|  |
| --- |
| ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України 31.12.2009 N 1083 |

### КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ МІЄЛОЇДНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ У ДІТЕЙ

**Паспортна частина:**

**Хронічна мієлоїдна лейкемія *(код за МКХ-10 С92.1),***

***мета протоколу:*** *уніфікація у відповідності до сучасного міжнародного стандарту діагностики та лікування цього захворювання у дитячому віці.*

*Протокол розроблено для лікарів-гематологів дитячих для здійснення відповідних діагностичних та лікувальних заходів у спеціалізованих стаціонарах країни.*

***Епідеміологічні дані:*** *за даними закордонних дослідників ХМЛ зустрічається з частотою 1 випадок на 100000 населення до 20-річногго віку на рік і становить 1 - 3 % серед усіх лейкемій дитячого віку (P. Lazkowsky et al., 2005); епідеміологічні дані щодо України відсутні.*

**Індикатор якості медичної допомоги:** виживання >= 90 % хворих на протязі > 5 років у стані клініко-гематологічної ремісії.

**Хронічна мієлоїдна лейкемія (хронічна мієлолейкемія, ХМЛ)** переважно зустрічається у дорослих (з максимальним рівнем захворюваності на 4 - 5 декаді життя) і є досить рідким захворюванням у дитячому віці. В той же час вона є найбільш поширеним хронічним мієлопроліферативним захворюванням дитячого віку та становить 2 - 5 % від усіх лейкемій у дітей (рівень захворюваності становить приблизно 1 випадок на 1 млн. дітей щорічно).

Історично ХМЛ є першою формою лейкемії, яка була визначена як окреме захворювання та описана Donne у 1844 році, а у 1845 році незалежно цю хворобу (клінічні прояви, дані аутопсії) описали Bennet, Craigie та Virchow. Характерна для ХМЛ "Філадельфійська хромосома" (Ph-хромосома) була описана Nowell та Hungerfold у 1960 році як перша специфічна генетична аномалія, асоційована зі злоякісним захворюванням. Наступними генетичними дослідженнями була визначена наявність специфічної транслокації між хромосомами 9 та 22 з утворенням гену *bcr/abl,* який продукує активовану тирозинкіназу, котра, в свою чергу, визначає підвищену проліферативну активність лейкемічних клітин при ХМЛ.

**Клінічні прояви захворювання** переважно обумовлені проліферативним синдромом і найчастіше включають:

- спленомегалію (може супроводжуватись скаргами на відчуття тяжкості або болями у животі)

гіперлейкоцитоз з нейтрофільним "лівим" зсувом формули, базофілією та/або еозінофілією (але без моноцитозу)

- гіпертромбоцитоз

- анемія (у 30 - 50 % випадків).

Вищевказані ознаки характеризують хронічну фазу захворювання, яка без адекватного лікування переходить у фазу акцелерації та наступну бластну кризу внаслідок прогресування лейкемічного клону (клінічні та гематологічні характеристики різних фаз ХМЛ наведені у Таблиці 1). Поява хлороми навіть за відсутності бластозу крові та кісткового мозку є ознакою бластної кризи захворювання. У 2/3 випадків бластна криза може бути мієлоїдного типу, а у 1/3 випадків - лімфоїдного типу, хоча трапляються також випадки, при яких тип бластного клону не може бути чітко визначеним (так званий "недиференційований" тип бластної кризи).

***Таблиця 1. Клінічні та гематологічні прояви різних фаз ХМЛ.***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Ознаки*** | ***Хронічна фаза*** | ***Фаза акцелерації*** | ***Бластна криза*** |
| *Спленомегалія* | *Зменшується внаслідок лікування* | *Зростає незважаючи на лікування* | *Частіше зростає у розмірах* |
| *Гіперлейкоцитоз* | *Зменшується внаслідок лікування* | *Зростає незважаючи на лікування* | *Частіше зростає* |
| *Бласти периферичної крові* | *<5 %* | *10 - 19 % (ВООЗ)*  *15 - 29 % (Leukemia Net)* | *-* |
| *Бласти кісткового мозку* | *<10 %* | *10 - 19 % (ВООЗ)*  *15 - 29 % (Leukemia Net)* | *>30 % / (лімфобласти >20 %)* |
| *Бласти + промієлоцити периферичної крові та/або кісткового мозку* |  | *>30 % (Leukemia Net)* |  |
| *Базофіли периферичної крові* | *-* | *>20 % (ВООЗ та Leukemia Net)* | *-* |
| *Рівень тромбоцитів* |  | *<100000/мкл (ВООЗ та Leukemia Net) > 1000000 (ВООЗ)* |  |
| *Поява додаткових хромосомних аномалій* | *-* | *Так* | *Так* |

