Ключевые маркеры для диагностики ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов: CD19+ и CD79a+ и/или суCD22+	
CD 10–	ОЛЛ из про-В-лимфобластов (В-I)
CD10+ cylg-	Common- ОЛЛ (В-II)
cylg+ slg–	ОЛЛ из пре-В-лимфобластов (В-III)
slg+	ОЛЛ из зрелых В-лимфоцитов (В-IV)
Ключевые маркеры для ОЛЛ из предшественников Т-лимфоцитов: суCD3+ и CD7+	
суCD3+ CD7 только	ОЛЛ из про-Т-лимфобластов (Т-I)
CD2+ и/или CD5+	ОЛЛ из пре-Т-лимфобластов (Т-II)
CD1a+	ОЛЛ из кортикальных Т-лимфобластов (Т-III)
sCD3+ CD1a–	ОЛЛ из зрелых Т-лимфоцитов (Т-IV)
sCD3+ анти-TCR $\alpha/\beta$ +	$\alpha/\beta$ + Т-клеточный ОЛЛ (группа а)
sCD3+anti-TCR $\gamma/\delta$ +	$\gamma/\delta$ + Т-клеточный ОЛЛ (группа b)

#### Основные генетические аномалии при ОЛЛ

ОЛЛ	Аномалия	Вовлеченные гены	Частота	Метод детекции
В-клеточный	t(9;22)(q34;q11)	BCR ABL	Взрослые: 30 % Дети: 3 %	ОТ-ПЦР
	t(12;21)(p33;q22)	TEL AML1	Взрослые: <1 % Дети: 20 %	ОТ-ПЦР
	t(4;11)(q21;q23)	MLL AF4	Взрослые: 5 % Дети младшего возраста: 60 %	ОТ-ПЦР
	t(1;19)(q23;p33)	E2A PBX1	5 %	ОТ-ПЦР
	t(8;14)(q24;q32)	c-MYC IgH	1 %	FISH

	t(17;19)(q22;p33)	E2A HLF	<1 %	ОТ-ПЦР
	t(11;19)(q23;p33)	MLL ENL	<1 %	ОТ-ПЦР
		Мутации JAK1/2/3	10 %	Секвенирование
Т-клеточный	t(10;14)(q24;q11) t(7;10)(q34;q24)	HOX11 TCR $\alpha/\beta$ HOX11 TCRP	Взрослые: 31 % Дети: 7 %	ОТ-ПЦР
	t(5;14)(q35;q32)	HOX11L2 TCR $\alpha/\beta$	Взрослые: 13 % Дети: 20 %	ОТ-ПЦР, FISH
	t(1;14)(p32;q11)	TAL1 TCR $\alpha/\beta$	1–3 %	ОТ-ПЦР
	Нормальный 1p32	SIL TAL1	9–30 %	ОТ-ПЦР
	inv(7)(p15q34), t(7;7)	Гены HOXA TCRP	5 %	FISH, ОТ-ПЦР
	t(10;11)(p33;q14-21)	CALM AF10	10 %	FISH
	t(9;9)(q34;q34)	NUP214 ABL1	6 %	FISH
	t(9;14)(q34;q34)	EML1 ABL1	<1 %	FISH
	Мутации NOTCH 1	NOTCH1	50 %	Секвенирование
	Мутации JAK1	JAK1	18 %	Секвенирование

##### 5. Методы, подходы, процедуры диагностики и лечения

Стернальная пункция. [Bichel J. Alvorlige komplikationer ved sternalpunktur \[Serious complications of sternal puncture\]. Ugeskr Laeger. 1989 Feb 13;151\(7\):442-4. Danish. PMID: 2919469.](#)

###### 1) цель проведения процедуры или вмешательства:

- с целью уточнения или опровержения диагноза;
- с целью мониторинга эффективности терапии;
- с целью уточнения ремиссии или рецидива заболевания;

###### 2) противопоказания к процедуре или вмешательству:

- низкое количество тромбоцитов менее  $10-20 \times 10^9/\text{л}$ ;
- тяжелые нарушения свертываемости крови;
- пожилой возраст в случаях, когда стернальная пункция не является единственно возможным способом диагностики;
- острые воспалительные и инфекционные поражения в месте предполагаемого прокола кожи;

- тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (вопрос о целесообразности пункции решается индивидуально).

### **3) показания к процедуре или вмешательству:**

- подозрение на злокачественные заболевания крови;
- определение стадии заболевания крови;
- длительная, плохо поддающаяся лечению анемия;
- наличие выраженной тромбоцитопении, нарушения в свертывающей системе или заболеваний гемостаза;
- контроль качества проводимой химиотерапии при раке крови и иных заболеваниях крови;
- необходимость подтверждения ремиссии после лечения заболевания крови;
- диагностика побочных эффектов при длительном лечении гормонами;
- после лучевой терапии, в любых случаях, когда в анализе крови отмечаются непонятные изменения, не укладывающиеся в клиническую картину имеющегося у пациента заболевания.

**4) требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство:**  
стерильную пункцию проводит врач гематолог.

- Объяснить пациенту о процедуре: всевозможные риски и осложнения;
- Подготовить все необходимые инструменты для процедуры: анестетики - лидокаин, новокаин; игла кассирского; предметные стекла и/или пробирки;

**5) перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:**

- Клинический анализ крови;
- Коагулограмма (АЧТВ, Протромбин (по Квику, в%), МНО, протромбиновое время, фибриноген, XII-а зависимый фибринолиз, Антитромбин III, протеин С или исследование антикоагулянтного потенциала системы протеина С).

### **6) требования к проведению процедуры или вмешательства:**

- Пункция проводится в процедурном кабинете, в стерильных условиях;
- Одноразовые стерильные иглы;
- Обезболивание - 2 мл 2% лидокаином;
- Шприцы;
- Стерильные повязки;
- Предметные стекла и пробирки.

### **7) требования к подготовке пациента:**

- Эта процедура не требует специальной подготовки. Пациент накануне и в день пункции придерживается обычной диеты. Пункция проводится через два-три часа после еды. Все лекарства отменяются, за исключением тех, которые необходимы по жизненным показаниям. Также необходимо отменить препараты, содержащие гепарин. В день процедуры запрещается проводить другие диагностические, хирургические процедуры. Перед процедурой желательно опорожнить мочевой пузырь и кишечник.

- Пункция проводится в процедурном кабинете, в стерильных условиях, одноразовыми стерильными иглами. Обычно для пункции используют грудины (срединная линия, второе межреберье). Если были полостные операции или вы не хотите, чтобы в месте пункции оставалась ранка (эстетически), тогда пункцию можно провести из крыла задней верхней подвздошной кости.

- Поверхность операции обрабатывается спиртом, проводится обезболивание 2 мл 2% лидокаином, затем вкручивающим быстрым движением врач проходит в грудину до костного мозга («провал»). Далее происходит процедура «аспирации»: «вытягивание» шприцом через иглу жидкой части костного мозга. После получения достаточного количества материала игла быстро вынимается, накладывается стерильная повязка и место пункции сильно прижимается, выдается лед на 10 мин.

- Жидкая часть костного мозга может быть использована для очень многих исследований: не только морфологии, но также молекулярных и генетических исследований, для чего костный мозг дополнительно набирают в пробирки.

- Для морфологического исследования врач «размазывает» жидкую часть по предметным стеклам, дает им «подсохнуть», подписывает и складывает для передачи в лабораторию. Если нужны пробирки – подготавливается костный мозг в пробирках с ЭДТА или литий гепарином.

#### **8) индикаторы эффективности процедуры или вмешательства.**

- Получение достаточного количества аспирата костного мозга

#### ***Трепанобиопсия костного мозга***

##### **1) цель проведения процедуры или вмешательства:**

- с целью уточнения или опровержения диагноза;
- с целью мониторинга эффективности терапии;
- с целью уточнения ремиссии или рецидива заболевания;
- с помощью метода иммуногистохимии возможно окрашивание материала на различные маркеры, которые могут указывать на заболевания (лейкоз, лимфома, миелофиброз, ХМПЗ, миелодиспластический синдром, апластическая анемия и многое другое).

##### **2) противопоказания к процедуре или вмешательству:**

- низкое количество тромбоцитов менее  $10-20 \times 10^9/\text{л}$ ;
- тяжелые нарушения свертываемости крови;
- пожилой возраст в случаях, когда стерильная пункция не является единственно возможным способом диагностики;
- острые воспалительные и инфекционные поражения в месте предполагаемого прокола кожи;
- тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (вопрос о целесообразности пункции решается индивидуально).

##### **3) показания к процедуре или вмешательству:**

- подозрение на злокачественные заболевание крови;
- определение стадии заболевания крови;
- длительная, плохо поддающаяся лечению анемия;
- наличие выраженной тромбоцитопении, нарушения в свертывающей системе или заболеваний гемостаза;
- контроль качества проводимой химиотерапии при раке крови и иных заболеваний крови;
- необходимость подтверждения ремиссии после лечения заболевания крови;
- диагностика побочных эффектов при длительном лечении гормонами;
- после лучевой терапии, в любых случаях, когда в анализе крови отмечаются непонятные изменения, не укладывающиеся в клиническую картину имеющегося у пациента заболевания.

**4) требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство:** данную процедуру проводит врач гематолог.

- Объяснить пациенту о процедуре: всевозможные риски и осложнения;
- Подготовить все необходимые инструменты для процедуры: анестетики - лидокаин, новокаин; игла кассирского; предметные стекла и/или пробирки.

