ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров’я України
11 березня 2025 року № 433

СТАНДАРТ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

ГОСТРИЙ ЛІМФОБЛАСТНИЙ ЛЕЙКОЗ З РЕАРАНЖУВАННЯМ KMT2A (KMT2A+) ТА БЕЗ РЕАРАНЖУВАННЯ KMT2A (KMT2A-) У ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ

2025

Загальна частина

Діагноз: Гострий лімфобластний лейкоз

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

С91.0 Гострий лімфобластний лейкоз

Розробники:

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Климнюк Григорій Іванович	завідувач науково-дослідного відділення дитячої онкології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку», заступник голови робочої групи з клінічних питань за фахом дитяча онкологія;
Адиров Михайло Васильович	завідувач онкогематологічним відділенням комунального некомерційного підприємства «Одеський регіональний клінічний протипухлинний центр» Одеської обласної ради, заступник голови робочої групи з клінічних питань за фахом дитяча онкогематологія;
Артьомова Наталія Сергіївна	медична директорка з педіатрії та онкогематології комунального підприємства «Регіональний медичний центр родинного здоров`я» Дніпропетровської обласної ради», (за згодою);
Дима Сергій Віталійович	завідувач відділенням дитячої онкогематології комунального некомерційного підприємства Київської обласної ради «Київський обласний онкологічний диспансер» (за згодою);
Істомін Олександр Андрійович	лікар-гематолог дитячий відділення трансплантації кісткового мозку, інтенсивної та мегадозованої хіміотерапії та імунотерапії Національної дитячої спеціалізованої лікарні Охматдит МОЗ України;
Кубаля Наталія Олександрівна	завідувач відділення хіміотерапії онкогематологічних захворювань з блоком інтенсивної терапії Національної дитячої спеціалізованої лікарні Охматдит МОЗ України;
Лисиця Олександр Володимирович	завідувач відділення трансплантації кісткового мозку і інтенсивної мегадозової хіміотерапії та імунотерапії Національної дитячої спеціалізованої лікарні Охматдит МОЗ України;
Макєєва Наталія Іванівна	завідувач кафедри педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету;

Мороз Галина Іванівна	доцент кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Ноговіцина Юлія Олексіївна	директор департаменту програм допомоги благодійного фонду «Таблеточки»;
Павлик Сергій Володимирович	завідувач Сектором контролю якості, лікар геталог-онколог дитячий відділення дитячої онкології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Сич Ольга Володимирівна	лікар гематолог-онколог дитячий вищої категорії відділення хіміотерапії онкогематологічних захворювань з блоком інтенсивної терапії Національної дитячої спеціалізованої лікарні Охматдит МОЗ України;
Триліська Тетяна Володимирівна	завідувач Референс-лабораторії з лабораторної діагностики онкогематологічних захворювань Українського Референс-центру з клінічної лабораторної діагностики та метрології Національної дитячої спеціалізованої лікарні Охматдит МОЗ України;
Трофімова Наталя Сергіївна	завідувач відділом онкогенетичних досліджень лабораторії медичної генетики Національної дитячої спеціалізованої лікарні Охматдит МОЗ України;

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

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

Рецензенти:

Вовк Зоряна Василівна	доцент кафедри дитячих хвороб післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, лікар гематолог дитячий, кандидат медичних наук;
Дудніченко Олександр Сергійович	завідувач кафедри онкології, променевої терапії, онкохірургії та поліативної допомоги Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор.

Перегляд стандартів медичної допомоги заплановано на 2029 рік

Список скорочень

АКМ	Абсолютна кількість моноцитів
АКН	Абсолютна кількість нейтрофілів
АЛТ	аланінамінотрансфераза
АСТ	аспартатамінотрансфераза
в/в	внутрішньовенно
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ВМН	вища межа норми
ГКС	глюкокортикостероіди
ГЛЛ	гострий лімфобластний лейкоз
д.	дата введення
д.з.	дата завершення
д.п.	дата початку
ЗОЗ	заклад охорони здоров’я
МЗХ	мінімальна залишкова хвороба
МТХ	метотрексат
СМР	спинномозкова рідина
ТГСК	трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин
ТКМ	трансплантація кісткового мозку
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
п/о	перорально
ППТ	площа поверхні тіла
ПТ	підтримуюча терапія
ЦНС	центральна нервова система
ARA-C	цитарабін
FISH	флуоресцентна гібридизація in situ
HLA	дослідження HLA-антигенів для визначення гістосумісності (сумісності органів і тканин)
WBC	кількість лейкоцитів
Форма № 030-6/о	форма первинної облікової документації № 030-6/о «Реєстраційна карта хворого на злоякісне новоутворення №_» та інструкція з її заповнення, затверджена наказом Міністерства охорони здоров’я України від 28 липня 2014 року № 527, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 13 серпня 2014 року за № 959/25736

Розділ І. Організація надання медичної допомоги

1. Положення стандарту медичної допомоги

Цей стандарт визначає надання допомоги пацієнтам з гострим лімфобластним лейкозом із реаранжуванням KMT2A+ (MLL+ ГЛЛ) та дітям з ГЛЛ KMT2A- (MLL- ГЛЛ) першого року життя віком на момент встановлення діагнозу < 365 днів.

Медична допомога пацієнтам з ГЛЛ із реаранжуванням KMT2A+ (MLL+ ГЛЛ) та дітям з ГЛЛ KMT2A- (MLL- ГЛЛ) першого року життя має надаватись у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкогематологічними захворюваннями.

ГЛЛ із реаранжуванням KMT2A+ (MLL+ ГЛЛ) та ГЛЛ KMT2A- (MLL- ГЛЛ) є окремими генетичними підтипами ГЛЛ, а тому при їх діагностиці та лікуванні застосовуються загальні принципи діагностики та ведення пацієнтів із ГЛЛ із обов'язковим урахуванням всіх наведених в цьому Стандарті положень, які доповнюють і модифікують лікування пацієнтів із даними підтипами ГЛЛ.

Медична допомога пацієнтам з будь-яким підтипом ГЛЛ потребує міждисциплінарної співпраці та інтегрованого ведення пацієнтів мультидисциплінарною командою фахівців, які мають відповідну кваліфікацію і досвід лікування злоякісних новоутворень гемопоетичної системи у дітей із діагностованою ГЛЛ на першому році життя.