**Діагностика** хронічної мієлолейкемії передбачає виконання комплексу клінічного обстеження та ряду лабораторних досліджень. Діагноз ХМЛ, який базується виключно на клінічних проявах та гематологічних параметрах (морфоцитологічних) периферичної крові та/або кісткового мозку може розцінюватись лише як ***попередній;* визначення специфічної хромосомної транслокації *t(9;22)* та/або гену *bcr/abl є*** **обов'язковим критерієм кінцевого діагнозу.** Фаза захворювання визначається у відповідності до вищевказаних клінічних ознак та гематологічних показників. У більшості дітей з ХМЛ діагноз встановлюється під час хронічної фази захворювання, однак можуть бути випадки проведення ініціальної діагностики у фазі акцелерації або навіть у бластній кризі. *Діагностичний алгоритм ХМЛ передбачає:*

*-* оцінку загальних клінічних ознак **(обов'язково)**

- оцінку показників крові та характеру мієлограми **(обов'язково)**

- проведення цитогенетичного дослідження кісткового мозку **(обов'язково)**

- проведення молекулярно-генетичного аналізу клітин кісткового мозку **(бажано!)**

Окремо варто наголосити на необхідності здійснення гістотипування (HLA-типування) членів родини хворого, які можуть бути для нього потенційними сумісними донорами кісткового мозку (в першу чергу сіблінгів!).

**Лікування.**

На сьогодні єдиним доведеним методом лікування, що може призвести до повного одужання пацієнта, є алогенна трансплантація кісткового мозку. Однак з впровадженням у практику препаратів - інгібіторів тирозинкінази, "таргетна" терапія ХМЛ з використанням медикаментів цієї групи є домінуючим методом лікування як дорослих хворих, так і пацієнтів дитячого віку.

***Лікування хронічної фази захворювання:***

- лікування пацієнтів з підтвердженим (цито- або молекулярно-генетичними дослідженнями) захворюванням Іматінібом (починаючи з циторедукції) у дозі 400 мг/добу;

- при відсутності Іматінібу або у очікуванні результатів цито- чи молекулярно-генетичного дослідження здійснюється циторедукція Гідроксисечовиною (починаючи зі стартової дози у 40 мг/кг на добу) з одночасним призначенням Алопурінолу та інфузійним навантаженням (для профілактики/лікування синдрому клітинного лізису), при уповільнений відповіді або відсутності терапевтичного ефекту монотерапії Гідроксисечовиною додається Цитарабін у дозі 40 мг/м2 на добу. Після підтвердження діагнозу відразу здійснюється перехід на лікування Іматінібом;

***NB!*** *Обов'язковим є обстеження потенційних родинних донорів кісткового мозку на гістосумісність з хворим.*

***Лікування фази акцелерації:***

- у якості ініціального лікування рекомендується використовувати Іматініб у дозі 600 - 800 мг/добу

- при відсутності Іматінібу або у очікуванні результатів цито- чи молекулярно-генетичного дослідження ініціально може проводитись терапія Гідроксисечовиною +/- Цитарабін з наступним переходом на лікування Іматінібом у підвищеній дозі

***NB!***

*- З урахуванням низького шансу на повернення захворювання у хронічну фазу і отримання цито-молекулярногенетичної ремісії ХМЛ* ***терміново*** *здійснюється перевірка усіх потенційних сімейних донорів кісткового мозку на сумісність з пацієнтом*

*- При відсутності сумісних сімейних донорів показано* ***термінове*** *здійснення пошуку нерідного донора стовбурових гемопоетичних клітин з метою наступного проведення алогенної ТГСК.*

***Лікування бластної кризи:***

- лікування Іматінібом у дозі 800 мг/добу +/- Цитарабін або

- лікування у відповідності до Протоколу терапії ГМЛ (ГЛЛ) з наступним переходом на лікуванні Іматінібом у підвищеній дозі (у випадку повернення у фазу акцелерації/хронічну фазу захворювання).

