

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Р.А. Часнойть
13 февраля 2009 г.
Регистрационный № 184-1208

**СПОСОБЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКИ
НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФОРМ САРКОМЫ ЮИНГА У ДЕТЕЙ И ЛИЦ
МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии», ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

АВТОРЫ: канд. мед. наук Л.П. Киселев, д-р мед. наук С.В. Петрович, канд. мед. наук Е.В. Баранов, канд. биол. наук М.В. Белевцев, канд. биол. наук Т.В. Савицкая, Н.В. Липай, д-р мед. наук, проф. О.В. Алейникова, канд. биол. наук Л.В. Спивак, канд. биол. наук И.Н. Журавкин, д-р мед. наук Э.А. Жаврид

Минск 2009

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ/ИСКЛЮЧЕНИЯ

Данная инструкция разработана для оптимизации диагностики и лечения детей и лиц молодого возраста с прогностически неблагоприятными формами опухолей семейства саркомы Юинга/примитивными нейроэктодермальными опухолями (СЭ/ПНЭО).

Условиями включения больных в протокол являются:

- морфологически подтвержденный диагноз;
- возраст до 30 лет;
- отсутствие тяжелой органной дисфункции. У всех больных должна быть адекватная почечная функция с клиренсом креатинина не менее 70 мл/мин/1,73 м² и уровнем сывороточного креатинина не более 1,5N. Уровень билирубина не должен превышать 1,5N, а сывороточных трансаминаз 2,5N. Фракция укорочения по данным эхоКГ не должна быть менее 29%;

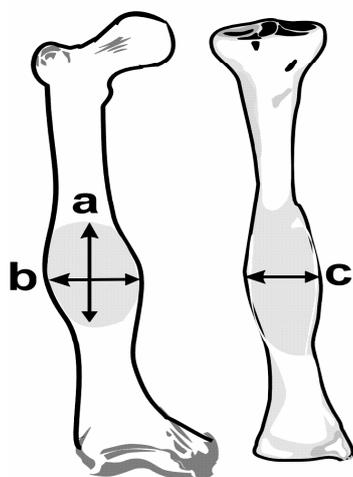
- вероятная ожидаемая продолжительность жизни не менее 3 мес.;
- отсутствие химио- или лучевого лечения (по радикальной программе) по поводу данной опухоли в анамнезе;

- согласие больного на лечение по данному протоколу.

К группе высокого риска относятся все больные с наличием следующих признаков: 1) отдаленные метастазы; 2) метастазы в регионарные лимфоузлы; 3) локализация опухоли в костях таза или в местах, где невозможно в дальнейшем выполнить радикальную операцию; 4) объем первичного опухолевого очага более 150 мл или наличие патологического перелома в месте первичного расположения опухоли или прорастание опухолью магистральных сосудов (риск ранней диссеминации опухолевого процесса).

Объем опухолевого очага (мл) высчитывается по формуле определения объема тел эллипсоидной формы, рис. 1.

$$V = \frac{4}{3} \pi \times \frac{a}{2} \times \frac{b}{2} \times \frac{c}{2} = a \times b \times c \times 0,52$$



π - константа, равная 3,14

a - размер опухоли по длиннику

b - передне-поперечный размер опухоли

c - боковой размер опухоли

Рис. 1. Расчет объема опухоли

Критерии исключения из протокола: 1) отказ от продолжения лечения; 2) отсутствие санации костного мозга после пятого курса индуктивной химиотерапии; 3) прогрессирование основного заболевания на фоне лечения; 4) увеличение интервалов между курсами химиотерапии более 6 недель или другие нарушения схемы протокола; 5) проведение других курсов химиотерапии или непротокольной лучевой терапии; 6) окончание лечения по протоколу (после шести курсов интерлейкина-2); 7) возникновение органных дисфункций, не позволяющих проводить дальнейшую полихимиотерапию (ПХТ); 8) острый вирусный гепатит В, С в тяжелой форме.

Область применения: онкология.

Уровень внедрения: республиканский.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

- Полимеразная цепная реакция (ПЦР) для анализа химерных онкогенов: термоциклер; центрифуга с охлаждением на 14000 об/мин; ячейки для горизонтального и вертикального электрофореза с источником тока; набор пипеток с переменными объемами от 0,5 мкл до 1 мл; термомиксер для выделения ДНК; ламинарный шкаф с вертикальным потоком воздуха; набор для выделения тотальной РНК; набор для выделения геномной ДНК, набор для синтеза кДНК; набор для проведения ПЦР; праймеры к химерным онкогенам.