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

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

2. Обґрунтування

ГЛЛ у дітей першого року життя є рідкісним захворюванням і становить близько 4% від усіх випадків ГЛЛ у дітей. Попри покращення результатів лікування дітей старшого віку з ГЛЛ до >85% безподійної виживаності, прогноз для дітей першого віку життя з ГЛЛ залишається несприятливим. Рецидиви виникають рано, 90% всіх подій припадає на перші 2 роки після встановлення діагнозу вродженої ГЛЛ, а виживаність після рецидиву становить лише 20%. (Driessen 2015) Вроджена ГЛЛ характеризується високою частотою (~ 75%) аномалій у хромосомі 11q23 із залученням гену гістон лізин метилтрансферази 2A (KMT2A), який раніше називався MLL. Реаранжування KMT2A зустрічаються лише у 2% дітей старшого віку з ГЛЛ. ГЛЛ у дітей першого року життя характеризується незрілим CD19-позитивним В-клітинним фенотипом

(про-В ГЛЛ) без експресії CD10 і високим пухлинним навантаженням на момент встановлення діагнозу.

Оскільки ГЛЛ КМТ2А+ (MLL+ГЛЛ) та ГЛЛ КМТ2А- (MLL- ГЛЛ) у дітей першого року життя є агресивним захворюванням із 3-річною безрецидивною виживаністю нижче 40% (більшість рецидивів виникають під час лікування, дві третини – протягом 1 року та 90% – протягом 2 років після встановлення діагнозу) комбіноване лікування із застосуванням хіміотерапії, ТГСК в залежності від факторів ризику, може бути ефективним.

Мультидисциплінарний підхід на основі взаємодії багатопрофільної команди фахівців, що приймають узгоджені клінічні рішення відповідно до конкретних потреб пацієнта, є важливим фактором для забезпечення ефективного лікування.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) наявні затверджені на рівні ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкогематологічними захворюваннями, документи, що координують та інтегрують медичну допомогу для забезпечення своєчасної діагностики та лікування дітей із ГЛЛ;

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

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

Розділ ІІ. Діагностика

1. Положення стандарту медичної допомоги

Діагностичні заходи передбачають встановлення факту наявності ГЛЛ на підставі цитоморфологічного, цитохімічного, імуноцитологічного, цитогенетичного досліджень аспіратів кісткового мозку, дослідження стратифікуючих молекулярно-генетичних і цитогенетичних аномалій визначення обов'язкових прогностичних характеристик захворювання, відповідно до Стандарту медичної допомоги «Гострий лімфобластний лейкоз у дітей (лікування в першому гострому періоді)», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23 травня 2024 року № 876 (далі – стандарт з надання медичної допомоги при ГЛЛ).

Діагностика наявності в лейкемічному клоні реаранжування КМТ2А (MLL+ГЛЛ) здійснюється методом FISH та/або методом ПЛР в режимі дослідження експресії онкогенів з детекцією в реальному часі. Характерним для КМТ2А (MLL+ГЛЛ) є наявність t(11;23), t(4;11), t(6;11), t(9;11), t(10;11), t(11;19).

2. Обґрунтування

ГЛЛ КМТ2А+ (MLL+ГЛЛ) та ГЛЛ КМТ2А- (MLL- ГЛЛ) у дітей першого року життя - окремі види ГЛЛ, визначені Класифікацією ВООЗ 2016 року.

Даний вид ГЛЛ характеризується вкрай несприятливим прогнозом при застосуванні стандартної терапії ГЛЛ, а тому вимагає обов'язкового раннього включення в терапію цитарабіну, імунотерапії та, у відносно великій частки випадків, вимагає проведення ТГСК в першій комплексній ремісії.

Враховуючи це, з метою отримання пацієнтами із КМТ2А+ (MLL+ГЛЛ) та КМТ2А- (MLL- ГЛЛ) належного лікування, необхідним є визначення наявності або відсутності реаранжування генів КМТ2А для всіх діагностованих випадків вроджених ГЛЛ.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) встановлення діагнозу ГЛЛ здійснюється відповідно до Стандарту медичної допомоги «Гострий лімфобластний лейкоз у дітей (лікування в першому гострому періоді)», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23 травня 2024 року № 876;

2) для всіх діагностованих випадків вродженої ГЛЛ має бути проведено визначення реаранжування КМТ2А відповідно до Класифікації неоплазій гематолімфоідної системи ВООЗ;

3) за наявності реаранжування КМТ2А, батькам/піклувальникам/опікунам/законним представникам та пацієнтам надається додаткова інформація про окремі генетичні особливості захворювання, необхідну інтенсифікацію терапії, прогностичний вплив та потенційну необхідність застосування імунотерапії та ТГСК в першому гострому періоді.

Розділ ІІІ. Лікування

1. Положення стандарту медичної допомоги

ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу даній когорті пацієнтів повинні мати можливості індивідуальної ізоляції пацієнтів та досвід лікування, а також можливості до проведення імунотерапії та алогенної ТГСК.

Лікування дітей першого року життя з ГЛЛ КМТ2А+ (MLL+ГЛЛ) та ГЛЛ КМТ2А- (MLL- ГЛЛ) здійснюється шляхом проведення програмної послідовної хіміотерапії, відповідно до основних етапів, визначених до стандарту з надання медичної допомоги при ГЛЛ, з урахуванням особливостей, наведених у додатку 2 до цього Стандарту.

Пацієнтам із КМТ2А+ (MLL+ГЛЛ) ГЛЛ та з КМТ2А- (MLL- ГЛЛ) ГЛЛ першого року життя необхідне інтенсифіковане лікування із обов'язковим включенням цитарабіну на етапах індукційної терапії.

Пацієнти із КМТ2А+ (MLL+ГЛЛ) ГЛЛ можуть потребувати включення імунотерапії на ранніх етапах лікування.

2. Обґрунтування

ГЛЛ із реаранжуванням КМТ2А+ та ГЛЛ КМТ2А- першого року життя є агресивним захворюванням із 3-річною безрецидивною виживаністю нижче 40%.

Використання імунотерапії, в даній когорти пацієнтів, продемонструвало чіткі переваги від раннього включення, в поєднанні із режимом хіміотерапії, який застосовувався в ході дослідження Interfant-06. Результати даного дослідження показали ефективність та безпечність протягом лікування із 2-річним безподійним виживанням на рівні 81,6%.