***NB! Терміново здійснюється пошук будь-якого доступного донора стовбурових гемопоетичних клітин і - відразу після повернення у фазу акцелерації/хронічну фазу захворювання -* *проводиться алогенна ТГСК.***

**Класифікація терапевтичної відповіді. *Клініко-гематологічна ремісія:***

*-* відсутність спленомегалії

- рівень тромбоцитів <450000/мкл

- рівень лейкоцитів <10000/мкл (при відсутності молодих мієлоїдних клітин)

- рівень базофілів <5 %

***Цитогенетична ремісія:***

100 % метафаз є Ph-негативними.

***Молекулярна ремісія:***

bcr/abl  10/-5

***Цитогенетична відповідь:***

|  |  |
| --- | --- |
| **Повна** | - 0 % Ph-позитивних метафаз |
| **Часткова** | - 1 - 35 % Ph-позитивних метафаз |
| **Мала** | - 35 - 95 % Ph-позитивних метафаз |

***Молекулярна відповідь:***

|  |  |
| --- | --- |
| **Повна** | - bcr/abl <0,01 % (>51og) |
| **Велика** | - bcr/abl 0,1 - 0,01 % (3 - 51og) |

**Моніторинг під час лікування.**

|  |  |
| --- | --- |
| Контроль клінічних проявів | щотижнево |
| Контроль показників крові | 1 раз на 2 - 3 дні під час циторедукції та потім щотижнево на протязі лікування |
| Здійснення цитогенетичного дослідження кісткового мозку | Кожні три місяці протягом лікування |
| Здійснення молекулярно-генетичного дослідження кістковогомозку *(бажано)* | Кожні три місяці протягом лікування |

**Лікування резистентного захворювання:**

- використання Нілотінібу

- пошук гістосумісного донора для проведення алогенної ТГСК (здійснюється у випадку неефективності лікування Нілотінібом).

***Реабілітація:***

*ХМЛ -* заходи реабілітації пов'язані з типом лікування та стадією захворювання; під час проведення постійної терапії Іматінібом при умові досягнення і утримання гематологічної та цитогенетичної ремісії захворювання можливі усі передбачені для дітей з онкогематологічними захворюваннями заходи реабілітації (у тому числі санаторно-курортне лікування); після здійснення трансплантації кісткового мозку реабілітаційні заходи залежать від терміну післятрансплантаційного спостереження та наявності чи відсутності пов'язаних з трансплантацією ускладнень.

|  |  |
| --- | --- |
| **Директор Департаменту**  **материнства, дитинства та**  **санаторного забезпечення** | **Р. О. Моісеєнко** |

|  |
| --- |
| ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ Міністерства охорони здоров'я України 31.12.2009 N 1083 |

### КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ЛІКУВАННЯ МІЄЛОДИСПЛАСТИЧНИХ СИНДРОМІВ У ДІТЕЙ

**Паспортна частина:**

**Мієлодиспластичні синдроми *(коди за МКХ-10 D46.0; D46.2-4; D46.7; D46.9),***

***мета протоколу:*** *уніфікація у відповідності до сучасного міжнародного стандарту діагностики та лікування цієї групи захворювань дитячого віку Протокол розроблено для лікарів-гематологів дитячих для здійснення відповідних діагностичних та лікувальних заходів у спеціалізованих стаціонарах країни.*

***Епідеміологічні дані:*** *за даними закордонних дослідників зустрічається з частотою 1,8 випадки на 1 млн. дитячого населення на рік і становить 4 % серед онкогематологічних захворювань дитячого віку (P. Lazkowsky et al., 2005); епідеміологічні дані щодо України відсутні.*

**Індикатори якості медичної допомоги:**

- своєчасна верифікація діагнозу (варіанту захворювання) з використанням усіх клініко-лабораторних методів досліджень;

- виживання >70 % хворих на протязі >5 років;

досягнення максимального рівня одужання (у відповідності до типу захворювання).

