

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

ОСТРЫЙ МИЕЛОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ У ДЕТЕЙ (РЕЦИДИВ)

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	3
Показания для госпитализации	8
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	8
Диагностика и лечение на стационарном уровне	8
Медицинская реабилитация	-
Паллиативная помощь	28
Сокращения, используемые в протоколе	24
Список разработчиков протокола	25
Конфликт интересов	25
Список рецензентов	26
Список использованной литературы	26

2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

МКБ - 10		МКБ - 9	
Код	Название	Код	Название
C92.0	Острый миелобластный лейкоз		

3. Дата разработки/пересмотра 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:

Острый миелобластный лейкоз – это клональное злокачественное новообразование, в основе которого лежит дефект, стволовых клеток различного уровня, либо поражение клеток-предшественников.

Примечание*: Морфологическим субстратом заболевания являются неопластически трансформированные клетки, обладающие способностью к подавлению нормального гемопоэза и инфильтрирующие костный мозг, постепенно вытесняя и угнетая нормальные ростки кроветворения. В процессе лейкозной трансформации бласты постепенно утрачивают необходимость в стромальной поддержке (становятся строма-независимыми) и заселяют органы, которые принимали участие в гемопоэзе на различных стадиях эмбриогенеза. Дальнейшая опухолевая прогрессия приводит к тому, что бласты могут поражать практически любой орган.

Рецидив острого лейкоза проявляется возвратом клинических и гематологических признаков заболевания. Однако клинически обострение характеризуется определенными особенностями, по сравнению с первично-активной фазой острого лейкоза. Диспансерное наблюдение позволяет рано выявить признаки рецидива. Поэтому на фоне клинического благополучия и хорошего субъективного состояния отмечаются признаки гематологического обострения — изменение миелограммы, сдвиги в анализах периферической крови. Часто рецидив проявляется экстрамедуллярными очагами лейкозного процесса при сохранной функции костного мозга. В этих случаях отмечается специфическое поражение нервной системы, легких, яичек, кожи, костной системы и т. д. В дальнейшем клиническая картина может приобрести черты, аналогичные первично-активной фазе заболевания.

8. Классификация:

Морфологическая классификация ОМЛ предложена франко-американо-британской группой FAB (French-American-British cooperative group):

М0	острая недифференцируемая лейкемия. Характерные морфологические особенности бластных клеток отсутствуют
М1	острая миелоидная лейкемия без созревания. Некоторые бластные клетки содержат азурофильные гранулы, палочки Ауэра или и то, и другое
М2	острая миелоидная лейкемия с парциальным созреванием. Многие бластные клетки содержат азурофильные гранулы и палочки Ауэра
М3	острая промиелоцитарная лейкемия. Гипергранулированные промиелоциты с множественными палочками Ауэра
М4	острая миеломоноцитарная лейкемия. Бластные клетки несут признаки, характерные для клеток моноцитарного и гранулоцитарного ряда
М5a	острая моноцитарная лейкемия без созревания
М5b	острая моноцитарная лейкемия с парциальным созреванием
М6	эритролейкемия, болезнь Ди Гульельмо. Эритробласты составляют более 50% всех ядро-содержащих клеток костного мозга, миелобласты – более 30% клеток незритроидных ростков
М7	острая мегакариобластная лейкемия. Мегакариобласты составляют более 30% всех ядросодержащих клеток костного мозга

9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

1) Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез:

Жалобы на слабость, недомогание в течение нескольких месяцев, 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 нейролейкозе – головные боли, рвота, судороги. При орхите – одно- или двухстороннее увеличение яичек, безболезненное.

Клиническая симптоматика развёрнутой стадии ОМЛ складывается из пяти основных синдромов:

- гиперпластического;
- геморрагического;
- анемического;
- интоксикационного;
- инфекционных осложнений.
- Гиперпластический синдром связан с распространением бластных клеток в лимфатические узлы и паренхиматозные органы и проявляется умеренным и безболезненным увеличением лимфоузлов, печени и селезёнки (30-50%). У ¼ больных наблюдается увеличение миндалин, аденоидов, внутрибрюшных лимфоузлов и лимфоузлов средостения с симптомами сдавления. Появляются кожные лейкозные инфильтраты (лейкемиды) в виде красновато-синеватых бляшек. Известны случаи значительного увеличения почек в результате лейкомической инфильтрации, при этом клинические симптомы поражения почек

могут отсутствовать. Редким осложнением является инфильтрация миокарда и выпотной перикардит при обструкции путей лимфооттока между эндокардом и эпикардом. Нарушения со стороны дыхательной системы могут быть связаны с увеличенным тимусом или лимфоузлами средостения, лейкемической инфильтрацией лёгочной ткани или кровоизлияниями в неё. Иногда сложно дифференцировать эти осложнения с инфекционным процессом.