Застосування імунотерапії забезпечує досягнення МЗХ-негативного статусу перед ТГСК у більшої кількості пацієнтів, що прямим чином впливає на кінцевий результат, та взагалі дозволяє окремим пацієнтам отримати ТГСК, в порівнянні із стандартною терапією. ТГСК, як метод консолідуючого лікування, при КМТ2А+ ГЛЛ та КМТ2А- ГЛЛ у дітей першого року життя забезпечує збільшення показника безрецидивного виживання в групі високого ризику.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) дотримання загального плану лікування, точок контролю МЗХ та стратифікації в групи ризику для пацієнтів із КМТ2А+ ГЛЛ та КМТ2А- ГЛЛ у дітей першого року життя, наведеного у додатку 1 до цього Стандарту;

2) кожний наступний етап лікування відповідно до групи ризику пацієнта розпочинається після досягнення визначених лабораторних та клінічних критеріїв та проводиться згідно з додатком 2 до цього Стандарту;

3) зміна плану лікування, виключення із нього окремих терапевтичних елементів в залежності від клінічної ситуації, може проводитись тільки за рішенням мультидисциплінарного консиліуму фахівців;

4) протягом всього періоду лікування має здійснюватись ретельний клінічний та лабораторний контроль небажаних токсичних ефектів та ускладнень терапії та їх своєчасна корекція;

5) за наявності показань до алогенної ТГСК процедура пошуку повністю сумісного родинного або неродинного донора, або альтернативного донора має бути ініційована не пізніше початку фази інтенсифікуючої терапії. Дані про пацієнта мають бути передані мультидисиципліпарному консиліуму фахівців ЗОЗ, що здійснює алогенну ТГСК дітям для узгодження часу HLA-типування пацієнта, членів родини та пошуку повністю сумісного неродинного донора в міжнародній базі донорів, узгодження подальшої тактики ведення та логістики пацієнта на трансплантаційний етап лікування;

6) відповідність пацієнта до трансплантаційного етапу визначається за критеріями, наведеними у додатку 3 до цього Стандарту;

7) профілактика інфекційних ускладнень передбачає виконання заходів з інфекційного контролю відповідно до Стандарту медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18 травня 2022 № 823;

Бажані:

8) за наявності: персистенції МЗХ-позитивного статусу на високому рівні; рефрактерності захворювання; надраннього рецидиву захворювання пацієнт має отримати лікування із застосуванням імунотерапії та інших інноваційних методів.

Розділ IV. Подальше спостереження

1. Положення стандарту медичної допомоги

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

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

2. Обґрунтування

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

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

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

режиму харчування та фізичних навантажень відповідно до індивідуально складеного плану;

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

3) один раз на рік або частіше, за показаннями, проводиться огляд пацієнта: лікарем-офтальмологом, лікарем-ендокринологом, лікарем-неврологом, лікарем-ортопедом;

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

Індикатори якості медичної допомоги

1-річна виживаність пацієнтів з ГЛЛ з реаранжуванням KMT2A (KMT2A+) та без реаранжування KMT2A (KMT2A-) першого року життя.

Паспорт індикатору якості медичної допомоги

Індикатор ґрунтується на положеннях цього Стандарту.

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Показник відносної виживаності має розраховуватися за допомогою уніфікованого програмного забезпечення Національним канцер-реєстром України, в якому реалізована відповідна методологія. Доцільне обчислення показника 1-о, 2-о, 3-, 4-, 5-річної відносної виживаності в залежності від статі та стадії захворювання. Неприпустимі прямі порівняння показника відносної виживаності з аналогічними показниками, обчисленими за іншою методологією (1-річна летальність; відсоток хворих, які не прожили року з моменту встановлення діагнозу; відсоток хворих, що перебувають на онкологічному обліку 5 років і більше тощо). На валідність показника відносної виживаності впливає повнота даних щодо життєвого стану пацієнтів, які перебувають на онкологічному обліку. У випадку значної (більше 5%) кількості випадків, цензурованих через відсутність достовірної інформації про життєвий стан пацієнтів, можлива систематична помилка при порівняннях. Міжрегіональні порівняння показника відносної виживаності мають проводитися з урахуванням статистичної похибки. Слід зважати на загалом недостатню кількість пацієнтів для проведення щорічних міжрегіональних порівнянь.

Дані відносної виживаності дітей з ГЛЛ з реаранжуванням KMT2A (KMT2A+) та без реаранжування KMT2A (KMT2A-) встановлені в 2020-2021 роках, наведені в Бюлетені Національного канцер-реєстру України № 25 «Рак в Україні, 2022-2023. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби» (інтернет-посилання на сайті Національного канцер-реєстру).

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження цього Стандарту не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Інструкція з обчислення індикатора.

Організація, яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

ЗОЗ, який надає дані: онкологічний ЗОЗ, інформаційно-аналітичні відділи медичної статистики онкологічних ЗОЗ, що розташовані на території обслуговування.

Дані надаються відповідно до вимог технології ведення канцер-реєстру.

Метод обчислення індикатора: автоматизована обробка даних Національного канцер-реєстру України відповідної популяції.

Показник відносної виживаності обчислюються автоматизованою системою ведення популяційного канцер-реєстру. При обчисленні враховуються вікові показники очікуваної смертності загальної популяції. Пацієнти, які вибули з-під спостереження (відсутні відомості щодо життєвого стану пацієнта менш ніж через 5 років після встановлення діагнозу), перевіряються.

Знаменник індикатора складає загальна кількість дітей з ГЛЛ з реаранжуванням KMT2A (KMT2A+) та без реаранжування KMT2A (KMT2A-), зареєстрованих протягом звітного періоду на території обслуговування. Зі знаменника виключаються пацієнти, які мають більше одного злоякісного діагнозу (множинні раки).

Джерелом інформації є: форма № 030-6/о, база даних Національного канцер-реєстру України.

Чисельник індикатора складає загальна кількість дітей з ГЛЛ з реаранжуванням KMT2A (KMT2A+) та без реаранжування KMT2A (KMT2A-),, зареєстрованих впродовж звітного періоду на території обслуговування, які прожили 5 років і більше з моменту встановлення діагнозу.

Джерелом інформації є: форма № 030-6/о, база даних Національного канцер-реєстру України.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

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

1. Електронний документ «Клінічна настанова, заснована на доказах «Діагностика та лікування гострої лімфобластної лейкемії у дітей та підлітків», 2023.

