

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «29» ноября 2016 года
Протокол № 16

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

1. Содержание:

Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9	2
Дата разработки протокола	2
Пользователи протокола	2
Категория пациентов	2
Шкала уровня доказательности	2
Определение	2
Классификация	3
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	4
Показания для госпитализации	8
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	8
Диагностика и лечение на стационарном уровне	9-29
Медицинская реабилитация	-
Паллиативная помощь	48
Сокращения, используемые в протоколе	34
Список разработчиков протокола	35
Конфликт интересов	35
Список рецензентов	35
Список использованной литературы	35

2. Соотношение кодов МКБ-10 И МКБ-9:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
C91.0	Острый лимфобластный лейкоз	62.10	Биопсия яичка
C91	Лимфоидный лейкоз (лимфолейкоз)	62.30	Односторонняя орхиэктомия
		62.41	Удаление обоих яичек в течение одного операционного эпизода
		40.11	Биопсия лимфатической структуры

3. Дата разработки протокола: 2016 год.

4. Пользователи протокола: ВОП, педиатры, детские онкологи/гематологи.

5. Категория пациентов: дети.

6. Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

7. Определение [1]:

Острый лимфобластный лейкоз – это группа гетерогенных злокачественных новообразований из клеток лимфоидных предшественников (лимфобласты), имеющих определенные генетические и иммунофенотипические характеристики.

Рецидив ОЛЛ – это вновь возникшее заболевание после первичной диагностики, лечения и достижения ремиссии [1, 2].

8. Классификация [1-4]:

- изолированный костномозговой рецидив диагностируется, если костный мозг содержит $> 25\%$ лимфобластов при отсутствии одновременного поражения центральной нервной системы (ЦНС) и/или других экстрамедуллярных очагов;
- комбинированный костномозговой рецидив диагностируется, если костный мозг содержит $> 5\%$ лимфобластов и имеется не менее одного экстрамедуллярного очага ОЛЛ;
- ЦНС рецидив диагностируется, если клетки с морфологией лимфобластов определяются в ликворе при плеоцитозе $> 5/\mu\text{l}$ ядерных клеток. Если ликвор контаминирован кровью, после обсуждения с исследовательским центром, рекомендуются следующие подходы. Если бласты присутствуют в ликворе, но отсутствуют в периферической крови, диагностируется ЦНС рецидив. Если пропорции бластов в ликворе эквивалентны пропорциям бластов в периферической крови и нет дополнительных морфологических признаков, что бласты персистируют дальше в ликворе, диагностируется контаминация. В неясных случаях решение принимается по следующей схеме. Если бласты присутствуют в ликворе, пациент получает интенсивную интратекальную химиотерапию, аналогичную с пациентами с поражением ЦНС, но не увеличивается доза краниального облучения. Если имеются клинические признаки поражения ЦНС, такие как видимое беспокойство, полифагия, паралич черепных нервов при отсутствии плеоцитоза в ликворе, наличие ЦНС рецидива должно быть уточнено или исключено при помощи всех доступных диагностических возможностей (КТ головы, ЯМР). При обнаружении менингеальной инфильтрации, должна выполняться биопсия;
- тестикулярный рецидив диагностируется в случае одно или двухстороннего безболезненного увеличения яичек с инфильтрацией лейкоцитарными клетками, подтвержденной биопсией. В случае, когда контралатеральное яичко клинически не изменено, субклиническое поражение должно исключаться при проведении биопсии;
- рецидивы других локализаций обнаруживаются соответствующими методами и должны подтверждаться биопсией (Таблица 1.).

Таблица – 1. Характеристика рецидивов по месту возникновения.

костный мозг		$< 5\%$ бластов	от 5% до 25% бластов	$\geq 25\%$ бластов
внекостно мозговой рецидив	нет	нет рецидива	требует наблюдения	изолированный костномозговой
	да	изолированный внекостномозговой	комбинированный костномозговой	

По времени возникновения рецидивы подразделяют на очень ранний, ранний и поздний (Таблица 2).

Таблица – 2. Распределение рецидивов ОЛЛ у детей по времени возникновения

Тип рецидива	Отношение к инициальному диагнозу	Отношение к окончанию поддерживающей терапии
Поздний	Не имеет значения	Более 6 мес.
Ранний	Более 18 мес.	Менее 6 мес.
Очень ранний	Менее 18 мес.	Менее 6 мес.

NB! в редких случаях, когда с момента окончания первичной терапии (обычно конец поддерживающей терапии) прошло больше 6 месяцев, а первично диагноз установлен в сроки менее 18 месяцев (после прекращения лечения или после лечения для В-НХЛ), рецидив определяется как поздний.

Определение группы риска:

Время возникновения (Таблица 2) и место рецидива (Таблица 1), также как и иммунофенотип бластов, являются параметрами, определяющими эту стратификацию (Таблица 3).

Таблица –3. Определение стратегической группы от S1 до S4

Место рецидива Время рецидива	Иммунофенотип по Т			Иммунофенотип (пре) Т		
	изолированный внекостный	комбинированный костномозговой	изолированный костномозговой	изолированный внекостный	комбинированный костномозговой	изолированный костномозговой
Очень ранний	S2	S4	S4	S2	S4	S4
Ранний	S2	S2	S3	S2	S4	S4
поздний	S1	S2	S2	S1	S4	S4

- терапевтическая группа S1: в терапевтическую группу S1 входят все больные с поздними изолированными внекостномозговыми рецидивами;
- терапевтическая группа S2: терапевтическая группа S2 включает пациентов с очень ранними и ранними изолированными внекостномозговыми рецидивами, больных с поздними костномозговыми по Т-ОЛЛ и пациентов с комбинированными ранними или поздними по Т-ОЛЛ;
- терапевтическая группа S3: терапевтическая группа S3 включает всех пациентов с ранним изолированным костномозговым рецидивом по Т-ОЛЛ;
- терапевтическая группа S4: больные с очень ранними комбинированными или изолированными костномозговыми рецидивами, также как все пациенты с костномозговым рецидивом Т-ОЛЛ относятся к терапевтической группе S4.

9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ

1) Диагностические критерии [1]:

Жалобы и анамнез: на слабость, недомогание, повышение температуры тела, боли в костях и/или суставах, бледность, кровоточивость слизистых полости рта, носа, другие виды кровотечений, увеличение периферических лимфатических узлов, увеличение размеров живота, боли в животе, затруднённое носовое дыхание, одышку. При нейрорлейкозе – головные боли, рвота, судороги. При орхите – одно- или двухстороннее увеличение яичек, безболезненное.

Клиническая симптоматика развёрнутой стадии ОЛЛ складывается из пяти основных синдромов Радченко:

- гиперпластического;
- геморрагического;
- анемического;
- интоксикационного;
- инфекционных осложнений.

Частым симптомом при ОЛ являются оссалгии и артралгии. При внекостномозговых рецидивах возможно опухолевидное образование любой локализации.

Физикальное обследование:

Осмотр больного: оценка выраженности анемического, геморрагического, гиперпластического синдромов, инфекционного статуса, неврологического статуса.

Лабораторные исследования:

- ОАК – в крови гипорегенераторная нормохромная анемия, тромбоцитопения, ускорение СОЭ. В лейкоцитарной формуле лимфоцитоз, бласты (бластные клетки обнаруживаются не всегда). Между бластными клетками и зрелыми гранулоцитами почти нет промежуточных форм, что отражает провал в кроветворении – лейкемическое зияние.

Инструментальные исследования:

- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства – для оценки размеров инфильтрированных паренхиматозных органов и увеличение лимфоузлов брюшной полости, наличие свободной жидкости в брюшной полости;
- УЗИ областей увеличенных лимфоузлов – для оценки количества, структуры и размеров лимфоузлов;
- УЗИ яичек, мошонки – для оценки размера, структуры яичек, наличие жидкости в мошонке;
- рентгенография грудной клетки в 2-х проекциях (увеличение средостения, выпотной плеврит, инфильтраты в лёгких), и/или компьютерная томография грудной клетки;
- рентгенография костей и суставов – для обнаружения характерных изменений в трубчатых костях, возле крупных суставов;
- КТ брюшной полости – для оценки размера, структуры инфильтрированных паренхиматозных органов, увеличение лимфоузлов брюшной полости, наличие образований и свободной жидкости в брюшной полости.

2) Диагностический алгоритм:



3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [1,2]:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Осложнение поддерживающей химиотерапии – цитопенический синдром	Анемический, геморрагический синдромы, симптомы интоксикации, инфекционные осложнения	Исследование миелограммы	Бластная метаплазия в костном мозге при рецидиве ОЛЛ
Миелодиспластический синдром вторичный	Гиперпластический, анемический, геморрагический синдромы, симптомы интоксикации	Исследование миелограммы	При рецидиве ОЛЛ трансформация костного мозга на $\geq 25\%$ бластными клетками. При МДС дисплазия ростков кроветворения, клеточный костный мозг при цитопении

			в периферическом анализе крови, бласты <25%
Инфекционный менингит	Рвота, судороги, положительные менингеальные знаки, повышение температуры	Исследование ликворограммы	При ОЛЛ выраженный цитоз в ликворе, наличие бластных клеток в ликворе. При инфекционном менингите умеренный цитоз, плеоцитоз, бластных клеток нет
		КТ или МРТ головного мозга	При ОЛЛ даже при невыраженном цитозе в ликворе возможна опухолевая инфильтрация вещества головного мозга
Травматический или инфекционный орхит	Увеличение яичек	Биопсия яичек	Бластная инфильтрация яичек при рецидиве ОЛЛ

4) Тактика лечения:

- посиндромная терапия с целью обеспечения транспортабельности пациента в специализированное профильное отделение.

Немедикаментозное лечение:

- диета: №11, №1Б №5П (с исключением острых, жирных, жареных блюд, в то же время, обогащенная белком);
- режим: II, III (по тяжести состояния пациента).

Медикаментозное лечение:

Терапия на догоспитальном этапе зависит от наличия того/иного синдрома, имеющего место у конкретного пациента.

- анемический синдром требует заместительной терапии одноклассной лейкофильтрованной Эр.взвесью при снижении Нв ниже 80г/л;
- геморрагический синдром – остановить кровотечение, заместительная терапия одноклассным лейкофильтрованным, вирусинактивированным тромбоконцентратом. При дефиците плазменных факторов свертывания и ДВС синдроме трансфузия СЗП;
- наличие инфекционных осложнений – адекватная антибактериальная, противогрибковая терапия.

Перечень лекарственных средств: смотрите пункт 12, подпункт 5 «Перечень дополнительных лекарственных средств».

Алгоритм действий при неотложных ситуациях согласно ИВБДВ [19].

Другие виды лечения: нет.

5) Показания для консультации специалистов:

- консультация онколога – при наличии внекостномозговых очагов поражения;
- консультация невропатолога – при возникновении головных болей, рвоты многократной, нарушения мозгового кровообращения по ишемическому (геморрагическому) типу, органическая энцефалопатия, предсудорожный, судорожный синдром;
- консультация нейрохирурга – при клинике нарушения мозгового кровообращения;
- консультация отоларинголога – при массивном носовом кровотечении (для проведения передней или задней тампонады носа);
- консультация нефролога – при нефропатиях, развитии ОПП;
- консультация других узких специалистов – по показаниям.

6) Профилактические мероприятия: направлены на профилактику септического шока, геморрагических осложнений, анемического шока.

7) Мониторинг состояния пациента:

- контроль основных витальных функций – АД, пульс, частота дыхания, степени сознания;
- контроль показателей гемограммы – эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов;
- контроль биохимических показателей крови: креатинин, мочевины, мочевого азота, калий, натрий, белок.

8) Индикаторы эффективности лечения

- ясное сознание;
- стабильная гемодинамика;
- отсутствие кровотечения;
- стабильные показатели гемограммы ($Hb > 80 \text{ г/л}$, тромбоциты $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$);
- сохраненный диурез.

10. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

10.1. Показания для плановой госпитализации:

- повторная госпитализация на очередной курс химиотерапии.

10.2. Показания для экстренной госпитализации:

- впервые выявленный рецидив острого лимфобластного лейкоза;
- септические и геморрагические осложнения у детей с установленным диагнозом рецидива острого лимфобластного лейкоза.

11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ:

1) **Диагностические мероприятия:** сбор жалоб и анамнеза заболевания, физикальное обследование, смотреть пункт 9, подпункт 1.

2) **Медикаментозное лечение:**

- симптоматическая терапия, согласно ИВБДВ – руководство ВОЗ по ведению наиболее распространенных заболеваний в стационарах первичного уровня, адаптированное к условиям РК (ВОЗ 2012 г.).

12. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ

1) **Диагностические критерии:**

Жалобы и анамнез: смотрите пункт 9, подпункт 1.

Физикальное обследование: смотрите пункт 9, подпункт 1.

Лабораторные исследования:

ОАК + лейкоформула ручным методом;

Пункция костного мозга с исследованием миелограммы и его клеточности:

- цитологическое исследование миелограммы – гипер (нормо/мало) клеточный костный мозг, с суженными ростками нормального кроветворения и инфильтрацией бластными клетками – от 25% до тотального замещения костного мозга опухолью. При наличии внекостномозговых очагов увеличение количества бластов более 5% расценивается как костно-мозговой рецидив [1-4];

При установлении диагноза рецидив ОЛЛ с помощью морфоцитохимического исследования образец костного мозга исследуется на:

- иммунофенотипирование (1 пробирка: 1 мл к/м – обязательно) – проводится методом проточной цитометрии. Необходимо для диагностики различных вариантов ОЛЛ, подтверждения рецидива ОЛЛ. Возможна трансформация в другой иммунологический вариант ОЛ;

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

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

- цитогенетическое исследование метафаз в лейкоцитах (2 пробирки по 1,5 мл к/м – желательно) – необходимо для выявления случайных транслокаций. Особенно значимыми при ОЛЛ являются транслокации t(9;22), t(4;11), t(12;22);

- молекулярный анализ методом флуоресцентной метки in situ (FISH) (1 пробирка: 2 мл к/м + 1 мл цитрата – обязательно) на наличие BCR/ABL, MLL-gen, TEL-AML1 [5].

Молекулярно-генетическое исследование

При остром лимфобластном лейкозе возможно обнаружение следующих, характерных генетических нарушений:

- гиперплоидия – 5 – 65 хромосом без структурных аномалий;
- гипоплоидия – менее 46 хромосом;
- транслокация t(9;22) (q34;q11.2) – ген BCR/ABL1;
- транслокация t(v;11q23) – реаранжировка гена MLL;

- транслокация t(12;22) (p13;q22) – ген TEL-AML1;
- транслокация t(1;19) (q23;p13.3)–ген E2A-PBX1;
- транслокация t(5;14) (q31;q32) – ген IL3-IGH [1].