- Геморрагический синдром связан как с тромбоцитопенией, так и с внутрисосудистым тромбозом (особенно при гиперлейкоцитозе) и наблюдается у 50-60% больных. Геморрагические проявления весьма variabelны: от мелкоочечных и мелкопятнистых одиночных высыпаний на коже и слизистых оболочках до обширных кровоизлияний и профузных кровотечений – носовых, маточных, желудочно-кишечных, почечных и др. Кровоизлияния очень часто сопровождаются неврологическими нарушениями, острыми расстройствами мозгового кровообращения.

- Для интоксикационного и анемического синдромов характерны слабость, вялость, головные боли, бледность кожных покровов, снижение аппетита.

- Инфекционные процессы, наблюдаемые у 80-85% больных ОЛ, являются грозным, трудно купируемым осложнением. Наиболее многочисленна группа инфекционных осложнений бактериального происхождения (70-80%), включая пневмонии, сепсис, гнойные процессы. Тяжёлые инфекционные осложнения вирусного и грибкового генеза наблюдаются реже: соответственно у 4-12 и 18-20% больных. В последнее время уменьшилась роль стафилококковой инфекции и возросло значение грамотрицательной флоры. Грибковые инфекции обнаруживают тенденцию к увеличению. Вирусные инфекции стали протекать тяжелее, участились случаи цитомегаловирусной инфекции, герпеса. Лихорадка обычно связана с наличием инфекции, особенно у детей с глубокой нейтропенией (менее 500/мкл).

Частым симптомом при ОЛ являются оссалгии и артралгии. Лейкемическая инфильтрация надкостницы и суставной капсулы, инфаркты костей и опухолевое увеличение объёма костного мозга приводят к появлению болей. Боли и отёки суставов могут быть приняты за симптомы ревматоидного артрита или других заболеваний.

Физикальное обследование: оценка выраженности анемического, геморрагического, гиперпластического синдромов, инфекционного статуса, неврологического статуса.

Лабораторные исследования:

- ОАК – в периферическом анализе крови могут отмечаться анемия, тромбоцитопения, ускорение СОЭ. В лейкоцитарной формуле - лимфоцитоз, бласты. Между бластными клетками и зрелыми гранулоцитами почти нет промежуточных форм, что отражает провал в кроветворении – лейкемическое зияние. Как правило, отмечается гипорегенераторная нормохромная анемия и тромбоцитопения;

- биохимический анализ крови – увеличение уровня креатинина, мочевины, мочевой кислоты, гиперкалийемия, гипопропротеинемия. При наличии септических очагов может наблюдаться повышение уровня С-реактивного белка;

- коагулограмма – гипокоагуляция за счет первой фазы гемостаза, обусловленная тромбоцитопенией.

Инструментальные исследования:

- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства – для оценки размеров инфильтрированных паренхиматозных органов, увеличение лимфоузлов брюшной полости, наличие свободной жидкости в брюшной полости;
- УЗИ увеличенных лимфоузлов – для оценки количества, структуры и размеров лимфоузлов.
- УЗИ яичек, мошонки – для оценки размеров, структуры яичек, наличие жидкости в мошонке;
- УЗИ плевральных полостей – для оценки наличия жидкости в плевральных полостях;
- рентгенография грудной клетки в 2-х проекциях – для выявления выпотного плеврита, инфильтрации в лёгком), оптимально – компьютерная томография грудной клетки;
- рентгенография костей и суставов – для обнаружения характерных изменений в трубчатых костях, возле крупных суставов;
- КТ брюшной полости – позволяет оценить размеры, структуру 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 :