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

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

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

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

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

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

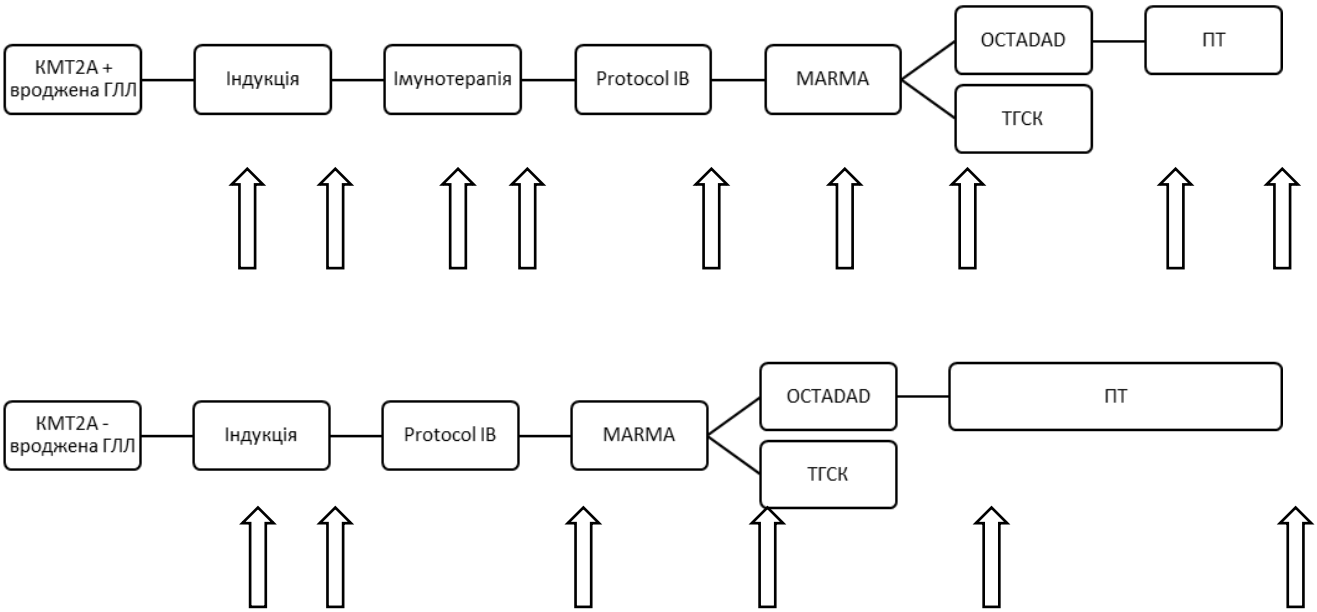
8. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 12 березня 2023 року № 418 «Про затвердження шістнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».

9. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 травня 2024 року № 876 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Гострий лімфобластний лейкоз у дітей (лікування в першому гострому періоді)».

В.о. директора Департаменту медичних послуг **Євген ГОНЧАР**

Додаток 1
до Стандарту медичної допомоги «Гострий лімфобластний лейкоз з реаранжуванням KMT2A (KMT2A+) та без реаранжування KMT2A (KMT2A-) у дітей першого року життя»
(підпункт 1 пункту 3 розділу III)

Загальний план лікування, контролю МЗХ та стратифікація в групи ризику для пацієнтів із KMT2A+ ГЛЛ та KMT2A- ГЛЛ першого року життя



Стратифікація ризику

Високий ризик	KMT2A+ та вік на момент встановлення діагнозу < 6 місяців та лейкоцити ≥300x10^9/л на час встановлення діагнозу та/або погана відповідь на преднізолон.
Середній ризик	Усі інші випадки KMT2A+ та вік ≥ 6 місяців

	KMT2A+ та вік < 6 місяців та ініціальна WBC <300x10^9/л та гарна відповідь на преднізолон.

Визначення МЗХ для немовлят із КМТ2А+	**Визначення МЗХ для немовлят із КМТ2А-**
15 та 33 доба Індукції 15 та 29 доба імунотерапії. Перед терапевтичним елементом MARMA. Перед терапевтичним елементом OCTADAD. Перед початком ПТ та по її закінченню.	15 та 33 доба Індукції Перед терапевтичним елементом MARMA. Перед терапевтичним елементом OCTADAD. Перед початком ПТ та по її закінченню.

Примітки:

Загальна тривалість терапії становить 24 місяці для групи середнього ризику від початку Індукції.

ТГСК – всі пацієнти групи середнього ризику з МЗХ-позитивним >5×10^{-4} (>0,05%) після терапевтичного елементу MARMA та всі пацієнти групи високого ризику незалежно від рівня МЗХ мають показання для проведення ТГСК.

Додаток 2
до Стандарту медичної допомоги
«Гострий лімфобластний лейкоз з реаранжуванням KMT2A (KMT2A+) та без реаранжування KMT2A (KMT2A-) у дітей першого року життя»
(пункт 1 розділу III)

Опис окремих етапів лікування пацієнтів із реаранжуванням KMT2A (KMT2A+) та без реаранжування KMT2A (KMT2A-) у дітей першого року життя

Лікування пацієнтів із ГЛЛ першого року життя передбачає проведення наступної послідовності лікувальних елементів:

1) індукція;
2) імунотерапія*;
3) Protocol IB;
4) MARMA;
5) OCTADAD;
6) ПТ;
7) ТГСК (для окремої когорти пацієнтів відповідно до наявних показань)

Примітка:*елемент для пацієнтів із KMT2A+.

Перед початком елементу “Індукція” проводять всі необхідні діагностичні обстеження, встановлення центрального венозного катетеру, бактеріологічний та вірусологічний скринінг, інформування батьків/опікунів або законних представників дитини про передбачений об’єм лікування, потенційні можливі несприятливі події під час його проведення, асоційовані з ним ризики та очікувану ефективність в плані повного одужання.

1. Преднізолонова префаза

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

Обов’язково визначати ППТ на початку кожного елементу лікування.

Таблиця 1. Модифікація дози препаратів ХТ, залежно від віку пацієнта.

Вік	Модифікація дози

< 6 місяців	2/3 від розрахованої дози на основі ППТ
6 до 12 місяців	3/4 від розрахованої дози на основі ППТ
>12 місяців	повна доза

Зниження дози проводиться для всіх лікарських засобів, включно з ГКС, але не для лікарських засобів для інтратекального введення та пегаспаргази або альтернативного лікарського засобу аспарагінази.