Молекулярный анализ на Минимальную Резидуальную Болезнь (МРБ) (1 пробирка: 2 мл к/м + 1 мл цитрата – желательно) – наличие остаточных лейкоэмических клеток у пациента в ремиссии. Техника выявления МРБ заключается в определении клеток с аномалиями кариотипа с помощью цитогенетических методов (можно обнаружить 1 аномальную клетку на 100 нормальных), или ПЦР (позволяет обнаружить 1 на 10⁵ нормальных клеток). Очень чувствительным методом является проточная цитофлуориметрия, позволяющая обнаружить клетки с аномальным иммунофенотипом. Определение высокого уровня МРБ после индукции ремиссии или перед поддерживающей терапией коррелирует с плохим прогнозом [6].

Цитохимические исследования бластных клеток – для выявления специфических для различных бластов ферментов. При ОЛЛ определяется положительная ШИК-реакция на гликоген, отрицательная реакция на липиды, пероксидазу, хлорацетат эстеразу (Таблица 4.).

Таблица 4. Цитохимические критерии ОЛЛ

Миелопероксидаза (МПО)	отрицательная
Судан черный (липиды)	отрицательная
PAS реакция (реакция на гликозаминогликаны с реактивом Шиффа)	положительная, крупногранулярная
α-нафтилэстераза	отрицательная
Хлорацетатэстераза	отрицательная

Исследование ликвора – первая люмбальная пункция перед началом циторедуктивной профазы проводится под общим наркозом с целью снижения риска травматичности и механического заноса бластных клеток периферической крови в ЦНС. При проведении люмбальной пункции оценивается степень давления спинномозговой жидкости, прозрачность и цвет ликвора. Проводится биохимическое исследование ликвора на количества белка, сахара и хлоридов. Морфологическое исследование ликвора включает оценку клеточности ликвора (в норме ликвор клеток не содержит), определение всех типов имеющихся клеток. При подозрении на поражение ЦНС обязательным условием является приготовление цитопрепарата на цитоцентрифуге [7,8].

Критерии нейрорлейкемии (или ЦНС рецидива) приведены в пункте 9.

Инструментальные исследования:

- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространств – позволяет выявить органомегалию, наличие опухолевидного образования, увеличение внутрибрюшных лимфоузлов, структурные изменения в органах, наличие свободной жидкости;
- УЗИ яичек – при подозрении на орхит;
- рентгенография грудной клетки в 2-х проекциях (прямой и правой боковой) –

позволяет выявить tumor средостения и/или воспалительные изменения в органах грудной клетки;

- КТ – позволяет выявить органомегалию, наличие опухолевидного образования, увеличение внутрибрюшных лимфоузлов, структурные изменения в органах;
- МРТ – при подозрении на наличие патологического образования в органах и в полостях

2) Диагностический алгоритм:



3) Перечень основных диагностических мероприятий (Таблица 4.):

Таблица 4: Обязательная диагностика для биологической характеристики рецидива ОЛЛ:

Цитоморфология (из нативного материала без добавок (например, ЭДТА))	<ul style="list-style-type: none"> • костный мозг: миелограмма; • периферическая кровь: – общий анализ крови;
---	---

	<ul style="list-style-type: none"> – дифференциальная гемограмма. • СМЖ: – количество клеток (счетная камера); – цитоцентрифуга.
МРБ	<ul style="list-style-type: none"> • костный мозг: – идентификация подходящих мишеней ПЦР-МОЗ <p>Результаты исследований MRD методами количественной ПЦР с обратной транскрипцией и многоцветной проточной цитометрии будут использованы для контроля эффективности проводимой терапии, а также могут оказаться полезными для раннего прогнозирования развития рецидива.</p>
Проточная цитометрия	<ul style="list-style-type: none"> • костный мозг (и/или периферическая кровь): – Иммунофенотипирование; – индекс ДНК.
Молекулярная генетика	<ul style="list-style-type: none"> • костный мозг (и/или периферическая кровь): – RT-PCR и/или FISH для выбранных слитых генов (BCR/ABL, MLL/AF4, TEL/AML1)
Цитогенетика	<ul style="list-style-type: none"> • костный мозг (и/или периферическая кровь): – G-бэндинг с высоким разрешением для численных и структурных aberrаций
Ликворограмма	<ul style="list-style-type: none"> • ликвор; • цитологическое и биохимическое исследование ликвора, при необходимости бактериологическое и вирусологическое исследование ликвора
Биохимический анализ крови	<ul style="list-style-type: none"> • общий белок;

	<ul style="list-style-type: none"> • белковые фракции; • мочевины; • креатинин; • мочевая кислота; • электролиты; • декстроза; • иммуноглобулины; • билирубин; • трансаминазы (АЛТ, АСТ, ЛДГ); • амилаза; • СРБ; • ЛДГ.
Кровь	<ul style="list-style-type: none"> • определение группы крови и Резус-принадлежности
Вирусологические исследования	<ul style="list-style-type: none"> • периферическая кровь; • ИФА и при необходимости ПЦР исследования маркеров вирусных гепатитов В,С, ЦМВ
Определение группы крови с определением фенотипа	<ul style="list-style-type: none"> • периферическая кровь; • определение группы крови по АВ0 и Rh принадлежности, определение фенотипа
Бактериологические исследования	<ul style="list-style-type: none"> • периферическая кровь, моча, фекалии, мазки из зева, носа, глаз; • бактериологические исследования на флору, микологические исследования на грибы
Инструментальные исследования	<ul style="list-style-type: none"> • рентгенография органов грудной клетки; • ЭКГ; • УЗИ брюшной полости; • КТ головы для исключения нейрорлейкемии

4. Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- коагулограмма (исследование уровня фибриногена, протромбиновый индекс, протромбиновое время, тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, продукты деградации фибринолиза, растворимый фибрин-мономерный комплекс, международный нормализованный индекс, Д-димеры);

- биохимический анализ крови – для оценки повышения уровня мочевины, креатинина, мочевой кислоты, ЛДГ при почечной недостаточности (острый лизис опухоли), гипопроотеинемия, нарушение электролитных показателей;
- ОАМ – относительная плотность, рН, наличие протеинурии, гематурии, исследование мочевого осадка;
- ИФА на гепатиты А, В, С, Д, G;
- ПЦР на гепатиты;
- ИФА на цитомегаловирус, вирусы простого герпеса;
- ПЦР на цитомегаловирус, вирусы простого герпеса;
- проба на галактоманнан;
- исследование крови на ВИЧ;
- исследование крови, других сред на стерильность, грибы;
- бактериологический посев из зева на стерильность, грибы;
- HLA-типирование крови пациента и его ближайших родственников (сиблингов и родителей);
- копрология, исследование кала на яйца глистов и простейших;
- исследование уровня аспарагиназы в сыворотке крови
- исследование крови на прокальцитонин;
- ЭКГ;
- рентгенография грудной клетки в двух проекциях;
- УЗИ;
- реоэнцефалография;
- электроэнцефалография;
- ЭХО-энцефалография;
- нейросонография;
- КТ брюшной полости;
- рентгенография костей и суставов;
- УЗИ областей увеличенных лимфоузлов, яичек, органов малого таза;
- консультация офтальмолога – глазное дно, диски зрительных нервов, передние камеры глаз;
- консультация невропатолога – неврологический статус, рефлексы, уровень сознания, изменения со стороны черепно-мозговых нервов.

5) Тактика лечения заключается в программной полихимиотерапии в сочетании с лучевой терапией и возможной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Немедикаментозное лечение:

Режим направлен на снижение рисков инфекционных осложнений:

- изолированные (боксовые) палаты;
- ламинарный поток воздуха;
- личная гигиена и правильная обработка рук [14];
- при агранулоцитозе туалет полости рта пороносовыми щетками, полоскания антисептиками;

- изоляция инфекционных больных в палаты с отрицательным давлением;
- обеспечение венозного доступа – установка центрального венозного катетера смена катетера по леске запрещается.

Диета: Стол №11, стол №1Б, стол №5П, с исключением острых, жирных, жареных блюд, в то же время, обогащенная белком.

- низко бактериальная пища;
- усиленное питание – высококалорийная диета с полуторным по сравнению с возрастными нормами количеством белков, витаминизированная, богатая минеральными веществами; при назначении глюкокортикоидов рацион обогащают продуктами, содержащими много солей калия и кальция. При агранулоцитозе абактериальная (обязательно термически обработанная) пища;
- для детей с различными нарушениями питания включение в питание различных лечебных смесей.
- в случае невозможности питания через нос кормление через назогастральный зонд, гастростому или еюностому

Медикаментозное лечение:

Лечение ОЛЛ осуществляется комбинацией цитостатических препаратов, вводимых через рот, в/в, в/м и интратекально при соблюдении дозы, длительности и времени введения согласно выбранному терапевтическому протоколу. Для проведения эффективного лечения необходима сопроводительная и заместительная терапия [8, 9].

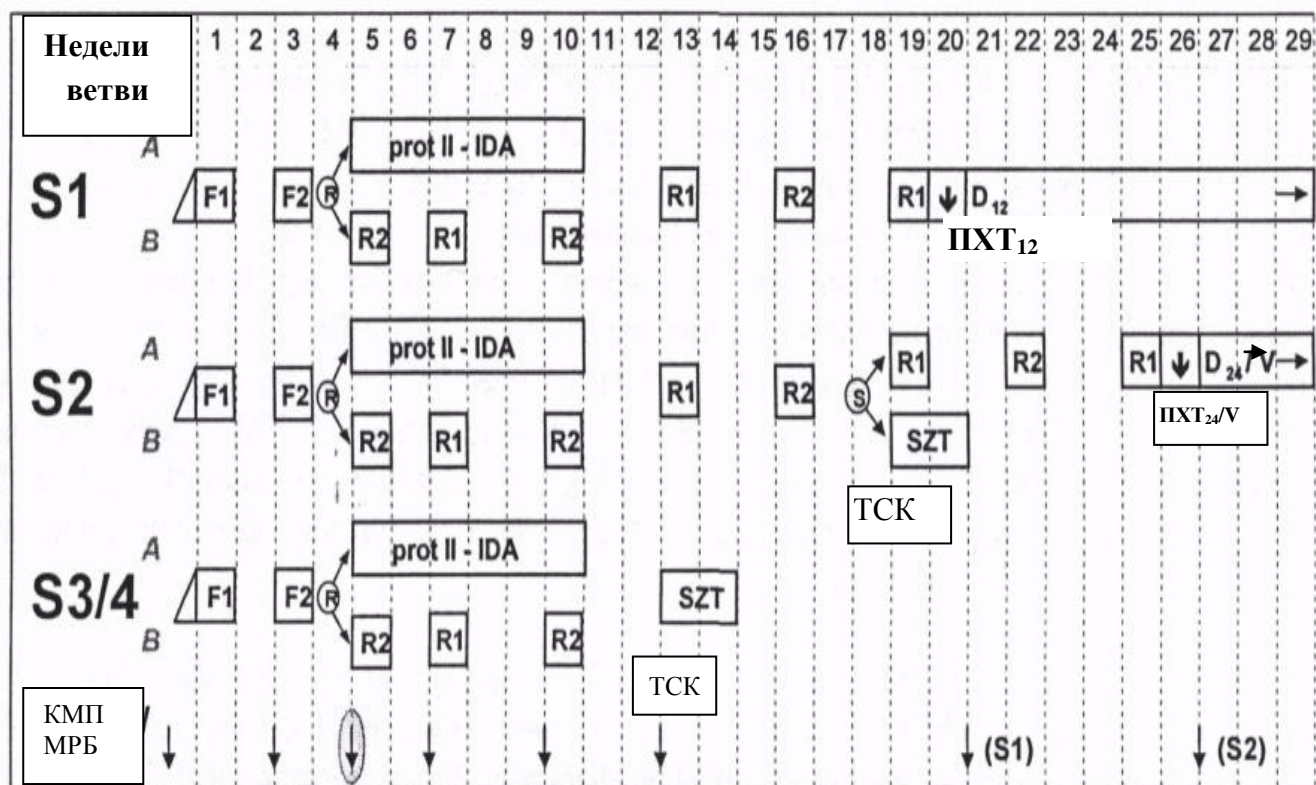
Результат лечения в значительной степени зависит от времени возникновения рецидива, варианта рецидива ОЛЛ (см. Раздел VIII – стратификация по группам) [10].

Необходимо, по возможности, придерживаться рекомендаций по временным параметрам. Интервал между блоками F1, F2, и первым R блоком (R2 и R1) и протоколом II-IDA соответственно, может удлиняться только по клиническим причинам и при соблюдении требований по назначению терапии.

Последовательность R блоков изменена во всех терапевтических группах [4].

После того, как больной с рецидивом ОЛЛ зарегистрирован и получено согласие пациента и официальных опекунов на терапию, необходимо провести рандомизацию по терапевтическим ветвям с использованием лечения по блокам (ветвь В) или по протоколу II-IDA (ветвь А). В тоже время, оформляется запрос для трансплантации по индивидуальным признакам.

Схема лечения – ОЛЛ-РЕЦ BFM 2002



Примечание*: R – рандомизация;
 локальное облучение;

ПХТ₁₂ – поддерживающая химиотерапия 12 месяцев;

s - стратификация;

TСК – трансплантация стволовых клеток;

ПХТ₂₄ – поддерживающая химиотерапия 24 месяца;

V – реиндукционная пульс-терапия VP-16; F1, F2, R1, R2, Prot II – IDA – блоки химиотерапии;

A, B – рандомизируемые группы;

КМП – костномозговая пункция;

МРБ – минимальная резидуальная болезнь.

План лечения для группы S1

После циторедуктивной профазы дексаметазоном проводятся блоки F1 и F2. В случае ЦНС рецидива назначается усиленная эндолюмбальная терапия. Дальнейшая терапия зависит от результата рандомизации и состоит для ветви А в назначении протокола II – IDA, а затем трех блоков R1/R2/R1. Для ветви В это 6 блоков R, начиная с R2 (R2/R1/R2/R1/R2/R1). Специфическая локальная терапия проводится в соответствии пункта 12 «Лучевая терапия», поддерживающая терапия – (12 месяцев, без пульс-введений) состоит в назначении орального метотрексата 1 раз в неделю и орального меркаптопурина ежедневно. В случае ЦНС рецидива дети получают дополнительное эндолюмбальное введение на день 6 блока F1 (если бласты определяются в день 1 блока F1) и, как правило, на день 5 каждого блока R2. Пациенты, с поражением ЦНС, которые лечатся по плану А, получают дополнительное эндолюмбальное введение на день 8 протокола II – IDA.

План лечения для группы S2:

После циторедуктивной профазы дексаметазоном проводятся блоки F1 и F2. Дальнейшая терапия зависит от результата рандомизации и состоит для ветви А в назначении протокола II – IDA и затем пяти блоков R, начиная с R1

(R1/R2/R1/R2/R1). Для ветви в это 8 блоков R, начиная с R2 (R2/R1/R2/R1/R2/R1/R1/R2).