- ПЦР для анализа реаранжировок:

1. Выделение МНК: фосфатно-солевой буфер (PBS), гистопак, раствор для лизиса эритроцитов; центрифуга на 2000 об/мин; морозильник -20 °С; морозильник -70 °С.

2. Выявление мишеней-реаранжировок: набор для выделения геномной ДНК; ламинарный шкаф с вертикальным потоком воздуха; фосфатно-солевой буфер; вортекс; ультрацентрифуга с охлаждением на 14000 об/мин; набор пипеток с переменными объемами от 0,5 мкл до 1 мл; термомиксер для выделения ДНК; фенол-хлороформ-изоамиловый спирт (25:24:1); хлороформ, ацетат аммония, изопропанол, этанол 70%, этанол 96%; набор реагентов для проведения ПЦР; таq-ДНК-полимераза; панель праймеров (олигонуклеотидов) к генам EWS/FLI1, EWS/ERG; термоциклер; спектрофотометр; агароза; маркер молекулярного веса ДНК для электрофореза; аппарат для горизонтального (агарозного) электрофореза с источником тока; гель-документирующая система с фото- и видеокамерой; аппарат для вертикального (PAGE) электрофореза с источником тока; набор для секвенирования BigDye® Terminator v1.1 (или v3.1) Cycle Sequencing Kit; генетический анализатор (секвенатор).

3. Количественное измерение МРБ: аллель-специфические олигонуклеотиды (АСО); набор для количественной ПЦР «в реальном времени» ПЦР Platinum Quantitative PCR SuperMix-UDG; аппарат для ПЦР «в реальном времени».

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА

Алгоритм применения ПЦР-диагностики химерных онкогенов EWS/FLI1, EWS/ERG у детей с прогностически неблагоприятными формами опухолей семейства саркомы Юинга

Исследование специфичных для опухолей семейства СЮ/ПНЭО онкогенов EWS/Flil и EWS/Erg методом ПЦР выполняется как обязательный компонент диагностики перед постановкой диагноза и началом терапии. Оценке подлежат ткань первичного очага, образец костного мозга (КМ) и периферической крови.

В случае поражения костного мозга и/или периферической крови забор периферической стволовой клетки (ПСК) осуществляется только при санации последней при исследовании методом ПЦР. Обязательной ПЦР подлежит образец набранной ПСК перед ее заморозкой.

При обнаружении онкогена в ткани патологического очага и отсутствии гистологического заключения о наличии СЮ/ПНЭО или в обратной ситуации необходим обязательный пересмотр препаратов (возможно в другой лаборатории), при необходимости проводят повторную открытую биопсию патологического очага. Обнаружение онкогена в биоптате костного мозга при отсутствии морфологических признаков поражения последнего свидетельствует о том, что КМ вовлечен в основное заболевание. Устанавливается IV стадия процесса.

В тяжелых клинических случаях, требующих немедленной специфической терапии, обнаружение онкогена EWS-FLI1 или EWS/ERG в любой из исследуемых сред является основанием для начала лечения по схеме терапии СЮ/ПНЭО, не дожидаясь гистологического заключения и результатов иммуногистохимического исследования. В процессе терапии пациентов с опухолями семейства саркомы Юинга использование метода ПЦР для определения специфических для СЮ/ПНЭО онкогенов показано при дифференциации основного процесса от сопутствующих осложнений.

При определении химерного онкогена EWS/FLI1, характеризующегося хромосомной транслокацией t(11;22)(q24;q22), и химерного онкогена EWS/ERG, характеризующегося хромосомной транслокацией t(21;22)(q22;q12), выделенную тотальную РНК в количестве 1–4 мкг обратно транскрибировали в кДНК с помощью рэндом-гексамеров и фермента обратной транскриптазы (Promega, США). Полученную кДНК (4 мкл) подвергали специфической 2-шаговой амплификации на аппарате Thermocycler T3 Combiblock (Biometra, Германия).