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Острый лимфобластный лейкоз	Гиперпластический, анемический, геморрагический синдромы, симптомы интоксикации	Цитохимическое исследование бластных клеток	При ОМЛ реакция на миелопероксидазу положительная
		Иммунофенотипирование бластных клеток	Экспрессия антигенов, характерных для ОМЛ
Миелодиспластический синдром	Гиперпластический, анемический, геморрагический синдромы, симптомы интоксикации.	Исследование миелограммы	При ОМЛ трансформация костного мозга бластными клетками $\geq 20\%$. При МДС дисплазия ростков кроветворения, бласты $<20\%$.
Приобретенная апластическая анемия	Анемический, геморрагический синдромы, симптомы интоксикации.	Исследование миелограммы	При ОМЛ костный мозг клеточный, мноморфный, бластная метаплазия. При ПАА костный мозг малоклеточный, ростки кроветворения угнетены, но костный мозг полиморфный, бластные клетки $<5\%$
Инфекционный мононуклеоз	Лимфопролиферативный синдром, лимфоцитоз, моноцитоз.	Исследование миелограммы. ИФА и ПЦР на вирус Эбштейн-Барра.	При ОМЛ трансформация костного мозга на $\geq 25\%$ бластными клетками. При инфекционном мононуклеозе позитивные IgM, IgG, DNA-EBV
Солидные опухоли	Метастатическое поражение костного мозга	Исследование миелограммы	Наличие специфических раковых клеток при солидных опухолях и бластная трансформация костного мозга $\geq 20\%$ при ОМЛ

4) Тактика лечения: Тактика лечения на амбулаторном уровне для первичных пациентов сводится к выявлению лимфопролиферативного заболевания и верификации диагноза (если позволяет соматический статус пациента). Для пациентов с установленным диагнозом амбулаторное лечение сводится к низкотоксичным курсам химиотерапии и лучевой терапии.

Немедикаментозное лечение – режим и диета зависят от тяжести состояния пациента, необходимо для поддержания ослабленного организма.

Режим – палатный.

Диета – Стол №11, Стол №1Б, Стол №5П (с исключением острых, жирных, жареных блюд, обогащенная белком).

Медикаментозное лечение: согласно принципам ИВБДВ (стратегия определенная программой ВОЗ по интегрированному ведению болезней детского возраста, утвержденная приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 19 декабря 2008 года № 656)

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

- при анемическом синдроме – заместительная терапия одноклассной лейкофильтрованной эритроцитарной взвесью (при снижении гемоглобина ниже 80г/л);
- при геморрагическом синдроме – остановка кровотечения, заместительная терапия одноклассным лейкофильтрованным, вирусинактивированным тромбоконцентратом. При дефиците плазменных факторов свертывания и ДВС синдроме трансфузия СЗП;
- при инфекционном осложнении – адекватная антибактериальная, противогрибковая терапия.

Алгоритм действий при неотложных ситуациях: согласно ИВБДВ – руководство ВОЗ по ведению наиболее распространенных заболеваний в стационарах первичного уровня, адаптированное к условиям РК (ВОЗ 2012 г.).

Другие виды лечения: нет.

5) Показания для консультации специалистов:

- консультация узких специалистов – по показаниям.

6) Профилактические мероприятия:

- онкопедиатрическая настороженность врачей;
- санитарно-просветительская работа с населением;
- профилактика послеоперационных, цитотоксических осложнений

7) Мониторинг состояния пациента:

- диспансерный учет по месту проживания;
- наблюдение и лечение у специалистов по показаниям.
- контроль основных витальных функций;

- контроль показателей гемограммы (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты).

8) Индикаторы эффективности лечения:

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

10. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

10.1 Показания для плановой госпитализации: при установленном диагнозе повторная госпитализация на очередной курс химиотерапии.

10.2 Показания для экстренной госпитализации: подозрение на рецидив острого лейкоза.

11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ:

1) Диагностические мероприятия: сбор жалоб и анамнеза, 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 на стационарном уровне:

Жалобы, анамнез и физикальное обследование: смотреть пункт 9, подпункт 1.