При внекостномозговых очагах проводится специфическая локальная терапия (пункт 12, подпункт 5). Все дети с изолированными или комбинированными костномозговыми рецидивами получают профилактическое облучение ЦНС, доза зависит от возраста (пункт 12, подпункт 5, «Лучевая терапия»). Для поддержания ремиссии назначается пульс-терапия VP-16 на 24 месяца. Поддерживающая терапия (24 месяца) состоит в назначении орального метотрексата 1 раз в неделю и орального меркаптопурина ежедневно. [11]

Для детей группы S2 с поражением костного мозга должен сразу проводиться поиск HLA идентичного сиблинга, как донора стволовых клеток. Для стратификации этой группы после блока F2 (второй лечебный блок) проводится исследование на МРБ, для чего своевременно берется костный мозг на исследование и незамедлительно достаточный по объему образец доставляется в исследовательский центр. Если клон-специфический зонд доступен из диагностического образца при рецидиве, результат этого теста должен быть готов в течение 1-3 недель после начала блоков R или протокола II-IDA. При получении положительного результата МРБ (уровень выше 10^{-3}), показана трансплантация от ($\geq 9/10$) HLA идентичного родственного или неродственного донора. Поиск неродственного донора должен быть тщательно проведен и начат немедленно после получения положительного результата МРБ. Трансплантация должна быть выполнена после 5 R блоков или 2 R блоков после протокола II-IDA. Если стратификация по МРБ невозможна по техническим причинам, рекомендуется определение показаний к трансплантации на основании обычных критериев (S2A – S2D).

Дети с изолированным ЦНС рецидивом в группе S2 далее субклассифицируются в соответствии с критериями, описанными в п.VIII. Пациенты стандартного риска лечатся с использованием химио/лучевой терапии с последующей поддерживающей терапией, включая специфическую локальную терапию. Для пациентов высокого риска рекомендуется протокол по ауто трансплантации стволовых клеток. Принимая во внимание клон-специфический зонд, полученный при диагностике первичного ОЛЛ и наличие достаточно большого образца при рецидиве, возможно мониторингирование МРБ и определение лейкоэмических клеток в ауто трансплантанте.

План лечения для группы S3:

- после циторедуктивной профазы дексаметазоном проводятся блоки индукции F1 и F2. Дальнейшая терапия зависит от результата рандомизации и состоит в назначении протокола II-IDA или 3 R блоков, начиная с R2 (R2/R1/R2). Обращается внимание на точное назначение первых четырех терапевтических блоков или первой части протокола II-IDA соответственно.
- для этой группы тестирование для ТСК является обязательным. Поиск донора стволовой клетки должен выполняться быстро. Трансплантация должна выполняться после достижения ремиссии сразу после протокола II-IDA или третьего R блока соответственно. Если не найден совместимый родственник или неродственный донор, должна выполняться экспериментальная ТСК.

- проспективное мониторирование МРБ используется для оценки качества ремиссии перед трансплантацией. Решение принимается после результата МРБ. При неблагоприятном прогнозе при положительном результате МРБ ($>10^{-3}$), для этих пациентов возможны поправки к протоколу в течение исследования.

План лечения для группы S4:

- принципы, описанные для группы S3, относятся к группе S4. Важной целью является улучшение выхода в ремиссию через введение F блоков. Высокий резидуальный уровень лейкемических клеток должен быть принят во внимание для пациентов группы высокого риска, что позволяет оценить антилейкемическую эффективность рандомизируемых терапевтических элементов. Если улучшение выхода в ремиссию в течение исследования не будет получено, для группы S4 планируется экспериментальная индукционная терапия.

Описание схем терапии рецидива ОЛЛ

Циторедуктивная профаза состоит:

- дексаметазон 6 мг/м² в течении 5 – 10 дней.

Блок F1 состоит из 6 дней (смотреть Приложение 1, настоящего КП):

Препарат	Введение	Доза	Дни					
			1	2	3	4	5	6
дексаметазон	per os	20 мг/м ²	1					
винкристин	в/в	1,5 мг/м ²	1					6
метотрексат	36 час. инфузия	1000 мг/м ²	1					
аспарагиназа	6 час. инфузия	10000 Ед/м ²				4		
метотрексат	эндолюмбально	в зависимости от возраста	1					
цитарабин	эндолюмбально	в зависимости от возраста	1					
преднизолон	эндолюмбально	в зависимости от возраста	1					

- дексаметазон 20 мг/м² внутрь в течение 5 дней (1-5);
- винкристин 1,5 мг/м² (максимально 2мг), в/в струйно медленно №2 (на 1 и 6 день);
- метотрексат 1000 мг/м² инфузия 36 часов №1;
- аспарагиназа 10000 Ед/м² в/в инфузия за 6 часов №1 (на 4 день), в случае аллергической реакции введение ПЭ-аспарагиназы 1000 Ед/м² в/в инфузия, за 2 часа №1 (на 4 день);
- интратекальные введения метотрексата, цитарабина, преднизолона в возрастной дозировке №1 (на 1 день), дополнительные введения при нейролейкозе на 6 день;
- пунктат костного мозга на 1 день.

- **Блок F2** состоит из 5 дней (смотреть Приложение 1, настоящего КП):

Препарат	Введение	Доза	Дни
----------	----------	------	-----

дексаметазон	per os	20 мг/м ²	1	2	3	4	5
винкристин	в/в	1,5 мг/м ²	1				
цитарабин	3 час. инфузия	2 x 3000 мг/м ²	1	2			
аспарагиназа	6 час. инфузия	10000Ед/м ²				4	
метотрексат	эндолюмбально	в зависимости от возраста					5
цитарабин	эндолюмбально	в зависимости от возраста					5
преднизолон	эндолюмбально	в зависимости от возраста					5

- дексаметазон 20 мг/м² внутрь в течение 5 дней(1-5);
- винкристин 1,5 мг/м² (максимально 2мг) в/в струйно медленно №2(на 1 и 6 день);
- цитарабин 3000 мг/м² в/в инфузия 3часа №4 с интервалом в 12 часов;
- аспарагиназа 10000 Ед/м² в/в инфузия за 6 часов №1 (на 4 день), в случае аллергической реакции введение ПЭГ – аспарагиназы 1000 Ед/м² в/в инфузия за 2 часа №1 (на 4 день);
- интратекальные введения метотрексата, цитарабина, преднизолона в возрастной дозировке №1 (на 5 день), дополнительные введения при нейролейкозе на 1 день;
- пунктат костного мозга на 1 день.

- **Блок R 1** состоит из 6 дней (смотреть Приложение 1, настоящего КП):

Препараты	Введение	Доза	Дни					
			1	2	3	4	5	6
дексаметазон	per os	20 мг/м ²	1	2	3	4	5	
меркаптопурин	per os	100 мг/м ²	1	2	3	4	5	
винкристин	в/в	1,5 мг/м ²	1					6
метотрексат	36 час. инфузия	1000 мг/м ²	1					
цитарабин	3 час. инфузия	2000x2 мг/м ² /д					5	
аспарагиназа	6 час. инфузия	10000 Ед/м ²						6
метотрексат	эндолюмбально	в зависимости от возраста	1					
цитарабин	эндолюмбально	в зависимости от возраста	1					
преднизолон	эндолюмбально	в зависимости от возраста	1					

- дексаметазон 20 мг/м² per os, в течение 5 дней (1-5), на 6 день половина доза;
- меркаптопурин 100 мг/м² per os, ежедневно №5 (1-5);
- винкристин 1,5 мг/м² (максимально 2мг) в/в струйно медленно №2 (на 1 и 6 день);
- метотрексат 1000 мг/м² инфузия 36 часов;

- цитарабин 2000 мг/м² в/в инфузия 3 часа №2 с интервалом в 12 часов (на 5 день);
- аспарагиназа 10000 Ед/м² в/в инфузия за 6 часов №1 (на 6 день), в случае аллергической реакции введение ПЭГ – аспарагиназы 1000Ед/м² в/в инфузия за 2 часа №1 (на 6 день);
- интратекальные введения метотрексата, цитарабина, преднизолона в возрастной дозировке №1 (на 1 день);
- пунктат костного мозга на 1 день.

- **Блок R 2** состоит из 6 дней (смотреть Приложение 1, настоящего КП):

Препараты	введение	доза	дни					
			1	2	3	4	5	6
дексаметазон	per os	20 мг/м ²	1	2	3	4	5	
тиогуанин	per os	100 мг/м ²	1	2	3	4	5	
виндезин (после регистрации в РК)	в/в	3 мг/м ²	1					
метотрексат	36 час. инфузия	1000 мг/м ²	1					
ифосфамид	1 час. инфузия	400 мг/м ² /д	1	2	3	4	5	
даунорубимицин	24 час. инфузия	35 мг/м ²					5	
аспарагиназа	6 час. инфузия	10000 Ед/м ²						6
метотрексат	эндолюмбально	в зависимости от возраста	1					
цитарабин	эндолюмбально	в зависимости от возраста	1					
преднизолон	эндолюмбально	в зависимости от возраста	1					

- дексаметазон 20мг/м² per os, в течение 5 дней(1-5), на 6 день половина доза;
- меркаптопурин 100 мг/м² per os, ежедневно №5 (1-5);
- виндезин (после регистрации в РК) 3 мг/м² в/в струйно, медленно №1(на 1 день);
- метотрексат 1000 мг/м² инфузия 36часов №1;
- ифосфамид 400 мг/м² инфузия 1час №5 (1, 2, 3, 4, 5 дни);
- месна 200 мг/м² в/в струйно медленно №5 (0ч+4ч+8ч после ифосфамида);
- аспарагиназа 10000 Ед/м² в/в инфузия за 6 часов №1 (на 6 день), в случае аллергической реакции введение ПЭГ – аспарагиназы 1000 Ед/м² в/в инфузия за 2 часа №1 (на 6 день);
- интратекальные введения метотрексата, цитарабина, преднизолона в возрастной дозировке №1 (на 1 день), дополнительные введения при нейролейкозе на 5 день;

- пунктат костного мозга на 1 день.

- **Протокол II – IDA** состоит из 42 дней (смотреть Приложение 1, настоящего КП):

Препарат	Путь введения	Доза	Дни																							
			С 1 по 14																							
дексаметазон	Внутрь	6 мг/м ² /сут																								
винкристин	в/в	1,5 мг/м ²	1		8		1		2																	
идарубицин	6 час. в/в инфузия	6 мг/м ²	1		8		1		2																	
аспарагиназа	6 час. в/в инфузия	10.000 ЕД/м ²	1	6		11			1																	
циклофосфамид	в/в инфузия	1 г/м ² /1 час													2											
цитарабин	в/в струйно	75 мг/м ² /день													3		3	3	3	3			3	3	4	4
тиогуанин	внутрь	60 мг/м ² /день															29 по 43									
метотрексат	э/л	в зависимости от возраста	1				1								3								3			
цитарабин	э/л		1				1								3								3			
преднизолон	э/л		1				1								3								3			
							5								1								8			

- дексаметазон 6 мг/м² per os в течение 14 дней, с 15 дня этап снижение;
- винкристин 1,5 мг/м² (максимально 2мг) в/в струйно медленно №4 (на 1, 8, 15, 22 дни);
- идарубицин 6 мг/м² в/в инфузия за 6 часов №4 (на 1, 8, 15, 22 дни) [13];
- аспарагиназа 10000ЕД/м² в/в инфузия за 6 часов №4 (на 1, 6, 11, 16 дни);
- циклофосфамид 1000 мг/м² в/в инфузия за 1 час №1 (на 29 день);
- цитарабин 75мг/м² в/в струйно медленно №2 блока по 4 дня всего - 8 введений (на 31-34, 38-41);
- меркаптопурин 60 мг/м² per os ежедневно № 14дней (с 29 по 43 дни);
- интратекальные введения метотрексата, цитарабина, преднизолона в возрастной дозировке №4 (на 1,15,31,38 дни), дополнительные введения при нейрорлейкозе на 8 день;
- пункция костного мозга проводится на 1, 15, 36 день.

Перечень основных лекарственных средств:

№	наименование	Форма выпуска	УД
1	дексаметазон	таблетка 0,5 мг, раствор для инъекций 4 мг	А
2	преднизолон	таблетка 5 мг, раствор для инъекций 30 мг	В
3	винкристин	порошок лиофилизированный для в/в инъекций во флаконе в комплекте с растворителем 1 мг/10 мл	В
4	винбластин	порошок лиофилизированный для приготовления раствора для в/в инъекций во флаконах в комплекте с растворителем 5 мг/5 мл	В
5	виндезин (после регистрации в РК)	порошок лиофилизированный для приготовления раствора для в/в инъекций во флаконах в комплекте с растворителем 5 мг/5 мл	
6	метотрексат лиофилизат	для приготовления раствора для инфузий 1000 мг во флаконе, таблетка 2,5 мг, р-р инъекционный для интратекального введения	В
7	аспарагиназа	5000 Ед, 10000 Ед для в/м введений, в/в инфузий	
8	ПЭГ-аспарагиназа	3750 Ед во флаконе	А
9	цитарабин	порошок для приготовления в/в инфузий 1000 мг, раствор для подкожных, интратекальных и в/в введений 100 мг	А
10	меркаптопурин	таблетка 50 мг	А
11	ифосфамид	порошок лиофилизированный для приготовления р-ра для в/в инфузий , 500 мг	В
12	идарубицин	для приготовления раствора для в/в введения 5 мг	А
13	циклофосфамид	порошок для приготовления раствора для инъекций, 200 мг, 500 мг, 1000 мг	А
14	месня	1000 мг во флаконе	А
15	кальция фоллинат	30 мг/мл	А
16	динатрия фоллинат	раствор для инъекций, 100 мг/2 мл	В
17	витамин В6	раствор для в/в введения 50 мг (для снижения нейротоксического действия высокодозного цитарабина)	
18	котримоксазол	таблетки 120 мг, 240 мг, 480 мг, сироп для употребления внутрь 120 мг/5 мл, 240 мг/5 мл	

Примечание*: Витамин В6 используется как препарат снижающий нейротоксическое действие высокодозного цитарабина, является обязательным сопроводительным компонентом по международному протоколу химиотерапии острого лейкоза.