Таблица 1

Нуклеотидная последовательность праймеров
для амплификации химерных транскриптов EWS/FLI1 и EWS/ERG

Название	Ген/экзон	Последовательность
----------	-----------	--------------------

праймера		
Праймеры для выявления EWS/FLI1 транскрипта		
1 шаг		
22.8	EWS/exon 7	5'-CCCCTAGTTACCCACCCCAA-3'
FLI 11	FLI1/exon 8	5'-AGGGTTGGCTAGGCGACTGCT-3'
2 шаг		
22.3	EWS/exon 7	5'-TCCTACAGCCAAGCTCCAAGTC-3'
FLI 3	FLI1/exon 8	5'-GTCGGGCCAGGATCTGATAC-3'
Праймеры для выявления EWS/ERG транскрипта		
1 шаг		
22.8	EWS/exon 7	5'-CCCCTAGTTACCCACCCCAA-3'
ERG 11	ERG/exon 9	5'-TGTTGGGTTTGCTCTCCGCTC-3'
2 шаг		
22.3	EWS/exon 7	5'-TCCTACAGCCAAGCTCCAAGTC-3'
ERG 3	ERG/exon 9	5'-ACTCCCGTTGGTGCCTTCC-3'

После первого раунда амплификации 2 мкл ПЦР-смеси первого шага переносили в ПЦР-смесь для второго шага и продолжали амплификацию. После ее проведения 10 мкл продуктов ПЦР подвергали электрофорезу в 2,5% агарозном геле, окрашенном бромистым этидиумом. Наличие химерных генов оценивали по присутствию продуктов амплификации специфического размера.

Алгоритм применения интенсифицированной индукционной цитостатической терапии и высокодозной консолидирующей химиотерапии с поддержкой периферической стволовой клетки у детей с прогностически неблагоприятными формами опухолей семейства саркомы Юинга

На этапе индукции все пациенты должны получить 5 курсов полихимиотерапии, максимально интенсифицированных с применением G- или GM-CSF для ускорения восстановления гранулоцитарного роста гемопоэза. Интервал между курсами полихимиотерапии не должен превышать 25 дней.

Забор периферических стволовых клеток и эксфузия костного мозга производится минимум после 2-х курсов индукционной полихимиотерапии при отсутствии поражения костного мозга. Для пациентов с начальным метастатическим поражением костного мозга забор ПСК и КМ должен быть отсрочен до момента санации костного мозга, подтвержденного пункцией (не менее чем из 2-х точек). Если костный мозг остается пораженным после 5-го курса полихимиотерапии (индукции), пациент исключается из протокола.

При невозможности выполнения резекции опухоли пациенты получают дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) на область первичного очага поражения в режиме гиперфракционирования. Лучевая терапия на

метастатические очаги в легкие проводится после 2-го курса полихимиотерапии.

Хирургический этап лечения в виде резекции опухолевого очага (при возможности его выполнения) проводится после 3-го курса химиотерапии.

Важным моментом в данном исследовательском протоколе является проведение высокодозной химиотерапии (ВХТ) с пересадкой ПСК и системным назначением интерлейкина-2.

Общая схема лечения

- 1) индуктивная химиотерапия;
- 2) сбор и криоконсервация периферических стволовых клеток;
- 3) консолидация, состоящая:
 - a. из лучевой терапии на первичную опухоль и оставшиеся после индукции метастазы;
 - b. высокодозной химиотерапии;
 - c. реинфузии ПСК;
- 4) биотерапия интерлейкином-2.

Для перехода от одной фазы терапии к другой пациент должен соответствовать ряду дополнительных критериев. Перед первым циклом сепарации ПСК в костном мозге клетки опухоли не должны определяться при световой микроскопии (если костный мозг изначально был поражен), и первичная опухоль должна быть чувствительна к проводимой химиотерапии. Сохранение накопления радиоактивного технеция в местах первичной деструкции костей опухолью не является признаком неэффективности терапии. Перед проведением лучевой и высокодозной химиотерапии у пациента должна быть зарегистрирована полная ремиссия или выраженная частичная ремиссия. Сразу после окончания лучевой терапии последующие фазы лечения должны быть начаты в максимально короткий срок. ПСК должны быть перелиты в любом случае, если высокодозная химиотерапия была начата.

Учитывая наличие в протоколе продленной инфузии доксорубицина и сбор ПСК, рекомендована установка двухпросветного центрального венозного катетера.