**5) перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:**

- Клинический анализ крови;
- Коагулограмма (АЧТВ, Протромбин (по Квику, в%), МНО, протромбиновое время, фибриноген, XII-а зависимый фибринолиз, Антитромбин III, протеин С или исследование антикоагулянтного потенциала системы протеина С).

**б) требования к проведению процедуры или вмешательства: описываются условия для проведения процедуры или вмешательства:**

- Пункция проводится в процедурном кабинете, в стерильных условиях;
- Одноразовые стерильные иглы;
- Обезболивание - 2 мл 2% лидокаином;
- Шприцы;
- Стерильные повязки;
- Предметные стекла и пробирки.

**7) требования к подготовке пациента:**

● Эта процедура не требует специальной подготовки. Пациент накануне и в день пункции придерживается обычной диеты. Пункция проводится через два-три часа после еды. Все лекарства отменяются, за исключением тех, которые необходимы для жизненным показаниям. Также необходимо отменить препараты, содержащие антиагреганты и антикоагулянты. В день процедуры запрещается проводить другие диагностические, хирургические процедуры. Перед процедурой желательно опорожнить мочевой пузырь и кишечник.

● Манипуляция проводится в процедурном кабинете в стерильных условиях, положение пациента – лежа на животе. Врач выполняет обработку операционного поля, обезболивает крыло задней верхней ости подвздошной кости 4 мл лидокаина, и начинает «вкручивающими» движениями специальным инструментом «проходить» кость, собирая «столбик» костного мозга.

● Обычно для исследования нужно 2-3 см материала, а если пациент переносит процедуру хорошо, то забор может продолжиться до 5-6 см. После окончания взятия материала, врач «вытягивает» иглу, накладывает стерильную повязку и крепко прижимает место пункции, надавливая на нее массой своего тела. В случае незначительного кровотечения накладываем гемостатическую губку и даем лед на 10-15 мин.

● Результат взятия – пробирка с физиологическим раствором со «столбиком» костного мозга. Эту пробирку необходимо отвезти в этот же день в лабораторию для исследования.

**8) индикаторы эффективности процедуры или вмешательства.**

- Получение достаточного количества аспирата костного мозга

**Люмбальная пункция**

**1) цель проведения процедуры или вмешательства:**

- при подозрении на инфекционные заболевания центральной нервной системы (энцефалит или менингит);
- в случае подозрение на субарахноидальное или внутримозговое кровоизлияние, если компьютерную томографию невозможно выполнить или исследование даёт отрицательные результаты;
- пациентам с высоким внутричерепным давлением при гипертензивной гидроцефалии, субарахноидальном кровоизлиянии или доброкачественной внутричерепной гипертензии;
- для введения лекарственных препаратов в спинномозговой канал (антибиотиков при менингитах).
- для исключения или подтверждения диагноз «нейролейкемия».

**2) противопоказания к процедуре или вмешательству:**

- низкое количество тромбоцитов менее  $10-20 \times 10^9/\text{л}$ ;
- тяжелые нарушения свертываемости крови;
- острые воспалительные и инфекционные поражения в месте предполагаемого прокола кожи;
- тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (вопрос о целесообразности пункции решается индивидуально);

- подозрение на наличие объёмного образования головного мозга (абсцесса, опухоли, субдуральной гематомы), особенно в задней черепной ямке;
- гиперлейкоцитоз, лейкоциты более  $30 \times 10^9/\text{л}$ .

### **3) показания к процедуре или вмешательству:**

- подозрение на нейролейкоз;

### **4) требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство:**

процедуру проводит врач гематолог.

- Объяснить пациенту о процедуре: всевозможные риски и осложнения;
- Подготовить все необходимые инструменты для процедуры.

### **5) перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:**

- Клинический анализ крови;
- Коагулограмма (АЧТВ, Протромбин (по Квику, в%), МНО, протромбиновое время, фибриноген, XII-а зависимый фибринолиз, Антитромбин III, протеин С или исследование антикоагулянтного потенциала системы протеина С).

### **6) требования к проведению процедуры или вмешательства: описываются условия для проведения процедуры или вмешательства:**

- Пункция проводится в процедурном кабинете, в стерильных условиях;
- Одноразовые стерильные иглы;
- стерильные перчатки;
- стерильный корнцанг;
- спирт (70%) или 0,5% спиртовой раствор хлоргексидина для обработки кожи;
- лейкопластырь и стерильные шарики, лейкопластырь;
- 5 шприцов ёмкостью 5мл и иглы к ним;
- 0,25% или 0,5% раствор новокаина обезболивания места прокола;
- 1-2% раствор тримекаина для введения в субдуральное и эпидуральное пространство;
- стерильные иглы с мандреном длиной 10-12см (игла Бира для люмбальной пункции);
- стерильные пробирки для забора спинномозговой жидкости.

### **7) требования к подготовке пациента:**

● Успешное проведение спинномозговой пункции во многом зависит от правильного положения больного. Непосредственно перед пункцией пациенту придают эмбриональную позу – укладывают на бок, максимально наклоняют голову, сгибают ноги в тазобедренных и коленных суставах.

● На уровне линии, которая соединяет верхние задние ости подвздошных костей, врач определяет промежутки между остистыми отростками третьего и четвёртого поясничных позвонков. Перед проколом кожу обрабатывают йодом. После этого йод тщательно удаляют спиртом, чтобы он не попал в субарахноидальное пространство. Место спинномозговой пункции окружают стерильной простынёй.

● Проводят обезболивание места предполагаемой пункции 0,5% раствором новокаина. В иглу для люмбальной пункции вставляют мандрен, прокалывают кожу, уточняют направление иглы. По мере введения иглы врач последовательно преодолевает сопротивление жёлтой связки и твёрдой мозговой оболочки. После прокола твёрдой мозговой оболочки иглу для спинномозговой пункции вводят очень медленно. Время от времени извлекают мандрен для того чтобы проверить, не вытекает ли цереброспинальная жидкость. Когда игла попадает в субарахноидальное пространство, возникает ощущение провала. При появлении ликвора иглу продвигают ещё на 1–2 мм.

● Затем пациента просят расслабиться, осторожно выпрямить ноги и голову. Врач извлекает мандрен, не допуская истечения спинномозговой жидкости. К игле присоединяет манометр и измеряют ликворное давление. Оно в норме составляет 100–150 мм водного столба. Истечение цереброспинальной жидкости при необходимости усиливают с помощью покашливания, надавливания яремные вены или живот, или яремные вены.

**8) индикаторы эффективности процедуры или вмешательства.**

● Спинномозговую жидкость собирают не менее чем в 3 стерильные пробирки.

**6. Организационные аспекты протокола:**

5.1. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

5.2 данные экспертов (специалистов с республики и зарубежных стран);

5.3 Механизм обновления КИ предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем 1 раз в 3 года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает МЗ РУз на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

**Список литературы**

1. Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. 2012. 1056 р.
2. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Острые лейкозы // Клиническая онкогематология: руководство для врачей. Под ред. Волковой М.А.. 2-е изд., перераб. и доп. 2007. Р. 409–502.
3. Клинические рекомендации по острому лимфобластному лейкозу для взрослых 2020г.
4. <https://medicinehelpful.com/17569722-sternal-puncture-technique-indications-and-complications>
5. Bichel J. Alvorlige komplikationer ved sternalpunktur [Serious complications of sternal puncture]. Ugeskr Laeger. 1989 Feb 13;151(7):442-4. Danish. PMID: 2919469.

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ  
ПО МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ И РЕАБИЛИТАЦИИ  
ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА**

*Основная часть.*

### **6.1. Термины и определения**

**Острые лимфобластные лейкозы** – это гетерогенная группа клональных заболеваний системы крови, возникающих вследствие мутации в Т- или В-клетках предшественницах.

**Ph-негативные острые лимфобластные лейкозы** – это группа, объединяющая несколько подтипов острых лимфобластных лейкозов, при которых не обнаруживается филадельфийская хромосома (Ph-t(9;22)). В нее включены все В-клеточные и Т-клеточные острые лимфобластные лейкозы и лимфобластные лимфомы.

**Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз** – это вариант острого лимфобластного лейкоза, при котором методом стандартного цитогенетического исследования (G-banding) или методом FISH определяется транслокация t(9;22). Диагноз Ph-позитивного острого лимфобластного лейкоза не может быть основан только на методе молекулярной детекции химерного транскрипта.

**Цитогенетическое или FISH (метод флуоресцентной гибридизации in situ)** исследования являются обязательными. Методом полимеразной цепной реакции определяется вариант химерного транскрипта, который в дальнейшем используется для мониторинга минимальной остаточной болезни.

**Полная ремиссия** – это состояние кроветворной ткани, при котором в пунктате костного мозга обнаруживается 5% и менее бластных клеток при нормальном соотношении всех ростков кроветворения, при количестве нейтрофилов в периферической крови более  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ , при количестве тромбоцитов более или равном  $100 \times 10^9/\text{л}$ , при отсутствии экстрамедуллярных очагов лейкоемического роста. Констатация морфологически полной ремиссии (соответственно, оценка резистентности) осуществляется либо после первой фазы индукционной терапии, либо после второй. При отсутствии полной ремиссии после завершения двух этапов индукционной терапии регистрируется рефрактерная форма острого лимфобластного лейкоза. В этой связи необходимо подчеркнуть, что у ряда пациентов после завершения второй фазы индукционной терапии на фоне восстановления кроветворения после цитостатического воздействия в ранние сроки после его завершения может определяться увеличенный процент бластных клеток (до 10–12 %). В этом случае (особенно если полная ремиссия была зафиксирована после первой фазы индукционной терапии) через неделю на фоне восстановленного кроветворения целесообразно выполнить повторную стерильную пункцию.

