

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказ Міністерства  
охорони здоров'я України  
№ \_\_\_\_\_

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

**2023**

## Загальна частина

### Діагноз: Гострий лімфобластний лейкоз

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

Гострий лімфобластний лейкоз

#### Розробники:

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

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

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

Павлик Сергій завідувач відділення дитячої онкології державного  
Володимирович некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;

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

Ноговіцина директор департаменту програм допомоги благодійного  
Юлія Олексіївна фонду «Таблеточки»;

Лисиця завідувач відділення трансплантації кісткового мозку і  
Олександр інтенсивної мегадозової хіміотерапії та імунотерапії  
Володимирович 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:**

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

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

**Перегляд стандартів медичної допомоги заплановано на 2028 рік**

## Список скорочень

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

Форма № 025/о форма первинної облікової документації № 025/о «Медична карта амбулаторного хворого» та інструкція з її заповнення, затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974

- Форма № 027-1/о форма первинної облікової документації № 027-1/о «Виписка із медичної карти стаціонарного хворого на злоякісне новоутворення» та інструкція з її заповнення, затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 10 жовтня 2007 року № 629, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 26 жовтня 2007 року за № 1222/14489
- Форма № 030-6/о форма первинної облікової документації № 030-6/о «Реєстраційна карта хворого на 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
- Форма № 003-6/о форма первинної облікової документації № 003-6/о «Інформована добровільна згода пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення і на присутність або участь учасників освітнього процесу» та інструкція з її заповнення, затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974

## **Розділ І. Організація надання медичної допомоги дітям з гострою лімфобластною лейкемією**

### **1. Положення стандарту медичної допомоги**

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

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

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

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

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

### **2. Обґрунтування**

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

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

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

### **3. Критерії якості медичної допомоги**

#### **Обов'язкові:**

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

2) Наявний задокументований індивідуальний план лікування, узгоджений з пацієнтом і доступний мультидисциплінарній команді, що містить інформацію про діагноз пацієнта, загальний план лікування та особливості його проведення.

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

## **Розділ II. Діагностика**

### **1. Положення стандарту медичної допомоги**

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

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

За результатом первинного обстеження пацієнта встановлюється діагноз відповідно до класифікації гострих лейкемій ВООЗ, визначається ЦНС-статус, проводиться ініціальна стратифікація до групи ризику, діагностика специфічних невідкладних станів та/або ускладнень, асоційованих із ГЛЛ. Послідовність виконання окремих досліджень може бути змінена та/або відтермінована за необхідності.

У разі наявності на момент встановлення діагнозу ГЛЛ невідкладного стану, асоційованого із ГЛЛ, комплекс первинного та подальшого обстеження

має включати методи контролю перебігу даного(их) невідкладного(их) стану(ів).

## **2. Обґрунтування**

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

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

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

Стандартом діагностики ГЛЛ є цитоморфологічне, цитохімічне, імуноцитологічне та молекулярно-генетичне дослідження аспіратів кісткового мозку з декількох точок (крила клубових кісток та грудина, виключенням можуть бути тільки немовлята).

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

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

## **3. Критерії якості медичної допомоги**

### **Обов'язкові:**

1) Діагностичні заходи для встановлення діагнозу ГЛЛ передбачають збір та ретельне документування анамнезу захворювання із визначенням перших



симптомів, лабораторних змін, динаміки їх розвитку; проведення специфічних лабораторних та інструментальних досліджень

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

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

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

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

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

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

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

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

10) За наявності неврологічної симптоматики призначається магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку, огляд офтальмолога, огляд невролога.

11) За наявності асиметрії та/або збільшення яєчок призначається ультразвукове дослідження (УЗД) із документацією розмірів.

12) За результатом первинного обстеження пацієнта має бути встановлено діагноз відповідно до класифікації гострих лейкемій ВООЗ, визначено ЦНС-статус, проведено ініціальну стратифікацію до групи ризику,

діагностику специфічних невідкладних станів та/або ускладнень, асоційованих із ГЛЛ.

**Бажані:**

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

## **Розділ III. Лікування**

### **1. Положення стандарту медичної допомоги**

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

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

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

### **2. Обґрунтування**

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

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

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

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

Трансплантація гематопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) є необхідним консолідуючим етапом лікування для окремої категорії пацієнтів

із поєднанням несприятливих молекулярно-генетичних аномалій та критеріями недостатньої відповіді на терапію.

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

### **3. Критерії якості медичної допомоги**

#### **Обов'язкові:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Бажані:**

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

**Розділ IV. Подальше спостереження****1. Положення стандарту медичної допомоги**

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

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

**2. Обґрунтування**

В дитячій онкології особливості спостереження за пацієнтом після проведеного лікування обумовлені необхідністю усунення ускладнень, пов'язаних як безпосередньо з дією пухлини на організм, так і з наслідками терапії. Зокрема, часто виникає потреба в компенсації дефектів, які з'явилися 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/законним представникам 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 більш часто за показаннями 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 більш часто за показаннями проводиться огляд пацієнта лікарем офтальмологом, ендокринологом, неврологом, ортопедом.

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

### **Індикатори якості медичної допомоги**

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

### **Паспорт індикатора якості медичної допомоги**

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

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

Бажаний рівень значення індикатора: не менше 98%.

Інструкція з обчислення індикатора.

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

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

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

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

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

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

Значення індикатора наводиться у відсотках.

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

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

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 21 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 30 жовтня 2013 року № 845 «Про систему онкологічної допомоги населенню України».

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

**Директор Департаменту  
медичних послуг**



**Тетяна ОРАБІНА**

## Додаток 1

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

### Алгоритм стратифікації пацієнтів до групи ризику

#### Стратифікація до групи ризику пацієнтів з В-ГЛЛ

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

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

#### Група стандартного ризику

Для віднесення до групи стандартного ризику мають виконуватись **всі перераховані нижче** клінічні, молекулярно-генетичні критерії та критерії відповіді на терапію

Клінічні критерії	<ul style="list-style-type: none"><li>● Вік від 1 до 6 років</li><li>● Ініціальна кількість WBC &lt; 20 тис. в мкл</li><li>● CD10+ (common)-фенотип</li><li>● ЦНС-1 статус*</li></ul>
Молекулярно-генетичні критерії	<ul style="list-style-type: none"><li>● Гіпердіплоїдія** та/або TEL/AML (ETV6/RUNX1)</li><li>● або реаранжировки гену DUX4</li><li>● Відсутність молекулярно-генетичних аномалій високого ризику***</li></ul>
Критерії відповіді на терапію	<ul style="list-style-type: none"><li>● Гарна відповідь на преднізолон (&lt;1000 бластів в мкл.) на 8-й день профазы</li><li>● Рівень МЗХ за даними проточної цитометрії &lt;0,1% на 15-й протокольний день за умов MRD негативного статусу в ЧТ-1 та ЧТ-2 (&lt; 1x10<sup>-4</sup>)</li><li>● МЗХ негативний статус в ЧТ-1 (за умови використання методу із роздільною здатністю не менше 10<sup>-4</sup>)</li></ul>

\* Відсутність бластів в СМР при дослідженні цитоцентрифугату та атравматичність пункції відповідно до алгоритму Steinherz-Bleyer

\*\* Наявність більше 50 хромосом в лейкемічних бластах або ДНК-індекс (визначається як співвідношення ДНК в лейкемічних бластах по відношенню до вмісту у нормальних диплоїдних лімфоцитах)  $\geq 1.16$

\*\*\* KMT2A(MLL)-AFF1, TCF3-HLF, гіподиплоїдія (24-39 хромосом), мутації гена TP53



(соматичні та germline), реаранжировки MEF2D гену, KMT2A (MLL)-реаранжировки, інактивуючі мутації гену IKZF3, Ras-активуючі мутації, IKZF1, BCR/ABL1, BCR/ABL1-подібні, JAK-STAT активуючі мутації.