Лабораторные исследования:

- ОАК – 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). Отмечается гипорегенераторная нормохромная анемия и тромбоцитопения;
- цитологическое исследование миелограммы – обнаруживается гиперклеточный костный мозг, с суженными ростками нормального кроветворения и инфильтрацией бластными клетками от 25% до тотального замещения костного мозга опухолью. Морфологическое сходство злокачественных лимфобластов и нормальных клеток-предшественников требует определения процентного соотношения лимфобластов в мазках костного мозга;
- цитохимическое исследование бластных клеток:

Миелопероксидаза	положительная
Судан чёрный (окраска на липиды)	отрицательный

Хлорацетат эстераза	отрицательная
PAS-реакция (реакция на гликоген)	положительная, крупно-гранулярная
Неспецифическая эстераза	отрицательная
Кислая фосфатаза	может быть и положительной и отрицательной

- иммунофенотипирование бластных клеток – для определения клеточной принадлежности бластной популяции и прогноз заболевания (важно для выбора терапии). Использование панели моноклональных антител к кластерам дифференцировки и определение процентного соотношения их экспрессии в бластной популяции позволяет указать к какой (Т- или В-) линии относится лейкоэмический клон у данного больного;
- ликворограмма – перед началом циторедуктивной профазы, 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;
- цитогенетическое исследование (стандартное, D-FISH), и молекулярно-генетические – для оценки состояния хромосомного аппарата (количество хромосом и их структурные изменения - транслокации, инверсии, делеции);
- MRD – на наличие остаточных лейкоэмических клеток у пациента в ремиссии (определение высокого уровня MRD после индукции ремиссии или перед поддерживающей терапией коррелирует с плохим прогнозом);
- биохимический анализ крови – увеличение ЛДГ, калий, фосфор могут повышаться при лизисе опухоли, кальций снижается, возможно повышение уровня мочевины, креатинина (при почечной недостаточности, остром лизис опухоли);
- общий анализ мочи – отмечается гематурия;
- коагулограмма – протромбиновый индекс, уровень фибриногена, этаноловый тест, РКМФ, АЧТВ, тромбиновое время;
- HLA-типирование пациента и родственных доноров с целью определения совместимости по HLA-системе.

Инструментальные исследования: проводятся для исключения синдромосходных заболеваний и диагностики осложнений, смотреть пункт 9, подпункт 1.

Поражение ЦНС (нейролейкемия) имеется при следующих показателях:

- обнаружение в спинномозговой жидкости при цитологическом исследовании цитоза более 15/3, т.е. 5 кл/мкл (ликвор с примесью крови с наличием бластных клеток не рассматривается в качестве нейролейкемии);
- выраженные клинические неврологические и менингеальные симптомы, обусловленные ОЛЛ;
- образования в головном мозге по данным КТ/МРТ;
- наличие паралича черепно-мозговых нервов.

2) Диагностический алгоритм:



3) Перечень основных диагностических мероприятий:

- цитоморфология костного мозга, периферической крови, клеточность (цитоз);
- МРБ костного мозга;
- проточная цитометрия костного мозга;
- молекулярная генетика костного мозга;
- цитогенетика костного мозга;
- ликворограмма;
- вирусологические исследования;
- определение группы крови с определением фенотипа;
- бактериологические исследования на флору кровь, моча, фекалии, мазки из зева, носа, глаз;
- рентгенография органов грудной клетки;
- ЭКГ;
- УЗИ брюшной полости;
- КТ головы для исключения нейролейкемии;
- HLA-типирование больных.

4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- коагулограмма;

- ОАМ;
- проба на галактоманнан
- копрология;
- биохимический анализ крови;
- исследование крови на прокальцитонин;
- ЭКГ;
- рентгенография грудной клетки в двух проекциях;
- УЗИ;
- реоэнцефалография;
- электроэнцефалография;
- ЭХО-энцефалография;
- КТ брюшной полости и суставов;
- УЗИ областей увеличенных лимфоузлов, яичек, органов малого таза;
- рентгенография костей и суставов – по показаниям;
- Биопсия яичка при подозрении на тестикулярный рецидив.