**Мієлодиспластичні синдроми** - це група набутих клональних порушень стовбурових гематопоетичних клітин, які мають різноманітні клінічні прояви, морофологічні характеристики та цитогенетичні аномалії.

Найбільш характерним клінічним проявом Мієлодиспластичних синдромів (далі - МДС) є неефективний гемопоез, наслідком якого стає периферична цитопенія (одно-, дво- чи триросткова), що супроводжується гіпер-, нормо- або гіперклітинністю кісткового мозку з ознаками дизморфізму однієї, двох чи усіх трьох ліній мієлопоезу. Дизморфізм (дизпоез) ліній гемапоезу може супровождуватись підвищенням кількості бластів (в першу чергу при гіперцелюлярних варіантах захворювання), що свідчить про високий ризик подальшої трансформації захворювання у гостру лейкемію. З іншого боку рівень цитопенії може обумовлювати клінічні прояви хвороби, пов'язані з недостатністю кістковомозкового кровотворення: фебрильні епізоди внаслідок нейропенії, геморагічні прояви внаслідок тромбоцитопенії, анемічний синдром.

Порушення балансу між апоптозом і проліферацією потенційного лейкемічного клону є основою патогенезу МДС. Клональна природа МДС встановлена завдяки цитогенетичним та молекулярно-біологічним дослідженням, які підтверджують наявність однієї або декількох ініціюючих подій, що спричиняють підвищену проліферацію та/або дефект апоптозу плюрипотентної стовбурової клітини.

Найважливіший клінічний прояв МДС - неефективний гемопоез - виникає внаслідок комплексної взаємодії гемопоетичних прогеніторів з мікрооточенням, яка призводить до їх передчасної апоптотичної загибелі та порушення їх здатності до визрівання. До дисбалансу між апоптозом і проліферативної здатністю гемопоетичних прогеніторів додаються нестабільність геному, аномальне метилювання ДНК і інші епігенетичні зміни, порушення мікрооточення кісткового мозку, дефектна відповідь на цітокніи та імунну стимуляцію. Таким чином, дисфункція гемопоетичних клітин при МДС є результатом дії багатофакторного механізму. Визначене останнім часом значення імунних факторів у розвитку МДС (наприклад, клональної експансії CD8+ клітин) обумовило покази до імуносупресивної анти-Т-клітинної терапії (АТГ + Циклоспорин А), яка продемонструвала свою ефективність у ряді випадків, у тому числі при МДС дитячого віку.

У дітей МДС є досить рідким захворюванням: епідеміологічні дані вказують на частоту у 3,6 - 3,9 випадки на 1 млн. дітей на рік, при цьому найчастіше МДС реєструється у молодшому дитячому віці.

МДС може виникнути як хвороба *de novo* або розвинутись як вторинне захворювання під дією мутагенних чинників оточуючого середовища чи після попередньої хіміо- або радіотерапії первинного онкологічного захворювання (в цьому випадку він позначається як "пов'язаний з терапією МДС"); серед хіміопрепаратів найбільший ризик щодо розвитку вторинного МДС становлять алкілюючи агенти (циклофосфамід, мелфалан) та інгібітори топоізомерази II (етопозид, антрацикліни). Більшість випадків первинного МДС є ідіопатичними, однак у деяких випадках від розвивається у пацієнтів після попереднього гематологічного захворювання - апластичної анемії або пароксизмальної нічної гемоглобінурії (ПНГ).

З урахуванням значних клінічних та генетичних особливостей педіатричного МДС у 2003 році була запропонована спеціальна його класифікація, яка на сьогодні продовжує вдосконалюватись. Ця ВООЗ-класифікація МДС дитячого віку також базується на морфологічних ознаках і передбачає виділення трьох груп захворювань, а саме:

1) Мієлодиспластичні/мієлопроліферативні захворювання

2) Захворювання, пов'язані з синдромом Дауна

3) Мієлодиспластичні синдроми.

До групи мієлодиспластичних/мієлопроліферативних захворювань входять:

- ювенільна мієло-моноцитарна лейкемія

- хронічна мієло-моноцитарна лейкемія (виключно вторинна)

- Ph(BCR-ABL)-некативна хронічна мієлолейкемія.