Інтратекальні дози відповідають віку, як зазначено у таблиці 1 цього додатку, та не залежать від ППТ.

Таблиця 2. Інтратекальна терапія.

	< 1 року	≥ 1 рік	≥ 2 роки
МТХ	6мг	8мг	10мг
Цитарабін	15мг	20мг	25мг
Преднізолон*	3мг	4мг	5мг

Примітка:

* Преднізолон є лікарським засобом вибору. У випадках коли преднізолон недоступний для інтратекального введення, його можна замінити гідрокортизоном (гідрокортизону сукцинат) у дозі 12 мг, 16 мг або 20 мг відповідно.

Введення преднізолону може здійснюватися п/о або в/в, але таким чином щоб добова доза була рівномірно розподілена на 3 прийоми/введення протягом доби без дотримання добового ритму синтезу ГКС, тобто введення або прийом ⅓ від розрахункової дози через кожні 8 годин.

У разі високого ризику лізису пухлини рекомендується починати з нижчої дози (вказані в таблиці нижче), яку збільшують щодня якомога швидше до 100%. При цьому обов'язковим є виконання комплексу діагностичних та лікувальних заходів направлених на попередження та/або лікування синдрому гострого пухлинного лізису. На фоні регулярного контролю відповіді на преднізолонову префазу (швидкість кліренсу бластів), лабораторних показників гострого клітинного лізису (рівень Ca, P, K, Na, сечової кислоти, креатиніну), діурезу.

Таблиця 3. Рекомендовані початкові дози преднізолону, залежно від ініціального рівня лейкоцитів.

Ініціальна кількість лейкоцитів	**Рекомендована початкова доза преднізолону у день 1**

50–100×10^9/л	30 мг/м^2 на добу
>100x10^9/л	15 мг/м^2 на добу

Загальна доза преднізолону за 7 днів повинна становити не менше 200 мг/м^2 (оптимально 420 мг/м^2). Якщо рівень лейкоцитів продовжує підвищуватися через три дні преднізолонової префази, слід розпочати додаткове введення інших препаратів для індукційної терапії (цитостатиків).

2. Ініціальна люмбальна пункція

Ініціальна лікувально-діагностична люмбальна пункція здійснюється після підтвердження діагнозу з метою визначення ЦНС-статусу та першого інтратекального введення МТХ (в дозах відповідно до віку, наведених в таблиці 1).

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

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

Таким чином, ініціальна люмбальна пункція може не виконуватись в 0-й день тільки у виключних ситуаціях.

Травматична ініціальна люмбальна пункція.

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

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

У випадку, якщо під час люмбальної пункції СМР яскраво забарвлена кров'ю і з часом не світлішає, не вводьте МТХ. Невідкладно виконайте повторну люмбальну пункцію (в іншому міжхребцевому проміжку) і введіть МТХ. У випадку неуспішності на наступний день проводиться повторна спроба люмбальної пункції.

3. Індукційний етап

Індукційний етап лікування проводиться відповідно до лікувального елементу «Індукція», який наведений у таблиці 6 цього додатку.

Особливості проведення

Ця фаза лікування має високий ризик ускладнень лікування, перш за все, ризик тяжких інфекцій. Тому дуже важливим є ретельний цілеспрямований

клініко-лабораторний та радіологічний моніторинг пацієнтів з метою раннього виявлення та лікування можливих ускладнень. Рекомендованими є рутинний бактеріологічний скринінг, щоденний контроль біохімічних показників та показників коагулограми, рівня С-реактивного білка (кількісним методом), контроль рівня прокальцитоніну, своєчасне та адекватне реагування на розвиток інфекційних та інших токсичних ускладнень, адекватна трансфузіологічна та нутритивна підтримка.

Інтратекальна терапія протягом Індукції

Загалом передбачено 3 або 5 інтратекальних введень МТХ в залежності від визначеного ініціального ЦНС-статусу в дозах, зазначених у таблиці 1 цього додатку, відповідно до віку дитини.

Обов'язкове інтратекальне введення МТХ проводяться при первинній люмбальній пункції.

МТХ, цитарабін та преднізолон інтратекально у день 15 та день 29. У разі ураження ЦНС (ЦНС статус 2, ЦНС статус 3) слід ввести додаткові дози інтратекально у день 8 та 22. Якщо після 29 доби ліквор не санований (визначаються бластні клітини), слід щотижня вводити МТХ інтратекально до зникнення ураження ЦНС.

Застосування лікарських засобів L-аспарагінази

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

У випадку зареєстрованої попередньо тяжкої алергічної реакції на лікарський засіб пегаспаргази необхідно перейти на застосування лікарського засобу аспарагінази із доведено меншою імуногенністю у відповідному режимі дозування.

У випадку зареєстрованої попередньо тяжкої алергічної реакції на лікарський засіб нативної аспарагінази необхідно перейти на застосування пегаспаргази або аспарагінази із доведено меншою імуногенністю у відповідному режимі дозування.

Таблиця 4. Критерії діагностики тяжких алергічних реакцій на аспарагіназу та диференційна діагностика із синдромом вивільнення аміаку.

Ознака	Ймовірніше алергічна реакція	Ймовірніше синдром вивільнення аміаку
Попередні введення аспарагінази	Були	Не було

Продовження додатка 2

Шкірні прояви	Уртикарний висип, набряк Квінке	Гіперемія шкіри, можливо вогнищева
Дихальні розлади	Тяжкі обструктивні розлади	Можлива задишка без обструктивного синдрому
Інші характерні прояви	Тяжкий кашель, зміна голосу	Нудота, блювання
Зниження систолічного АТ	Виражене (> ніж на 30 мм рт ст від вихідного)	Невиражене
Тахікардія	Виражена	Невиражена
Потреба в лікуванні	Потребувала введення епінефрину, ГКС, кисневої підтримки	Припинилась самостійно після припинення інфузії

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

Наявність алергічної реакції, яка не відповідає критеріям тяжкої, не є показанням для переходу на інший лікарський засіб аспарагінази.

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

Інфузію препарату аспарагінази слід розпочинати з дуже повільного введення (¼ від розрахункової швидкості введення) протягом перших 15 хвилин. Необхідним є ретельний контроль стану пацієнта протягом всієї інфузії аспарагінази та додатково протягом 30 хвилин після її завершення із фіксацією показників ЧСС, АТ, SpO_2 в медичній документації.