Полная ремиссия подразделяется на три основных типа: 1) цитогенетическая, 2) молекулярная, 3) с неполным восстановлением показателей периферической крови, когда

число нейтрофилов менее  $1 \times 10^9/\text{л}$ , а тромбоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$ . Последняя категория оговаривается специально, поскольку, по ряду данных, прогноз у таких пациентов несколько хуже. При этом эксперты не рекомендуют констатировать у таких пациентов полную ремиссию. Тем не менее вне клинических исследований эту формулировку ответа применяют редко.

**Частичная ремиссия (частичный ответ)** – этот термин рекомендуют использовать только в клинических исследованиях I–II фазы, оценивающих противоопухолевую эффективность, токсичность, переносимость новых препаратов и определяющих оптимальные дозы этих препаратов.

**Резистентная форма** – эта форма заболевания, которая констатируется при отсутствии полной ремиссии после завершения двух фаз индукционной терапии.

**Ранняя смерть** – это смерть пациента в период индукционной терапии (двух фаз индукции для острых лимфобластных лейкозов). Следует подчеркнуть, что этот критерий является обобщающим для понятия гибели пациента в процессе индукционной терапии. Чаще используют термин «смерть в период индукции», что более четко отражает ситуацию, поскольку в ряде случаев смерть пациента происходит на второй фазе индукционной терапии, при этом у них была зарегистрирована полная ремиссия после первой фазы индукционной терапии. В этих случаях смерть рассматривают как смерть в консолидации или смерть после достижения полной ремиссии.

**Рецидив** – это состояние констатируется при обнаружении в пунктате костного мозга более 5 % бластных клеток. Рецидив заболевания не констатируется при обнаружении в очередном контрольном пунктате костного мозга более 5 % бластных клеток, но менее 10 %, в тех случаях, когда пункция костного мозга производится в ранние сроки после курса химиотерапии или использовались ростовые гемопозитические факторы с целью сокращения периода нейтропении, при этом анализ периферической крови нормальный и отсутствуют экстрамедуллярные поражения. Вторая диагностическая пункция осуществляется через 7–10 дней после первой. Если сохраняется процент бластных клеток выше 5 или отмечается их увеличение (например, с 7 до 13 %), то констатируется рецидив.

**Ранний рецидив** – эта форма рецидива называется в том случае, если он регистрируется раньше, чем через полгода от момента окончания поддерживающей терапии или на терапии после достижения ремиссии. Поздним считается тот рецидив, который возникает через полгода и более от окончания поддерживающей терапии. Рецидивом также является и внекостномозговое поражение (нейролейкемия, поражение яичек, увеличение селезенки и т. д.) даже при отсутствии изменений в крови и костном

мозге. Внекостномозговые рецидивы (особенно поражение центральной нервной системы) при использовании современных протоколов лечения встречаются приблизительно в 4–8 % случаев. Если констатирован изолированный внекостномозговой рецидив, то, кроме локальной терапии (лечение нейролейкемии, облучение/удаление яичка, удаление лейкоэмического очага в яичнике и т. д.), обязательно проведение и системной индукционной терапии по протоколам, предусмотренным для таких рецидивов.

**Минимальная остаточная болезнь, или минимальная резидуальная болезнь** – это небольшая популяция опухолевых клеток, которая не может быть зафиксирована с помощью светового микроскопа, но обнаруживается более тонкими методами исследования, выявляющими 1 лейкоэмическую клетку на  $10^{4-6}$  исследуемых. Основными методами детекции минимальной остаточной болезни являются проточная цитометрия и полимеразная цепная реакция. Методы стандартного цитогенетического исследования и метод FISH не используются в целях оценки минимальной остаточной болезни.

**Цитогенетическая ремиссия** – это полная клинико-гематологическая ремиссия, при этом методами стандартной цитогенетики не выявляются исходные аномалии кариотипа; кариотип должен быть нормальным, а число проанализированных метафаз должно составлять не менее 20. Цитогенетическая ремиссия – новое понятие, появившееся при регулярном использовании методов цитогенетики для исследований пунктатов костного мозга в период полной ремиссии.

**Цитогенетический рецидив** – это рецидив, который констатируется при наличии в пунктате костного мозга митозов с хромосомными абберациями, которые обнаружены в дебюте заболевания на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии.

**Молекулярная ремиссия** – это полная клинико-гематологическая ремиссия при отсутствии в костном мозге исходно определявшихся методом полимеразной цепной реакции молекулярных маркеров острого лейкоза с чувствительностью метода  $10^{-4}$ . Это также новое понятие, ставшее в настоящее время ключевым. Следует отметить, что может быть достигнута цитогенетическая ремиссия, но при этом молекулярные маркеры могут еще определяться.

**Молекулярный рецидив** – это появление исходно определявшихся молекулярных маркеров острых лейкозов в двух повторных анализах (проведенных с коротким интервалом времени) на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии. Важным и одним из самых точных способов оценки эффективности терапии острых лейкозов являются применение статистических методов и построение кривых выживаемости пациентов, которым проводили то или иное лечение. Чаще всего

оценивают общую, безрецидивную, бессобытийную выживаемость и вероятность сохранения полной ремиссии (или обратное понятие – вероятность развития рецидива).

**Общая выживаемость.** Для оценки общей выживаемости анализируют временные параметры всех пациентов, включенных в исследование. Точкой отсчета является день начала терапии. Событием считается только смерть пациента от любой причины (ранняя летальность, смерть в период ремиссии от любой причины, смерть в период рецидива). Событие на кривой выживаемости графически отображается ступенькой, идущей вниз. Пациентов, живых во время проведения анализа, расценивают как случай и отмечают на кривой черточкой, т. е. цензурируют. Пациентов, судьба которых неизвестна, цензурируют в тот момент, когда было известно, что они живы. Больных, отказавшихся от лечения, цензурируют в день отказа от терапии.

**Безрецидивная выживаемость.** При оценке безрецидивной выживаемости учитывают данные только тех пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия. Точкой отсчета считается дата достижения полной ремиссии. Событиями считаются рецидив или смерть от любой причины (в период консолидации или поддерживающего лечения, от рецидива, в период ремиссии от другой причины, например, суицида). Цензурируют только тех пациентов, которые были живы и находились в полной ремиссии в момент проведения анализа. Больных, судьба которых неизвестна, цензурируют в тот момент, когда было известно, что они живы в полной ремиссии. Пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия, но они отказались от лечения в ремиссии, цензурируют в день отказа от терапии.

**Вероятность сохранения полной ремиссии (обратное от вероятности развития рецидива).** При оценке вероятности сохранения полной ремиссии учитываются данные только тех пациентов, у которых достигнута полная ремиссия. При этом точкой отсчета служит дата достижения полной ремиссии. Событием считается только рецидив заболевания. Цензурируют всех больных, кто жив в полной ремиссии в момент проведения анализа. Пациенты, умершие в период полной ремиссии от осложнений, связанных с лечением, или от других причин, цензурируют в день смерти, как больных, находившихся в полной ремиссии. Пациентов, судьба которых неизвестна, цензурируют на тот момент, когда было известно, что они живы в полной ремиссии. Пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия и которые отказались от лечения в период ремиссии, цензурируют в день отказа от терапии. Вероятность сохранения полной ремиссии является тем показателем, который позволяет оценивать истинную противоопухолевую эффективность какой-либо терапии без учета таких субъективных моментов, как выхаживание пациентов от осложнений, связанных с самим лечением.

**Бессобытийная выживаемость.** Этот показатель оценивает выживаемость всех больных, включенных в анализ, с момента начала терапии. Событием считается ранняя летальность, факт недостижения полной ремиссии через два месяца от начала лечения, смерть в период ремиссии от осложнений химиотерапии или других причин, а также рецидив заболевания. Цензурируют только пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия в течение первых двух курсов химиотерапии, и они остаются живыми, сохраняя полную ремиссию, на момент проведения анализа.

**Индукция** – это период начального лечения, целью которого является максимально быстрое и существенное сокращение опухолевой массы и достижение полной ремиссии, называется периодом индукции (обычно 1–2 курса). Именно в этот период на фоне применения цитостатических средств количество лейкемических клеток в костном мозге уменьшается примерно в 100 раз, т. е. в момент констатации полной ремиссии в костном мозге морфологически определяется менее 5 % опухолевых клеток.

**Консолидация.** Второй этап терапии острых лейкозов – закрепление достигнутого противоопухолевого эффекта (разное количество, в зависимости от протокола). Задачей этого периода является по возможности еще большее уменьшение числа остающихся после индукции лейкемических клеток.

**Поддерживающее лечение** – это продолжение цитостатического воздействия в меньших дозах, чем в период индукции ремиссии, на возможно остающийся опухолевый клон.

**Паллиативная терапия** - это раздел медицины, задачами которого является использование методов и достижений современной медицинской науки для проведения лечебных процедур и манипуляций, призванных облегчить состояние больного, когда возможности радикального лечения уже исчерпаны (паллиативные операции по поводу неоперабельного рака, обезболивание, купирование тягостных симптомов). **ВОЗ** определяет паллиативную помощь как предотвращение и облегчение страданий взрослых, детей и их семей, сталкивающихся с проблемами, связанными с опасными для жизни заболеваниями, которые включают физические, психологические, социальные и духовные страдания пациентов и членов их семей.