Индукционная терапия

Индукционная терапия включает 5 курсов полихимиотерапии. Индукция длится около 15 недель. Каждый курс должен быть начат на 21-й день от начала предыдущего курса или при восстановлении абсолютного числа лейкоцитов $>2000/\text{мкл}$, тромбоцитов — >75 тыс. кл/мкл (но не позднее 25-го дня). Уровень креатинина сыворотки крови не должен превышать 2-кратного нормального уровня и 1,5-кратного перед назначением ифосфамида.

При отсутствии восстановления гематологических показателей к 20-му дню больные получают G- или GM-CSF в дозе 5 мкг/кг подкожно ежедневно до восстановления уровня лейкоцитов $>2000/\text{мкл}$, его введение должно быть

прекращено не менее чем за 48 ч до начала следующего курса ХТ. Если предстоит сбор периферических стволовых клеток, то введение Г-КСФ следует продолжить до последнего дня сбора ПСК. При наличии у больного фебрильной нейтропении в межкурсовом промежутке может быть назначен G- или GM-CSF ежедневно на весь период лихорадки и до восстановления гематологических показателей.

Блок А

За 24 ч до начала инфузии циклофосфана проводят прегидратацию: кристаллоидный раствор внутривенно капельно 2 л/м^2 .

Месна $2,4 \text{ г/м}^2$ 1 и 2-й дни внутривенно капельно в виде 24-часовой инфузии, начало одновременно с инфузией циклофосфана, добавляя в каждый флакон инфузионной терапии (кристаллоидного раствора) параллельно с введением доксорубицина и 24 ч после окончания введения циклофосфана. При наличии однопросветного катетера введение Месны осуществляется болюсно (0 ч и каждые 4 ч 1–2-й день).

◆ Циклофосфамид $2,1 \text{ г/м}^2/\text{день}$, 1 и 2-й день внутривенно капельно за 1 ч в 200 мл 0,9% раствора NaCl (курсовая доза — $4,2 \text{ г/м}^2$).

◆ Доксорубицин 75 мг/м^2 — курсовая доза 1–2-й день внутривенно капельно в виде 48-часовой инфузии (раствор доксорубицина готовят каждые 12 ч). Перфузия осуществляется через шприцевой линеомат в соотношении 75 мг/м^2 доксорубицина — 400 мл 0,9% раствора NaCl.

◆ Винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ (максимальная доза — 2,0 мг) 1, 8, 15-й день внутривенно струйно (курсовая доза — $4,5 \text{ мг/м}^2$).

Блок В

За 24 ч до начала инфузии ифосфамида проводят прегидратацию: кристаллоидный раствор внутривенно капельно 2 л/м^2 .

Месна $2,4 \text{ г/м}^2/\text{день}$ 1–5-й дни внутривенно капельно в виде 24-часовой инфузии, начало одновременно с инфузией ифосфамида, добавляя в каждый флакон инфузионной терапии (кристаллоидного раствора). Объем инфузионной терапии — $3 \text{ л/м}^2/\text{день}$.

◆ Ифосфамид $2,4 \text{ г/м}^2/\text{день}$, 1–5-й дни внутривенно капельно в 200 мл раствора NaCl за 1 ч (курсовая доза — 12 г/м^2).

◆ Этопозид $100 \text{ мг/м}^2/\text{день}$, 1–5-й дни внутривенно капельно 1-часовая инфузия, концентрация везепада 0,2–0,4 мг/1 мл в 0,9% растворе NaCl (курсовая доза — 500 мг/м^2).

Забор периферических стволовых клеток

Забор ПСК и эксфузия костного мозга производится как минимум после 2-х курсов индуктивной ХТ при отсутствии поражения костного мозга (метод световой микроскопии). Для больных с поражением костного мозга обязательна пункция не менее чем из 2-х мест перед началом сепарации.

Обязателен ежедневный контроль показателей периферической крови с лейкоцитарной формулой.

Полихимиотерапия в фазе консолидации

Блок С проводится при выраженных лучевых поражениях, при длительном проведении ЛТ после 5-го блока индукционной ПХТ (обычный режим фракционирования СОД 56 Гр).

За 24 ч до начала инфузии циклофосфана проводят прегидратацию: кристаллоидный раствор внутривенно капельно 2 л/м². Месна 2,4 г/м² — 1 и 2-й дни внутривенно капельно в виде 24-часовой инфузии, начало одновременно с инфузией циклофосфана, добавляя в каждый флакон инфузионной терапии (кристаллоидного раствора).