Перечень дополнительных лекарственных средств

№	Наименование	доза, кратность, длительность	Показания	УД
1	иммуноглобулин G человеческий нормальный (содержание не менее 90%)	10% раствор для в/в инфузий во флаконе 5 г/50 мл, 2 г/20 мл, 10 г/100 мл	при гипоиммуноглобулинемии и повышенном потреблении иммуноглобулинов с заместительной целью	А
2	омепразол	капсулы 20 мг, 40 мг во флаконе	с гастропротекторной и противоязвенной целью на фоне терапии ГКС и химиопрепаратами	А
3	спиронолактон	таблетки 25 мг	с диуретической целью	В
4	фуросемид	раствор для в/в инъекций 1% в 2 мл		-
5	цефтриаксон	500 мг, 1000 мг во флаконе	при инфекционных осложнениях после определения чувствительности, а также для эмпирической терапии септических осложнений и фебрильной нейтропении	А
6	цефепим	500 мг, 1000мг во флаконе		А
7	цефтазидим	500 мг, 1000мг во флаконе		-
8	цефуроксим	750 мг во флаконе		-
9	цефоперазон	1000 мг во флаконе		-
10	цефоперазон+сульбактам	1,5 гр во флаконе		С
11	амикацин	раствор 100 мг\2 мл – 2 мл (для в/в введений)		-
12	гентамицин	40 мг/мл – 2 мл		В
13	тобрамицин	раствор для ингаляций 300 мг в 1мл, 300 мг в ампуле для в/в введения		
14	меропенем	500 мг, 1000мг во флаконе		А
15	эртапенем	1000 мг во флаконе	В	

16	имипенем	1000 мг во флаконе		А
17	ванкомицин	1000 мг во флаконе		-
18	ципрофлоксацин	100 мг во флаконе, 250 мг, 500 мг в таблетках, глазные капли, ушные капли	при инфекционных осложнениях, для деконтаминации кишечника, после определения чувствительности	С
19	офлоксацин	200 мг во флаконе	при инфекционных осложнениях, после определения чувствительности	С
20	метронидазол	таблетки 250 мг, раствор 500 мг/100 мл		А
21	колиместат натрия (после регистрации в РК)	таблетки 500 тыс. ЕД	при инфекционных осложнениях, вызванных синегнойной палочкой, для деконтаминации кишечника перед высокодозной химиотерапией	-
22	амоксциллин + клавулановая кислота	600 мг во флаконе	при инфекционных осложнениях после определения чувствительности, а также для эмпирической терапии септических осложнений и фебрильной нейтропении	А
23	амоксциллин + сульбактам	500 мг + 250 мг, во флаконе		
24	имипенем+циластатин	500 мг во флаконе		А
25	пиперациллин + тазобактам	4,5 г во флаконе		А
26	линезолид	раствор для инфузий 2 мг/мл.		А
27	нистатин	суспензия для приема внутрь 100000 ЕД/мл 50 мл		А
28	флуконазол	капсулы 50 мг, 100 мг, 150 мг, растворы для инфузий 2 мг/мл, гель для обработки рта		А
29	кетоконазол	таблетки 200 мг		В
30	итраконазол	капсулы 100 мг;		В
31	вориконазол	таблетки 50 мг; лиофилизат для инфузий 200 мг		В
32	каспофунгин	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг,	В	

33	микофунгин	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг		В
34	¹ амфотерицин липидный комплекс*	для в/в ведения 50 мг, суспензия. 1 мл суспензии содержит не менее 100 мг амфотерицина В.		В
35	позаконазол*	суспензия для приема внутрь (в 1 мл — 40 мг).		В
36	ацикловир	таблетки 200 мг, раствор для инъекций 250 мг, мазь для наружного применения	при инфекционных осложнениях	А
37	ганцикловир	раствор для в/в введения 500 мг		С
38	нифедипин	таблетки, покрытые (пленочной) оболочкой, 10 мг; таблетки с замедленным высвобождением 20 мг; раствор для инфузий 0,01 %;	при гипертонии на фоне терапии ГКС	-
39	каптоприл	таблетки 25 мг		В
40	лактолоза	сироп, раствор для приема внутрь		при нарушениях отхождения стула,
41	натрия цитрат, натрия лаурилсульфоацетат, сорбитол	раствор для ректального применения	при терапии винбластином	-
42	лоперамид	таблетки, капсулы, таблетки для рассасывания 2 мг	при диарейном синдроме	-
43	урсодезоксихолевая кислота	капсулы 250 мг, суспензия	при поражении печени	-
44	фенотерола гидробромид + ипратропия гидробромид	раствор для ингаляций 500 мкг + 250 мкг/ мл	для терапии бронхообструкции при специфическом поражении легких	-
45	ацетилцистеин	порошок для приема внутрь, раствор для ингаляций 200 мг, сироп для		А

¹ Используется в первой линии при фебрильной нейтропении

		перорального приема		
46	грамидин, фрамицетина сульфат, дексаметазона метасульфобензоат	капли глазные/ушные во флаконе 5 мл		-
47	кальция карбонат + витамин Д3	таблетки, сироп	при остеопорозе на фоне терапии глюкокортикостероидами	-
48	метоклопромид	таблетки 10 мг, раствор для инъекций 10 мг/2 мл	антиэметическая терапия, паллиативная помощь при кахексии/анорексии	В
49	метилпреднизолон	порошок для приготовления раствора 125 мг, таблетки 4 мг	паллиативная помощь при анорексии с прекахексии и кахексии	
50	парацетамол	таблетки 200 мг, сироп 200 мг/мл	для купирования гипертермии, для адьювантной аналгезии	А
51	ибупрофен	сироп для приема внутрь 5 мг/мл		А
52	трамадол	раствор для инъекций 50 мг/мл, таблетки 50 мг		АА
53	морфин	раствор для п/к введения в шприц-тюбиках 10 мг/мл		А
54	фентанил	раствор для инъекций 0,05 мг/мл ампулы по 2,5 мл		В
55	метадон	сироп 2 мг/мл, 10 мг/мл, раствор для инъекций 1%		В
56	амитриптилин	таблетки 1,38 мг	с седативной целью	А
57	карбамазепим	таблетки 200 мг	Сс противосудорожной целью	А
58	габапентин	капсулы 300 мг		В
59	диазепам	раствор для инъекций 5 мг/мл, таблетки 5 мг		А
60	гиосцина бутилбромид	свечи ректальные 10 мг	со спазмолитической целью	А

61	мидозолам	раствор для инъекций 5 мг/мл	с противосудорожной целью	A
62	фенобарбитал	таблетки 0,005 мг		A
63	Эптаког альфа (активированный): рекомбинантный коагуляционный фактор VIIa	лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения 1,2 мг	с гемостатической целью	A
64	антиингибиторный коагулянтный комплекс	порошок лиофилизированный для приготовления раствора для в/в введения 1000 ЕД		-
65	фактор свертывания IX и II, VII и X в комбинации	порошок лиофилизированный для приготовления раствора для в/в введения 500 ЕД		-
66	жировая эмульсия для парентерального питания	эмульсия для инфузий 20% - 500мл		с целью парентерального питания
67	смесь водорастворимых и жирорастворимых витаминов	в/в 5 мл	-	
68	комплекс аминокислот для парентерального питания	раствор для в/в инфузий– 500 мл	-	
69	микроэлементы для добавления в растворы для парентерального питания	концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мл	-	
70	соли для приготовления пероральных декстрозо-электролитных растворов	порошок для приготовления раствора для приема внутрь 18,9 г; 27,9 г	с целью регидратации	-
71	кальция глюконат	раствор для инъекций 10% - 5мл	при гипокальциемии на фоне терапии глюкокортикостероидами при септических осложнениях	D
73	осельтамивир	капсулы 75 мг,	с противовирусной целью	A

74	диклофенак натрия	таблетки, таблетки, покрытые оболочкой 200 мг, 500 мг; сироп 2,4 % (без спирта); раствор для приема внутрь (для детей); суппозитории ректальные 80 мг, 150 мг, 250 мг, суспензия для приема внутрь 120 мг/5мл, 250 мг/5 мл;	с целью анальгезии, с противовоспалительной целью	В
75	домперидон	таблетки 10 мг; сироп; капли для приема внутрь; суспензия 1 мг/мл	при функциональных нарушениях ЖКТ при терапии винкристином	-
76	месалазин	таблетки покрытые оболочкой 250 мг, 500 мг; суппозитории 250 мг,	при кишечных кровотечениях, обусловленных язвенным	-
77	сульфасалазин	таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг	энтероколитом	-
79	мебеверин	капсулы ретард 200 мг	спазмолитической целью	-
80	метамизол натрия	Раствор для внутривенного введения 50% - 2 мл,	с жаропонижающей и анальгезирующей целью	-
81	лоперамид	таблетки, капсулы, таблетки для рассасывания 2мг	при диареях	-
82	панкреатин	таблетки в кишечнорастворимой оболочке 10000 ЕД	с ферментзаместительной целью при поражении ЖКТ	-

Лучевая терапия:

- из-за низкого расположения фронтальной части основания черепа у детей в возрасте до 2 лет, не всегда возможна защита хрусталиков глаз, в связи с чем рекомендуется регулярное офтальмологическое наблюдение для определения и своевременного лечения постлучевых катаракт;
- акцент делается на равномерное распределение лучевой нагрузки. Практически все поля облучаются каждый раз. Разовая доза должна составлять минимум 1,5 Гр. и максимум – 2 Гр. (1,8 Гр. у детей моложе 2 лет) и назначается 5 раз в неделю;
- для снижения риска лейкоэнцефалопатии облучение ЦНС начинается только после окончания интенсивной части лечения (после последнего блока).

ЦНС рецидив

- пациенты с ЦНС рецидивом получают облучение черепа и верхних трех шейных сегментов в дозе 18 Гр. Нет четких свидетельств, что краниоспинальное облучение превосходит краниальное. Однако, при изолированных ЦНС рецидивах доказано преимущество краниоспинального облучения. Поэтому краниоспинальное облучение включено в протокол.
- если предыдущая доза облучения составила 18 Гр. (15 Гр. у детей в возрасте младше 2 лет), доза облучения уменьшается до 15 Гр. Если интервал после первого курса лучевой терапии короче 24 мес., и предыдущая доза облучения составила 15 Гр. (12 Гр. для детей младше 2 лет), доза облучения уменьшается до 15 Гр.

Тестикулярный рецидив

- в случае одностороннего клинического вовлечения, контралатеральное яичко должно биопсироваться во время орхэктомии. Если биопсия не показала вовлечения в патологический процесс, проводится локальное облучение в дозе 15 Гр. После этой дозы возможна достаточная для начала пубертатного периода остаточная эндокринная функция. Если биопсия положительная или не выполнена, клинически не вовлеченное в процесс яичко должно облучаться, как прежде в дозе 18 Гр. Если клинически пораженное яичко не удалено должно выполняться облучение в дозе 24 Гр. После этой дозы отмечается атрофия облученного яичка и отсутствие эндокринной функции.
- исследование яичек при помощи только ультразвука, как клинически не пораженных должно быть дополнено биопсией и должно лечиться, как клинически не вовлеченное, базируясь только на результатах биопсии.

Хирургическое вмешательство:

Метод оперативного вмешательства:

- орхэктомия.

Цель проведения вмешательства:

- удаление пораженного лейкомоидной инфильтрацией яичка

Показания для проведения вмешательства:

- удаление клинически пораженного яичка;
- биопсия не пораженного контралатерального яичка.

Противопоказания для проведения вмешательства:

- отсутствие ремиссии по костному мозгу;
- отказ родителей от вмешательства.

Методика проведения вмешательства: Орхэктомия является локальной терапией выбора в случае клинически вовлеченного яичка. Процедура выполняется в начале лечения, если клинические находки точно определены или в течение лечения, если требуется гистопатологическое подтверждение. В этом случае уменьшение в размерах яичка используется как индикатор ответа на лечение. При орхэктомии должен имплантироваться тестикулярный протез. Косметический результат при этом обычно лучше, чем при атрофии яичка в результате облучения 24 Гр. Субклиническое вовлечение клинически не пораженного контралатерального яичка должно исследоваться через биопсию. В зависимости от результата, локальное облучение назначается в соответствии с п. 12.5 подпункт d.

Индикаторы эффективности:

- отсутствие локального метастаза.

Метод вмешательства:

- пересадка стволовых клеток.

Цель проведения вмешательства:

- оптимизация терапии рецидива ОЛЛ

Показания для проведения вмешательства:

- терапевтическая группа S2: пациенты с очень ранними и ранними изолированными внекостномозговыми рецидивами, больные с поздними костномозговыми по Т-ОЛЛ и пациенты с комбинированными ранними или поздними по Т-ОЛЛ.
- терапевтическая группа S3: все пациенты с ранним изолированным костномозговым рецидивом по Т-ОЛЛ.
- терапевтическая группа S4: больные с очень ранними комбинированными или изолированными костномозговыми рецидивами, также как все пациенты с костномозговым рецидивом Т-ОЛЛ.

Противопоказания для проведения вмешательства:

- отсутствие ремиссии по костному мозгу;
- отказ родителей от вмешательства;
- низкий индекс Карновского или Ланского;
- наличие тяжелых органных дисфункций;
- наличие острых инфекционных осложнений.

Методика проведения вмешательства: Аллогенная трансплантация стволовых клеток для пациентов в исследовании ALL-REZ BFM-2002 выполняется в соответствии с протоколом ALL SZT BFM 2003. Этот протокол описан в сотрудничестве с ALL-BFM исследовательской группой и детской исследовательской группой для трансплантации костного мозга и периферических стволовых клеток (Päd-AG-KBT) и определяет все связанные с

трансплантацией процедуры. В противоположность различной центрo-специфической практики аллогенной трансплантации в прошлом, этот протокол гарантирует стандартное лечение и четкий анализ результатов.

Индикаторы эффективности:

- 5-летняя общая и бессобытийная выживаемость

Определение типа донора стволовых клеток:

В соответствие со степенью HLA совместимости, доноры стволовых клеток классифицируются по трем группам:

- HLA идентичный сиблинг: matched sibling donor (**MSD**);
- родственный или неродственный донор, который совместим на 10/10 или на 9/10 (расхождение по 1 антигену) с HLA маркерами реципиента: matched donor (**MD**);
- родственный или неродственный донор, который совместим менее чем на 9/10 с HLA маркерами реципиента: mismatched donor (**MMD**).

Если найдено более одного донора специфического типа, пользуются следующими критериями:

- донор, совместимый на 10/10, предпочтительней, чем совместимый на 9/10;
- совместимость по аллелям предпочтительней, чем по антигенам;
- HLA различия предпочитают в следующей последовательности: класс II > класс C > класс B > класс A.

При выборе доноров используются следующие дополнительные критерии:

- ЦМВ статус (должен при возможности соответствовать реципиенту);
- пол (мужской предпочтительнее для мужского реципиента);
- возраст донора (молодой предпочтительнее);
- источник стволовых клеток (костный мозг предпочтительнее для MSD и MD, периферическая стволовая клетка – для MMD);
- готовность (доступность).

Индикация:

Схематический обзор индикации различных форм трансплантации для различных групп риска определен исследовательским комитетом и детской рабочей группой по трансплантации костного мозга и периферической стволовой клетки и представлен в Таблице 5.