5) Тактика лечения: Проведение программной полихимиотерапии с целью вывода пациента в ремиссию с последующей возможной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

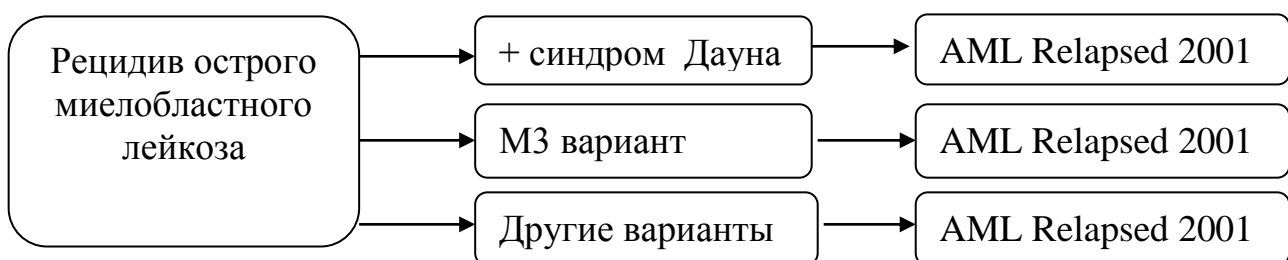
Немедикаментозное лечение:

- изолированные (боксовые) палаты;
- ламинарный поток воздуха.

Диета: Стол №11 (и другие по показаниям) (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 туалет полости рта пороносовыми щетками, полоскания антисептиками
- уход за центральным катетером (смена катетера по леске запрещается);
- личная гигиена, правильная обработка рук;
- изоляция инфекционных больных в палаты с отрицательным давлением;

Медикаментозное лечение: Рецидив острого миелобластного лейкоза лечится по протоколу AML 2001 Relapsed (Германия). Терапия проводится в стационарных условиях.



Лечение включает:

- химиотерапия по протоколу AML Relapsed 2001;

- профилактика нейролейкоза;
- симптоматическая терапия;
- трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Стратификация группы риска: перед началом терапии пациент должен быть рандомизирован:

- FLAG с добавлением липосомального даунорубина (после регистрации в РК) или без него;
- второй курс ХТ для всех пациентов – FLAG, исключая «нет ответа». После 2-го курса ХТ трансплантация стволовых клеток (при возможности). Если возможности нет, то рекомендуется проведение интенсивной консолидации с этопозидом и длительной инфузией цитарабина.

Примечание*: У пациентов с высокой кумулятивной токсичностью проводится низкоинтенсивная консолидация с тиогуанином внутрь и цитарабином подкожно. Трансплантация рекомендуется пациентам, у которых достигнута полная ремиссия – родственная совместимая или неродственная совместимая. При невозможности проведения трансплантации, пациентам с очень высоким риском рецидива можно предложить гаплоидентичного донора, а для пациентов с поздним рецидивом – аутологичную трансплантацию.



Трансплантация

Ранний рецидив/рефрактерность

1. Совместимая родственная трансплантация
2. Совместимая неродственная трансплантация
3. Гаплоидентичная трансплантация
4. Аутологичная трансплантация

Поздний рецидив

1. Совместимая родственная трансплантация
 2. Совместимая неродственная трансплантация
 3. Аутологичная трансплантация
- Поддерживающая терапия

Реиндукция FLAG длится 6 дней и включает:

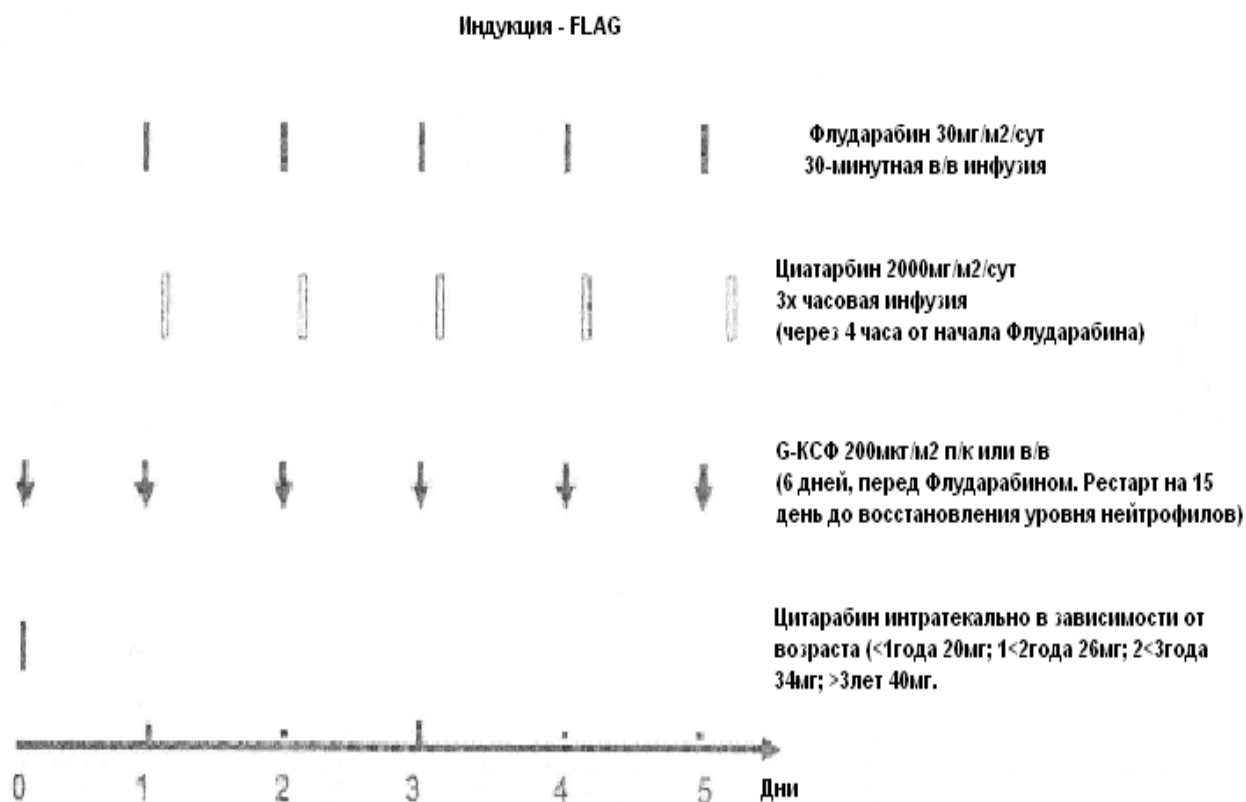
- флударабин 3 мг/м²/день 30минутная в/в инфузия №5;
- цитарабин 2000 мг/м²/день 3-х часовая в/в инфузия (старт через 4 часа от начала флударабина);

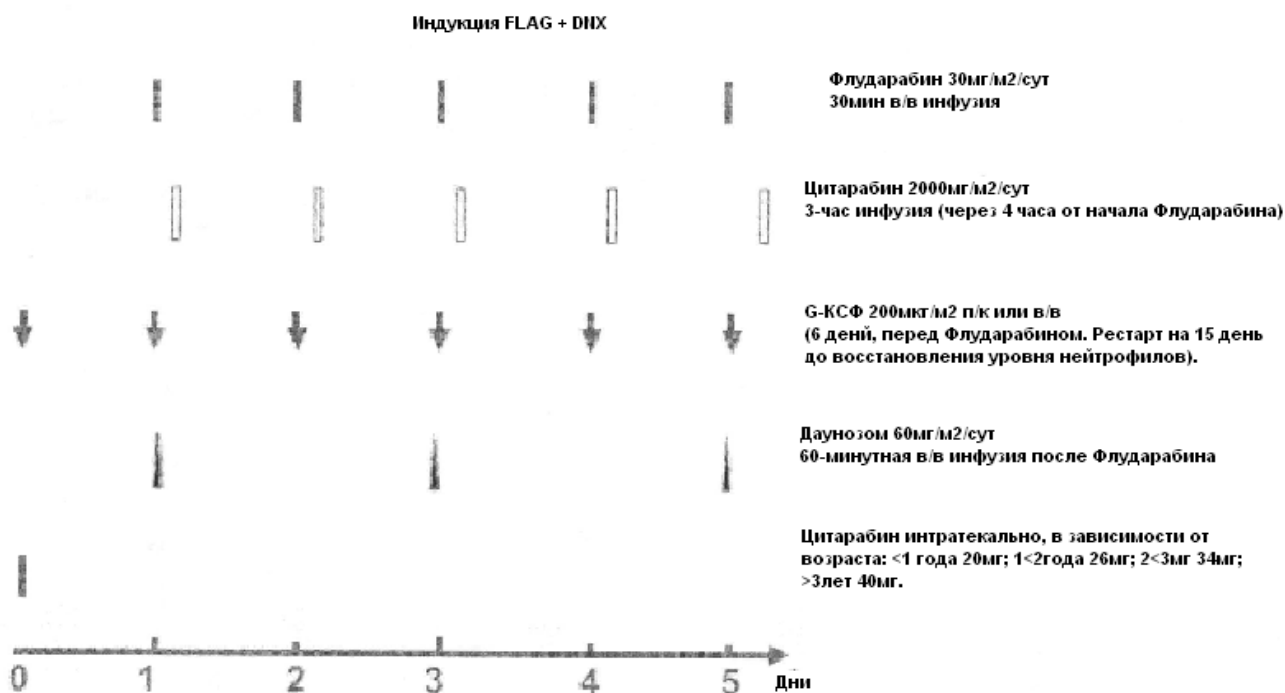
- G-КСФ 200 мкг/м²/день п/к или в/в (6 дней, вводится перед флударабином, повторное назначение на день 15 и до восстановления нейтрофилов);
- липосомальный даунорубин (после регистрации в РК) 60 мг/м²/сут – 60минутная в/в инфузия после флударабина (в дни 1, 3, 5).