## ***6.2. Определение заболевания:***

**Острые лимфобластные лейкозы (далее – ОЛЛ)** – это гетерогенная группа злокачественных клональных заболеваний системы крови, происходящих из клеток-предшественниц гемопоэза преимущественно лимфоидной направленности дифференцировки и характеризующиеся чаще всего исходным поражением костного мозга (далее – КМ), вытеснением нормального кроветворения и вовлечением в процесс

различных органов и систем организма (центральная нервная система (далее – ЦНС), яички, лимфатическая ткань любой локализации). [Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. 2012.](#)

### **6.3. Этиология и патогенез заболевания**

Этиология точно не установлена. Этиология и патогенез объясняются общепринятой клоновой теорией: все лейкемические клетки являются потомками одной родоначальной клетки, которая прекратила свою дифференцировку на одной из ранних стадий созревания. Из-за неконтролируемой пролиферации опухолевых клеток угнетается нормальное кроветворение, образуются метастазы (лейкемические инфильтраты) вне органов кроветворения [1–5]. [https://www.leukemia-net.org/leukemias/all/standards\\_and\\_sop/e9508/infoboxContent9510/all-contents.pdf](https://www.leukemia-net.org/leukemias/all/standards_and_sop/e9508/infoboxContent9510/all-contents.pdf)

### **6.4. Эпидемиология заболевания**

ОЛЛ может встречаться у лиц любого возраста, начиная с младенческого возраста и заканчивая пожилым, однако максимальные значения заболеваемости приходятся на детский возраст (60 % пациентов ОЛЛ моложе 20 лет) [1,2,6]. [Cortelazzo S. et al. Lymphoblastic lymphoma. // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2017. Vol. 113. P. 304–317.](#)

ОЛЛ является самой распространенной опухолью кроветворной ткани у детей, составляя 30 % всех злокачественных опухолей детского возраста. У пациентов моложе 15 лет ОЛЛ диагностируется в 75 % случаев всех острых лейкозов (далее – ОЛ). Пик заболеваемости ОЛЛ приходится на возраст 3–4 года, затем частота его снижается, и второй подъем, хотя не столь существенный, отмечается в возрасте 50–60 лет [1–5,7].

Заболеваемость ОЛЛ у пациентов пожилого возраста неуклонно возрастает. Согласно данным регистров, ежегодная частота ОЛЛ увеличивается с 0,39 случая на 100000 населения в возрасте 35-39 лет, до 2,1 случая на 100000 населения – в возрасте 85 лет. Кроме того, приблизительно 30% ОЛЛ диагностируются в возрасте 60 лет. Филадельфийская хромосома (Ph) определяется у 20-30% взрослых пациентов В-ОЛЛ. В то время как Ph+ ОЛЛ составляет у детей менее 5% всех случаев, его частота возрастает до 40% у взрослых.

### **6.5. Классификация (по этиологии, стадиям).**

В классификации Всемирной организации здравоохранения (далее – ВОЗ) ОЛЛ рассматриваются в разделе опухолей из предшественников Т- и В-лимфоцитов [3]:

- лимфобластный лейкоз/лимфома из В-предшественников (синоним: ОЛЛ из предшественников В-клеток);

- лимфобластный лейкоз/лимфома из Т-предшественников (синоним: ОЛЛ из предшественников Т-клеток).

**Классификация острого лимфобластного лейкоза (на основе пересмотренной классификации ВОЗ 2022, 5th edition) [3].** [Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 36, 1720–1748 \(2022\). <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>](#)

<b>Новообразования из предшественников В-клеток</b>
<b><i>В-клеточный лимфобластный лейкоз / лимфома</i></b>
В-лимфобластный лейкоз/лимфома, NOS (без специфических характеристик, NOS – not otherwise specified)
В-клеточный лимфобластный лейкоз / лимфома с гипердиплоидией
В-клеточный лимфобластный лейкоз / лимфома с гиподиплоидией
В-клеточный лимфобластный лейкоз / лимфома с внутривитрихромосомной амплификацией хромосомы 21 (iAMP21)
В-лимфобластный лейкоз/лимфома со слиянием BCR::ABL1
В-лимфобластный лейкоз/лимфома с BCR::ABL1- like признаками
В-лимфобластный лейкоз/лимфома с реанжировкой KMT2A
В-лимфобластный лейкоз/лимфома со слиянием ETV6::RUNX1
В-лимфобластный лейкоз/лимфома с ETV6::RUNX1- like признаками
В-лимфобластный лейкоз/лимфома со слиянием TCF3::PBX1
В-лимфобластный лейкоз/лимфома со слиянием IGH::IL3
В-лимфобластный лейкоз/лимфома со слиянием TCF3::HLF
В-лимфобластный лейкоз/лимфома с другими определенными генетическими аномалиями
<b>Новообразования из предшественников Т-клеток</b>
<b><i>Т- лимфобластный лейкоз / лимфома</i></b>
Т-лимфобластный лейкоз/ лимфома, NOS (без специфических характеристик, Ранний Т-лимфобластный лейкоз из предшественников / лимфома
<b>Зрелые Т-клеточные и НК-клеточные новообразования</b>
<b><i>Зрелые Т-клеточные и НК-клеточные лейкозы</i></b>
Т-пролимфоцитарный лейкоз
Т-крупногранулярный лимфоцитарный лейкоз
НК-крупногранулярный лимфоцитарный лейкоз

Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых
Синдром Сезари
Агрессивный НК-клеточный лейкоз

**Молекулярно-генетические группы риска В-ОЛЛ [4-6].**

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf)

Благоприятный риск	<p>Гипердиплоидия (51–65 хромосом) Случаи с трисомией хромосом 4, 10 и 17, имеют наиболее благоприятный прогноз</p> <p>t (12; 21) (p13; q22): ETV6-RUNX1</p>
Высокий риск	<p>Гипоплоидия (&lt;44 хромосом)</p> <p>КМТ2А реанжировка (t[4;11] или другие)</p> <p>t (v; 14q32) / IgH</p> <p>t (9; 22) (q34; q11.2): BCR-ABL1 (определяется как высокий риск до ИТК)</p> <p>Сложный кариотип (5 и более хромосомных аномалий)</p> <p>BCR-ABL1-like (Ph-like)</p> <p>ЖАК-STAT (CRLF2r, EPORr, ЖАК1/2/3r, ТЫК2r, мутации SH2B3, IL7R, ЖАК1/2/3)</p> <p>ABL класс (реанжировки ABL1, ABL2, PDGFRA, PDGFRB, FGFR)</p> <p>Другие (NTRKr, FLT3r, LYNr, PTL2Br)</p> <p>Внутрихромосомная амплификация хромосомы 21 (iAMP21)</p> <p>t (17; 19): слияние TCF3-HLF</p> <p>Альтерации IKZF1</p>

**Критерии высокого риска [7] [Rowe J.M. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. // Br. J. Haematol. 2010. Vol. 150, № 4. P. 389–405.:](#)**

- 1) Лейкоцитоз более  $30 \times 10^9$  /л для В-ОЛЛ и  $100 \times 10^9$  /л для Т-ОЛЛ.
- 2)  $\geq 5$  хромосомных aberrаций.
- 3) Гиподиплоидия (менее 46 хромосом).
- 4) BCR::ABL1+/MLL+/PBX-E2A+/Ph-like/IKZF1del/ETP/unmutated NOTCH1.
- 5) Иммунофенотипические варианты В-I, Т-I, Т-IV.

6) ОЛЛ с t(9;22) или положительный ген BCR::ABL1, t(4;11) /MLL - рассматривать возможность выполнения алло- ТГСК.

7) МОБ - при обнаружении с чувствительностью метода  $10^{-4}$  (после индукции; сроки определения МОБ должны определяться используемой схемой).

12) Нейролейкоз в дебюте.

13) Пожилой возраст – >60 лет - высокий риск, от 30 до 59 лет - средний риск.

### Иммунологическая классификация ОЛЛ

Ключевые маркеры для диагностики ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов: CD19+ и CD79a+ и/или суCD22+	
CD 10–	ОЛЛ из про-В-лимфобластов (В-I)
CD10+ cylg-	Common- ОЛЛ (В-II)
cylg+ slg–	ОЛЛ из пре-В-лимфобластов (В-III)
slg+	ОЛЛ из зрелых В-лимфоцитов (В-IV)
Ключевые маркеры для ОЛЛ из предшественников Т-лимфоцитов: суCD3+ и CD7+	
суCD3+ CD7 только	ОЛЛ из про-Т-лимфобластов (Т-I)
CD2+ и/или CD5+	ОЛЛ из пре-Т-лимфобластов (Т-II)
CD1a+	ОЛЛ из кортикальных Т-лимфобластов (Т-III)
sCD3+ CD1a–	ОЛЛ из зрелых Т-лимфоцитов (Т-IV)
sCD3+ анти-TCR $\alpha/\beta$ +	$\alpha/\beta$ + Т-клеточный ОЛЛ (группа а)
sCD3+anti-TCR $\gamma/\delta$ +	$\gamma/\delta$ + Т-клеточный ОЛЛ (группа b)