Таблица 5. Выбор трансплантации в зависимости от группы риска

подгруппы	S1	S2							3/S4
		MPБ					ЦНС		
		< 10 ⁻³		не опр.		>= 10 ⁻³	SR	HR	
	A	B/C	A	B/C	A/B/C				
MSD	–	–	+	+	+	+	–	–	+
MD	–	–	–	–	+	+	–	–	+
MMD	–	–	–	–	–	–	–	–	+
аутоТКМ	–	–	–	–	–	–	–	+	–

Примечание*: MSD – трансплантация от HLA совместимого сиблинга (группа 1);

MD – трансплантация от совместимого более чем на 9/10 родственного или неродственного донора (группа 2);
MMD – трансплантация от совместимого менее чем на 9/10 родственного или неродственного донора (группа 3);
MPБ – минимальная резидуальная болезнь;
ЦНС SR – изолированный ЦНС рецидив, группа стандартного риска;
ЦНС HR – изолированный ЦНС рецидив, группа высокого риска;
Для определения групп S2A-D, см. табл.3; для определения групп ЦНС – SR/HR.

Обязательная трансплантация рекомендуется всем пациентам групп S3 и S4. Доноры группы 1 (MSD) рассматриваются в первую очередь, затем следуют доноры группы 2 (MD). Если в течение 2-3 месяцев не найден подходящий донор, есть мнение, что надо трансплантировать от донора 3 группы (MMD). Предпочтение между гаплоидентичным родителем или HLA MMD неродственным донором зависит от индивидуального HLA набора и должно решаться через обсуждение между ALL SZT BFM 2003 и ALL-REZ BFM.

Индикация трансплантации для пациентов с поражением костного мозга в группе S2 зависит от результата MPБ после второго терапевтического элемента (блок F2). Быстрый поиск неродственного донора для пациентов с MPБ $\geq 10^{-3}$ является существенным, так как поиск начинается только после получения результата MPБ после второго терапевтического элемента. Результат ожидается как можно раньше, через 1-3 недели после начала первого R блока (ветвь B) или протокола II-IDA (ветвь A). Поэтому трансплантация от неродственного донора в группе S2 проводится не раньше, чем после 5 блока или после 2 блоков, следующих за протоколом II-IDA. Для пациентов из группы S2 с MPБ $\geq 10^{-3}$ рассматриваются только доноры группы 1 (MSD) и 2 (MD). Если совместимых MSD и MD не найдено, пациент получает химиотерапию и лучевую терапию с последующей поддерживающей терапией, как описано в протоколе. Если стратификация по MPБ невозможна, показания к трансплантации определяются исходя из общих критериев.

Пациенты группы S2 с изолированным ЦНС рецидивом и критериями высокого риска идут на ауто трансплантацию.

HLA типирование:

Пациенты с показаниями к аллогенной трансплантации подлежат определению HLA типа. Для реципиента и донора определяются классы A,B,C, DRB1 и DRBQ 1 высокочувствительными методами. Дополнительно определяются группа крови и ЦМВ-статус пациента и потенциального донора. В первую очередь проводится HLA типирование родителей и сиблингов. Если HLA-типирование семьи не выявило подходящего донора, у пациентов с показаниями к трансплантации от MD или MMD переходят к поиску неродственного донора. Расширенное типирование семьи может быть полезно для установления специфического HLA-статуса. Рекомендуется дискуссия в зависимости от возможностей HLA-лабораторий.

Поиск неродственного донора важно провести рано, чтобы быть готовыми провести трансплантацию в удобный момент. С центром трансплантации должен быть своевременный контакт для обсуждения отбора доноров, подготовки, назначения и возможных альтернативных стратегий.

6) Показания для консультации специалистов: смотреть пункт 9, подпункт 5.

7) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

- с острыми нарушениями гемодинамики различной этиологии (острая сердечная или сердечно-сосудистая недостаточность - травматический, гиповолемический, геморрагический, кардиогенный, аллергический, анафилактический, септический шок и др.);
- с острыми нарушениями дыхания, с острыми расстройствами функций других органов и систем (ЦНС, пищеварение, мочеотделения, эндокринной);
- с острыми расстройствами метаболизма, после оперативных вмешательств, повлекших за собой нарушение функций жизненно важных органов или при реальной угрозе их развития;
- больные в восстановительном периоде после клинической смерти;
- больные с некупирующимся геморрагическим синдромом на фоне гемостатической терапии, с риском реализации геморрагического шока;
- с некупирующимся болевым синдромом, требующие введения наркотических анальгетиков;
- для проведения инвазивных методов диагностики и катетеризации центральных вен под общим обезболиванием.

8) Индикаторы эффективности терапии:

- 5-летняя бессобытийная и 5-летняя общая выживаемость детей с ОЛЛ.

9) Дальнейшее ведение:

Поддерживающая терапия (1 год для группы S1; 2 года в группе S2) начинается через 2 недели после окончания последнего R блока, как только выполняются следующие критерии:

- лейкоциты $> 0.5 \times 10^9/\text{л}$
- нейтрофилы $> 0.5 \times 10^9/\text{л}$
- тромбоциты $> 100 \times 10^9/\text{л}$
- меркаптопурин 50 мг/м² поверхности тела в день внутрь.
- метотрексат 20 мг/м² поверхности тела внутрь 1 раз в неделю

Доза регулируется в зависимости от количества лейкоцитов.

Дозы изменяются по следующим указаниям:

При лейкоцитах $> 3.0 \times 10^9/\text{л}$ доза увеличивается до 150%

- 2 до $3 \times 10^9/\text{л}$ 100% доза
- 1 до $2 \times 10^9/\text{л}$ 50% дозы
- $< 1.0 \times 10^9/\text{л}$ 0% (отмена).

Если лимфоциты $< 0.3 \times 10^9/\text{л}$ 50% дозы.

Во время поддерживающей терапии трансаминазы контролируются каждые 3 месяца. Если уровень превышает пятикратное увеличение от нормы,

поддерживающая терапия прерывается на 1 неделю и возобновляется после доказанного снижения уровня трансаминаз (обычно через 1 неделю).

– пульс курсы реиндукции с этопозидом:

Группа S2 получает четыре дополнительных курса реиндукции этопозидом в дозе 50 мг/м² поверхности тела в день внутрь в течение 10 дней. Первый курс реиндукции назначается через 6 недель поддерживающей терапии.

Интервалы между началом одного курса и началом следующего 8 недель. В течение курса реиндукции поддерживающая терапия меркаптопурином и метотрексатом не прерывается.

Следующие критерии должны соблюдаться при начале курса реиндукции:

- лейкоциты > 2.0 x 10⁹/л
- нейтрофилы > 0.5 x 10⁹/л
- тромбоциты > 100 x 10⁹ л

13. Медицинская реабилитация, согласно КП по реабилитации детей данной нозологии.

14. ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ: смотрите Приложения 2.

15. СОКРАЩЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ПРОТОКОЛЕ:

*	препараты одноразового ввоза, не зарегистрированные в РК
в/в	внутривенно
в/м	внутримышечно
э.л	эндолюмбально
6-МП	меркаптопурин
6-ТГ	тиогуанин
ОЛЛ	острый лимфобластный лейкоз
АРА-С	цитарабин
Aqua dest.	дистиллированная вода
Asp	аспарагиназа
BFM	берлин-Франкфурт-Мюнхен
CCG	группа по детскому раку
ХМЛ	хронический миелолейкоз
СР	циклофосфамид
С(С)R	полная (продолжающаяся) ремиссия
DNR	даунорубицин
Dexa	дексаметазон
EFS	бессобытийная выживаемость
HD	высокодозный
G-CSF	гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
HLA	человеческие лейкоцитарные антигены
IDA	идарубицин
IFO	ифосфамид
Max	максимально

MFD	совместимый родственный донор
MRC	научный медицинский совет (Medical Research Council)
MPB	минимальная резидуальная болезнь
MSD	совместимый сиблинг
MMD	mismatched donor
MTX	метотрексат
MUD	совместимый неродственный донор
P	вероятность
PBC	количество периферических клеток крови
PEG	полиэтиленгликоль
POG	группа по детской онкологии
PPG	группа плохого прогноза
Pred	преднизолон
REZ	рецидив
TCK	трансплантация стволовых клеток
SRV	выживаемость
U	единицы
VCR	винкристин
VDS	виндезин (после регистрации в РК)
ЦНС	центральная нервная система
T-ОЛЛ	T-клеточный острый имфобластный лейкоз
Non T-ОЛЛ	не T клеточный острый лимфобластный лейкоз
B-ОЛЛ	B-зрелоклеточный острый лимфобластный лейкоз

16. СПИСОК РАЗРАБОТЧИКОВ ПРОТОКОЛА:

- 1) Манжуова Лязат Нурбапаевна – к.м.н., заведующий отделением онкогематологии РГП на ПХВ «Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ РК» г. Алматы.
- 2) Омарова Кулян Омаровна – д.м.н., главный научный сотрудник, РГП на ПХВ «Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ РК» г. Алматы.
- 3) Абдилова Гульнара Калденовна – кандидат медицинских наук, заместитель по педиатрии директора Научного центра Педиатрии и детской хирургии.
- 4) Нургалиев Даир Жванышевич – доктор медицинских наук, заведующий отделением онкологии 1 Филиала Корпоративного Фонда «УМС» «ННЦМД» г.Астана.
- 5) Калиева Мира Маратовна – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии КазНМУ им.С.Д. Асфендиярова, г.Алматы.

17. УКАЗАНИЕ НА ОТСУТСТВИЕ КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ: нет.

18. СПИСОК РЕЦЕНЗЕНТОВ:

- 1) Рамазанова Райгуль Мухамбетовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, гематологии Казахского медицинского университет непрерывного образования

19. ПЕРЕСМОТР ПРОТОКОЛА: через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

20. СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

- 1) Клинические рекомендации “Детская гематология”. Под редакцией А.Г.Румянцева, А.А.Масчана, Е.В.Жуковской. Москва, 2015, с.318-336
- 2) Buchanan, G.R. (1990). Diagnosis and management of relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*, 4, 971-95.
- 3) Riehm, H., Feickert, H.J., Schrappe, M., Henze, G. & Schellong, G. (1987). Therapy results in five ALL-BFM studies since 1970: implications of risk factors for prognosis. *Hematol Bluttransfus*, 30, 139-46.
- 4) ALL-REZ BFM 2002. Protocol for the Treatment of Children with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. Treatment Optimization Study using Chemotherapy and Radiotherapy by the Society of Pediatric Oncology and Hematology (GOPH). Version 25.06.2003
- 5) Beyermann, B., Adams, H.P. & Henze, G. (1997). Philadelphia chromosome in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: A matched-pair analysis. Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. *J Clin Oncol*, 15, 2231-7.
- 6) Biondi, A., Valsecchi, M.G., Seriu, T., D'Aniello, E., Willemse, M.J., Fasching, K., Pannunzio, A., Gadner, H., Schrappe, M., Kamps, W.A., Bartram, C.R., van Dongen, J.J. & Panzer-Grumayer, E.R. (2000). Molecular detection of minimal residual disease is a strong predictive factor of relapse in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia with medium risk features. A case control study of the International BFM study group. *Leukemia*, 14, 1939-43.
- 7) Borgmann, A., Hartmann, R., Schmid, H., Klingebiel, T., Ebell, W., Gobel, U., Peters, C., Gadner, H. & Henze, G. (1995a). Isolated extramedullary relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A comparison between treatment results of chemotherapy and bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 15, 515-21.
- 8) Creutzig, U. & Schellong, G. (1980). Treatment of relapse in acute lymphoblastic leukaemia of childhood. *Dtsch Med Wochenschr*, 105, 1109-12.
- 9) Henze, G. (1997). Chemotherapy for relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Pediatr Hematol Oncol*, 5, 199-213.
- 10) Henze, G., Fengler, R. & Hartmann, R. (1994a). Chemotherapy for relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of the BFM Study Group. *Haematol Blood Transfus*, 36, 374-9.
- 11) Balis, F.M., Holcenberg, J.S., Poplack, D.G., Ge, J., Sather, H.N., Murphy, R.F., Ames, M.M., Waskerwitz, M.J., Tubergen, D.G., Zimm, S., Gilchrist, G.S. & Bleyer, W.A. (1998). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral methotrexate and mercaptopurine in children with lower risk acute lymphoblastic leukemia: a joint children's cancer group and pediatric oncology branch study. *Blood*, 92, 3569-77.
- 12) Lewis B., Richard D.Gelber, Virginia Kimball Dalton et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. // *Blood*, V97.5.1211

- 13) Berman, E. (1993). A review of idarubicin in acute leukemia. *Oncology (Huntingt)*, 7, 91-8, 104; discussion 104-7.
- 14) Руководство ВОЗ по гигиене рук в медико-санитарной помощи”, Женева, 2006 г.
- 15) Протокол лечения ALL-MB-2008. Руководитель д.м.н. профессор Карачунский А.И. Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, 2008
- 16) Guidelines for the adminis parenteral nutrition. Canada 2010
- 17) SIGN 104. Antibiotic prophylaxis in surgerywryю. 2014
- 18) National Palliative Car Care Culdelines -2013 ujl
- 19) ИВБДВ – руководство ВОЗ по ведению наиболее распространенных заболеваний в стационарах первичного уровня, адаптированное к условиям РК (ВОЗ 2012 г.).

Схемы и план терапии

Блок F1

Больной: _____ Дата рождения: _____

Рост: _____ см Вес: _____ кг. Площадь поверхности тела: _____ м²

дексаметазон 20 мг/ м² per os Дни 1-5 **DEXA** _____ мг

винкристин 1,5 мг/ м² в/в Дни 1 и 6 **VCR** _____ мг
за 1 час до начала MTX

метотрексат 1г/ м² (см план инфузии метотрексата)

Люмбальная пункция 3-мя препаратами День 1 приблизительно 1 час после начала MTX

Возраст	MTX	ARA-C	PRED	MTX _____ мг
До 1 года	6	16	4 мг одновре-	
1 год	8	20	6 мг менно	ARA-C __ мг
2 года	10	26	8 мг эндолюм-	
=старше 3 лет	12	30	10 мг бально	PRED _____мг

аспарагиназа **Coli / PEG / Erwinia –ASP** _____ Ед

Coli-ASP (Fa. Medac) 10 000 Ед/м² в/в День 4
На 0,9% NaCl 250 мл/ м² в качестве инфузии в течении 6 часов
NaCl 0,9% _____ мл

или PEG-ASP (Fa. Medac) 1 000 Ед/м² в/в День 4
На 0,9% NaCl 250 мл/ м² в качестве инфузии в течении 2 часов

или Erwinase (Fa. Speywood) 10 000 Ед/м² в/м Дни 4, 6, 8
Не разводя

Обязательным является определение активности L-аспарагиназы в сыворотке крови на 5 день от момента начала аспарагиназы, 2, 7, 14 дни после ПЭГ-аспарагиназы, 2 день после Erwinase (перед следующим введением).