### Група високого ризику

Для віднесення до групи високого ризику достатньо **одного з перерахованих нижче** клінічного, молекулярно-генетичного критерія або критерія відповіді на терапію

Молекулярно-генетичні критерії	<ul style="list-style-type: none"> <li>● реаранжировка KMT2A-AFF1 (MLL-AF4)</li> <li>● реаранжировка TCF3-HLF</li> <li>● гіподиплоїдія (&lt; 45 хромосом)</li> <li>● Мутації групи IKZFplus (одночасна делеція генів IKZF1 та PAX5, CDKN2A, CDKN2B, PAR1) та MRD позитивний статус на 33-й день за умов відсутності ETV6-RUNX1, TCF3-PBX1 або реаранжировок гену KMT2A інших від KMT2A-AFF1</li> </ul>
Критерії відповіді на терапію	<ul style="list-style-type: none"> <li>● відсутність морфологічної ремісії на 33-й день (&gt;5% бластів)</li> <li>● МЗХ за даними проточної цитометрії &gt;10% на 15-й протокольний день <b>за умов відсутності</b> ETV6-RUNX1*</li> <li>● МЗХ <math>\geq 5 \times 10^{-4}</math> (<math>\geq 0,05\%</math>) на 33-й протокольний день (ЧТ-1)</li> <li>● МЗХ в ЧТ-1 <math>\geq 5 \times 10^{-4}</math> (<math>\geq 0,05\%</math>) та МЗХ-позитивний статус (&lt; <math>5 \times 10^{-4}</math>) в ЧТ-2</li> <li>● МЗХ в ЧТ-2 <math>\geq 5 \times 10^{-4}</math> (<math>\geq 0,05\%</math>)</li> </ul>
* при наявності реаражування генів ETV6-RUNX1 тільки рівня МЗХ в к/м вище 10% на 15-й день протокольної терапії недостатньо для віднесення пацієнта до групи високого ризику	

### Група середнього (проміжного) ризику

- відсутність **жодного** з критеріїв високого ризику
- та
- відсутність **всіх перелічених** критеріїв стандартного ризику

### Стратифікація пацієнтів до групи ризику в ЧТ-2 за даними МЗХ

МЗХ в ЧТ-1	МЗХ в ЧТ-2			
		Негативна < $1 \times 10^{-4}$ (< 0,01%)	Позитивна але < $5 \times 10^{-4}$ (< 0,05%)	$\geq 5 \times 10^{-4}$ ( $\geq$ 0,05%)
- негативна* (< $1 \times 10^{-4}$ )	н/в	н/в	н/в	SR

- негативна <sup>РЗ</sup>	по МЗХ 15д	MR	HR	по МЗХ 15д
- позитивна але <math>5 \times 10^{-4}</math> (< 0,05%)	MR	MR	HR	MR
- позитивна $\geq$ $5 \times 10^{-4}$ ( $\geq$ 0,05%)	MR	HR	HR	MR
Відсутнє/не визначалось	по МЗХ 15д	MR	HR	по МЗХ 15д
Наявність будь- яких ініціальних критеріїв високого ризикy	HR	HR	HR	HR

н/в – не визначається у зв'язку із досягненням МЗХ-негативного статусу в ЧТ-1  
\*за умов використання методу визначення МЗХ із роздільною здатністю не менше  $10^{-4}$   
негативна<sup>РЗ</sup> - МЗХ при використанні методу із меншою ніж  $10^{-4}$  роздільною здатністю  
SR, група стандартного ризику; MR, група середнього (проміжного) ризику; HR, група високого ризику.

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

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

SR, група стандартного ризику; MR, група середнього (проміжного) ризику; HR, група високого ризику.

### Особливості визначення МЗХ:

- Пацієнтам із відсутністю будь-яких клінічних та молекулярно-цитогенетичних критеріїв високого ризику та негативним МЗХ методом проточної цитометрії в ЧТ-1 (за умов використання методу із роздільною

здатністю не менше  $10^{-4}$ ) подальше визначення МЗХ не проводиться. Такі пацієнти залишаються в групі стандартного ризику протягом всього лікування.

- Пацієнти віднесені до групи високого ризику за ініціальними молекулярно-генетичними або клінічними критеріями залишаються в групі високого ризику незалежно від результатів визначення МЗХ в ЧТ-2. У них визначення МЗХ в ЧТ-2 проводиться виключно для визначення показів до ало-ТГСК.

### **Стратифікація до груп ризику пацієнтів з Т-ГЛЛ**

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

Так, незалежними критеріями віднесення до групи високого ризику є:

- погана відповідь на преднізолонову профазу при Т-ГЛЛ залишається незалежним прогностичним критерієм і потребує віднесення пацієнта до групи високого ризику
- недосягнення комплексної ремісії на 33-й день Protocol IA
- рівень МЗХ за даними проточної цитометрії на 15-й протокольний день  $\geq 10\%$
- МЗХ методом ПЛР  $\geq 5 \times 10^{-4}$  в ЧТ-2 (78-й протокольний день)

МЗХ в ЧТ-1 методом ПЛР  $< 1 \times 10^{-4}$  є критерієм віднесення до групи стандартного ризику

---

## Додаток 2

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

### Опис етапів комплексного лікування ГЛЛ

#### 1. Преднізолонова префаза

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

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

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

У випадку масивного ініціального лейкомічного навантаження ( $WBC \geq 100000/\text{мкл}$ , або масивна гепатоспленомегалія, або масивна медіастиальна пухлина) преднізолонову профазу починають з  $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{4}$  від розрахункової добової дози. При цьому обов'язковим є виконання комплексу діагностичних та лікувальних заходів направлених на попередження та/або лікування синдрому гострого пухлинного лізису. На фоні регулярного контролю відповіді на преднізолонову профазу (швидкість кліренсу бластів), лабораторних показників гострого клітинного лізису (рівень Са, Р, К, Na, сечової кислоти, креатиніну), діурезу необхідно намагатись якнайшвидше підвищити дозу преднізолону до 100%. Зазвичай 100% доза має бути досягнута на 3-й день преднізолонової префази у випадку відсутності ознак синдрому гострого клітинного лізису. Кумулятивна доза преднізолону за 7 днів преднізолонової префази має бути не менше ніж  $210 \text{ мг/м}^2$ .

У випадку приросту абсолютної кількості бластів в периферичній крові після 3-го дня преднізолонової префази можливим є або введення

циклофосфаміду або введення вінкристину та доксорубіцину раніше запланованого терміну (8 дня). В такому випадку пацієнт автоматично вважається пацієнтом з поганою відповіддю на преднізолон.

## 2. Ініціальна люмбальна пункція

Ініціальна лікувально-діагностична люмбальна пункція здійснюється з метою визначення ЦНС-статусу та першого інтратекального введення МТХ.

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

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

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

### Травматична ініціальна люмбальна пункція.

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

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

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

### Дозування МТХ для інтратекального введення.

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

## 3. Індукційний етап

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

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

Опис протоколів, що застосовуються при проведенні етапу індукції викладені у таблицях 2-5 додатку 2 до цього Стандарту

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

#### *Особливості проведення*

Ця фаза лікування має високий ризик ускладнень лікування, перш за все, ризик тяжких інфекцій. Тому дуже важливим є ретельний цілеспрямований клініко-лабораторний та радіологічний моніторинг пацієнтів з метою раннього виявлення та лікування можливих ускладнень.

#### *Можливі модифікації*

##### *Індукційна терапія редукованої інтенсивності*

Рішення про проведення індукційної терапії редукованої інтенсивності може бути прийнято на підставі сприятливих прогностичних факторів (SR група ризику відповідно до критеріїв NCI) та/або ініціальної наявності життєзагрозливих станів на початку або протягом індукційної терапії (наприклад, стійкий агранулоцитоз, інфекційні ускладнення (особливо інвазивні мікози), абдомінальні хірургічні ускладнення, порушення функції нирок або серця).

У пацієнтів, стратифікованих до групи стандартного ризику індукційна терапія проводиться трьома препаратами (глюкокортикостероїд (ГКС), вінкрестин, аспарагіназа) без застосування антрациклінів із модифікованою інтратекальною терапією.

В 0-день (діагностичний день) проводиться інтратекальна терапія з введенням цитарабіну у відповідних дозах: **1 рік – 1 рік 11 місяців – 30 мг; 2 роки – 2 роки 11 місяців – 50 мг; >3 років – 70 мг.**

У випадку комбінації із МТХ (у відповідних дозах) та ГКС дози цитарабіну для інтратекального введення наступні: **1 рік – 1 рік 11 місяців – 20 мг; 2 роки – 2 роки 11 місяців – 30 мг; >3 років – 40 мг.**

Введення вінкрестину в дозі 1,5 мг/м<sup>2</sup> передбачені в 8,15 та 22, 29 день.

У випадку застосування індукційної терапії редукованої інтенсивності щодо ГКС перевагу слід віддавати застосуванню дексаметазону в дозі 3 мг/м<sup>2</sup> x 2 рази на добу через регулярні інтервали (добова доза 6 мг/м<sup>2</sup>) внутрішньовенно або перорально.

Терапію обраним препаратом аспарагінази починають з 4-го дня у відповідному до обраного препарату дозуванні та режимі введення.

*Інtrateкальна терапія протягом Protocol IA*

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

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

У випадку застосування індукційної терапії редукованої інтенсивності проводиться модифікована інtrateкальна терапія.