В качестве 1-го блока рандомизация FLAG или FLAG+DaunoXome. Перед блоком проводится КМП и люмбальная пункция. Миелограмма на день 15 от начала первого блока. Костномозговая пункция после первого блока проводится не раньше 28 дня от начала лечения и не позже 42 дня от начала терапии.

Курс 2 (всегда FLAG) начинается не раньше 28 дня от начала 1-го курса.

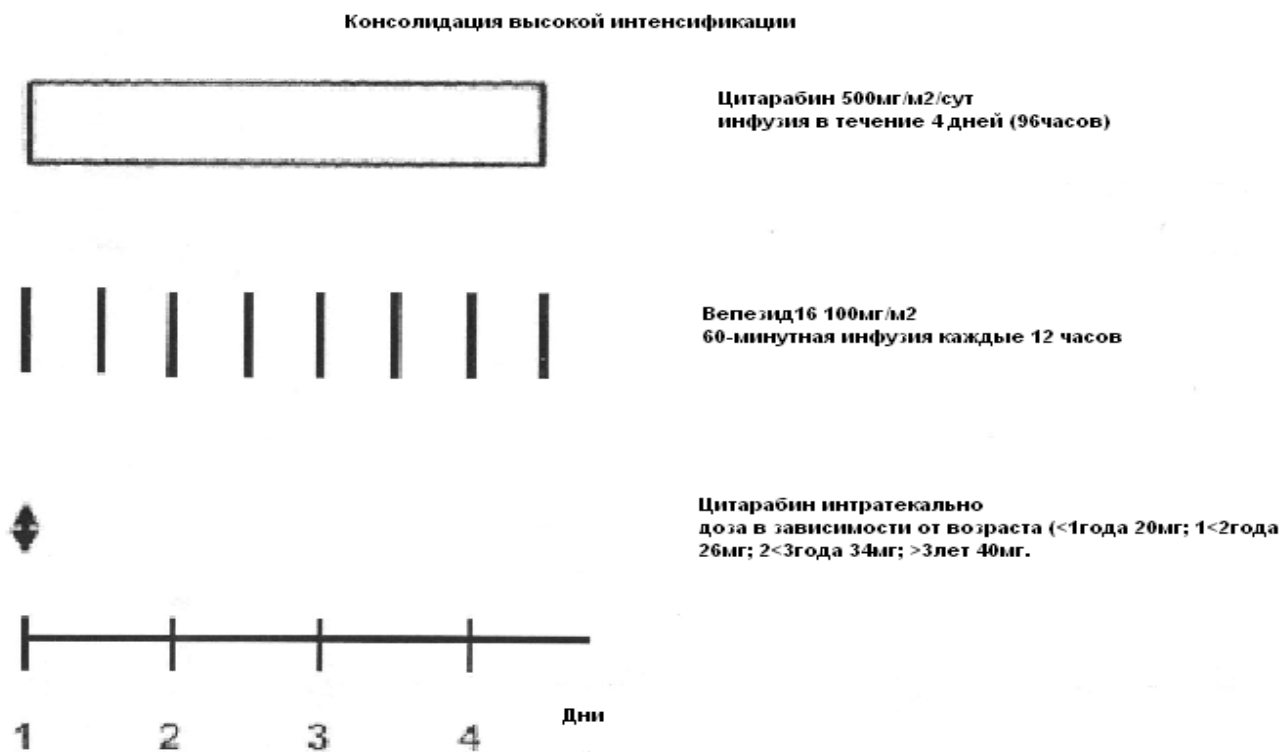
В случае, если вес тела <12кг, дозы химиопрепаратов пересчитываются: [вес(кг) x доза (на м²)]/30. Перед каждым курсом терапии дозы пересчитываются.