Таблиця 5. Еквівалентні режими дозування різних лікарських засобів аспарагінази на етапах лікування

Препарат аспарагінази	Пегаспаргаза	Аспарагіназа
Доза на введення	1500 на $м^2$ ППТ	1000 на $м^2$ ППТ

Регулярність введення	1 раз на 14 днів	Кожен 3-й день
Загальна кількість введень на “Індукції”	2	6

Застосування Аспарагінази слід припинити за наявності клінічно вираженого панкреатиту.

Таблиця 6. Схема проведення лікування на етапі “Індукція”

ПІБ: _____ _____	ППТ _____ м^2	Дата початку _____ Дата завершення _____	
ПРЕДНІЗОЛОН в/в або п/о	**60 мг/м^2/добу** _____	з 1-го дня по 7-й день	
ДЕКСАМЕТАЗОН в/в або п/о	**6 мг/м^2/добу** _____	З 8-го по 29-день з послідуючою редукцією дози	
ВІНКРИСТИН в/в за 10 хв	**<1 року - 0,05 мг/кг на добу в/в > 12 місяців або маси тіла ≥ 10 кг 1,5 мг/м^2** _____	на 8-й, 15-й 22-й 29-й дні	д. _____ д. _____ д. _____ д. _____
ДОКСОРУБІЦИН[1] в/в за 1 год	**30 мг/м^2** _____	на 8-й, 9-й дні	д. _____ д. _____
ЦИТАРАБІН в/в за 30 хвилин	**75мг/м^2** _____	З 8-го по 21 день протягом 14 днів	д.п._____ д.з. _____
ПЕГАСПАРГАЗА в/в за 1 год	**1500 МО/м^2** _____	на 15-й та на 29-й дні	д. _____ д. _____
АБО[2]			
АСПАРАГІНАЗА в/в за 1 год	**10000 МО/м^2** _____	на 15, 18, 22, 25, 29, 33 дні	д. _____ д. _____ д. _____ д. _____

Продовження додатка 2

			д. _____ д. _____
МТХ **ЦИТАРАБІН** **ПРЕДНІЗОЛОН** [3] **інтратекально**	**відповідно до таблиці**	на 1-й 8-й * 15-й 22-й* 29-й дні	д. _____ д. _____ д. _____ д. _____ д. _____

Примітки:
[1] або даунорубіцин у такому ж самому режимі дозування;
[2] вибір препарату аспарагінази здійснюється відповідно до рекомендацій наведених вище;
[3] рекомендації щодо інтратекальної терапії в наведено вище.

4. Консолідаційний етап

Консолідуюча терапія розпочинається одразу після індукційної терапії. Для пацієнтів KMT2A+ не раніше, ніж через 8 діб після закінчення імунотерапії. Проводиться відповідно до схеми терапії «Protocol IB», яка наведена у таблиці 7 цього додатку.

Критерії для початку консолідуючої терапії:

задовільний загальний стан;
відсутність тяжких та/або персистуючих інфекцій;
рівень креатиніну в межах нормальних значень;
зростаючі показники власного гемопоезу:
WBC ≥ 2000/мкл;
кількість гранулоцитів (АКН + АКМ) ≥ 500/мкл;
тромбоцитів ≥ 50 000/мкл.

Таблиця 7. Схема терапії «Protocol IB»

ПІБ: _____ _____	ППТ ____ м^2	Дата початку _____ Дата завершення _____	
ПРЕПАРАТ	ДОЗУВАННЯ	РЕЖИМ ВВЕДЕННЯ	
ЦИКЛОФОСФАМІД в/в за 1 год	**1000 мг/м^2** _____	в 1-й день та 29-й день	д. _____ д. _____
+ МЕСНА	**⅓ від дози циклофосфаміду на 0,4,8 годину від початку інфузії циклофосфаміду**		
ЦИТАРАБІН в/в за 10 хв	**75 мг/м^2** _____	з 3-го по 6-й дні з 10-го по 13-й дні з 17-го	д.п. _____ д.з. _____ д.п. _____ д.з. _____ д.п. _____

		по 20-й дні з 24-го по 27-й дні	д.з. _____ д.п. _____ д.з. _____
МЕРКАПТОПУРИН[1] п/о	**60 мг/м²/д**	з 1-го дня по 28-й день	д.п._____ д.з. _____
МТХ **ЦИТАРАБІН** **ПРЕДНІЗОЛОН [2]** **інтратекально**	**відповідно до таблиці**	на 10-й та на 24-й дні	д. _____ д. _____

Примітки:

[1] приймається один раз на добу, ввечорі, за 1 годину до або після прийому їжі, не запиваючи молоком;

[2] дивись рекомендації щодо інтратекальної терапії вище.

Особливості проведення Protocol IB

Регуляція терапії:

мінімальні вимоги для початку блоку ARA-C:

рівень лейкоцитів ≥500/мкл;

рівень тромбоцитів ≥ 30 000/мкл.

За можливості, розпочатий блок не має перериватись. У випадку необхідності перервати блок цитарабіну необхідно припинити прийом меркаптопурину. Пропущені дози меркаптопурину мають бути прийняті пацієнтом таким чином, щоб загальна кумулятивна доза становила 1680 мг/м^2.

Мінімальні вимоги для другого введення циклофосфаміду:

абсолютна WBC ≥ 1000/мкл;

абсолютна кількість гранулоцитів (АКН + АКМ) ≥ 300/мкл;

кількість тромбоцитів ≥ 50 000/мкл;

рівень креатиніну в межах нормальних значень.

Введення циклофосфаміду вимагає дотримання наступних правил:

гіпергідратація 3000 мл/м^2 протягом 6 годин до початку інфузії циклофосфаміду та не менше 18 годин після її завершення;

введення месни в дозі ⅓ від дози циклофосфаміду тричі: на 0,4,8 години від початку інфузії циклофосфаміду;

суворий контроль за діурезом та застосування петльових діуретиків в разі дефіциту більше 200 мл діурезу на м^2 за 6 годин.

5. Інтенсифікуючий етап

Інтенсифікуюча фаза лікування розпочинається через 2 тижні після завершення консолідаційної фази і передбачає проведення етапу терапії - MARMA, опис якого наведено у таблиці 9 до цього додатку.