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

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

З метою попередження ЦНС-рецидиву у пацієнтів із високим ризиком ЦНС-рецидиву може проводитись інтенсифікована ЦНС-профілактика на індукційному етапі:

№	Терапевтичний елемент	Когорта пацієнтів	Мета
1.	Додаткові інtrateкальні введення триплету цитостатиків (дозування за віком*) на 8 та 22 дні індукції	Ph+, КМТ2А+, гіподіплоїдія, ініціальні WBC >100 тис.	Зниження ризику ЦНС-рецидиву, уникнення профілактичного опромінення ЦНС (кумулятивна частота будь-якого ЦНС рецидиву - 1,5%)
2.	Додаткові інtrateкальні введення триплету цитостатиків (дозування за віком*) на 4,8, 11 та 22 дні індукції	Т-клітинний фенотип, TCF3-PBX1+, ЦНС-2, ЦНС-3 статус, травматична люмбальна пункція із наявністю бластів	Зниження ризику ЦНС-рецидиву, уникнення профілактичного опромінення ЦНС

**3. Консолідаційний етап**

Консолідуюча терапія розпочинається одразу після індукційної терапії. Проводиться відповідно до схеми терапії «Protocol IB». Опис протоколу викладено у таблиці 6 додатку 2 до цього Стандарту.

Критерії для початку консолідуючої терапії:

- Задовільний загальний стан
- Відсутність тяжких інфекцій

- Рівень креатиніну в межах нормальних значень
- Зростаючі показники власного гемопоезу:
  - $WBC \geq 2000/\text{мкл}$
  - Кількість гранулоцитів (АКН + АКМ)  $\geq 500/\text{мкл}$
  - Тромбоцитів  $\geq 50\ 000/\text{мкл}$

#### Регуляція терапії:

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

- Рівень лейкоцитів  $\geq 500/\text{мкл}$
- Рівень тромбоцитів  $\geq 30\ 000/\text{мкл}$

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  $1680\ \text{мг}/\text{м}^2$ .

#### Мінімальні вимоги для другого введення циклофосфаміду:

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

#### **4. Інтенсифікуючий етап**

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

Для пацієнтів групи **стандартного та середнього ризику** проводиться відповідно до схеми терапії Protocol M, опис якої наведено у таблиці 7 додатку 2 до цього Стандарту. Розрахунок дози МТХ на площу поверхні тіла необхідний перед кожним введенням.

#### Критерії для початку інтенсифікуючої терапії:

- Збереження комплексної ремісії
- Задовільний загальний стан
- Відсутність тяжких інфекцій
- Кліренс креатиніну/рівень креатиніну в межах нормальних значень
- Відсутність обструкції сечовивідних шляхів
- Допустимі показники печінкових проб: АЛТ/АСТ не вище ніж 5 ВМН, білірубін не вище ніж 3 ВМН
- Зростаючі показники власного гемопоезу:
  - Абсолютна кількість лейкоцитів (WBC)  $\geq 1500/\text{мкл}$
  - Абсолютна кількість гранулоцитів (АКН + АКМ)  $\geq 500/\text{мкл}$
  - Кількість тромбоцитів  $\geq 50\ 000/\text{мкл}$

#### *Особливості проведення*

Застосування МТХ в дозі  $5000\ \text{мг}/\text{м}^2$  потребує суворого дотримання правил введення та моніторингу стану пацієнта для уникнення життєзагрозливих токсичних явищ. Необхідний контроль сироваткових концентрацій МТХ в плазмі/сироватці в межах 6 годин від забору зразка крові.



Для усунення токсичних ефектів призначається супровідна інфузійної терапія кальцію фолінату.

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).

Перед інфузією МТХ пацієнт має протягом не менше 12 годин отримувати інфузійну терапію в режимі гіпергідратації (3000 мл/м<sup>2</sup>/добу) із олужненням сечі (4% розчин натрію гідрокарбонату), з ретельним контролем балансу рідини, до досягнення діурезу, адекватного водного навантаження та стійкого рівня рН сечі  $\geq 7$ . 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 от всієї розрахованої дози (500 мг/м<sup>2</sup>), протягом наступних 23,5 годин пацієнт отримав 9/10 от всієї розрахованої дози (4500 мг/м<sup>2</sup>).

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

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.

#### Критерії задовільної елімінації метотрексату та стандартні дози кальцію фолінату

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

Окрім показників сироваткових концентрації метотрексату в плазмі/сироватці крові на уповільнену елімінацію метотрексату вказують: стрімке підвищення 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<sup>2</sup>.

*Інtrateкальне введення метотрексату.*

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

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

Для пацієнтів групи **високого ризику** фаза інтенсифікованого лікування передбачає проведення 3 або 6 блоків інтенсивної високодозової хіміотерапії (ВДХТ) – ВР-1, ВР-2, ВР-3, опис яких наведено у таблицях 8-10 додатку 2 до цього Стандарту.

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

Критерії для початку ВДХТ:

- Задовільний загальний стан пацієнта;
- Відсутність тяжких інфекцій;
- Відсутність проявів мукозиту;
- Кліренс креатиніну/рівень креатиніну в межах нормальних значень;
- Відсутність обструкції сечовивідних шляхів;
- Показники печінкових проб: АЛТ/АСТ не вище, ніж 5 ВМН, білірубін не вище, ніж 3 ВМН
- Зростаючі показники власного гемопоезу:
  - Абсолютна кількість гранулоцитів (АКН + АКМ)  $\geq$  200/мкл
  - Кількість тромбоцитів  $\geq$  50 000/мкл
- SpO<sub>2</sub> без додаткової подачі кисню  $>94\%$ ;
- Показники фібриногену  $\approx$  АТШ не нижче 75% від НМН, показник АЧТЧ не вище ніж 1,6 x ВМН

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

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

*Застосування гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (Г-КСФ) після ВДХТ*

Введення Г-КСФ розпочинають з 7-го дня НР-блоку в дозі 5 мкг/кг підшкірно або в/в інфузія (протягом 4-х годин) щоденно до досягнення АКН  $>$

5000 в мкл. За наявності тяжких інфекційних ускладнень терапію Г-КСФ продовжують до досягнення ще вищого абсолютного рівня нейтрофілів.

*Інtrateкальна терапія під час ВДХТ*

При виконанні блоків ВДХТ HR1, HR2 та HR3 проводиться інтенсифікована ЦНС-направлена інtrateкальна терапія, а саме: введення триплету, що містить MTX, ARA-C та преднізолон.

*Дозування інtrateкальних лікарських засобів в триплетах HR-блоків ВДХТ*

Вік дитини	MTX (мг)	ARA-C (мг)	Преднізолон (мг)
≥ 1 < 2 років	8 мг	20 мг	6 мг
≥ 2 < 3 років	10 мг	26 мг	8 мг
≥ 3 років	12 мг	30 мг	10 мг

Метотрексат (MTX) та цитарабін (ARA-C) фізично та хімічно несумісні, а тому поєднання їх в одному шприці не допускається. Можливе поєднання в одному шприці цитарабіну та преднізолону.

За наявності показань до алогенної ТГСК на даному етапі необхідна злагоджена взаємодія з трансплантаційним центром для своєчасного виконання необхідних досліджень (напр. HLA-типування, підписання інформованої згоди, консультації батьків 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.

**Показання до ТГСК у пацієнтів з ГЛЛ в першому гострому періоді, відповідно до визначення МЗХ**

	МЗХ в ЧТ-1 негативна	Позитивна МЗХ в ЧТ-1 або в ЧТ-2 та $< 5 \times 10^{-4}$ в ЧТ-2	Група високого ризику		Відсутні данні щодо МЗХ
			МЗХ в ЧТ-2 $\geq 5 \times 10^{-4}$ - $< 5 \times 10^{-3}$	МЗХ в ЧТ-2 $\geq 5 \times 10^{-3}$	

TCF3-HLF (t17;19)	ПСД/ЧСД	ПСД/ЧСД	ПСД/ЧСД	ПСД/ЧСД	ПСД/ЧСД
Відсутність комплексної ремісії на 33-й день	Н/П	ПСД	ПСД/ЧСД	ПСД/ЧСД	ПСД/ЧСД
t(4;11)(q21;q23) KMT2A/AFF1 MLL-AF4	Н/П	ПСД	ПСД	ПСД/ЧСД	ПСД
Гіподиплоїдія	Н/П	ПСД	ПСД	ПСД/ЧСД	ПСД
IKZF1plus + МЗХ на д15 $\geq 10\%$	Н/П	ПСД	ПСД	ПСД/ЧСД	ПСД
IKZF1plus + МЗХ на д15 $< 10\%$	Н/П	Н/П	ПСД	ПСД/ЧСД	ПСД
Т-ГЛЛ фенотип та ПВП та/або МЗХ на д15 $\geq 10\%$	Н/П	Н/П	ПСД	ПСД/ЧСД	ПСД
Інші критерії	Н/П	Н/П	ПСД	ПСД/ЧСД	
*ПВП, погана відповідь на преднізолон; ЧСД, частково сумісний донор; ПСД, повністю сумісний родинний або неродинний донор; Н/П, немає показів до ТГСК.					