Пов'язаними з хворобою Дауна є транзіторний мієлопроліферативний синдром (або транзиторний аномальний мієлопоез) і МДС/гостра мієлолейкемія. У групу мієлодиспластичних синдромів включені:

- рефрактерна цитопенія дитячого віку (РЦДВ/RCC: <2 % бластів в периферічній крові та <5 % бластів у кістковому мозку)

- рефрактерна цитопенія/анемія з надлишком бластів (RAEB: 2 - 19 % бластів у периферічній крові або 5 - 19 % бластів у кістковому мозку) та

- рефрактерна цитопенія/анемія з надлишком бластів у трансформації (RAEB-t: 20 - 29 % бластів у крові або у кістковому мозку).

Основними відмінностями МДС у дорослих і МДС у дітей є:

1) висока частота вроджених вад і генетичних розладів серед дітей з МДС (приблизно у 30 % відмічаються такі вроджені вади, як хвороба Дауна або синдром Нунан)

2) різна частота хромосомних аномалій - при МДС у дітей найчастіше реєструється моносомія 7

3) мета терапії - у дітей лікування направлене на повну ерадикацію патологічного клону, тобто метою є повне одужання пацієнта.

**Клінічні ознаки МДС** у **дітей подібні таким у** **дорослих і пов'язані перед усім з рівнем цитопенії:** анемічний синдром, що супроводжується загальною слабкістю і втомлюваністю; інфекції при переметуючій нейропенії; геморагічні прояви при тромбоцитопенії. Однак у дітей частіше спостерігається не ізольована, а панцитопенія. Периферична цитопенія може бути випадково виявлена при рутинному аналізі крові. В деяких випадках цитопенії передує транзиторний мієлопроліферативний синдром. Характерною рисою є макроцитоз, в багатьох випадках підвищений рівень фетального гемоглобіну.

"Пов'язаний з терапією МДС" може розвинутись у дітей після проведення хіміо- або радіотерапії злоякісного новоутворення через 2 - 10 років після лікування (максимальний ризик існує на 4 - 5 році). 5 - 15 % випадків педіатричного МДС становить "пов'язаний з терапією МДС" і його прогноз у порівнянні з "de novo" МДС є суттєво гіршим.

**Перебіг захворювання та його прогноз** у **дітей з МДС є дуже варіабельним**,оскільки його прояви у вигляді неускладненої цитопенії можуть продовжуватись роками без будь-якого лікування. В той же час потенційне прогресування захворювання з подальшою його трансформацією у вторинну лейкемію має очікуватись у кожного пацієнта. Пацієнти з незначною рефрактерною цитопенією мають найкращий прогноз, в той час як найгірший прогноз асоціюється з підвищеною кількістю бластів (>5 % у кістковому мозку) та тромбоцитопенією <100000/мкл.

Біля третини дітей з МДС мають вроджені або генетичні захворювання; до асоційованих з МДС хвороб відносяться синдром Дауна, анемія Фанконі, аутосомно-рецесивний синдром Швахман-Дайємонда, анемія Дайємонд-Блекфана, тяжка вроджена нейтропенія, апластична анемія і нейрофіброматоз. Більшість цих захворювань має свої специфічні клініко-лабораторні характеристики.

60 - 70 % дітей з МДС мають набуті аномалії каріотипу, переважно у вигляді зміни чисельності хромосом: трисомія 8, моносомія 7 або трисомія 21. Парціальні делецій типу 7q - переважно спостерігаються при сімейних типах захворювання. На відміну від дорослих 5q - спостерігається надзвичайно рідко.

**Діагностика МДС у дітей є складною** (особливо при низькому рівні бластів), оскільки необхідно виключити неклональні захворювання з ознаками мієлодисплазії (синдром Пірсона, мітохондріальні хвороби) та усі інші причини цитопенії та дизпоезу (інфекції, метаболічні порушення, наслідки медикаментозного лікування).