Дата: _____ Врач: _____

Блок F2

Больной: _____ Дата рождения: _____

Рост: _____ см Вес: _____ кг. Площадь поверхности тела: _____ m²
дексаметазон 20 мг/м² per os Дни 1-5 DEXA _____ мг

винкристин 1,5 мг/ м² в/в День 1 VCR _____ мг
за 1 час до начала ARA-C

HD-ARA-C 4 x 3 г/м² (смотреть план инфузии на блоке F2)

Люмбальная пункция 3-мя препаратами День 5

Возраст	MTX	ARA-C	PRED	MTX _____ мг
До 1 года	6	16	4 мг одновре-	
1 год	8	20	6 мг менно	ARA-C _____ мг
2 года	10	26	8 мг эндолюм-	
=старше 3 лет	12	30	10 мг бально	PRED _____ мг

аспарагиназа **Coli / PEG / Erwinia –ASP** _____ Ед

Coli-ASP (Fa. Medac) 10 000 Ед/м² в/в День 4
На 0,9% NaCl 250 мл/ м² в качестве инфузии в течении 6 часов
NaCl 0,9 % _____ мл

или PEG-ASP (Fa. Medac) 1 000 Ед/м² в/в День 4
На 0,9% NaCl 250 мл/ м² в качестве инфузии в течении 2 часов

или Erwinase (Fa. Speywood) 10 000 Ед/м² в/м Дни 4, 6, 8
Не разводя

Обязательным является определение активности L-аспарагиназы в сыворотке крови на 5 день от момента начала аспарагиназы, 2, 7, 14 дни после ПЭГ-аспарагиназы, 2 день после Erwinase (перед следующим введением).

Дата: _____ Врач: _____

Блок R2

Больной: _____ Дата рождения: _____

Рост: _____ см Вес: _____ кг. Площадь поверхности тела: _____ м²

Дексаметазон 20 мг/ м² per os Дни 1-5 **DEXA** _____ мг
10 мг/ м² per os День 6 _____ мг

6-тиогуанин 100 мг/ м² p.o Дни 1-5 **6-TG** _____ мг

Виндезин (после регистрации в РК) 3 мг/ м² в/в День 1 **VDS** _____ мг
За 1 час перед началом МТХ

Метотрексат 1г/ м² (см план инфузии метотрексата)

Люмбальная пункция 3-мя препаратами День 1 приблизительно 1 час после начала МТХ

Возраст	MTX	ARA-C	PRED	MTX _____ мг
До 1 года	6	16	4 мг одновре-	
1 год	8	20	6 мг менно	ARA-C _____ мг
2 года	10	26	8 мг эндолюм-	
=старше 3 лет	12	30	10 мг бально	PRED _____ мг

Ифосфамид 400 мг/м² (см. план инфузии на блоке R2)

Даунорубицин 35 мг/м² День 5 **DNR** _____ мг
На 0,9% NaCl 20 мл/мг* в качестве 24 часовой инфузии **NaCl 0,9%** _____ мл

*При наличие периферического венозного катетера, разведение не должно изменяться. Соответственно часть физ. раствора в параллельной инфузии не должна уменьшаться. При центральном доступе может быть выбрана любая концентрация.

L-аспарагиназа **Coli / PEG / Erwinia –ASP** _____ Ед

Coli-ASP (Fa. Medac) 10 000 Ед/ м² в/в День 6
На 0,9% NaCl 250 мл/ м² в качестве инфузии в течении 6 часов **NaCl 0,9 %** _____ мл

или **PEG-ASP** (Fa. Medac) 1 000 Ед/ м² в/в День 6
На 0,9% NaCl 250 мл/ м² в качестве инфузии в течении 2 часов

или **Erwinase** (Fa. Spreywood) 10 000 Ед/ м² в/м Дни 6, 8, 10
Не разводя

Обязательным является определение активности L-аспарагиназы в сыворотке крови на 5 день от момента начала аспарагиназы, 2, 7, 14 дни после ПЭГ-аспарагиназы, 2 день после Erwinase (перед следующим введением).

Дата: _____ Врач: _____

Блок R1

Больной: _____ Дата рождения: _____

Рост: _____ см Вес: _____ кг. Площадь поверхности тела: _____ м²

дексаметазон 20 мг/ м² per os Дни 1-5 **DEXA** _____ мг
10 мг/ м² per os День 6 _____ мг

меркаптопурин 100 мг/ м² per os Дни 1-5 **6-MP** _____ мг

винкристин 1,5 мг/ м² в/в Дни 1 и 6 **VCR** _____ мг
за 1 час до начала MTX

метотрексат 1г/ м² (см план инфузии метотрексата)

Люмбальная пункция 3-мя препаратами День 1 приблизительно 1 час после начала MTX

Возраст	MTX	ARA-C	PRED	MTX _____ мг
До 1 года	6	16	4 мг одновре-	
1 год	8	20	6 мг менно	ARA-C _____ мг
2 года	10	26	8 мг эндолюм-	
=старше 3 лет	12	30	10 мг бально	PRED _____ мг

HD-ARA-C 2 x 2 г/м² (см. план инфузии на блоке R1)

L-аспарагиназа **Coli / PEG / Erwinia –ASP** _____ Ед

Coli-ASP (Fa. Medac) 10 000 Ед/ м² в/в День 6
На 0,9% NaCl 250 мл/ м² в качестве инфузии в течении 6 часов
NaCl 0,9% _____ мл

или PEG-ASP (Fa. Medac) 1 000 Ед/ м² в/в День 6
На 0,9% NaCl 250 мл/ м² в качестве инфузии в течении 2 часов

или Erwinase (Fa. Spreywood) 10 000 Ед/ м² в/м Дни 6, 8, 10
Не разводя

Обязательным является определение активности L-аспарагиназы в сыворотке крови на 5 день от момента начала аспарагиназы, 2, 7, 14 дни после ПЭГ-аспарагиназы, 2 день после Erwinase (перед следующим введением).

Дата: _____ Врач: _____

Протокол П-IDA (часть 1)

Больной: _____ Дата рождения: _____

Рост: _____ см Вес: _____ кг. Площадь поверхности тела: _____ м²

дексаметазон 6 мг/ м² per os Дни 1-14 **DEXA** _____ мг
 ступенчатое снижение дозы Дни 15-23

винкристин 1,5 мг/ м² в/в Дни 1, 8, 15, 22 **VCR** _____ мг
 Максимальная доза 2 мг

идарубицин 6 мг/ м² в/в в виде 6-ти Дни 1,8,15,22 IDA _____ мг
 часовой инфузии на 0,9% NaCl около 100 мл/мг* NaCl 0,9% _____ мл

*При наличие периферического венозного катетера, разведение не должно изменяться. Соответственно часть физ. раствора в параллельной инфузии не должна уменьшаться. При центральном доступе может быть выбрана любая концентрация.

Люмбальная пункция 3-мя препаратами Дни 1 и 15 (при ЦНС рецидиве и 8)

Возраст	MTX	ARA-C	PRED	MTX _____ мг
До 1 года	6	16	4 мг одновре-	
1 год	8	20	6 мг менно	ARA-C _____ мг
2 года	10	26	8 мг эндолюм-	
=старше 3 лет	12	30	10 мг бально	PRED _____ мг

L-аспарагиназа **Coli / PEG / Erwinia –ASP** _____ Ед

Coli-ASP (Fa. Medac) 10 000 Ед/ м² в/в Дни 1,6,11,16
 На 0,9% NaCl 250 мл/ м² в качестве инфузии в течении 6 часов
NaCl 0,9% _____ мл

или PEG-ASP (Fa. Medac) 1 000 Ед/ м² в/в Дни 1 и 11
 На 0,9% NaCl 250 мл/ м² в качестве инфузии в течении 2 часов

или Erwinase (Fa. Spreywood) 10 000 Ед/ м² в/м Дни 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19
 Не разводя

Обязательным является определение активности L-аспарагиназы в сыворотке крови на 5 день от момента начала аспарагиназы, 2, 7, 14 дни после ПЭГ-аспарагиназы, 2 день после Erwinase (перед следующим введением).

Дата: _____ Врач: _____

Протокол II-IDA (часть 2)

Больной: _____ Дата рождения: _____

Рост: _____ см Вес: _____ кг. Площадь поверхности тела: _____ м²

циклофосфамид 1г/м² День 29 (см. план инфузии циклофосфамида)

тиогуанин 60 мг/м² per os Дни 29-43 **6-TG** _____ мг

цитарабин 75 мг/м² в/в Дни 31-34 и 38-41 **ARA-C** _____ мг

Люмбальная пункция 3-мя препаратами Дни 31 и 38

Возраст	MTX	ARA-C	PRED	MTX _____ мг
До 1 года	6	16	4 мг одновре-	
1 год	8	20	6 мг менно	ARA-C _____ мг
2 года	10	26	8 мг эндолюм-	
старше 3 лет	12	30	10 мг бально PRED _____ мг	

Профилактика рвоты перед ARA-C: Дни 31-34 и 38-41

У некоторых пациентов нет необходимости в такой профилактике. Однако в случае необходимости назначаются:

- дименгидринат в свечах (возрастные дозы) за 3 часа перед ARA-C, если недостаточно:
- ондансетрон 5 мг/ м² per os за 3 часа перед цитарабином.

Дата: _____ Врач: _____

План инфузии метотрексата (1г/м²/36 часов)

Больной: _____ Дата рождения: _____

Рост: _____ см Вес: _____ кг. Площадь поверхности тела: _____ м²

Метотрексат 1г/м² **Полная доза МТХ** _____ мг
1/10 дозы в виде 30 минутной инфузии **1/10 дозы МТХ** _____ мг
на 5% декстрозе около 50 мл декстроза **5%** _____ мл
9/10 дозы в виде инфузии за 35 час.30 мин. **9/10 дозы МТХ** _____ мг
на 5% декстрозе около 250-500 мл/г МТХ декстроза **5%** _____ мл

Введение лейковорина
Лейковорин 15 мг/м² в/в на 48 час **Лейковорин** _____ мг
Лейковорин 15 мг/м² в/в на 54 час **Лейковорин** _____ мг

Параллельная инфузия _____ начало вместе с МТХ (час 0), инфузия 48 часов
NaCl 0,9% 1500 мл/ м² **NaCl 0,9%** _____ мл
+ 5% декстрозе 1500 мл/ м² декстроза **5%** _____ мл
+ KCl 30 ммоль/л (декстроза + NaCl) **KCl** _____ ммоль
+ NaHCO₃ (бикарбонат) 40 ммоль/л (декстроза + NaCl) **NaHCO₃** _____ ммоль

Измерение pH мочи, при pH < 6,0:
Na-бикарбонат 1 ммоль/кг в виде короткой инфузии **NaHCO₃** _____ ммоль
В дистиллированной воде 1 мл/кг **Aqua dest.** _____ мл

Измерение жидкостного баланса,
при задержке более 500 мл/ м² **Мах задержка** _____ мл
фуросемид 1 мг/кг, максимально 20 мг в/в **фуросемид** _____ мг

Лабораторные исследования: Na, K, Ca, Cl, Mg, белка, щелочной фосфатазы, билирубина, креатинина, трансаминаз перед терапией и спустя 24 и 48 после начала инфузии МТХ. Уровни метотрексата на 36 и 48 час после начала инфузии МТХ

Уровень МТХ на 48 час сразу после измерения докладывается врачу.

Дата: _____ Врач: _____

План инфузии цитарабина на блоке F2

Больной: _____ Дата рождения: _____

Рост: _____ см Вес: _____ кг. Площадь поверхности тела: _____ м²

Инфузия ARA-C

Витамин B6 100 мг/ м² перед каждой инфузией ARA-C 4 x Витамин B6 _____ мг
6-часовая профилактика конъюнктивита (капли видисепт)

ARA-C 3 г/ м² 4 раза через 12 часов 4 x ARA-C _____ Г
На 5% декстрозе (около 1г/50мл) в виде 3-х часовой инфузии
5% декстроза _____ мл

Параллельная инфузия

NaCl 0,9% 1000 мл/ м² NaCl 0,9% _____ мл
+ 5% декстроза 1000 мл/ м² декстроза 5% _____ мл
+ KCl 30 ммоль/л (декстроза + NaCl) KCl _____ ммоль
в виде 24 часовой инфузии

Профилактика рвоты

ондансетрон (трописетрон) 5 мг/ м² per os или в/в каждые 12 часов
ондасетрон _____ мг
первая доза при в/в введении вводится за 1 час, при приеме per os за 3 часа до начала ARA-C

Лабораторные исследования: Na, K, Ca, Cl, Mg, белка, щелочной фосфатазы, билирубина, креатинина, трансаминаз по мере надобности перед началом терапии и спустя 24 и 48 после начала инфузии ARA-C.

Дата: _____ Врач: _____

План инфузии цитарабина на блоке R1

Больной: _____ Дата рождения: _____

Рост: _____ см Вес: _____ кг. Площадь поверхности тела: _____ м²

Инфузия АРА-С

витамин В6 100 мг/ м² перед каждой инфузией АРА-С 2 x витамин В6 _____ мг
6-часовая профилактика конъюнктивита (капли видисепт)

АРА-С 2 г/ м² 2 раза через 12 часов 2 x АРА-С _____ г
На 5% декстрозе (около 1г/50мл) в виде 3-х часовой инфузии
5% декстроза _____ мл

Параллельная инфузия

NaCl 0,9% 1000 мл/ м² NaCl 0,9% _____ мл
+ 5% декстроза 1000 мл/ м² декстроза 5% _____ мл
+ KCl 30 ммоль/л (декстроза + NaCl) KCl _____ ммоль
в виде 24 часовой инфузии

Профилактика рвоты

ондансетрон (трописетрон) 5 мг/ м² per os или в/в каждые 12 часов
ондасетрон _____ мг
первая доза при в/в введении вводится за 1 час, при приеме внутрь за 3 часа до начала АРА-С

Лабораторные исследования: Na, K, Ca, Cl, Mg, белка, щелочной фосфатазы, билирубина, креатинина, трансаминаз по мере надобности перед началом терапии и спустя 24 и 48 после начала инфузии АРА-С.

Дата: _____ Врач: _____

План инфузии ифосфамида на блоке R2

Больной: _____ Дата рождения: _____

Рост: _____ см Вес: _____ кг. Площадь поверхности тела: _____ м²

Инфузия IFO

Дни 1-5

месна 200 мг/ м² в/в дни 1-5 перед IFO 3 x месна _____ мг
а также на 4 и 8 час после IFO

ифосфамид 400 мг/ м²
На 0,9% NaCl (около 50 мл/м²) в/в

IFO _____ мг
0,9% NaCl _____ мл

1 день: перед началом инфузии МТХ
2 день: после окончания инфузии МТХ
5 день: перед даунорубицином

Параллельная инфузия

NaCl 0,9% 750 мл/ м²
+ 5% декстроза 750 мл/ м²
+ KCl 30 ммоль/л (декстроза + NaCl)

NaCl 0,9% _____ мл
декстроза 5% _____ мл
KCl _____ ммоль

Дни 3-5 инфузия в течении 24 часов, в дни 1-2 достаточно параллельной инфузии для метотрексата.