### Основные генетические аномалии при ОЛЛ

ОЛЛ	Аномалия	Вовлеченные гены	Частота	Метод детекции
В-клеточный	t(9;22)(q34;q11)	BCR ABL	Взрослые: 30 % Дети: 3 %	ОТ-ПЦР
	t(12;21)(p33;q22)	TEL AML1	Взрослые: <1 % Дети: 20 %	ОТ-ПЦР
	t(4;11)(q21;q23)	MLL AF4	Взрослые: 5 % Дети младшего возраста: 60 %	ОТ-ПЦР
	t(1;19)(q23;p33)	E2A PBX1	5 %	ОТ-ПЦР
	t(8;14)(q24;q32)	c-MYC IgH	1 %	FISH

	t(17;19)(q22;p33)	E2A HLF	<1 %	ОТ-ПЦР
	t(11;19)(q23;p33)	MLL ENL	<1 %	ОТ-ПЦР
		Мутации JAK1/2/3	10 %	Секвенирование
Т-клеточный	t(10;14)(q24;q11) t(7;10)(q34;q24)	HOX11 TCR $\alpha/\beta$ HOX11 TCRP	Взрослые: 31 % Дети: 7 %	ОТ-ПЦР
	t(5;14)(q35;q32)	HOX11L2 TCR $\alpha/\beta$	Взрослые: 13 % Дети: 20 %	ОТ-ПЦР, FISH
	t(1;14)(p32;q11)	TAL1 TCR $\alpha/\beta$	1–3 %	ОТ-ПЦР
	Нормальный 1p32	SIL TAL1	9–30 %	ОТ-ПЦР
	inv(7)(p15q34), t(7;7)	Гены HOXA TCRP	5 %	FISH, ОТ-ПЦР
	t(10;11)(p33;q14-21)	CALM AF10	10 %	FISH
	t(9;9)(q34;q34)	NUP214 ABL1	6 %	FISH
	t(9;14)(q34;q34)	EML1 ABL1	<1 %	FISH
	Мутации NOTCH 1	NOTCH1	50 %	Секвенирование
	Мутации JAK1	JAK1	18 %	Секвенирование

**3. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации:**

*Специальных методов реабилитации при ОЛЛ не существует.*

**Рекомендуется** пациентам проведение реабилитации при возникновении осложнений после завершения программы терапии ОЛЛ в рамках соответствующих нозологий [6,7]. [Geludkova O. et al. Quality of life in children with acute lymphoblastic leukemia \(ALL\) in remission // Med. Pediatr. Oncol. 2001. Vol. 37, № 3. P. Abstract p168.](#)

**Уровень убедительности рекомендации –С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *после окончания лечения рекомендуется вести здоровый образ жизни, исключить инсоляцию и физиотерапевтические процедуры.*

#### **4.Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

*Профилактики возникновения ОЛЛ не существует.*

**Рекомендуется** после окончания программы терапии ОЛЛ выполнять исследование ОАК каждый месяц в течение первых 2 лет и затем 1 раз в 2–3 месяца до 5 лет от начала лечения с целью раннего выявления рецидива заболевания [1,2,4,5].  
[https://www.leukemia-net.org/leukemias/all/standards\\_and\\_sop/e9508/infoboxContent9510/all-contents.pdf](https://www.leukemia-net.org/leukemias/all/standards_and_sop/e9508/infoboxContent9510/all-contents.pdf)

**Уровень убедительности рекомендаций–С(уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** после окончания программы терапии ОЛЛ в течение первого года выполнять пункции КМ 1 раз в 3 мес, далее – 1 раз в 6 мес в течение 2-го года, далее – 1 раз в год до 5 лет наблюдения с целью динамического наблюдения [1,2,4,5].

**Уровень убедительности рекомендаций–С(уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *внеплановое исследование КМ показано при выявлении любых изменений гемограммы. Большинство рецидивов происходят в течение 1–5 лет после окончания терапии.*

#### **5. Организационные аспекты протокола:**

5.1. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

5.3 Механизм обновления КИ предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем 1 раз в 3 года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает МЗ РУз на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

#### **Список литературы:**

1. Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. 2012. 1056 р.
2. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Острые лейкозы // Клиническая онкогематология: руководство для врачей. Под ред. Волковой М.А.. 2-е изд., перераб. и доп. 2007. Р. 409–502.

3. Клинические рекомендации по острому лимфобластному лейкозу для взрослых 2020г.
4. Brown P.A. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. 2019. 115 p.
5. Gökbuget N. et al. Recommendations of the European Working Group for Adult ALL (EWALL) // UNI-MED Verlag AG. 2011. 204 p.
6. Geludkova O. et al. Quality of life in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in remission // Med. Pediatr. Oncol. 2001. Vol. 37, № 3. P. Abstract p168.
7. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ  
ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ОСТРОМУ  
ЛИМФОБЛАСТНОМУ ЛЕЙКОЗУ**

**Ташкент – 2025**

## **Основная часть.**

### **6.6. Термины и определения**

**Острые лимфобластные лейкозы** – это гетерогенная группа клональных заболеваний системы крови, возникающих вследствие мутации в Т- или В-клетках предшественницах.

**Ph-негативные острые лимфобластные лейкозы** – это группа, объединяющая несколько подтипов острых лимфобластных лейкозов, при которых не обнаруживается филадельфийская хромосома (Ph-t(9;22)). В нее включены все В-клеточные и Т-клеточные острые лимфобластные лейкозы и лимфобластные лимфомы.

**Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз** – это вариант острого лимфобластного лейкоза, при котором методом стандартного цитогенетического исследования (G-banding) или методом FISH определяется транслокация t(9;22). Диагноз Ph-позитивного острого лимфобластного лейкоза не может быть основан только на методе молекулярной детекции химерного транскрипта.

**Цитогенетическое или FISH (метод флуоресцентной гибридизации in situ)** исследования являются обязательными. Методом полимеразной цепной реакции определяется вариант химерного транскрипта, который в дальнейшем используется для мониторинга минимальной остаточной болезни.

**Полная ремиссия** – это состояние кроветворной ткани, при котором в пунктате костного мозга обнаруживается 5% и менее бластных клеток при нормальном соотношении всех ростков кроветворения, при количестве нейтрофилов в периферической крови более  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ , при количестве тромбоцитов более или равном  $100 \times 10^9/\text{л}$ , при отсутствии экстрамедуллярных очагов лейкемического роста. Констатация морфологически полной ремиссии (соответственно, оценка резистентности) осуществляется либо после первой фазы индукционной терапии, либо после второй. При отсутствии полной ремиссии после завершения двух этапов индукционной терапии регистрируется рефрактерная форма острого лимфобластного лейкоза. В этой связи необходимо подчеркнуть, что у ряда пациентов после завершения второй фазы индукционной терапии на фоне восстановления кроветворения после цитостатического воздействия в ранние сроки после его завершения может определяться увеличенный процент бластных клеток (до 10–12 %). В этом случае (особенно если полная ремиссия была зафиксирована после первой фазы индукционной терапии) через неделю на фоне восстановленного кроветворения целесообразно выполнить повторную стерильную пункцию.

Полная ремиссия подразделяется на три основных типа: 1) цитогенетическая, 2) молекулярная, 3) с неполным восстановлением показателей периферической крови, когда число нейтрофилов менее  $1 \times 10^9/\text{л}$ , а тромбоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$ . Последняя категория оговаривается специально, поскольку, по ряду данных, прогноз у таких пациентов несколько хуже. При этом эксперты не рекомендуют констатировать у таких пациентов полную ремиссию. Тем не менее вне клинических исследований эту формулировку ответа применяют редко.

**Частичная ремиссия (частичный ответ)** – этот термин рекомендуют использовать только в клинических исследованиях I–II фазы, оценивающих противоопухолевую эффективность, токсичность, переносимость новых препаратов и определяющих оптимальные дозы этих препаратов.

**Резистентная форма** – эта форма заболевания, которая констатируется при отсутствии полной ремиссии после завершения двух фаз индукционной терапии.

**Ранняя смерть** – это смерть пациента в период индукционной терапии (двух фаз индукции для острых лимфобластных лейкозов). Следует подчеркнуть, что этот критерий является обобщающим для понятия гибели пациента в процессе индукционной терапии. Чаще используют термин «смерть в период индукции», что более четко отражает ситуацию, поскольку в ряде случаев смерть пациента происходит на второй фазе индукционной терапии, при этом у них была зарегистрирована полная ремиссия после первой фазы индукционной терапии. В этих случаях смерть рассматривают как смерть в консолидации или смерть после достижения полной ремиссии.

**Рецидив** – это состояние констатируется при обнаружении в пунктате костного мозга более 5 % бластных клеток. Рецидив заболевания не констатируется при обнаружении в очередном контрольном пунктате костного мозга более 5 % бластных клеток, но менее 10 %, в тех случаях, когда пункция костного мозга производится в ранние сроки после курса химиотерапии или использовались ростовые гемопоэтические факторы с целью сокращения периода нейтропении, при этом анализ периферической крови нормальный и отсутствуют экстрамедуллярные поражения. Вторая диагностическая пункция осуществляется через 7–10 дней после первой. Если сохраняется процент бластных клеток выше 5 или отмечается их увеличение (например, с 7 до 13 %), то констатируется рецидив.

**Ранний рецидив** – эта форма рецидива называется в том случае, если он регистрируется раньше, чем через полгода от момента окончания поддерживающей терапии или на терапии после достижения ремиссии. Поздним считается тот рецидив, который возникает через полгода и более от окончания поддерживающей терапии.

Рецидивом также является и внекостномозговое поражение (нейрорлейкемия, поражение яичек, увеличение селезенки и т. д.) даже при отсутствии изменений в крови и костном мозге. Внекостномозговые рецидивы (особенно поражение центральной нервной системы) при использовании современных протоколов лечения встречаются приблизительно в 4–8 % случаев. Если констатирован изолированный внекостномозговой рецидив, то, кроме локальной терапии (лечение нейрорлейкемии, облучение/удаление яичка, удаление лейкоэмического очага в яичнике и т. д.), обязательно проведение и системной индукционной терапии по протоколам, предусмотренным для таких рецидивов.