**У відповідності до нової класифікаційної системи МДС дитячого віку до його мінімальних діагностичних критеріїв відносяться:**

- *персистуюча цитопенія (анемія, нейропенія, тромбоцитопенія), яка не може бути пояснена будь-якими іншими причинами;*

*- щонайменше деолінійна дисплазія гемопоезу;*

*- наявність набутих клональних цитогенетичних аномалій гемопоетичних клітин;*

*- >=5 % бластів у кістковому мозку.*

**Для діагнозу МДС хоча б два з вищеназваних критеріїв повинні бути присутні.**

Диференціальна діагностика МДС передбачає його відокремлення від неклональних уражень кістково-мозкового кровотворення і апластичної анемії, а також розмежування МДС з надлишком бластів і ГМЛ. Прогностична шкала IPSS, яка була розроблена і широко використовується при визначенні прогнозу МДС у дорослих, не є прийнятною для дітей з МДС.

Переважна частина саме МДС дитячого віку (третя група захворювань за класифікацією) має патогістологічні характеристики гіпоцелюлярного варіанту захворювання і тільки біля 10 % усіх випадків МДС у дітей мають типову для дорослих гіперцелюлярну природу (цей варіант також має також і найгірший прогноз).

***Діагностичний алгоритм при встановленні діагнозу МДС у дитини передбачає, крім загально-клінічного і лабораторного обстеження, проведення обов'язково***

*- цитологічного (методом пункційної біопсії)*

*- гістологічного (методом трепанобіопсії) та*

*- цитогенетичного дослідження клітин кісткового кісткового мозку,*

*а також: цитохімічного та імуноцитологічного їх аналізу при гіперцелюлярних варіантах захворювання з надлишком бластів.*

***NB!*** *Наявність жирового заміщення кісткового мозку при його гістологіному дослідженні спостерігається у більшості пацієнтів дитячого віку при гіпоцелюлярному варіанті МДС, таким чином ця ознака не може бути визначальною при відокремленні цієї хвороби від набутої апластичної анемії!*

***Ювенільна мієло-моноцитарна лейкемія*** *(ЮММЛ/JMML)* є найбільшпоширеним захворюванням з групи мієлодиспластичних/мієлопроліферативних хвороб дитячого віку (I-ша група МДС дитячого віку за ВООЗ-класифікацією). Ця хвороба є клональним порушенням плюрипотентної стовбурової клітини, яке проявляється як змішане мієлодиспластичне/мієлопроліферативне захворювання у ранньому дитячому віці. Вона має багато відмінностей як від "дорослої" форми хронічної мієлолейкемії, так і від хронічної мієло-моноцитарної лейкемії дорослих (включно з різною молекулярною базою усіх цих захворювань). Ідентифіковані (реєструються у більш ніж 60 % дітей з ЮММЛ) специфічні молекулярно-біологічні аномалії, які стосуються "ras"-мутацій, мутацій генів *PTPN11* та *NF1,* які спричиняють порушення сигнальної трансдукції *GM-CSFIRas,* що призводить до гіперчутливості клітин до ГМ-КСФ. Оскільки аномалія гену *NF1* є специфічною для нейрофіброматозу 1 типу, то у 15 % дітей з ЮММЛ є клінічні ознаки цього захворювання (а саме воно асоціюється з 500-разовим підвищенням ризику захворювання на клональні злоякісні мієлоїдні захворювання, у тому числі ЮММЛ). В той же час порушення гену *PTPN11* є специфічними для синдрому Нунан, при якому також часто розвивається ЮММЛ.

Епідеміологічні дані недостатні для чіткого визначення рівня захворюваності, однак за даними регістру Великої Британії вона становить 0,69 випадки на 1 млн. Діагностується ця хвороба переважно у дітей у віці до 5 років, однак зустрічаються поодинокі випадки у віці понад 5 років.

Діти з ЮММЛ мають симптоми накопичення великої пухлинної маси з переважно органною інфільтрацією: провідними є гепато- і спленомегалія, генералізована лімфаденопатія і шкірна висипка. При нейрофіброматозі появу папульозної висипки супроводжують також плями "кави-з-молоком". Лабораторні дані демонструють підвищений рівень лейкоцитів з моноцитозом, анемію, тромбоцитопенію, підвищення рівня фетального гемоглобіну і гіпергаммаглобулінемію. Властна трансформація є відносно рідкою подією (<20 % пацієнтів), однак хворі гинуть в результаті органної недостатності внаслідок інфільтрації, від інфекцій та геморагій.