◆ Винкристин 1,5 мг/м²/день (максимальная доза — 2,0 мг), 1, 8-й дни, струйно

◆ Циклофосфамид 2,1 г/м²/день внутривенно капельно 1-часовая инфузия, 1 и 2-й дни (курсовая доза — 4,2 г/м²).

Лучевая терапия

Лучевую терапию начинают пациентам с частичным или полным эффектом, получившим весь объем индукционной терапии. Полное исчезновение поражения костей (по данным РИИ) не обязательно.

Перед началом дистанционной лучевой терапии (ДГТ) следует убедиться, что у больного имеются криоконсервированные ПСК или костный мозг для аутооттрансплантации.

Облучение первичного очага производят после 5-го курса индукционной терапии. Объем облучаемой зоны должен включать всю область распространения опухоли на момент установления диагноза и + 2 см вокруг пораженного участка. Облучение проводится фракционно (в режиме гиперфракционирования) в дозе 1,5 Гр 2 раза в день с интервалом 6 ч, 5 дней в неделю, суммарная доза — 50 Гр.

Объем облучения жизненно важных органов не должен превышать следующие уровни:

- спинной мозг — не более 30 Гр;
- сердце — не более 18 Гр на менее 50% объема органа;
- печень — не более 18 Гр на менее 50% поверхности органа;
- почки — одна из двух почек не должна подвергаться облучению;
- тонкий кишечник — не более 30 Гр.

Облучение метастатических очагов

Легочные или плевральные метастазы. Крупнопольное облучение легких проводится после 2-го курса полихимиотерапии сразу по восстановлению уровня лейкоцитов более $1,5 \times 10^9$ /л фракционно в дозе 1,2 Гр СОД 12 Гр. Разметка производится на 3–5-й день 2-го курса ПХТ. При сохранении очагов в легких после 5-го курса ПХТ дополнительно производится локальное дооблучение очагов в дозе 12 Гр (общая СОД 24 Гр). Суммарная площадь дооблучения легочных метастазов не должна превышать 25% от общей поверхности легких.

Костные метастазы. Все костные метастазы должны облучаться в объеме, установленном при первичной диагностике до начала специального лечения. Облучение костных метастазов производится после 5-го курса ПХТ параллельно воздействию на основной очаг. Не подвергаются облучению костные поражения, определявшиеся только по данным сцинтиграфии и исчезнувшие после 2-го курса ПХТ. Облучение при поражении более 50% миелопролиферативных зон требует дополнительной консультации радиолога. Облучение проводится фракционно в дозе 1,5 Гр 2 раза в день (СОД-30 Гр) параллельно облучению основного очага.

При наличии изолированного метастаза в кости черепа проводится облучение черепа в полном объеме в дозе 24 Гр с последующим локальным дооблучением метастатического очага в дозе 6,6 Гр (СОД 30,6 Гр) после курса ВДХТ и ТПСК (или ТКМ).

Метастазы в ЦНС облучаются после курса ВДХТ и ТПСК (или ТКМ) в дозе 30 Гр.

Регионарные и другие метастазы должны подвергаться дистанционной лучевой терапии в объеме начального поражения с захватом 2 см зоны нормальных тканей фракционно по 1,5 Гр 2 раза в день (СОД 30 Гр).

Суммарная площадь облучения не должна превышать 30% поверхности тела (не более 50% миелопролиферативных зон). Если необходимо облучать большую площадь, то преимущество имеют опухолевые очаги, плохо регрессировавшие на индуктивной терапии. Очаги, не выявляемые доступными диагностическими методами к моменту начала ДГТ, в таком случае не облучаются.

Высокодозная химиотерапия

На заключительном этапе консолидации проводится высокодозная ХТ препаратами бусульфан, тиофосфамид и мелфолан с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток. В 0 день ПСК размораживаются в водяной бане при температуре 38–40° и быстро переливаются внутривенно. С целью уменьшения риска побочных реакций на ДМСО рекомендуется проводить адекватную водную нагрузку. Г-КСФ назначается после реинфузии ПСК при уровне нейтрофилов <500 в 1 мкл.

Блок Д (режим ТiоВиМ-140):

- ◆ бусульфан 4 мг/кг/день -7, -6, -5, -4-й дни (курсовая доза — 16 мг/кг);
- ◆ тиофосфамид 300 мг/м²/день -3, -2-й дни (курсовая доза — 600 мг/м²);
- ◆ мелфолан 70 мг/м²/день -3, -2-й дни (курсовая доза — 140 мг/м²);
- ◆ трансплантация аутологичных стволовых клеток — 0 день.