**Минимальная остаточная болезнь, или минимальная резидуальная болезнь** – это небольшая популяция опухолевых клеток, которая не может быть зафиксирована с помощью светового микроскопа, но обнаруживается более тонкими методами исследования, выявляющими 1 лейкоэмическую клетку на  $10^{4-6}$  исследуемых. Основными методами детекции минимальной остаточной болезни являются проточная цитометрия и полимеразная цепная реакция. Методы стандартного цитогенетического исследования и метод FISH не используются в целях оценки минимальной остаточной болезни.

**Цитогенетическая ремиссия** – это полная клинико-гематологическая ремиссия, при этом методами стандартной цитогенетики не выявляются исходные аномалии кариотипа; кариотип должен быть нормальным, а число проанализированных метафаз должно составлять не менее 20. Цитогенетическая ремиссия – новое понятие, появившееся при регулярном использовании методов цитогенетики для исследований пунктатов костного мозга в период полной ремиссии.

**Цитогенетический рецидив** – это рецидив, который констатируется при наличии в пунктате костного мозга митозов с хромосомными абберациями, которые обнаружены в дебюте заболевания на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии.

**Молекулярная ремиссия** – это полная клинико-гематологическая ремиссия при отсутствии в костном мозге исходно определявшихся методом полимеразной цепной реакции молекулярных маркеров острого лейкоза с чувствительностью метода  $10^{-4}$ . Это также новое понятие, ставшее в настоящее время ключевым. Следует отметить, что может быть достигнута цитогенетическая ремиссия, но при этом молекулярные маркеры могут еще определяться.

**Молекулярный рецидив** – это появление исходно определявшихся молекулярных маркеров острых лейкозов в двух повторных анализах (проведенных с коротким интервалом времени) на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии. Важным и одним из самых точных способов оценки эффективности терапии острых лейкозов являются применение статистических методов и построение кривых

выживаемости пациентов, которым проводили то или иное лечение. Чаще всего оценивают общую, безрецидивную, бессобытийную выживаемость и вероятность сохранения полной ремиссии (или обратное понятие – вероятность развития рецидива).

**Общая выживаемость.** Для оценки общей выживаемости анализируют временные параметры всех пациентов, включенных в исследование. Точкой отсчета является день начала терапии. Событием считается только смерть пациента от любой причины (ранняя летальность, смерть в период ремиссии от любой причины, смерть в период рецидива). Событие на кривой выживаемости графически отображается ступенькой, идущей вниз. Пациентов, живых во время проведения анализа, расценивают как случай и отмечают на кривой черточкой, т. е. цензурируют. Пациентов, судьба которых неизвестна, цензурируют в тот момент, когда было известно, что они живы. Больных, отказавшихся от лечения, цензурируют в день отказа от терапии.

**Безрецидивная выживаемость.** При оценке безрецидивной выживаемости учитывают данные только тех пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия. Точкой отсчета считается дата достижения полной ремиссии. Событиями считаются рецидив или смерть от любой причины (в период консолидации или поддерживающего лечения, от рецидива, в период ремиссии от другой причины, например, суицида). Цензурируют только тех пациентов, которые были живы и находились в полной ремиссии в момент проведения анализа. Больных, судьба которых неизвестна, цензурируют в тот момент, когда было известно, что они живы в полной ремиссии. Пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия, но они отказались от лечения в ремиссии, цензурируют в день отказа от терапии.

**Вероятность сохранения полной ремиссии (обратное от вероятности развития рецидива).** При оценке вероятности сохранения полной ремиссии учитываются данные только тех пациентов, у которых достигнута полная ремиссия. При этом точкой отсчета служит дата достижения полной ремиссии. Событием считается только рецидив заболевания. Цензурируют всех больных, кто жив в полной ремиссии в момент проведения анализа. Пациенты, умершие в период полной ремиссии от осложнений, связанных с лечением, или от других причин, цензурируют в день смерти, как больных, находившихся в полной ремиссии. Пациентов, судьба которых неизвестна, цензурируют на тот момент, когда было известно, что они живы в полной ремиссии. Пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия и которые отказались от лечения в период ремиссии, цензурируют в день отказа от терапии. Вероятность сохранения полной ремиссии является тем показателем, который позволяет оценивать истинную

противоопухолевую эффективность какой-либо терапии без учета таких субъективных моментов, как выхаживание пациентов от осложнений, связанных с самим лечением.

**Бессобытийная выживаемость.** Этот показатель оценивает выживаемость всех больных, включенных в анализ, с момента начала терапии. Событием считается ранняя летальность, факт недостижения полной ремиссии через два месяца от начала лечения, смерть в период ремиссии от осложнений химиотерапии или других причин, а также рецидив заболевания. Цензурят только пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия в течение первых двух курсов химиотерапии, и они остаются живыми, сохраняя полную ремиссию, на момент проведения анализа.

**Индукция** – это период начального лечения, целью которого является максимально быстрое и существенное сокращение опухолевой массы и достижение полной ремиссии, называется периодом индукции (обычно 1–2 курса). Именно в этот период на фоне применения цитостатических средств количество лейкемических клеток в костном мозге уменьшается примерно в 100 раз, т. е. в момент констатации полной ремиссии в костном мозге морфологически определяется менее 5 % опухолевых клеток.

**Консолидация.** Второй этап терапии острых лейкозов – закрепление достигнутого противоопухолевого эффекта (разное количество, в зависимости от протокола). Задачей этого периода является по возможности еще большее уменьшение числа остающихся после индукции лейкемических клеток.

**Поддерживающее лечение** – это продолжение цитостатического воздействия в меньших дозах, чем в период индукции ремиссии, на возможно остающийся опухолевый клон.

**Паллиативная терапия** - это раздел медицины, задачами которого является использование методов и достижений современной медицинской науки для проведения лечебных процедур и манипуляций, призванных облегчить состояние больного, когда возможности радикального лечения уже исчерпаны (паллиативные операции по поводу неоперабельного рака, обезболивание, купирование тягостных симптомов). ВОЗ определяет паллиативную помощь как предотвращение и облегчение страданий взрослых, детей и их семей, сталкивающихся с проблемами, связанными с опасными для жизни заболеваниями, которые включают физические, психологические, социальные и духовные страдания пациентов и членов их семей.

#### **6.7. Определение заболевания:**

**Острые лимфобластные лейкозы (далее – ОЛЛ)** – это гетерогенная группа злокачественных клональных заболеваний системы крови, происходящих из клеток-предшественниц гемопоэза преимущественно лимфоидной направленности

дифференцировки и характеризующиеся чаще всего исходным поражением костного мозга (далее – КМ), вытеснением нормального кроветворения и вовлечением в процесс различных органов и систем организма (центральная нервная система (далее – ЦНС), яички, лимфатическая ткань любой локализации). [Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. 2012.](#)

#### **6.8. Этиология и патогенез заболевания**

Этиология точно не установлена. Этиология и патогенез объясняются общепринятой клоновой теорией: все лейкемические клетки являются потомками одной родоначальной клетки, которая прекратила свою дифференцировку на одной из ранних стадий созревания. Из-за неконтролируемой пролиферации опухолевых клеток угнетается нормальное кроветворение, образуются метастазы (лейкемические инфильтраты) вне органов кроветворения [1–5]. [https://www.leukemia-net.org/leukemias/all/standards\\_and\\_sop/e9508/infoboxContent9510/all-contents.pdf](https://www.leukemia-net.org/leukemias/all/standards_and_sop/e9508/infoboxContent9510/all-contents.pdf)

#### **6.9. Эпидемиология заболевания**

ОЛЛ может встречаться у лиц любого возраста, начиная с младенческого возраста и заканчивая пожилым, однако максимальные значения заболеваемости приходятся на детский возраст (60 % пациентов ОЛЛ моложе 20 лет) [1,2,6]. [https://www.leukemia-net.org/leukemias/all/standards\\_and\\_sop/e9508/infoboxContent9510/all-contents.pdf](https://www.leukemia-net.org/leukemias/all/standards_and_sop/e9508/infoboxContent9510/all-contents.pdf)

ОЛЛ является самой распространенной опухолью кроветворной ткани у детей, составляя 30 % всех злокачественных опухолей детского возраста. У пациентов моложе 15 лет ОЛЛ диагностируется в 75 % случаев всех острых лейкозов (далее – ОЛ). Пик заболеваемости ОЛЛ приходится на возраст 3–4 года, затем частота его снижается, и второй подъем, хотя не столь существенный, отмечается в возрасте 50–60 лет [1–5,7].

Заболеваемость ОЛЛ у пациентов пожилого возраста неуклонно возрастает. Согласно данным регистров, ежегодная частота ОЛЛ увеличивается с 0,39 случая на 100000 населения в возрасте 35-39 лет, до 2,1 случая на 100000 населения – в возрасте 85 лет. Кроме того, приблизительно 30% ОЛЛ диагностируются в возрасте 60 лет. Филадельфийская хромосома (Ph) определяется у 20-30% взрослых пациентов В-ОЛЛ. В то время как Ph<sup>+</sup> ОЛЛ составляет у детей менее 5% всех случаев, его частота возрастает до 40% у взрослых.

#### **6.10. Классификация (по этиологии, стадиям).**

В классификации Всемирной организации здравоохранения (далее – ВОЗ) ОЛЛ рассматриваются в разделе опухолей из предшественников Т- и В-лимфоцитов [3]:

- лимфобластный лейкоз/лимфома из В-предшественников (синоним: ОЛЛ из предшественников В-клеток);

- лимфобластный лейкоз/лимфома из Т-предшественников (синоним: ОЛЛ из предшественников Т-клеток).