**Диференціальна діагностика передбачає** виключення інших мієлопроліферативних захворювань, ряду вірусних та інших інфекцій (ЕБВ, ЦМВ, ВГбтипу, гістоплазмоз, мікобактеріоз, токсоплазмоз), а також гістіоцитозу клітин Лангергансу (ГКЛ), гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу (ГЛГ), анемії Фанконі, синдрому Костмана, синдрому Швахмана-Дайємонда та хвороб, пов'язаних з синдромом Дауна (МДС/ГМЛ).

**Діагностичні критерії ЮММЛ, рекомендовані міжнародним консенсусом, наведені у таблиці:**

|  |  |
| --- | --- |
| Лабораторні критерії  *(необхідна наявність усіх трьох)* | - відсутність Ph-хромосоми або bcr-abl |
| - рівень моноцитів крові >1000/мкл |
| - рівень бластів у кістковому мозку <20 % |
| Клінічні прояви | - гепатомегалія |
| - лімфаденопатія |
| - блідість |
| - фібрильна температура |
| - шкірна висипка |
| Додаткові критерії *(потрібно мати хоча б 2)* | - підвищений рівень гемоглобіну F |
| - мієлоїдні попередники у периферічній крові |
| - лейкоцитоз >10000/мкл |
| - клональні аномалії, особливо моносомія 7 |
| - гіперчутливість мієлоїдних прогеніторів до ГМ-КСФ in vitro |

***Хвороби, пов'язані з синдромом Дауна.***

Діти з хворобою Дауна мають підвищений ризик розвитку МДС або гострої лейкемії (у 10 - 20 разів вищий по відношенню до загальної популяції). Базуючись тільки на морфологічних ознаках, вкрай важко провести диференціацію між МДС і ГМЛ у дітей з ХД, тому ці хвороби розглядаються сумісно. Хоча раніше вважалось, що ГЛЛ є найбільш частим видом лейкемії у дітей з хворобою Дауна, з покращенням діагностики гострих лейкемій, у тому числі мегакаріобластної, визначилось дійсне співвідношення ГЛЛ і ГМЛ у дітей з ХД, яке становить 1:1. Якщо взяти до уваги тільки М7 ФАБ-варіант ГМЛ (гостру мегакаріобластну лейкемію), то ризик її розвитку у дітей з хворобою Дауна у 400 разів вищий та цей варіант ГМЛ є найбільш поширеним серед цієї групи. Біологічним підґрунтям цього є задіяність 21-ї хромосоми у багатьох варіантах асоційованих з ГМЛ транслокацій.

Оскільки діти з хворобою Дауна демонструють підвищення летальності при виконанні інтенсивної поліхіміотерапії та алогенної ТГСК; в той же час багатьма дослідженнями були продемонстровані високий рівень досягнення ремісії (>90 %) і 8-річного безподійного виживання EFS (>70 %) при виконанні хіміотерапевтичних програм середнього ступеню інтенсивності без подальшої алогенної трансплантації у хворих з МДС/ГМЛ при ХД.

*Транзиторний мієлопроліферативний синдром (ТМПС) у дітей з* хворобою Дауна.

Частіше спостерігається у дітей перших місяців життя (найчастіше до 3 місяців) і у тяжкій формі реєструється приблизно у 10 % дітей з хворобою Дауна. ТМПС проявляється неконтрольованою клональною пролиферацією мієлобластів, однак характеризується спонтанною регресією. Клінічно навіть у момент народження дитина може мати водянку, за рахунок анемії або кардіальної дисфункції внаслідок інфільтрації серцевого м'язу мієлобластами. Інші симптоми є результатом органної інфільтрації: гепатоспленомегалія, фіброз печінки з ознаками її недостатності, плевральний, перикардіальний та перитонеальний випіт, ДВЗ-синдром, ниркова та дихальна недостатність. У периферичній крові реєструється підвищений рівень лейкоцитів з циркулюючими мієлобластами. Рівень смертності від ТМПС становить 10 - 20 %, переважно в результаті розвитку тяжкої органної недостатності. Після спонтанної регресії проявів у значної частини дітей у майбутньому розвивається ГМЛ.