Профилактика рвоты

ондансетрон (трописетрон) 5 мг/ м² per os или в/в каждые 12 часов

ондасетрон _____ мг

первая доза при в/в введении вводится за 1 час, при приеме per os за 3 часа до начала IFO

Лабораторные исследования: Na, K, Ca, Cl, белка, щелочной фосфатазы, билирубина, креатинина, трансаминаз в случае необходимости к началу IFO инфузии.

Дата: _____ Врач: _____

План инфузии циклофосфамид на протоколе II-IDA

Больной: _____ Дата рождения: _____

Рост: _____ см Вес: _____ кг. Площадь поверхности тела: _____ m²

фуросемид (0,5 мг/кг, макс. – 20 мг) на 0, 6 час в/в **фуросемид** _____ мг

месна (400 мг/ м²) в/в **месна** _____ мг

циклофосфамид (1 г/ м²) **СРН** _____ г

в течение 1 часа с параллельной инфузией

Параллельная инфузия 24 часа, начало с 0 часа

NaCl 0,9% + 5% декстроза 1:1 3000 мл/ м² **NaCl 0,9%** _____ мл

с KCl 30 ммоль/л **декстроза 5%** _____ мл

и месна 400 мг/л **KCl** _____ ммоль

месна _____ мг

Измерение жидкостного баланса,

при задержке диуреза более 300 мл/ м²

максимальная задержка диуреза _____ мл

фуросемид в/в (дозы смотреть выше)

Профилактика рвоты (час 1, 12)

ондансетрон (трописетрон) 5 мг/ м² per os или в/в

ондасетрон _____ мг

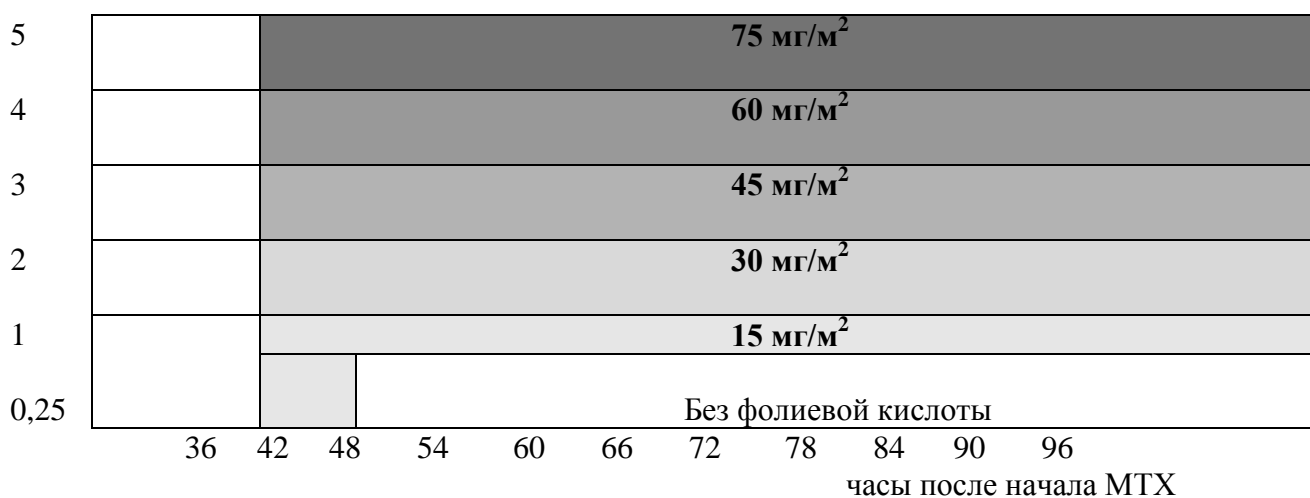
Проверяется каждая порция мочи.

Лабораторные исследования: трансаминазы, белок, щелочная фосфатаза, билирубин, креатинина, электролиты на 0 и 24 час.

Дата: _____ Врач: _____

Введение фолиевой кислоты при терапии метотрексатом (1 г/м²/36 часов)

MTX (μмоль/л)



Правило: **MTX (на 36 час) ≤ 10,0 μмоль/л, MTX (на 48 час) ≤ 0,5 μмоль/л**

Введение	Часы	Лейковорин в/в
	48	15 мг/м ²
	54	15 мг/м ²
	окончание терапии	

Отклонения: **MTX (на 36 час) > 10,0 μмоль/л и/или MTX (на 48 час) > 0,5 μмоль/л**
 - уровень метотрексата определяется каждые 6 часов
 лейковорин вводится в/в до уровня MTX ≤ 0,25 μмоль/л

Дозы: согласно диаграмме, в соответствии с 6-часовыми измерениями уровня MTX

Начало: как только определен уровень метотрексата.

MTX₄₈ > 2,0 μмоль/л: форсированный щелочной диурез 3 л/м²

MTX₄₈ > 5,0 μмоль/л: - карбоксипептидаза

- форсированный щелочной диурез 3 л/м²

- доза лейковорина (мг) = вес (кг) × уровень MTX₄₂ (μмоль/л)

- дальнейшая доза лейковорина зависит от 6-ти часового измерения уровня MTX до этого снижения (ниже 5,0)

Паллиативная помощь

1. Показания для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной помощи:

- наличие подтвержденного диагноза прогрессирующего опухолевого процесса у онкологических больных;
- развитие тяжелого хронического болевого синдрома, ухудшающего качество жизни онкологических больных.

В Республике Казахстан отсутствуют специализированные медицинские учреждения, оказывающие паллиативную помощь детям со злокачественными новообразованиями. В связи с чем, некурабельные пациенты с резистентными формами рака, госпитализируются на паллиативные койки в ОДБ по месту жительства.

2. Условия для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной помощи: стационарная и стационар замещающая медицинская помощь.

3. Цель оказания паллиативной помощи – улучшение качества жизни.

4. Тактика оказания паллиативной помощи:

ПП детям включают «контроль симптомов», «социальную передышку», «ведение в терминальной стадии заболевания», «ПП в кризисных состояниях», «24 часовая поддержка по телефону 7 дней в неделю», «психосоциальная помощь», «консультирование», «информационную поддержку», «bereavement» (горевание).

Немедикаментозное лечение:

режим по тяжести состояния пациента.

- I – строгий постельный;
- II – постельный;
- III – палатный (полупостельный);
- IV – свободный (общий).

- Диета: стол №11, стол №1Б, стол №5П (с исключением острых, жирных, жареных блюд, в то же время, высококалорийная диета с полуторным по сравнению с возрастными нормами количеством белков, витаминизированная, богатая минеральными веществами; при назначении глюкокортикоидов рацион обогащают продуктами, содержащими много солей калия и кальция.

Медикаментозное лечение:

- Паллиативная помощь при анорексии/кахексии

При гастростазе и раннем насыщении – прокинетики: метоклопрамид перорально, в/м или в/в (дозировка детям в возрасте от рождения до 12 лет по 0,1 мг/кг 2-3 раза в день; детям в возрасте старше 12 лет при массе тела до 60 кг по 5 мг*3 раза в день; детям в возрасте старше 12 лет при массе тела свыше 60 кг по 10 мг*3 раза в день).

При анорексии с прекахексией или кахексией – метилпреднизолон 5-15 мг в сутки или дексаметазон 2-4 мг в сутки курсами по 5-7 дней перорально.

- Энтеральное питание у «паллиативных больных».

Основная энергетическая потребность у детей зависит от возраста: 0-6 мес. 115

ккал/кг/сут, от 7-12 мес. 105 ккал/кг/сутки, от 1-3 года 100 ккал/кг/сутки, от 4-10 лет 85 ккал/кг/сутки, от 11-14 лет 60 ккал/кг/сутки для мальчиков и 48-50 ккал/кг/сутки для девочек, 15-18 лет 42 ккал/кг/сутки (для мальчиков), 38 ккал/кг/сутки (для девочек), «нормальная» потребность в белках 0,6-1,5 г/кг/сутки, потребность в жирах 2-4 г/кг/сутки (35-50% от общего калоража), потребность в углеводах 2-7 г/кг/сутки (40-60% от общего калоража).

Расчет диеты проводит врач.

Факторы риска по развитию нарушения питания: неспособность принимать пищу в течении 4-7 дней и более; уменьшение массы тела на 5% за последний месяц и более 10% за последние полгода; анамнестические данные о недостаточном получении белка и калорий в течении длительного времени; псевдобульбарные и бульбарные расстройства; уменьшение мышечной массы, отеки и дряблость кожи.

При невозможности обычного приема жидкой и/или твердой пищи использовать питье и/или питание через зонд или гастростому.

- Паллиативная помощь при пролежнях, распадающихся наружных опухолях. Причины: малоподвижность, катаболическая направленность обмена веществ, уязвимость кожи к мацерации и ранениям.

Профилактика пролежней:

- специальные матрасы;
- оборудование и приспособления (подъемники или специальные ремни) для перемещения лежачего больного;
- профилактика травмирования кожи (осторожно снимать одежду и пр.); устранение предрасполагающих факторов (уменьшение или отмена стероидов, оптимизация питания);
- профилактика болевого синдрома при перевязке;
- косметические приемлемые для ребенка повязки, документирование времени накладывания и снятия повязки.

При распадающихся зловонных злокачественных опухолях – местно для устранения запаха повязка с активированным углем, кало- и мочеприемники, метронидазол местно, мед и сахар местно; для помещения – освежители воздуха, ароматические масла.

Особенности паллиативного лечения:

Боль при смене повязки/пластыря – быстродействующие анальгетики (ненаркотические или наркотические), местные анестетики; боль присутствует все время – регулярный прием анальгетиков.

Алгоритм:

Шаг №1: профилактика пролежней и притёртостей;

Шаг №2: при покраснении/мацерации – мази с цинком или пленочные пластыри;

Шаг №3: при изъязвлении кожи – гидроколлоидные пластыри;

Шаг №4: при инфицировании – гидрогели/пасты, убрать пораженные или отмирающие ткани; при целлюлите или гнойной инфекции – пероральные антибиотики с определением чувствительности;

Шаг №5: при больших изъязвленных полостях – анальгетики ненаркотических

групп или пенные повязки для заполнения

Шаг №6: при зловонных распадающихся злокачественных опухолях – воздействовать на размер и внешний вид опухоли (иссечение краев, удаление путем хирургического вмешательства, радиотерапия, химиотерапия); альгинаты либо пенные повязки с активированным углем; полностью окклюзионные повязки, метронидазол местно и внутрь или в/в;

Шаг №7: кровоточащая рана – раствор эпинефрина 1:1000 местно; радиотерапия; использовать неадгезирующие и смоченные в изотоническом растворе натрия хлорида повязки.

- Паллиативная помощь при болевом синдроме

Принципы обезболивания – лечить причину, лежащую в основе, определить тип боли (ноцицептивная, нейропатическая), использовать фармакологические и нефармакологические методы обезболивания, принимать во внимание психосоциальный стресс у ребенка; регулярно оценивать в динамике статус боли и ответ на лечение.

Нефармакологические методы обезболивания:

- отвлекающие методы (тепло, холод, прикосновение/массаж), чрескожная электрическая стимуляция нервов, иглоукалывание, вибрация, ароматерапия;
- психологические методы (отвлечение внимания, психотехника наложения образа, релаксация, когнитивно-поведенческая терапия, музыкальная терапия, гипноз).

Фармакологические методы:

Анальгетики ненаркотические и наркотические:

Принципы использования: «через рот» - по возможности перорально, «по часам» - регулярно по графику до того, как заболит (с учетом периода действия препарата); «индивидуальный подход к ребенку» - обезболивание с учетом особенностей конкретного ребенка; «по восходящей» - от ненаркотических до наркотических анальгетиков, далее – повышение дозы опиата до обезболивания.

Анальгетики адьювантные в возрастных дозировках (дополнительно к ненаркотическим и наркотическим анальгетикам):

- кортикостероиды (дексаметазон, преднизолон) при сдавлении нервных корешков и спинного мозга; антидепрессанты (амитриптилин) при боли, связанной с повреждением нервов; антиэпилептические препараты (габапентин, карбамазепин – детям до 6 лет в экстренных случаях) при различных видах нейропатической боли; спазмолитики (гиосцин) при висцеральной боли, связанной с растяжением или коликами; мышечные релаксанты при дистонии/мышечных спазмах.

Алгоритм обезболивания в паллиативной помощи у детей с онкологической патологией:

Шаг №1: ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибупрофен, +/- адьювантные анальгетики;

Шаг №2: слабые наркотические анальгетики (трамадол) + ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибупрофен,) +/- адьювантные анальгетики;

Шаг №3. сильные наркотические анальгетики (морфин или фентанил) +/-

ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибупрофен, +/- адьювантные анальгетики.

Ненаркотические анальгетики

- **Парацетамол (ацетаминофен)** внутрь, доза насыщения 20 мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по 10-15 мг/кг каждые 4-6 часов; ректально доза насыщения 30 мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по 20 мг/кг каждые 4-6 часов; при печеночной и почечной недостаточности необходим снижение дозы и увеличение интервала до 8 часов. У детей в возрасте от 1 до 29 дней по 5-10 мг/кг каждые 6-8 часов; максимум 4 дозы в сутки; детям в возрасте от 30 дней до 3 мес. по 10 мг/кг каждые 4-6 часов, максимум 4 дозы в сутки. Детям в возрасте от 3-12 мес. и от 1-12 лет по 10-15 мг/кг каждые 4-6 часов, максимум 4 дозы в сутки, не более 1 г за один прием.
- **Ибупрофен** внутрь по 5-10 мг/кг каждые 6-8 часов; максимальная суточная доза 40 мг/кг.

Слабые наркотические анальгетики

- **Трамадол** внутрь детям в возрасте от 5-12 лет по 1-2 мг/кг каждые 4-6 часов (максимально стартовая доза по 50 мг*4 раза в сутки), увеличивать при необходимости до максимальной дозы по 3 мг/кг (или 100 мг) каждые 4 часа; детям в возрасте от 12-18 лет стартовая доза по 50 мг каждые 4-6 часов, увеличивать при необходимости до 400 мг в сутки.

Сильные наркотические анальгетики

- **Морфин** – после регистрации в РК:
 - начальные средние терапевтические дозы внутрь в возрасте от 1-12 мес. по 0,08-0,2 мг/кг каждые 4 часа; в возрасте старше 12 мес. по 0,2-0,4 мг/кг через рот каждые 4 часа (может быть назначен каждые 6-8 часов у новорожденных или при почечной/печеночной недостаточности).
 - при переводе с перорального пути на другие – пользоваться правилами эквивалентности доз (доза морфина для п/к введения в 2 раза меньше дозы, принимаемой через рот; доза морфина для в/в введения в 3 раза меньше дозы морфина, принимаемый через рот).