**Классификация острого лимфобластного лейкоза (на основе пересмотренной классификации ВОЗ 2022, 5th edition) [3].** [Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 36, 1720–1748 \(2022\). <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>](#)

<b>Новообразования из предшественников В-клеток</b>
<b><i>В-клеточный лимфобластный лейкоз / лимфома</i></b>
В-лимфобластный лейкоз/лимфома, NOS (без специфических характеристик, NOS – not otherwise specified)
В-клеточный лимфобластный лейкоз / лимфома с гипердиплоидией
В-клеточный лимфобластный лейкоз / лимфома с гиподиплоидией
В-клеточный лимфобластный лейкоз / лимфома с внутривитрихромосомной амплификацией хромосомы 21 (iAMP21)
В-лимфобластный лейкоз/лимфома со слиянием BCR::ABL1
В-лимфобластный лейкоз/лимфома с BCR::ABL1- like признаками
В-лимфобластный лейкоз/лимфома с реанжировкой KMT2A
В-лимфобластный лейкоз/лимфома со слиянием ETV6::RUNX1
В-лимфобластный лейкоз/лимфома с ETV6::RUNX1- like признаками
В-лимфобластный лейкоз/лимфома со слиянием TCF3::PBX1
В-лимфобластный лейкоз/лимфома со слиянием IGH::IL3
В-лимфобластный лейкоз/лимфома со слиянием TCF3::HLF
В-лимфобластный лейкоз/лимфома с другими определенными генетическими аномалиями
<b>Новообразования из предшественников Т-клеток</b>
<b><i>Т- лимфобластный лейкоз / лимфома</i></b>
Т-лимфобластный лейкоз/ лимфома, NOS (без специфических характеристик,
Ранний Т-лимфобластный лейкоз из предшественников / лимфома
<b>Зрелые Т-клеточные и НК-клеточные новообразования</b>
<b><i>Зрелые Т-клеточные и НК-клеточные лейкозы</i></b>
Т-пролимфоцитарный лейкоз

Т-крупногранулярный лимфоцитарный лейкоз
НК-крупногранулярный лимфоцитарный лейкоз
Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых
Синдром Сезари
Агрессивный НК-клеточный лейкоз

**Молекулярно-генетические группы риска В-ОЛЛ [4-6].**

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf)

Благоприятный риск	<p>Гипердиплоидия (51–65 хромосом) Случаи с трисомией хромосом 4, 10 и 17, имеют наиболее благоприятный прогноз</p> <p>t (12; 21) (p13; q22): ETV6-RUNX1</p>
Высокий риск	<p>Гипоплоидия (&lt;44 хромосом)</p> <p>КМТ2А реанжировка (t[4;11] или другие)</p> <p>t (v; 14q32) / IgH</p> <p>t (9; 22) (q34; q11.2): BCR-ABL1 (определяется как высокий риск до ИТК)</p> <p>Сложный кариотип (5 и более хромосомных аномалий)</p> <p>BCR-ABL1-like (Ph-like)</p> <p>JAK-STAT (CRLF2r, EPORr, JAK1/2/3r, TYK2r, мутации SH2B3, IL7R, JAK1/2/3)</p> <p>ABL класс (реанжировки ABL1, ABL2, PDGFRA, PDGFRB, FGFR)</p> <p>Другие (NTRKr, FLT3r, LYNr, PTL2Br)</p> <p>Внутрихромосомная амплификация хромосомы 21 (iAMP21)</p> <p>t (17; 19): слияние TCF3-HLF</p> <p>Альтерации IKZF1</p>

**Критерии высокого риска [7]** [Rowe J.M. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. // Br. J. Haematol. 2010. Vol. 150, № 4. P. 389–405.:](#)

- 1) Лейкоцитоз более  $30 \times 10^9$  /л для В-ОЛЛ и  $100 \times 10^9$  /л для Т-ОЛЛ.
- 2)  $\geq 5$  хромосомных aberrаций.
- 3) Гиподиплоидия (менее 46 хромосом).
- 4) BCR::ABL1+/MLL+/PBX-E2A+/Ph-like/IKZF1del/ETP/unmutated NOTCH1.

5) Иммунофенотипические варианты В-I, Т-I, Т-IV.

6) ОЛЛ с t(9;22) или положительный ген BCR::ABL1, t(4;11) /MLL - рассматривать возможность выполнения алло- ТГСК.

7) МОБ - при обнаружении с чувствительностью метода  $10^{-4}$  (после индукции; сроки определения МОБ должны определяться используемой схемой).

14) Нейролейкоз в дебюте.

15) Пожилой возраст – >60 лет - высокий риск, от 30 до 59 лет - средний риск.

### Иммунологическая классификация ОЛЛ

Ключевые маркеры для диагностики ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов: CD19+ и CD79a+ и/или суCD22+	
CD 10–	ОЛЛ из про-В-лимфобластов (В-I)
CD10+ cylg-	Common- ОЛЛ (В-II)
cylg+ slg–	ОЛЛ из пре-В-лимфобластов (В-III)
slg+	ОЛЛ из зрелых В-лимфоцитов (В-IV)
Ключевые маркеры для ОЛЛ из предшественников Т-лимфоцитов: суCD3+ и CD7+	
суCD3+ CD7 только	ОЛЛ из про-Т-лимфобластов (Т-I)
CD2+ и/или CD5+	ОЛЛ из пре-Т-лимфобластов (Т-II)
CD1a+	ОЛЛ из кортикальных Т-лимфобластов (Т-III)
sCD3+ CD1a–	ОЛЛ из зрелых Т-лимфоцитов (Т-IV)
sCD3+ анти-TCR $\alpha/\beta$ +	$\alpha/\beta$ + Т-клеточный ОЛЛ (группа а)
sCD3+anti-TCR $\gamma/\delta$ +	$\gamma/\delta$ + Т-клеточный ОЛЛ (группа b)

### Основные генетические аномалии при ОЛЛ

ОЛЛ	Аномалия	Вовлеченны е гены	Частота	Метод детекции
В-клеточный	t(9;22)(q34;q11)	BCR ABL	Взрослые: 30 % Дети: 3 %	ОТ-ПЦР
	t(12;21)(p33;q22)	TEL AML1	Взрослые: <1 % Дети: 20 %	ОТ-ПЦР
	t(4;11)(q21;q23)	MLL AF4	Взрослые: 5 % Дети младшего возраста: 60 %	ОТ-ПЦР
	t(1;19)(q23;p33)	E2A PBX1	5 %	ОТ-ПЦР

	t(8;14)(q24;q32)	c-MYC IgH	1 %	FISH
	t(17;19)(q22;p33)	E2A HLF	<1 %	ОТ-ПЦР
	t(11;19)(q23;p33)	MLL ENL	<1 %	ОТ-ПЦР
		Мутации JAK1/2/3	10 %	Секвениро- вание
Т- клеточный	t(10;14)(q24;q11) t(7;10)(q34;q24)	HOX11 TCR $\alpha/\beta$ HOX11 TCRP	Взрослые: 31 % Дети: 7 %	ОТ-ПЦР
	t(5;14)(q35;q32)	HOX11L2 TCR $\alpha/\beta$	Взрослые: 13 % Дети: 20 %	ОТ-ПЦР, FISH
	t(1;14)(p32;q11)	TAL1 TCR $\alpha/\beta$	1–3 %	ОТ-ПЦР
	Нормальный lp32	SIL TAL1	9–30 %	ОТ-ПЦР
	inv(7)(p15q34), t(7;7)	Гены HOXA TCRP	5 %	FISH, ОТ- ПЦР
	t(10;11)(p33;q14- 21)	CALM AF10	10 %	FISH
	t(9;9)(q34;q34)	NUP214 ABL1	6 %	FISH
	t(9;14)(q34;q34)	EML1 ABL1	<1 %	FISH
	Мутации NOTCH 1	NOTCH1	50 %	Секвениро- вание
	Мутации JAK1	JAK1	18 %	Секвениро- вание

### 3. Методы, подходы и процедуры диагностики и лечения:

1) показания для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:

Взрослым с неизлечимыми прогрессирующими заболеваниями или состояниями, а также заболеваниями или состояниями в стадии, когда исчерпаны возможности этиопатогенетического лечения, такими как:

- различные формы злокачественных новообразований;
- органная недостаточность в стадии декомпенсации, при невозможности достичь ремиссии заболевания или стабилизации состояния пациента;
- хронические прогрессирующие заболевания в терминальной стадии развития; тяжелые необратимые последствия нарушений мозгового кровообращения, необходимость проведения симптоматического лечения и обеспечения ухода при оказании медицинской помощи;

#### 4. Тактика оказания паллиативной медицинской помощи:

Пациентам с установленным с Rh-негативным (-) ОЛЛ диагнозом паллиативная химиотерапия меркаптопурином и метотрексатом, для пациентов с Rh+ ОЛЛ прием ингибиторов тирозинкиназ может проводиться в амбулаторных условиях, под контролем показателей общего анализа крови. [Brown P.A. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. 2019. 115 p.](#)

Название препарата	Расчетная доза	Примечания
Меркаптопурин.	60 мг/м <sup>2</sup> внутрь	ежедневно с коррекцией дозы в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов.
Метотрексат.	20 мг/м <sup>2</sup> внутрь	1 раз в неделю.
Поддерживающая терапия состоит из ежедневного приема 6-меркаптопурина и еженедельно метотрексат. Продолжительность лечения 2,5–3 года является оптимальной.		