Бусульфан

Суточная доза бусульфана делится на 4 приема строго через 6 ч. Если после приема бусульфана в течение 30 мин возникла рвота, прием препарата

в той же дозировке необходимо повторить; более чем через 30 мин — не повторять. Одновременно с приемом бусульфана перорально или внутривенно вводится реланиум:

- для больных с весом более 20 кг — 2,5 мг(0,5 мл) на прием;
- для больных с весом менее 20 кг — 1,5 мг (0,3 мл) на прием.

Гидратация не проводится.

Тиофосфамид

Разводится на 200 мл 0,9% раствора NaCl. Вводится внутривенно капельно в течение 1–1,5 ч.

Мелфалан

Разводится строго в 10 мл прилагаемого растворителя (раствор должен быть прозрачным, слегка опалесцирующим, без хлопьев), затем из ампулы забирается необходимая доза препарата и разводится в 20–50 мл 0,9% раствора NaCl. Вводится за 30 мин, внутривенно, капельно.

Или

Блок E (режим EВиМ-140):

- ◆ бусульфан 4 мг/кг/день -7, -6, -5, -4-й дни (курсовая доза — 16 мг/кг);
- ◆ этопозид 1000 мг/м²/день -3, -2-й дни (курсовая доза — 2000 мг/м²);
- ◆ мелфалан 70 мг/м²/день -3, -2-й дни (курсовая доза — 140 мг/м²);
- ◆ трансплантация аутологичных стволовых клеток — 0 день.

Бусульфан

Суточная доза бусульфана делится на 4 приема строго через 6 ч. Если после приема бусульфана в течение 30 мин возникла рвота, прием препарата в той же дозировке необходимо повторить; более чем через 30 мин — не повторять. Одновременно с приемом бусульфана перорально или внутривенно вводится реланиум:

- для больных с весом более 20 кг — 2,5 мг(0,5 мл) на прием;
- для больных с весом менее 20 кг — 1,5 мг (0,3 мл) на прием.

Гидратация не проводится.

Этопозид

Разводится в 0,9% раствора NaCl или 5% глюкозе. Препарат стабилен 48–96 ч в растворе в концентрации 0,2–0,4 мг/мл; 1–2 ч — 1 мг/мл. При большей концентрации кристаллизация происходит в течение 30 мин. Приблизительная схема разведения: 150–200 мг этопозид в 400 мл растворителя. Не следует использовать раствор с осадком или хлопьями.

Мелфалан

Разводится строго в 10 мл прилагаемого растворителя (раствор должен быть прозрачным, слегка опалесцирующим, без хлопьев), затем из ампулы забирается необходимая доза препарата и разводится в 20–50 мл 0,9% NaCl. Вводится за 30 мин, внутривенно, капельно.

Биотерапия рекомбинантным интерлейкином-2

После блока с высокодозной химиотерапией при выходе из цитопении при стабилизации уровня тромбоцитов >30 тыс./мкл назначают Ронлейкин 3 раза в неделю в течение 2-х недель (курсовая доза — 6 введений препарата). Перерыв между курсами — 2 недели. Длительность терапии интерлейкином — 2–4 мес. (всего 4 курса).

Введение Ронлейкина: 1-е введение внутривенно капельно в виде 6-часовой инфузии (закрывать от прямого попадания света). Последующие введения — подкожно в обе руки. За 30 мин до начала введения Ронлейкина больному дают парацетамол 0,5 мг per os (до 5 лет — 0,25 мг). При подъеме температуры выше $38,5^{\circ}$ дополнительно назначают жаропонижающие средства. При введении Ронлейкина необходим мониторинг состояния больного (при 1-м введении препарата термометрия каждые 30 мин).

Доза Ронлейкина при первом введении составляет 1 млн МЕ/м², спустя 48 ч проводят иммунологическое исследование. Увеличение показателей более чем в 1,5 раза свидетельствует о хорошем эффекте, и доза 1 млн МЕ/м² сохраняется при последующих введениях. Увеличение данных показателей менее чем в 1,5 раза свидетельствует о недостаточном ответе на лечение. В этом случае доза Ронлейкина увеличивается до 2 млн МЕ/м².