Морфин назначать «по часам», а не «по требованию»: морфин короткого действия – каждые 4-6 часов, морфин пролонгированного действия – каждые 8-12 часов.

- **Морфин короткого действия** – после регистрации в РК: стартовые дозы:
 - внутрь или ректально в возрасте от 1-3 мес. по 50 мкг/кг каждые 4 часа, в возрасте от 3-6 мес. по 100 мкг каждые 4 часа, в возрасте от 6 мес.-12 лет по 200 мкг/кг каждые 4 часа, в возрасте от 12-18 лет по 5-10 мг каждые 4 часа;
 - подкожно болюсно или в/в струйно (в течении минимум 5 мин) в возрасте до 1 мес. по 25 мкг/кг каждые 6 часов, в возрасте от 1-6 мес. по 100 мкг/кг каждые 6 часов, в возрасте от 6 мес.-12 лет по 100 мкг/кг каждые 4 часа (максимально разовая стартовая доза 2,5 мг), детям в возрасте от 12-18 лет по 2,5-5 мг каждые 4 часа (максимально суточная доза 20 мг в сутки);
 - продолжительная подкожная или в/в инфузия со скоростью: в возрасте до 1 мес. по 5 мкг/кг в час, в возрасте от 1-6 мес. по 10 мкг/кг в час, в возрасте от 6

мес.-18 лет по 20 мкг/кг в час (максимум 20 мг за 24 часа);

Увеличение разовой и суточной дозы:

- вариант 1 – увеличить разовую дозу морфина для регулярного приема на 30-50% от предыдущей дозы;
- вариант 2 – суммировать все дозы морфина за последние 24 часа и разделить полученную сумму на 6, увеличить на это число каждую регулярную дозу, принимаемые каждые 4 часа, также необходимо увеличить дозу для купирования прорывной боли, так как увеличились регулярные дозы.

• **Морфин пролонгированного (длительного) действия** – после регистрации в РК (или медленно высвобождающийся морфин):

- суточная доза равна суточной дозе морфина быстрого действия через рот; разовая доза морфина пролонгированного действия равна половине его суточной дозы, для купирования прорывной боли использовать морфин быстрого действия.

Расчет морфина для купирования прорывной боли:

- если при регулярном приеме боль появляется между дозами морфина, расписанными «по часам», назначить дозу морфина для купирования прорывной боли; доза для купирования прорывной боли составляет 50-100% от той разовой, которая применяется каждые 4 часа, или рассчитывается как 1/6 от общей суточной дозы морфина, принимаемой в данный момент; доза для купирования прорывной боли должна быть дана не ранее чем через 15-30 мин. от предыдущего приема препарата.

Отмена морфина:

- отмена приема препарата постепенно на 1/3 каждые 3 дня.

• **Фентанил:** дозу фентанила увеличивать до достижения обезболивающего эффекта.

• **Фентанил короткого (быстрого) действия** – после регистрации в РК:

Стартовая разовая доза:

- трансмукозально в возрасте от 2-18 лет и с массой тела больше 10 кг по 15 мкг/кг (увеличивать при необходимости до максимальной дозы 400 мкг);
- интраназально в возрасте от 2-18 лет по 1-2 мкг/кг (максимально стартовая доза 50 мкг);
- в/в (медленно за 3-5 мин) в возрасте до 1 года по 1-2 мкг/кг каждые 2-4 часа; детям в возрасте после 1 года по 1-2 мкг/кг каждые 30-60 мин;
- в/в длительная инфузия в возрасте до 1 года – начать со стартовой дозы струйно в/в 1-2 мкг/кг (за 3-5 минут), затем поставить титровать со скоростью 0,5-1 мкг/кг в час; в возрасте после 1 года – начать стартовой дозы струйно 1-2 мкг/кг (за 3-5 минут), затем титровать со скоростью 1 мкг/кг в час.

• **Фентанил пролонгированного действия (в пластырях):**

- «размер» (или доза) пластыря рассчитывается на основании эквивалентной суточной дозы перорального морфина: чтобы рассчитать дозу пластыря, нужно дозу морфина получаемого через рот, разделить на 3;
- после наклеивания пластыря необходимо около 12-24 час, чтобы достичь обезболивания;

- после первого наклеивания пластыря в течение 12-24 час. продолжается введение анальгетиков (например морфин каждые 4 часа).
- доза фентанила увеличивается до достижения обезболивающего эффекта

Адьювантные анальгетики

- **Амитриптилин** внутрь в возрасте от 2 до 12 лет 0,2-0,5 мг/кг (максимум 25 мг) на ночь (при необходимости можно увеличить дозу до 1 мг/кг*2 раза в день), в возрасте от 12-18 лет 10-25 мг на ночь через рот (при необходимости можно увеличить до 75 мг максимум).
- **Карбамазепин** внутрь 5-20 мг/кг в сутки в 2-3 приема, увеличивать дозу постепенно, чтобы избежать побочных эффектов (детям до 6 лет в экстренных случаях).
- **Габапентин** внутрь, в возрасте от 2-12 лет: день 1 по 10 мг/кг однократно, день 2 по 10 мг/кг*2 раза в день, день 3 по 10 мг/кг*3 раза в день, поддерживающая доза по 10-20 мг/кг*3 раза в день; в возрасте 12-18 лет: день 1 по 300 мг*1 раз в день, день 2 по 300 мг*2 раза в день, день 3 по 300 мг*3 раза в день, максимальная доза по 800 мг*3 раза в день.
Отмена проводится медленно в течение 7-14 дней, не используются у детей с психическими заболеваниями в анамнезе.
- **Диазепам** (перорально, трансбуккально, п/к, ректально) в возрасте от 1-6 лет по 1 мг в сутки за 2-3 приема; в возрасте 6-14 лет по 2-10 мг в сутки за 2-3 приема. Используется при ассоциированной с болью тревоге и страхах.
- **Гиосцина бутилбромид** в возрасте от 1 мес. до 2 лет – 0,5 мг/кг перорально каждые 8 часов; в возрасте 2-5 лет по 5 мг перорально каждые 8 часов, детям в возрасте 6-12 лет по 10 мг перорально каждые 8 часов.
- **Преднизолон** по 1-2мг/кг в день при умеренной нейропатической боли, боли в костях.
- **Дексаметазон** при сильной нейропатической боли.
- **Кетамин:** перорально или сублингвально детям в возрасте 1 мес.-12 лет стартовая доза 150 мкг/кг каждые 6-8 часов или «по требованию», при неэффективности постепенно увеличивать разовую дозу (максимум 50 мг); п/к или в/в длительная инфузия детям в возрасте старше 1 мес. – стартовая доза 40 мкг/кг в час, постепенно увеличивать до достижения обезболивания (максимально 100мкг/кг в час).

Боль в конце жизни (в терминальной стадии болезни):

При прогрессировании нарушения сознания, снижении способности принимать лекарства через рот, отказе от пероральных анальгетиков – альтернативные пути обезболивания (трансбуккальный, ректальный, в/в, через назогастральный зонд, трансдермальные пластыри и подкожно), портативные шприцевые насосы для введения анальгетиков вместе с седативными и противорвотными подкожно; фентаниловый пластырь.

• Паллиативная помощь при компрессии спинного мозга:

Причины: интрамедуллярные метастазы, интрадуральные метастазы, экстрадуральная компрессия (метастазы в тело позвонка, коллапс позвоночника, нарушение кровоснабжения).

Алгоритм паллиативного лечения:

Шаг №1: дексаметазон (в возрасте до 12 лет 1-2 мг/кг в сутки с постепенным снижением дозы до поддерживающей; в возрасте от 12-18 лет – 16 мг 4 раза в сутки с постепенным снижением дозы до поддерживающей).

Шаг №2: обезболивание смотреть пункт «Паллиативная помощь при болевом синдроме».

• **Паллиативная помощь при судорогах:**

Алгоритм ведения судорог:

Шаг №1: правильная укладка ребенка, наблюдение в течении 5 мин.

Шаг №2: если судорожный приступ не прошел в течении 5 мин – введение диазепама ректально (раствор в микроклизме) или трансбуккально в дозе 0,5 мг/кг карбамазепин (детям до 6 лет в экстренных случаях). Для детей в возрасте до 5 лет начальная доза 20-60 мг/сут с повышением на 20-60 мг каждые два дня, с 5 лет начальная доза составляет 100 мг/сут, с последующим повышением на 100 мг в неделю. Поддерживающая доза составляет 10-20 мг/кг массы тела/сут за 2-3 приема. Для обеспечения точного дозирования, до 5 лет, необходимо использовать жидкие пероральные лекарственные формы карбамазепина (детям до 6 лет в экстренных случаях).

Шаг №3: если в течение 5 мин судорожный приступ не купировался – повторить шаг №2.

Шаг №4: если в течение 5 мин судорожный приступ не купировался – вызвать скорую помощь (если ребенок находится дома), диазепам п/к в дозе 0,5 мг/кг по показаниям.

Шаг №5: если судороги не купируются более 30 мин. – лечение эпилептического статуса в стационарных условиях.

• **Паллиативная помощь при судорогах в терминальной стадии болезни:**

Алгоритм ведения судорог:

Шаг №1: карбамазепин – в возрасте до 5 лет начальная доза 20-60 мг/сут с повышением на 20-60 мг каждые два дня, с 5 лет начальная доза составляет 100 мг/сут, с последующим повышением на 100 мг в неделю. Поддерживающая доза для детей составляет 10-20 мг/кг массы тела/сут за 2-3 приема. Для обеспечения точного дозирования до 5 лет, необходимо использовать жидкие пероральные лекарственные формы карбамазепина (детям до 6 лет в экстренных случаях).

Шаг №2: фенobarбитал в/в возраст от 0-18 лет 20 мг/кг (максимум 1г) однократно или в виде нагрузочной дозы, но не быстрее чем 1 мг/кг/мин; продолжительная в/в или подкожная инфузия возраст менее 1 мес. 2,5-5 мг/кг в сутки, в возрасте от 1 мес. до 18 лет 5-10 мг/кг в сутки (максимум 1 г).

• **Паллиативная помощь при тошноте/рвоте:**

При необходимости назначение двух противорвотных препаратов – оценить их сочетаемость.

Для воздействия на симпатическую нервную систему:

Метоклопрамид внутрь, в/м или в/в медленно или титровать, максимально суточная доза 500 мкг/кг; доза детям в возрасте до 1 мес. по 100 мкг/кг 3-4 раза в сутки (только внутрь или в/в), в возрасте с 1 мес.-1 года (масса тела до 10 кг) по

100 мкг/кг (максимум 1 мг разовая доза) 2 раза в сутки, в возрасте от 1-3 года (вес 10-14 кг) по 1 мг 2-3 раза в сутки; в возрасте от 3-5 лет (масса тела 15-19 кг) по 2 мг 2-3 раза в сутки, в возрасте от 5-9 лет (масса тела 20-29 кг) по 2,5 мг*3 раза в день; детям в возрасте от 9-15 лет (масса тела 30-60 кг) по 5 мг*3 раза в день; детям 15-18 лет (вес больше 60 кг) по 10 мг*3 раза в день.

Для воздействия на хеморецепторную триггерную зону, продолговатый мозг, блуждающий нерв:

- **Ондансетрон** внутрь, в возрасте от 1-12 лет по 4мг 2-3 раза в день, в возрасте от 12-18 лет по 8 мг 2-3 раза в день, в/в титрование (более 20 мин) или в/в струйно (более 5 мин) в возрасте 1-12 лет по 5 мг/ м² (максимальная разовая доза 8 мг) 2-3 раза в день, в возрасте 12-18 лет по 8 мг 2-3 раза в день, рекомендуется назначать вместе со слабительными (способствует возникновению запоров). В среднем при тошноте/рвоте доза в возрасте 1-18 лет составляет 0,1-0,15 мг/кг 2-3 раза в сутки.
- **Дексаметазон** внутрь или в/в короткими курсами, в возрасте менее 1 года по 250 мкг*3 раза в день, при неэффективности увеличивать до 1 мг*3 раза в день, в возрасте от 1-5 лет начальная доза по 1мг*3 раза в день, можно увеличивать до 2 мг*3 раза в день, в возрасте от 6-12 лет начальная доза по 2 мг*3 раза в день, можно увеличивать до 4 мг*3 раза в день, в возрасте старше 12 лет по 4 мг*3 раза в день

Для воздействия на хеморецепторную триггерную зону:

- **Галоперидол** внутрь, в возрасте от 12-18 лет по 1,5 мг на ночь, увеличивая при необходимости до 1,5 мг*2 раза в сутки (максимально по 5 мг*2 раза в сутки), продолженная подкожная или в/в инфузия в возрасте от 1 мес.-12 лет стартовая доза 25 мкг/кг/сутки (максимальная стартовая доза 1,5 мг/сутки), дозу можно увеличивать до максимальной 85 мкг/кг/сутки, в возрасте от 12-18 лет стартовая доза 1,5 мг/сутки, возможно увеличение до 5 мг/сутки.

Паллиативная помощь при кровотечении:

- Особенности паллиативного ухода: разъяснительная и психологическая работа с родителями; темные полотенца и салфетки; при дёсенных кровотечениях – мягкая щетка для чистки зубов, антибактериальные средства для полоскания рта.
- Особенности паллиативного лечения: профилактика кровотечений – у менструирующей девушки – оральные контрацептивы, при дисфункции печени с нарушением свертывания – препараты витамина К перорально, при низком уровне тромбоцитов – тромбоцитарные трансфузии.
- Местное гемостатическое лечение:
 - аппликация эпинефрина 1:1000 (смочить марлю и наложить на рану или кровоточащую слизистую оболочку); гемостатические покрытия (губки, поликапрон) использовать непосредственно на место кровотечения;
 - системное гемостатическое лечение: этамзилат от 10-15 мг/кг/сут, кратность применения – 3 раза/сут в равных дозах. При наружном применении стерильный тампон, пропитанный этамзилатом (в форме раствора для инъекций) накладывают на рану.

Витамин К в возрасте от 1 мес. до 12 лет 300 мкг/кг/сутки, старше 12 лет 1 мг (внутрь или парентерально).

Карбамазепин – в возрасте до 5 лет начальная доза 20-60 мг/сут с повышением на 20-60 мг каждые два дня, с 5 лет начальная доза составляет 100 мг/сут, с последующим повышением на 100 мг в неделю. Поддерживающая доза составляет 10-20 мг/кг массы тела/сут за 2-3 приема. Для обеспечения точного дозирования до 5 лет, необходимо использовать жидкие пероральные лекарственные формы карбамазепина (детям до 6 лет в экстренных случаях).

7. Дальнейшее ведение – по улучшению состояния пациенты выписываются домой, под наблюдение педиатра, врача общей практики. В местах, где доступна мобильная паллиативная бригада, осмотр больного на дому по обращаемости.

8. Индикаторы эффективности – купирование болевого синдрома, рвоты, судорог, кровотечения.