Критерії для початку інтенсифікуючої терапії:

1) збереження комплексної ремісії;
2) задовільний загальний стан;
3) відсутність тяжких інфекцій;
4) кліренс креатиніну/рівень креатиніну в межах нормальних значень;
5) відсутність обструкції сечовивідних шляхів;
6) допустимі показники печінкових проб: АЛТ/АСТ не вище ніж 5 ВМН, білірубін не вище ніж 3 ВМН;
7) зростаючі показники власного гемопоезу:
   абсолютна WBC ≥ 1500/мкл;
   абсолютна кількість гранулоцитів (АКН + АКМ) ≥ 500/мкл;
   кількість тромбоцитів ≥ 50 000/мкл.

Особливості проведення

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

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

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

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

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

Визначення сироваткових концентрації МТХ в плазмі/сироватці крові проводиться через 24, 42 та 48 годин від початку інфузії. За умов задовільної елімінації МТХ (рівень < 0,4 мкмоль/л на 48-й годині від початку інфузії) подальші визначення концентрації МТХ в плазмі/сироватці крові сироваткових

не проводяться, терапія кальцію фолінатом проводиться в стандартному режимі дозування.

Таблиця 8. Критерії задовільної елімінації МТХ та стандартні дози кальцію фолінату

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

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

При нормальній елімінації МТХ кальцію фолінату вводять тричі: через 42, 48 та 54 години від початку інфузії МТХ в дозі 15 мг/м^2.

Таблиця 9. Схема терапевтичного елементу «MARMA»

ПІБ: _____ _____	ППТ _____ м^2	Дата початку _____ Дата завершення _____	
МЕРКАПТОПУРИН[1] п/о	**25 мг/м^2/д**	з 1-го дня по 14-й день	д.п._____ д.з. _____
МТХ[1] в/в за 24 год **+ кальцію фолінат**	**5000 мг/м^2** _____	в 1-й 8-й день	д. _____ д. _____
ВД-ЦИТАРАБІН в/в за 3 год	**3000 мг/м^2** _____ х 2 інфузії з інтервалом в 12 годин	на 15-й 16-й 22-й 23-й день	д. _____ ч. _____ д. _____ ч. _____ д. _____ ч. _____ д. _____ ч. _____

Продовження додатка 2

+ піридоксин в/в	**150 мг/м^2 _____ перед кожною інфузією ВД-цитарабіну**		
ПЕГАСПАРГАЗА в/в за 1 годину	**1500 МО/м** **_____**	на 23-й день	д. _____
МТХ/ ЦИТАРАБІН/ ПРЕДНІЗОЛОН Інтратекально[2]	**відповідно до таблиці**	в 1-й 8-й день	д. _____ д. _____

_____

Примітки:

[1] дивись рекомендації щодо проведення високодозової терапії МТХ та «рятівної» терапії кальцію фолінатом в тексті додатку;

[2] дивись рекомендації щодо інтратекальної терапії вище.

ТГСК

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

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

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

5. Етап реіндукції

У пацієнтів складається з проведення терапевтичного елементу OCTADAD опис якого наведено у таблиці 10 цього додатку. Проведення розпочинається не раніше ніж через 14 днів після закінчення MARMA:

1) задовільний загальний стан пацієнта;
2) відсутність тяжких інфекцій;
3) відсутність проявів мукозиту;
4) кліренс креатиніну/рівень креатиніну в межах нормальних значень;
5) зростаючі або стабільні показники власного гемопоезу:

АКН ≥ 500/мкл;

кількість тромбоцитів ≥ 50 000/мкл.

Опис даного етапу лікування наведено в таблиці 10 цього додатку.

Таблиця 10. Схема терапевтичного елементу OCTADAD

ПІБ: _____ _____	ППТ _____ м^2	Дата початку _____ Дата завершення _____	
ДЕКСАМЕТАЗОН в/в або п/о	**6 мг/м^2/добу** _____	з 1-го дня по 14-й день з 15-го дня по 21-й день	д.п._____ д.з. _____ д.п._____ д.з. _____
ТІОГУАНІН п/о	**60мг/м^2/добу** _____	з 1-го дня по 28-й день з 36-го дня по 49-й день	д.п._____ д.з. _____ д.п._____ д.з. _____
ВІНКРИСТИН в/в за 10 хв	**<1 року - 0,05 мг/кг на добу в/в > 12 місяців або маси тіла ≥ 10 кг 1,5 мг/м^2** _____	на 1-й 8-й, 15-й 22-й	д. _____ д. _____ д. _____ д. _____
ДОКСОРУБІЦИН[1] в/в за 1 год	**30 мг/м^2** _____	на 1-й 8-й, 15-й 22-й	д. _____ д. _____ д. _____ д. _____
ПЕГАСПАРГАЗА в/в за 1 год не більше 3750 МО	**1500 МО/м^2** _____	на 1-й день	д. _____
АБО[2]			
АСПАРАГІНАЗА в/в за 1 год	**10 000 МО/м^2** _____	на 15-й 18-й 22-й 25-й 29-й 33-й дні	д. _____ д. _____ д. _____ д. _____ д. _____ д. _____

Продовження додатка 2

ЦИКЛОФОСФАМІД в/в за 1 год	**500 мг/м^2** _____	на 36-й 49-й день	д. _____ д. _____
+ МЕСНА	**⅓ від дози циклофосфаміду на 0,4,8 годину від початку інфузії циклофосфаміду**		
ЦИТАРАБІН в/в за 10 хв	**75 мг/м^2** _____	з 37-го по 40-й дні з 45-го по 48-й дні	д.п. _____ д.з. _____ д.п. _____ д.з. _____
МТХ/ ЦИТАРАБІН/ ПРЕДНІЗОЛОН Інтратекально[3]	**відповідно до таблиці 1**	на 1-й 15-й день	д. _____ д. _____

_____

Примітки:

[1] або даунорубіцин у такому ж самому режимі дозування;

[2] вибір препарату аспарагінази здійснюється відповідно до рекомендацій наведених вище;

[3] дивись рекомендації щодо інтратекальної терапії вище.

6. Проміжна ПТ

ПТ починають через 2 тижні після завершення реіндукції за умов дотримання критерії початку.

Критерії початку:

задовільний загальний стан;

документально підтверджена достатня АКН (>500/мкл) та тромбоцитів (>50 000/мкл).