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

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

### 5. Етап реіндукції (відтермінована інтенсифікація)

Для пацієнтів з групи **стандартного та проміжного (середнього ризику)** ризику (SR/MR) в якості реіндукційної фази лікування можливим є проведення або 1 x Protocol II або 2 x Protocol III з 10-тижневою проміжною підтримуючою терапією. Опис зазначених протоколів викладено у таблицях 11-14 додатку 2 до цього Стандарту.

Для пацієнтів з групи **високого ризику (HR)**, які не підлягають ТГСК, в якості реіндукційної фази після 3-х обов'язкових ВР-блоків можливим є проведення або 2 x Protocol II або 3 x Protocol III з 4-х тижневою проміжною підтримуючою терапією між ними, або послідовності з 3-х аналогічних ВР блоків та 1 x Protocol II.

Вибір варіанту післяконсолідаційного лікування здійснюється в залежності від додаткових стратифікуючих критеріїв та супутніх клінічних факторів індивідуально. За наявності ініціального ЦНС-ураження або факторів ризику ЦНС-рецидиву (гіперлейкоцитоз + Т-клітинний фенотип, t(1;19) транслокація із результируючим реаранжуванням, E2A-PBX1, транслокація t(9;22) із результируючим реаранжуванням BCR-ABL1, реаранжування TCF3-PBX1+, реаранжування MLL або KMT2A-позитивна лейкемія) більш доцільним є застосування терапевтичної стратегії із максимальною кількістю елементів терапії, які передбачають застосування МТХ та цитарабіну в високих дозах, тобто – 3 x HR блоки (загалом 6) та 1 x

Protocol II. За наявності у пацієнта поганої переносимості індукційної або консолідаційної терапії із розвитком життєзагрозливих токсичних та/або інфекційних ускладнень, а також у випадку персистенції або реактивації інфекційних ускладнень більш доцільним є проведення післяконсолідаційного етапу лікування із застосуванням найбільш коротких терапевтичних елементів, тобто - 3 x Protocol III з 4-х тижневою проміжною підтримуючою терапією між ними. За відсутності двох попередніх умов доцільним є проведення «класичної» післяконсолідаційної фази лікування, тобто - 2 x Protocol II.

Критерії для початку Protocol II або Protocol III:

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

Регуляція терапії на I фазі Protocol II або Protocol III:

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

Критерії для початку II фази Protocol II або Protocol III:

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

Критерії для початку другого блоку цитарабіну:

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

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

## 6. Підтримуюча терапія

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

## 7. ЦНС-спрямована терапія

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

### *Інtrateкальна терапія*

Інtrateкальні ін'єкції МТХ проводять під час лікування за протоколом І/І, протоколом тМ/М, протоколом ІІ та під час НР блоків.

Усі пацієнти отримують інtrateкальну терапію у визначені моменти часу протягом лікування. Пацієнтам з первинним ураженням ЦНС (ЦНС-3 статус) показані 2 додаткові інtrateкальні введення під час Protocol I/A/A, а також під час протоколом ІІА (2 введення) або під час блоку НР2 (1 доза), якщо пацієнт отримує лікування у групі ВР.

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

- Пацієнти без первинного ураження ЦНС (тобто з ЦНС-1 або ЦНС-2 статусом) та з наступними характеристиками:
  - Т-ГЛЛ (групи ВР або не ВР) та віком  $< 4$  роки на момент необхідного початку краніального опромінення;
  - Т-ГЛЛ, групи стандартного або середнього ризику та первинною кількістю лейкоцитів  $< 100\,000/\text{мкл}$  та віком  $> 4$  роки на момент початку (проміжної) підтримувальної терапії, або
  - рВ-ГЛЛ (або з невідомим імунофенотипом) віднесені до групи високого ризику.
- Пацієнти з первинним ураженням ЦНС (тобто ЦНС-3 статусом) та віком  $< 4$  років на момент початку підтримувальної/першої проміжної підтримувальної терапії.

	Інtrateкальні ін'єкції для всіх пацієнтів	Додаткові ін'єкції у підгрупах	
		Окремі підгрупи без первинного ураження ЦНС (ЦНС-1 або ЦНС-2)*	ЦНС3
Prot. IА/IA	дні 1,12,33		дні 18, 27
Prot. IB	дні 45,59		
Prot. M	дні 8, 22, 36, 50		
Prot. II	дні 38, 45		дні 1, 18
HR-1'	день 1		
HR-2'	день 1		день 5
HR-3'	день 5		
Підтримуюча терапія		6 додаткових доз з 6-тижневими інтервалами	Пацієнти віком < 4 років: 6 додаткових доз з 6-тижневими інтервалами

\*як описано вище

## 8. Краніальне опромінення

### Показання до краніальної променевої терапії:

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

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

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

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

### Показання до краніальної променевої терапії

(не застосовуються до пацієнтів, яким проводиться ало-ТГСК)

Вік	Група ризику	Без ураження ЦНС (ЦНС 1 або ЦНС 2)			З ураженням ЦНС (ЦНС 3)
		pВ-ГЛЛ	Т-ГЛЛ		
			перв. Кількість лейкоцитів $<100\ 000/\text{мкл}$	перв. Кількість лейкоцитів $\geq 100\ 000/\text{мкл}$	
< 4 років	Група не ВР	0 Гр	0 Гр + і/т МТХ під час ПТ*	0 Гр + і/т МТХ під час ПТ*	0 Гр + і/т МТХ під час ПТ*

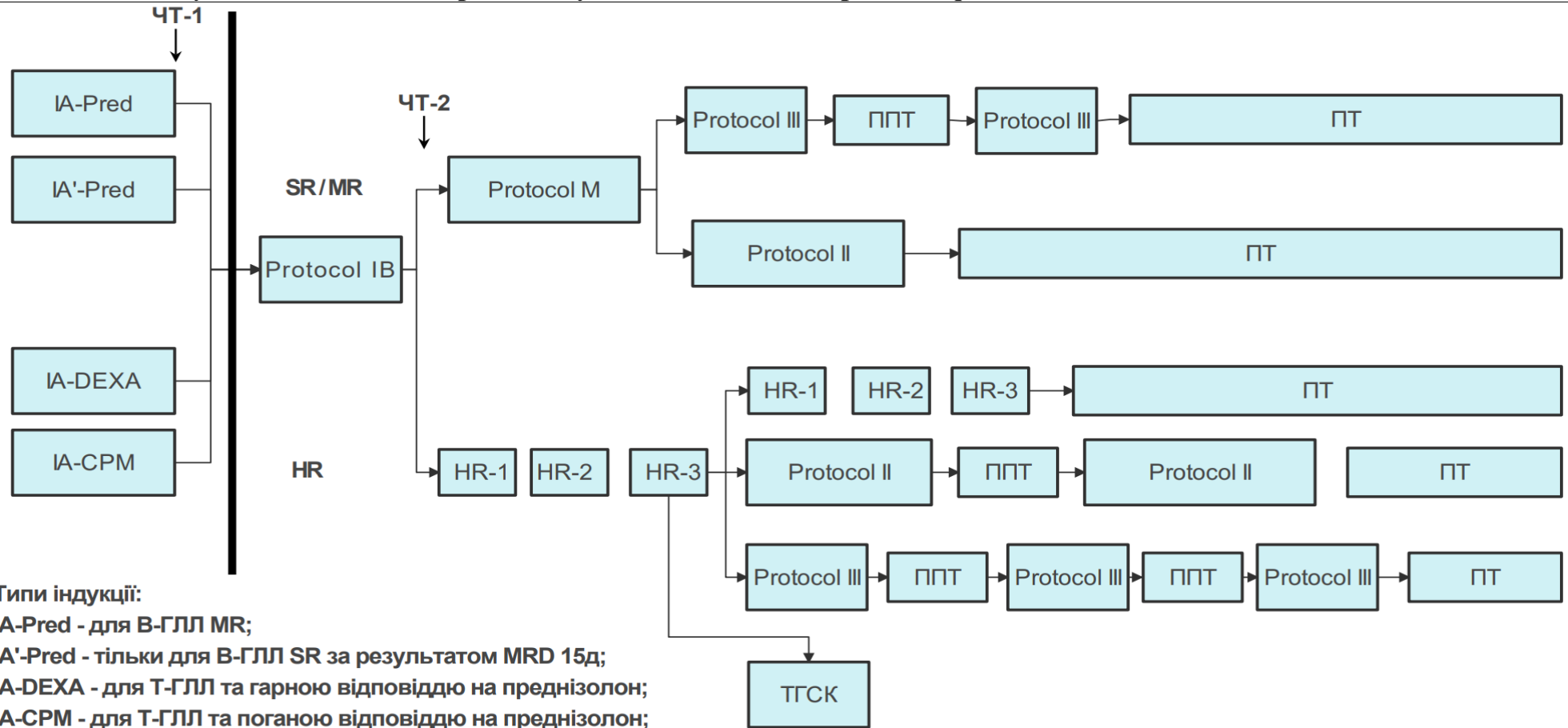
	ВР	0 Гр + і/т МТХ під час ПТ*	0 Гр + і/т МТХ під час ПТ*	0 Гр + і/т МТХ під час ПТ*	0 Гр + і/т МТХ під час ПТ*
≥ 4 років	Група не ВР	0 Гр	0 Гр + і/т МТХ під час ПТ*	12 Гр	12 Гр
	ВР	0 Гр + і/т МТХ під час ПТ*	0 Гр + і/т МТХ під час ПТ*	12 Гр	12 Гр