Доза меркаптопурина и метотрексата корректируется в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов.

Число лейкоцитов	Число тромбоцитов	Доза 6-МП
более 2,0x10 <sup>9</sup> /л	более 100x10 <sup>9</sup> /л	<b>100%</b>
от 1,0x10 <sup>9</sup> /л до 2,0x10 <sup>9</sup> /л	от 50x10 <sup>9</sup> /л до 100x10 <sup>9</sup> /л	<b>50%</b>
Менее 1,0x10 <sup>9</sup> /л	Менее 50x10 <sup>9</sup> /л	-

После подтверждения диагноза Rh+ ОЛЛ показано назначение препаратов ИТК.

Название препарата	Примечание
<b>1-я линия иматинибом</b>	400-800мг/сут <b>внутри</b>
<b>2-я линия нилотинибом</b>	600-800мг/сут <b>внутри</b>
<b>2-я линия бозутинибом*</b>	500 мг/сутки <b>внутри</b>
<b>3-я линия дазатинибом*</b>	100-140мг/сут <b>внутри</b>
<b>3-я линия понатинибом*</b>	45мг/сут <b>внутри</b>

**NB!** Препараты ИТК принимают длительно, без перерывов (при снижении показателей крови или развитии токсичности коррекция дозы/перевод на другую линию терапии проводится врачом гематологом.

Для оценки эффективности терапии необходимо проводить своевременный мониторинг гематологических, цитогенетических и молекулярно-генетических показателей

#### 4.1 Немедикаментозное лечение:

Режим: общеохранительный;

Диета: стол №15 (общая).

#### 4.2 Медикаментозное лечение:

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Антинеопластические лекарственные средства.	Меркаптопурин	Внутрь	В
	Метотрексат	Внутрь	А
Таргетная терапия.	Иматиниб	Внутрь	А
	Дазатиниб*	Внутрь	А
	Бозутиниб*	Внутрь	А
	Нилотиниб	Внутрь	А

	Понатиниб*	Внутрь	А
	Асциминиб	Внутрь	А
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов.	Ондансетрон	В\в, внутрь	С

NB! Дополнительное медикаментозное лечение проводится соответственно протоколам лечения развившихся осложнений.

**Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения): необходимо указать уровни доказанности**

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Противовирусные лекарственные средства	Ацикловир	Внутривенное введение Внутрь	А
	Ганцикловир	Внутривенное введение	С
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови	Гепарин	Внутривенное Подкожное введение	С
	Аминокапроновая кислота	Внутривенное введение	С
	Губка гемостатическая	Местно	С
	Надропарин	Подкожное введение	С
	Эноксапарин	Подкожное введение	С
	Антиингибиторный коагулянтный комплекс	Внутривенное введение	С
Противогрибковые лекарственные средства	Амфотерицин В	Внутривенное введение	С
	Вориконазол	Внутривенное введение Внутрь	В
	Итраконазол	Внутрь	В
	Каспофунгин	Внутривенное введение	В

	Микофунгин	Внутривенное введение	В
	Флуконазол	Внутривенное введение Внутрь	С
	Анидулафунгин	Внутривенное введение	В
	Позаконазол	Внутрь	В
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Филграстим	Подкожное введение	А
	Дексаметазон	Внутривенное введение Глазные капли	А
	Аллопуринол	Внутрь	-
Антибактериальные средства	Пиперациллин тазобактам	Внутривенное введение	А
	Офлоксацин	Внутривенное введение	С
	Амикацин	Внутривенное введение	В
	Цефоперазон сульбактам	Внутривенное введение	С
	Гентамицин	Внутривенное введение	-
	Метронидазол	Внутривенное введение	А
	Ванкомицин	Внутривенное введение	А
	Имипенем	Внутривенное введение	А
	Колистиметат натрия	Внутривенное введение	А
	Меропенем	Внутривенное введение	А
	Линезолид	Внутривенное введение	А
	Левифлоксацин	Внутривенное введение Внутрь	-
	Цефтазидим	Внутривенное введение	А

	Цефепим	Внутривенное введение	C
	Ципрофлоксацин	Внутривенное введение Внутрь	C
	Эртапенем	Внутривенное введение	B
	Сульфаметоксазол /триметоприм	Внутривенное введение Внутрь	A
Цитотоксические и адъювантные лекарственные средства	Винкристин	Внутривенное введение	A
	Метотрексат	Инtrateкальное введение	A
	Циклофосфамид	Внутривенное введение	B
	Меркаптопурин	Внутрь	B
Основные группы препаратов, применяемых для купирования боли у гематологических пациентов	Гидроксимочевина	Внутрь	B
	Флударабина фосфат	Внутривенное введение	A
	Парацетамол	Внутривенное введение Внутрь	A
	Диклофенак	Внутривенное введение Внутрь	B
	Декскетопрофен	Внутривенное введение	A
	Ибупрофен	Внутривенное введение Внутрь	B
	Нимесулид	Внутривенное введение Внутрь	A
	Толперизон	Внутривенное введение	A
	Прегабалин	Внутривенное введение	A
	Трамадол	Внутривенное введение	A
	Фентанил	Внутривенное введение	A

Иммуномодулирующие	Морфин	Внутривенное введение	А
	Имуноглобулин человека нормальный <sup>о</sup>	Внутривенное введение	А
Средства для энтерального и парентерального питания Заменители плазмы и других компонентов крови	Альбумин 20%	Внутривенное введение	А

#### 4.3 Хирургическое вмешательство: нет

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

#### 6. Тактика лечения:

- **Рекомендуется** пациентам с Rh-негативными ОЛЛ в неудовлетворительном соматическом статусе и/или с тяжелой сопутствующей патологией выполнение паллиативной терапии – купирование симптомов заболевания, проведение заместительной терапии трансфузионными средам

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** пациентам старшей возрастной группы, у кого множественные сопутствующие заболевания, неэффективность традиционной химиотерапии на основе 6-меркаптопурина, метотрексата и кортикостероидов и из-за токсичности или связанной с лечением, выполнение паллиативных схем, включающие - винкристин и кортикостероиды, и РОМР.

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

#### Трансфузионная терапия

*Успешное лечение ОЛ, в частности ОЛЛ, невозможно при отсутствии заместительной терапии компонентами крови и сопроводительной терапии.*

#### Трансфузии эритроцитной и тромбоцитарной массы

- **Рекомендуется** осуществлять трансфузии эритроцитной массы пациентам для поддержания концентрации гемоглобина на уровне  $\geq 8$  г/дл.

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).**

- При наличии сопутствующей патологии сердца или легких, а также если анемия сопровождается клинической симптоматикой, **рекомендуется** выполнять трансфузии эритроцитной массы и при более высоких значениях концентрации гемоглобина при наличии соответствующих клинических показаний

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).**

- **Рекомендуются** выполнение трансфузии концентрат тромбоцитов осуществлять при снижении количества тромбоцитов  $< 10 \times 10^9$  /л, при более

высоких значениях количества тромбоцитов ( $20 \times 10^9$  /л) в случае повышения температуры тела  $>38$  °С, при развитии клинически значимых кровотечений либо перед выполнением инвазивных интервенционных вмешательств [9]. [Blumberg N. et al. Platelet transfusion and survival in adults with acute leukemia // Leukemia. 2008. Vol. 22, № 3. P. 631–635.](#)

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** облучение эритроцитарной массы и концентрат тромбоцитов с целью профилактики реакции «трансфузат против хозяина» [1,2].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

#### **Обезболивающая терапия**

- При возникновении острого или хронического болевого синдрома пациенту **рекомендуется** проводить обезболивающую терапию согласно существующим протоколам обезболивания (см. соответствующие клинические рекомендации по хронической боли, клинические рекомендации по анестезиологии), в том числе, по показаниям, с применением наркотических и психотропных лекарственных препаратов [1,2,4,5,8.]. [Alkayed K., Al Hmood A., Madanat F. Prognostic effect of blood transfusion in children with acute lymphoblastic leukemia. // Blood Res. 2013. Vol. 48, № 2. P. 133–138.](#)

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

*Следует учесть, что у пациента могут быть нестандартные проявления болезни, а также сочетание конкретной болезни с другими патологиями, что может диктовать лечащему врачу изменения в алгоритме выбора оптимальной тактики диагностики и лечения.*

#### **5. Организационные аспекты протокола:**

5.1. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

5.3 Механизм обновления КИ предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем 1 раз в 3 года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает МЗ РУз на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

#### **Список литературы**

1. Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. 2012. 1056 р.
2. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Острые лейкозы // Клиническая онкогематология: руководство для врачей. Под ред. Волковой М.А.. 2-е изд., перераб. и доп. 2007. Р. 409–502.
3. Клинические рекомендации по острому лимфобластному лейкозу для взрослых 2020г.
4. Brown P.A. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. 2019. 115 p.
5. Gökbuget N. et al. Recommendations of the European Working Group for Adult ALL (EWALL) // UNI-MED Verlag AG. 2011. 204 p.

6. Geludkova O. et al. Quality of life in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in remission // *Med. Pediatr. Oncol.* 2001. Vol. 37, № 3. P. Abstract p168.
7. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.
8. Alkayed K., Al Hmood A., Madanat F. Prognostic effect of blood transfusion in children with acute lymphoblastic leukemia. // *Blood Res.* 2013. Vol. 48, № 2. P. 133–138.
9. Blumberg N. et al. Platelet transfusion and survival in adults with acute leukemia // *Leukemia.* 2008. Vol. 22, № 3. P. 631–635.