**Лікування.**

Основним куративним методом лікування МДС дитячого віку є алогенна трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин (ТСГК). Покази до трансплантації визначаються прогнозом кожного варіанту захворювання і доступністю донорів стовбурових клітин.

При найбільш прогностично несприйнятливих варіантах МДС дитячого віку (RAEB та RAEB-t, а також "пов'язані з терапією" МДС) пацієнти мають абсолютні покази до ***термінового*** проведення алогенної ТСГК від будь-якого наявного донора.

При ЮММЛ *(JMML)* пацієнту абсолютно проказане проведення алогенної трансплантації від HLA-сумісного родинного донора і HLA-сумісного неродинного донора; проведення трансплантації від частково-сумісного родинного/неродинного донора є в даний час дискусійним питанням. За відсутністю можливостей здійснення алогенної ТСГК діти отримують поліхіміотерапію у відповідності до протоколу лікування ГМЛ, або низькодозову терапію (Цитарабін).

Особливості лікування ГМЛ у дітей з хворобою Дауна описані у відповідних протоколах лікування ГМЛ дитячого віку. Транзиторний мієлопроліферативний синдром при хворобі Дауна не потребує будь-якого лікування, окрім симптоматичного, однак, при розвитку значної органної недостатності можуть проводитись замінні трансфузії, лейкаферез і хіміотерапія різної інтенсивності з використанням Цитарабіну.

Хворим з РЦ при наявності прогностично несприятливих (асоційованих з ГМЛ) набутих клональних хромосомних аномалій абсолютно показаним є проведення алогенної ТСГК від сумісного родинного донора та повністю сумісного за HLA-системою неродинного донора.

Дітям з РЦ без клональних цитогенетичних аномалій рекомендується проведення інтенсивної імуносупресивної терапії (ІСТ) комбінацією АТГ + Циклоспорин А (як при лікуванні тяжкої набутої апластичної анемії), яка дозволяє у більш ніж у 60 % дітей досягти повної або часткової ремісії захворювання.

Пацієнтам з РЦ зі значною залежністю від трансфузій при неефективності попередньої ІСТ показане здійснення алогенної ТСГК від сумісного родинного донора або повністю HLA-сумісного неродинного донора.

Діти з неглибокими цитопеніями без трансфузійної залежності перебувають під наглядом гематолога з проведенням морфологічного і цитогенетичного контролю кісткового мозку двічі на рік.

Замісні трансфузії компонентів крові здійснюються у відповідності до загальних принципів педіатричної трансфузіології, включно з показами до застосування хелаторної терапії з метою профілактики вторинного гемохроматозу.

У окремих випадках ізольованої анемії або нейтропенії короткотривала ремісія або зниження трансфузійної залежності може бути досягнено завдяки використанню ростових факторів - еритропоетину та Г-КСФ, однак використання Г-КСФ повинно бути обмежене абсолютними показами (неконтрольований септичний стан), оскільки в даний час відсутні достовірні дані щодо повної безпеки його використання при клональних порушеннях кістковомозкової функції.

Транзиторний позитивний ефект у випадках РІД без несприятливих факторів може дати терапія вітамінами групи B (за винятком B12), фолієвою кислотою.

*Реабілітація:*

*МДС* - реабілітаційні заходи пов'язані з формою захворювання та типом його перебігу: так, при наявності трансфузійної залежності санаторно-курортна реабілітація здійснюватись не може, хоча у фазі повної гематологічної ремісії (після імуносупресивної терапії) санаторно-курортна реабілітація може здійснюватись за загальними принципами реабілітації дітей з онкогематологічними захворюваннями.

|  |  |
| --- | --- |
| **Директор Департаменту**  **материнства, дитинства та**  **санаторного забезпечення** | **Р. О. Моісеєнко** |

|  |  |
| --- | --- |
| © ТОВ "Інформаційно-аналітичний центр "ЛІГА", 2014 © ТОВ "ЛІГА ЗАКОН", 2014 |  |