### 9. Інтенсивна реабілітація в гострому періоді

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



Таблиця 1 додатку 2: Загальний алгоритм лікування дітей із гострою лімфобластною лейкемією



## Типи індукції:

IA-Pred - для В-ГЛЛ MR;

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

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

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

## Скорочення:

ЧТ-1 - часова точка 1 (33-й протокольний день); ЧТ-2 - часова точка 2 (78-й протокольний день); ПТ - підтримуюча терапія;

ППТ - проміжна підтримуюча терапія; ТГСК - трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин;

IA-Pred, IA'-Pred, IA-DEXA, IA-CPM, Protocol IB, Protocol M, HR-1, HR-2, HR-3, Protocol II, Protocol III - відповідні елементи терапії

SR - група стандартного ризику; MR - група середнього (проміжного ризику); HR - група високого ризику.\*

\*визначаються відповідно до Додатку 1 цього Стандарту

Пацієнт: \_\_\_\_\_

Д.н.: \_\_\_\_\_

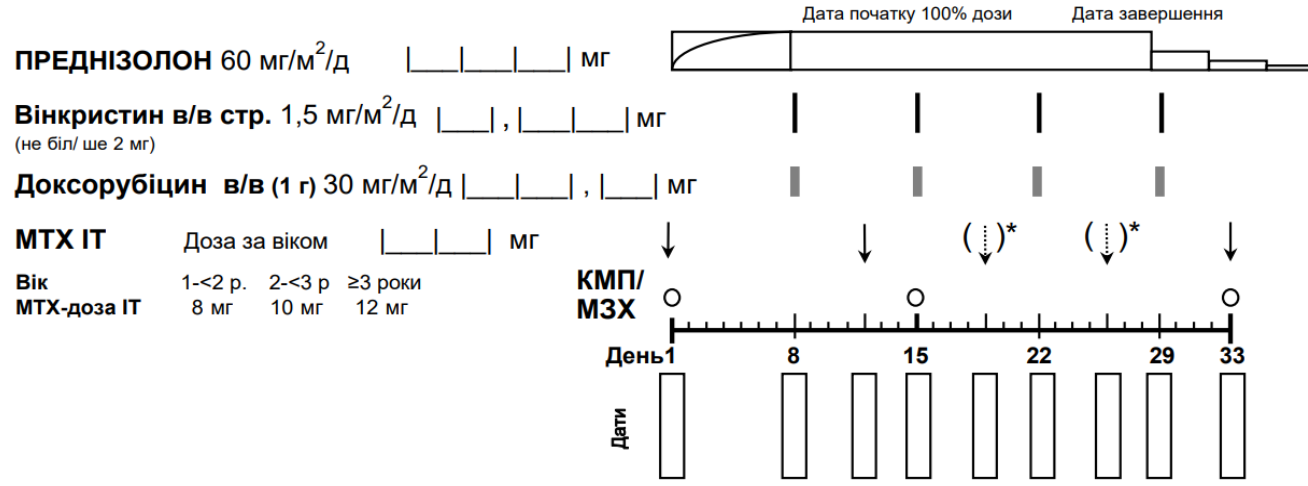
Маса: \_\_\_\_\_ кг

Ріст: \_\_\_\_\_ см

ППТ: \_\_\_\_\_ м<sup>2</sup>

## Protocol IA-Pred

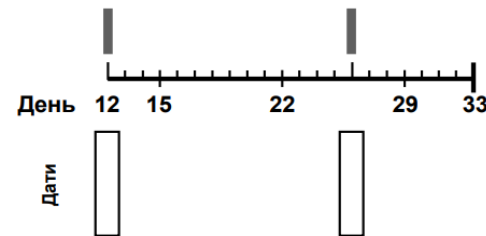
### Protocol IA : 4 введення доксорубіцину



\*Додаткові інтратекальні введення МТХ на 19-й та 26-й дні у випадку ініціального ЦНС-3 статусу або першої травматичної люмбальної пункції

**ПЕГАСПАРГАЗА в/в (2 г)** 2500 Од/м<sup>2</sup>/

|\_\_\_\_\_| Од



#### Регулювання на фоні терапії:

- рівень гемоглобіну >80 г/л
- рівень тромбоцитів >30x10<sup>9</sup> (>50x10<sup>9</sup> при наявності інфекційних ускладнень)
- рівень нейтрофілів >200 у мкл. (при необхідності застосування Г-КСФ)
- моніторинг та лікування ускладнень

#### Важкі ускладнення на фоні терапії?

- ні
- так, дата: |\_\_\_\_\_|

\_\_\_\_\_  
Дата, підпис

#### Скорочення:

- ППТ - площа поверхні тіла
- МТХ- метотрексат
- ІТ - інтратекально
- КМП - кістковомозкова пункція
- МЗХ - мінімальна залишкова хвороба (%)
- в/в стр. - внутрішньовенно струминно (протягом 10 хвилин)
- в/в (1г) - внутрішньовенно протягом 1 години



Пацієнт: \_\_\_\_\_

Д.н.: \_\_\_\_\_

Маса: \_\_\_\_\_ кг

Ріст: \_\_\_\_\_ см

ППТ: \_\_\_\_\_ м<sup>2</sup>

## Protocol IA-DEXA

(Protocol IA з дексаметазоном)

**Перехід на терапію дексаметазоном з 8-го дня індукції у пацієнтів з T-ALL та гарною відповіддю на преднізолон.**

**ПРЕДНІЗОЛОН** р.о./в/в 60 мг/м<sup>2</sup>/д | | | | | мг

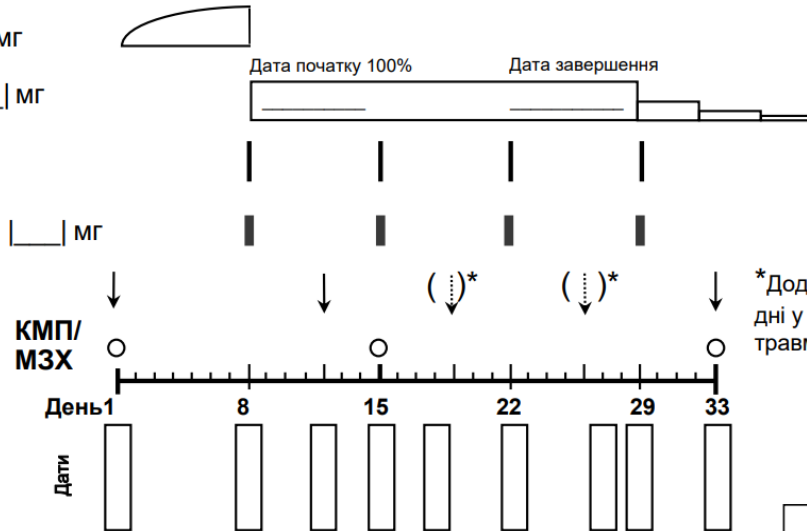
**Дексаметазон** р.о./в/в 10 мг/м<sup>2</sup>/д | | | | |, | | | мг

**ВІНКРИСТИН** в/в 1,5 мг/м<sup>2</sup>/д | | | | |, | | | | | мг  
(не більше 2 мг)

**ДОКСОРУБІЦИН** в/в (1 г) 30 мг/м<sup>2</sup>/д | | | | |, | | | мг

**MTX** і/т доза за віком | | | | | мг

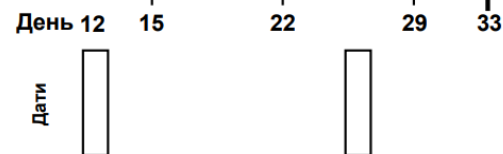
Вік	1-<2 р.	2-<3 р.	≥3 р.
Доза MTX і/т	8 мг	10 мг	12 мг



\*Додаткові інтратекальні введення MTX на 19-й та 26-й дні у випадку ініціального ЦНС-3 статусу або першої травматичної лумбальної пункції

**ПЕГАСПАРГАЗА** в/в (2 г) 2500 Од/м<sup>2</sup>/

| | | | | Од



### Регулювання на фоні терапії:

- рівень гемоглобіну >80 г/л
- рівень тромбоцитів >30x10<sup>9</sup> (>50x10<sup>9</sup> при наявності інфекційних ускладнень)
- рівень нейтрофілів >200 у мкл. (при необхідності застосування Г-КСФ)
- моніторинг та лікування ускладнень