Дозування, схеми та шляхи введення:

1) меркаптопурин 50 мг/м^2/добу п/о, п/о, щодня. Препарат слід приймати ввечері натще без молока (за 1 годину до або після вечері);
2) МТХ 20 мг/м^2/доза п/о. Один раз на тиждень, в один і той самий день тижня.

Інтратекальні введення МТХ/цитарабін/преднізолон у скоригованій за віком дозі: 3 введення з інтервалом 8 тижнів, починаючи з першого дня ПТ.

Модифікації дози

Модифікація дози протягом ПТ проводиться з метою утримання рівня лейкоцитів в діапазоні від 1000 до 3000/мкл відповідно до показників:

Кількість лейкоцитів/мкл	Доза меркаптопурин/МТХ
< 1,000	0%

1,000–2,000	50%
2,000–3,000	100%
>3,000	розгляньте можливість збільшення дози до 150% для утримання кількості лейкоцитів між 2000 та 3000/мкл
АКН < 500/мкл	0%
Лімфоцити < 300/мкл	50%

7. Завершення лікування

Загальна тривалість хіміотерапії становить 24 місяців від початку індукційної терапії ІА. На момент завершення лікування підтвердить ПЛР за допомогою аспірації кісткового мозку та дослідження СМР.

_____

.

Додаток 3
до Стандарту медичної допомоги
«Гострий лімфобластний лейкоз з реаранжуванням KMT2A (KMT2A+) та без реаранжування KMT2A (KMT2A-) у дітей першого року життя»
(підпункт 6 пункту 3 розділу III)

Критерії відповідності пацієнтів до трансплантаційного етапу та обов'язкові обстеження

Трансплантаційною командою проводиться оцінка пацієнта-кандидата і аналіз індивідуальних факторів ризику ТГСК в наступні три етапи:

1. Показання до ТГСК, статус ремісії, загальний соматичний та функціональний стан (за шкалами Ланскі та Карновського), наявність інфекційних ускладнень, інших персистуючих ускладнень.

2. Наявність підписаної батьками/опікуном/піклувальником/законним представником інформованої згоди на проведення ТГСК та пошук донора.

3. Наявність оптимального донора, можливість проведення оптимального режиму кондиціонування та імуносупресивної терапії після ТГСК

Клініко-лабораторна оцінка перед трансплантаційною процедурою передбачає проведення всіх наступних обов'язкових обстежень протягом 30 днів до проведення ТГСК, окрім підтвердження комплексної ремісії (за 7–15 днів):

1) загальний аналіз крові та коагулограма; повне біохімічне обстеження (включаючи феритин);
2) швидкість клубочкової фільтрації;
3) рівень імуноглобуліну G;
4) група крові та резус-фатор (Rh);
5) серологічні дослідження на: цитомегаловірус, вірус Епштейна - Барр, вірус герпесу, парвовірус, токсоплазмоз, сифіліс, гепатити (HBsAg, HBcAb і HBsAb), ПЛР на гепатити В та С і ВІЛ;
6) бактеріологічний скринінг: мазок із зіву, аноректальний мазок, посів сечі;
7) оцінка гормонального статусу: рівень гормонів щитоподібної залози, кортизол, гормон росту;
8) оцінка вираженості остеопорозу: денситометрія, рівень вітаміну D3;
9) рентген грудної клітки; тести дихальної функції (включаючи об'єм форсованого видиху за 1 с і дифузійна здатність легень для монооксиду вуглецю);

10) електрокардіограма; ехокардіограма або ізотопна вентрикулографія (в залежності від попередньо отриманого лікування);
11) переоцінка МЗХ;
12) огляд лікаря-стоматолога; гінекологічний огляд; психологічна/психіатрична оцінка;
13) огляд лікаря-офтальмолога із оцінкою очного дна;
14) огляд лікаря-отоларинголога + аудіометрія;
15) оцінка нутритивного статусу (консультація лікаря-дієтолога);
16) консультація лікаря-генетика;
17) збір алергологічного анамнезу.

Окрім того за рішенням трансплантаційної команди пацієнту можуть бути рекомендовані та проведені додаткові обстеження в залежності від наявної клінічної ситуації, профілю ускладнень.

_____

Додаток 4
до Стандарту медичної допомоги
«Гострий лімфобластний лейкоз з реаранжуванням KMT2A (KMT2A+) та без реаранжування KMT2A (KMT2A-) у дітей першого року життя»
(підпункт 1 пункту 5 додатка 2)

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

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

Табл. 1. Критерії задовільної елімінації метотрексату

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

У випадку задовільної елімінації метотрексату рятівна терапія кальцію фолінатом проводиться в стандартному дозуванні із введенням 15 мг/м^2 кальцію фолінату на 42, 48 та 54 годину від початку інфузії метотрексату.

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

1) проводять інтенсифікацію інфузійної терапії із доведення об'єму добової інфузії до 4500 мл/м^2 із олужненням сечі до цільового pH сечі не нижче 7,5 в усіх порціях;
2) подальший контроль концентрацій метотрексату здійснюють кожні 6 годин;
3) ретельний контроль водного балансу;
4) рятівну терапію починають на 36 годині у випадку перевищення очікуваної концентрації (> 3,0 мкмоль/л) - відповідно до діаграми;
5) у всіх інших випадках незадовільної елімінації рятівну терапію проводять відповідно до формули та/або відповідно до діаграми нижче;
6) дози кальцію фолінату вище 20 мг/кг слід вводити шляхом інфузії протягом 1-ї години (захищати від світла!);
7) у разі можливості застосування карбоксіпептідази G2 (глюкарпідази).

Табл. 2. Алгоритм дій у разі незадовільної елімінації метотрексату

Рівень метотрексату	Терапія відповідно до формули
МТХ42 > 5,0 мкмоль/л →	Доза (мг) = рівень метотрексату (мкмоль/л) х маса тіла (кг)
	терапія кальцію фолінатом продовжується до зниження концентрації <5,0 мкмоль/л, після чого продовжується відповідно до діаграми
МТХ42 > 1,0 мкмоль/л але < 5,0 мкмоль/л	Терапія відповідно до Діаграми 1. (доза розраховується для концентрації МТХ, визначеної 6 годин тому)
або →	
МТХ48 > 0,4 мкмоль/л	
	терапія кальцію фолінатом продовжується до поки рівень МТХ не знизиться нижче 0,25мкмоль/л

Діаграма 1. Рятівна терапія кальцію фолінатом для рівня $МТХ_{42}$ < 5,0 мкмоль/л.

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