### Важкі ускладнення на фоні терапії?

- ні  
 так, дата: | | | | |

### Скорочення:

- ППТ - площа поверхні тіла
- MTX- метотрексат
- ІТ (і/т) - інтратекально
- КМП - кістковомозкова пункція
- МЗХ - мінімальна залишкова хвороба (%)
- в/в - внутрішньовенно
- в/в (1г) - внутрішньовенно протягом 1 години
- р.о. - перорально

\_\_\_\_\_  
Дата, підпис

Пацієнт: \_\_\_\_\_

Д.н.: \_\_\_\_\_

Маса: \_\_\_\_\_ кг

Зріст: \_\_\_\_\_ см

ППТ: \_\_\_\_\_ м<sup>2</sup>

## Protocol IA-CPM (Protocol IA з циклофосфамідом\*)

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

**ПРЕДНИЗОЛОН** р.о./в/в 60 мг/м<sup>2</sup>/д \_\_\_\_\_ мг

**ВІНКРИСТИН** в/в 1,5 мг/м<sup>2</sup>/д \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ мг  
(не більше 2 мг)

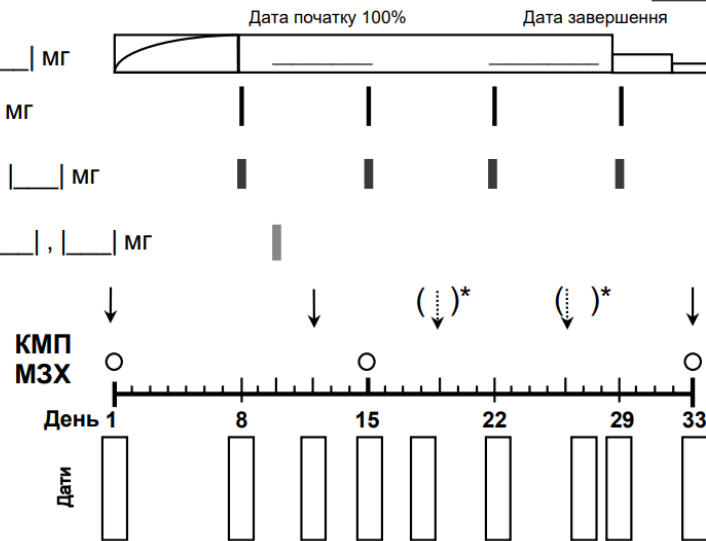
**ДОКСОРУБИЦИН** (1 г) 30 мг/м<sup>2</sup>/д \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ мг

**ЦИКЛОФОСФАМІД** (1 г) 1000 мг/м<sup>2</sup>/д \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ мг

**МТХ** і/т Доза за віком \_\_\_\_\_ мг

Вік 1-<2 р. 2-<3 р. ≥3 р.

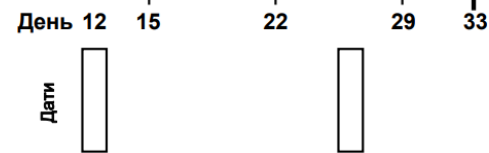
Доза МТХ і/т 8 мг 10 мг 12 мг



\*Додаткові інтратекальні введення МТХ на 19-й та 26-й дні у випадку ініціального ЦНС-3 статусу або першої травматичної люмбальної пункції

**ПЕГАСПАРГАЗА** в/в (2 г) 2500 Од/м<sup>2</sup>/

\_\_\_\_\_ Од



### Скорочення:

ППТ - площа поверхні тіла

МТХ- метотрексат

ІТ (і/т) - інтратекально

КМП - кістковомозкова пункція

МЗХ - мінімальна залишкова хвороба (%)

в/в - внутрішньовенном

в/в (1г) - внутрішньовенно протягом 1 години

р.о. - перорально

У випадку алергічної реакції на препарат ПЕГ-L-ASP можливий перехід на альтернативн препарат аспарагінази.

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

### Регулювання на фоні терапії:

- рівень гемоглобіну >80 г/л
- рівень тромбоцитів >30x10<sup>9</sup> (>50x10<sup>9</sup> при наявності інфекційних ускладнень)
- рівень нейтрофілів >200 у кл. (при необхідності застосування Г-КСФ)
- моніторинг та лікування ускладнень

### Важкі ускладнення на фоні терапії?

ні

так, дата: \_\_\_\_\_

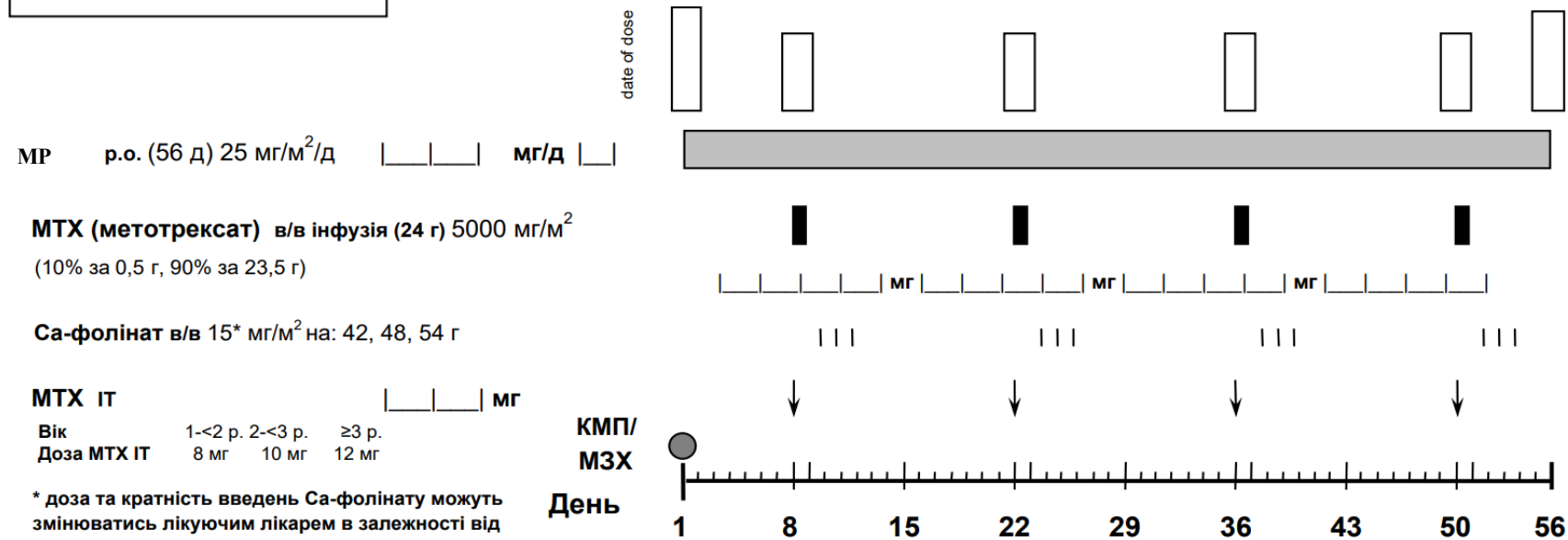
\_\_\_\_\_  
Дата, підпис



Пацієнт: \_\_\_\_\_  
 Д.н.: \_\_\_\_\_  
 Маса: \_\_\_\_\_ кг  
 Зріст: \_\_\_\_\_ см  
 ППТ: \_\_\_\_\_ м<sup>2</sup>

**Критерії початку Protocol M:**

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

**Protocol M**

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

**Скорочення:**

ППТ - площа поверхні тіла  
 MTX- метотрексат  
 IT (i/t) - інтратекально  
 КМП - кістковомозкова пункція  
 МЗХ - мінімальна залишкова хвороба (%)  
 в/в - внутрішньовенном р.о. - перорально  
 WBC - кількість лейкоцитів в крові  
 АКН - абсолютна кількість нейтрофілів

\_\_\_\_\_  
 Дата, ФІП, підпис

Пацієнт: \_\_\_\_\_

Д.н.: \_\_\_\_\_

Маса: \_\_\_\_\_ кг

Зріст: \_\_\_\_\_ см

ППТ: \_\_\_\_\_ м<sup>2</sup>**Блок HR-1**

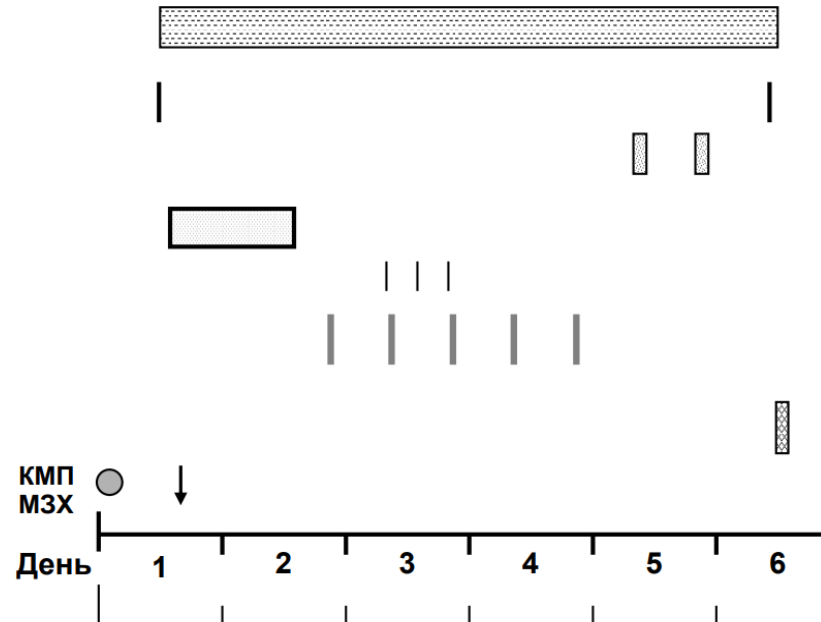
- Введення ГЛМ-КСФ розпочинають з 7-го дня HR-блоку в дозі 5 мкг/кг з введенням підшкірно або у вигляді продовжено в/в інфузії (протягом 4-х годин) і проводять щодня до досягнення АКН > 5000 в мкл.

ДЕКСАМЕТАЗОН р.о./в/в 20 mg/m<sup>2</sup>/d  ,  МГВІНКРИСТИН в/в (макс. 2 mg) 1,5 mg/m<sup>2</sup>/d  ,  МГВД-АРА-С р.і. (3 год) 2000 mg/m<sup>2</sup>/d     МГВД-MTX р.і. (24 год) 5000 mg/m<sup>2</sup>     МГ  
(10% за 0,5 г, 90% за 23,5 г)Са-фолінат в/в (на: 42, 48, 54 г) 15 mg/m<sup>2</sup>   МГЦФМ в/в (за 1 г) 200 mg/m<sup>2</sup>/d     МГМЕСНА: 70 mg/m<sup>2</sup> на 0, 4, та 8 г від початку ЦФМПЕГ-L-ASP в/в (2 год) 2500 U/m<sup>2</sup>/d     ОдMTX IT (протягом інфузії ВД-MTX)   МГ

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

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

Важкі ускладнення на фоні терапії?

 ні так, дата: | \_\_\_\_\_ |\_\_\_\_\_  
Дата, підпис

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



Пацієнт: \_\_\_\_\_

Д.н.: \_\_\_\_\_

Маса: \_\_\_\_\_ кг

Зріст: \_\_\_\_\_ см

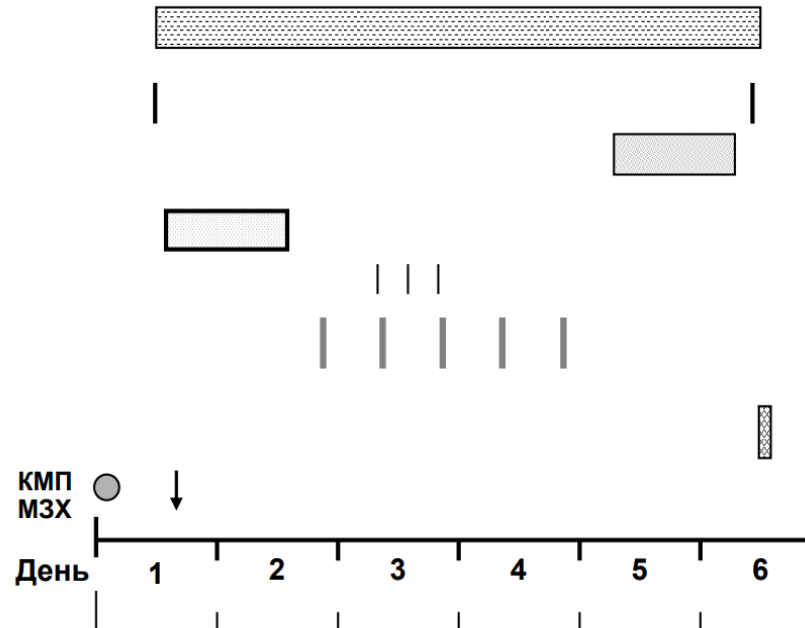
ППТ: \_\_\_\_\_ м<sup>2</sup>**Блок HR-2**

- Введення Г/М-КСФ розпочинають з 7-го дня HR-блоку в дозі 5 мкг/кг з введенням підшкірно або у вигляді продовжено в/в інфузії (протягом 4-х годин) і проводять щодня до досягнення АКН > 5000 в мкл.

**ДЕКСАМЕТАЗОН** р.о./в/в 20 mg/m<sup>2</sup>/d |\_\_| |\_\_| , |\_\_| мГ**ВІНКРИСТИН** в/в (max. 2 mg) 1,5 mg/m<sup>2</sup>/d |\_\_| , |\_\_| |\_\_| мГ**ДОКСОРУБІЦИН** р.і. (24 год) 30 mg/m<sup>2</sup>/d |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| мГ**ВД-МТХ** р.і. (24 год) 5000 mg/m<sup>2</sup> |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| мГ  
(10% за 0,5 год, 90% за 23,5 год)Са-фолінат в/в (на 42, 48, 54 год)\* 15 mg/m<sup>2</sup> |\_\_| |\_\_| мГ**ІФОСФАМІД** р.і. (1 год) 800 mg/m<sup>2</sup>/d |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| мГ  
МЕСНА: 300 mg/m<sup>2</sup> на 0, 4 та 8 год від початку ІФОСФАМІДУ**ПЕГ-L-ASP** р.і. (2 год) 2500 Од/m<sup>2</sup>/d |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| Од**МТХ** ІТ (протягом інфузії ВД-МТХ) |\_\_| |\_\_| мГ

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

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

**Важкі ускладнення на фоні терапії?** ні так, дата: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  
Дата, підпис

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

Пацієнт: \_\_\_\_\_

Д.н.: \_\_\_\_\_

Маса: \_\_\_\_\_ кг

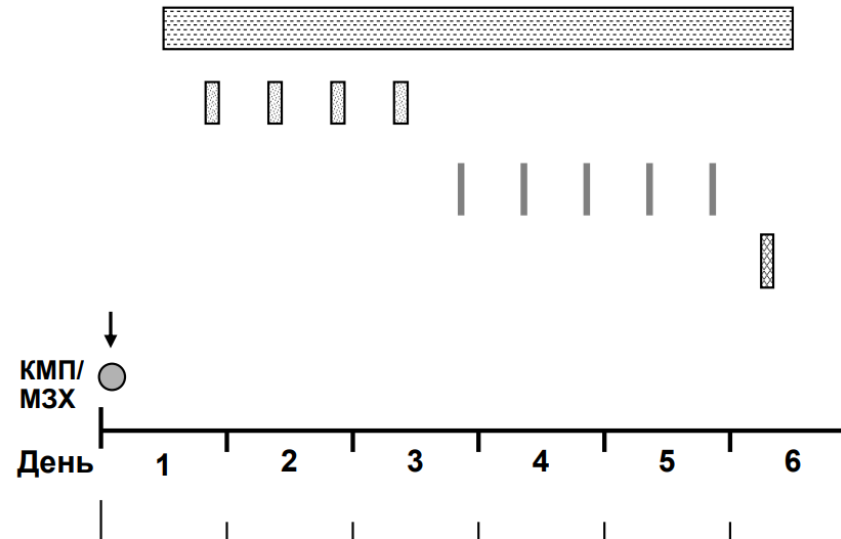
Зріст: \_\_\_\_\_ см

ППТ: \_\_\_\_\_ м<sup>2</sup>**Блок HR-3**

- Введення Г/М-КСФ розпочинають з 7-го дня HR-блоку в дозі 5 мкг/кг з введенням підшкірно або у вигляді продовжено в/в інфузії (протягом 4-х годин) і проводять щодня до досягнення АКН > 5000 в мкл.

ДЕКСАМЕТАЗОН р.о./в/в 20 mg/m<sup>2</sup>/d       ,   мгВД-АРА-С р.і. (3 год) 2000 mg/m<sup>2</sup>/d         мгЕТОПОЗИД р.і. (1 год) 100 mg/m<sup>2</sup>/d        мгПЕГ-L-ASP р.і. (2 год) 2500 Од/m<sup>2</sup>/d         ОдMTX IT       мг

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



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

**Важкі ускладнення на фоні терапії?** ні так, дата: | \_\_\_\_\_ |\_\_\_\_\_  
Дата, підпис

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

Пацієнт: \_\_\_\_\_  
 Д.н.: \_\_\_\_\_  
 Маса: \_\_\_\_\_ кг  
 . ріст: \_\_\_\_\_ см  
 ППТ: \_\_\_\_\_ м<sup>2</sup>

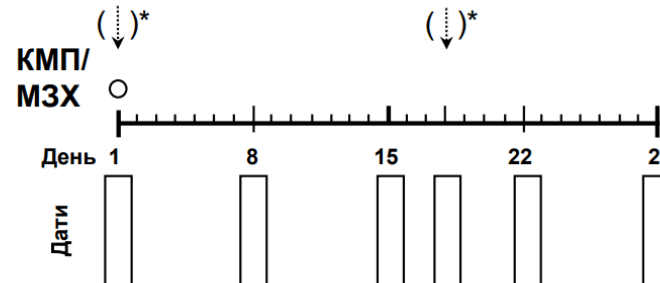
## Protocol ІІА

1.  2. Protocol ІІ



**MTX** ІТ (доза за віком)    | | | | мг

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



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

### Перехід на Аспарагіназу у випадку алергічної реакції на ПЕГ-L-ASP

Введення в дозі 10 000МО/м<sup>2</sup> на 8-й, 10-й, 12-й, 14-й, 16-й, 18-й, 20-й дні (всього 7 введенень).  
 Тільки **В/М**

### Важкі ускладнення на Protocol ІІА?

Так \_\_\_\_\_ Дата: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 Дата, ФІП, підпис

ППТ, площа поверхні тіла; р.о., перорально; в/в, внутрішньовенно; MTX, метотрексат; ЦФМ, циклофосфамід; ПЕГ-L-ASP, пегаспаргаза; ІТ, інтратекально; КМП, кістковомозкова пункція; МЗХ, мінімальна залишкова хвороба.

Пацієнт: \_\_\_\_\_

Д.н.: \_\_\_\_\_

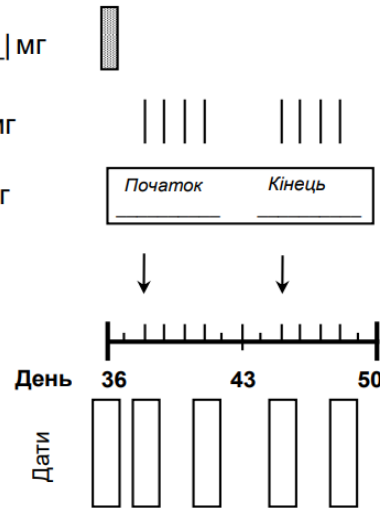
Маса: \_\_\_\_\_ кг

Зріст: \_\_\_\_\_ см

ППТ: \_\_\_\_\_ м<sup>2</sup>**Protocol ІІВ** 1.  2. Protocol IIЦИКЛОФОСФАМІД 1000 мг/м<sup>2</sup>/д \_\_\_\_\_ мг  
(+МЕСНА)ЦИТАРАБІН в/в 75 мг/м<sup>2</sup>/д \_\_\_\_\_ мгТІОГУАНІН 60 мг/м<sup>2</sup>/д \_\_\_\_\_ , \_\_\_\_\_ мг

MTX ІТ (доза за віком) \_\_\_\_\_ мг

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

**Критерії початку Protocol ІІВ:**

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

**Критерії початку цитозарового блоку:**

- WBC > 0,5
- Тромбоцити >30 тис.

\_\_\_\_\_  
Дата, ФІП, підпис

ППТ, площа поверхні тіла; р.о., перорально; р.і., в/в інфузія; MTX, метотрексат; ІТ, інтратекально; КМП, кістковомозкова пункція; WBC - загальна кількість лейкоцитів; АКН, абсолютна кількість нейтрофілів.

Пацієнт: \_\_\_\_\_

Д.н.: \_\_\_\_\_

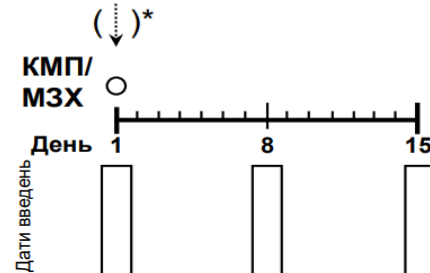
Маса: \_\_\_\_\_ кг

Ріст: \_\_\_\_\_ см

ППТ: \_\_\_\_\_ м<sup>2</sup>**Protocol IIIA** 1.  2.  3. Protocol IIIДЕКСАМЕТАЗОН в/в, в/м 10 мг/м<sup>2</sup>/д \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ mgВІНКРИСТИН в/в 1,5 мг/м<sup>2</sup>/д \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ mg  
(не більше 2 мг)ДОКСОРУБІЦИН в/в (1 г) 30 мг/м<sup>2</sup>/д \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ mgПЕГ-L-ASP р.і. (2 г) 2500 Од/м<sup>2</sup> \_\_\_\_\_ Од

MTX IT Доза за віком \_\_\_\_\_ мг

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



\* IT введення MTX в 1-й день тільки у випадку ініціального ЦНС-3 статусу

**Перехід на Аспаргазу у випадку алергічної реакції на ПЕГ-L-ASP**Введення в дозі 10 000 МО/м<sup>2</sup> на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й дні (всього 4 введення).Тільки **В/М!****Важкі ускладнення на Protocol IIIA?**

Так \_\_\_\_\_ Дата: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Дата, ФІП, підпис

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

Пацієнт: \_\_\_\_\_

Д.н.: \_\_\_\_\_

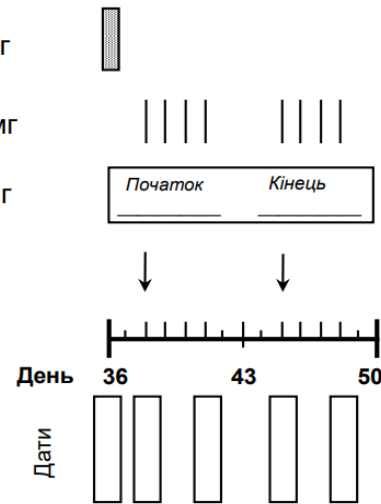
Маса: \_\_\_\_\_ кг

Зріст: \_\_\_\_\_ см

ППТ: \_\_\_\_\_ м<sup>2</sup>**Protocol IIIВ** 1.  2.  3. Protocol IIIЦИКЛОФОСФАМІД 500 мг/м<sup>2</sup>/д | | | | | мг  
(+МЕСНА)ЦИТАРАБІН в/в 75 мг/м<sup>2</sup>/д | | | | | мгТІОГУАНІН 60 мг/м<sup>2</sup>/д | | | | | , | | мг

MTX IT (доза за віком) | | | | | мг

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

**Критерії початку Protocol IIIВ:**

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

**Критерії початку цитозарового блоку:**

- WBC > 0,5
- Тромбоцити >30 тис.

\_\_\_\_\_  
Дата, ФІП, підпис

ППТ, площа поверхні тіла; р.о., перорально; р.і., в/в інфузія; MTX, метотрексат; IT, інтратекально; КМП, кістковомозкова пункція; WBC - загальна кількість лейкоцитів; АКН, абсолютна кількість нейтрофілів.

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

### Визначення ЦНС-статусу

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

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

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

- **ЦНС-1 статус (негативний)** - відсутність клінічних або візуалізаційних (нейрорадіологічних) ознак лейкомічного ураження ЦНС (див. нижче) та відсутність бластних клітин при дослідженні препаратів цитоцентрифугату СМР, виготовлених методом рідинної цитології, незалежно від рівня цитозу, наявності еритроцитів або ознак домішки крові.
- **ЦНС-2 статус наявність лабораторних але відсутність клінічних та нейровізуалізаційних ознак специфічного ураження ЦНС.**
  - **ЦНС-2а:** наявність бластів в препаратах цитоцентрифугату СМР; цитоз  $\leq 5$  лейкоцитів/мкл; відсутність мікроскопічної (RBC<10/мкл) та макроскопічної контамінації кров'ю;

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

#### Визначення ЦНС-статусу.

	ЦНС-1	ЦНС-2а	ЦНС-2б	ЦНС-2с	ЦНС-3а	ЦНС-3б	ЦНС-3с
Лабораторні ознаки ураження ЦНС	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	Так
Наявність бластів в СМР	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	Так
Цитоз	Будь-який	$\leq 5$ в мкл	$\leq 5$ в мкл	$> 5$ в мкл	$> 5$ в мкл	$> 5$ в мкл	Будь-який
Мікроскопічна контамінація кров'ю (RBC $> 10$ /мкл) <b>або</b> макроскопічна контамінацію кров'ю*	Ні	Ні	Так	Так	Ні	Так	Н/З



Алгоритм Штайнхерца-Блеєра*	Н/З	Н/З	Н/З	Негативний	Н/З	Позитивний	Н/З
Радіологічні ознаки ураження ЦНС	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Так
							<b><u>або</u></b>
Клінічні ознаки ураження ЦНС	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Так

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

---