Консолидация высокой интенсификации длится 4 дня и включает:

- цитарабин 500 мг/м²/сут – непрерывная инфузия в течение 4 дней (96часов);
- этопозид – 100 мг/м² 60-минутная инфузия каждые 12 часов в течение 4 дней;
- цитарабин интратекально – доза в зависимости от возраста (<1года 20мг; 1<2года 26мг; 2<3 года 34мг; >3 лет 40мг).

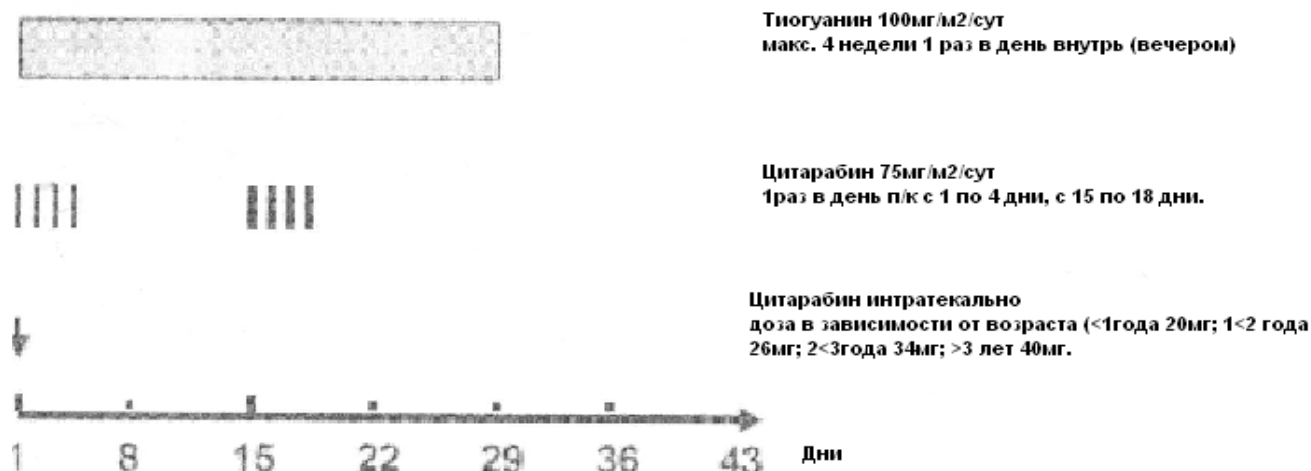


Консолидация низкой интенсификации длится 4 недели и включает:

- тиогуанин 100 мг/м²/сут – в течение 4 недель 1 раз в день внутрь (вечером);
- цитарабин 75 мг/м²/сут подкожно – с 1 по 4 дни и с 15 по 18 дни;

- цитарабин интратекально – доза в зависимости от возраста (<1года 20мг; 1<2года 26мг; 2<3 года 34мг; >3 лет 40мг).

Консолидация низкой интенсификации



Далее проводится ТГСК: согласно протокола ТГСК (смотреть протокол «Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток»).

Сопроводительные мероприятия при лечении больных с острым лейкозом [12].

Побочные явления цитостатиков и осложнения:

- флударабин – миелоподавление, кардиотоксичность, диспепсия и др.;
- липосомальный даунорубицин (после регистрации в РК) – кардиотоксичность, некроз ткани при венном применении, флебит, гепатоксичность, алоpecia;
- этопозид - падение АД, аллергическая реакция, миелоподавление, мукозит, периферийная нейропатия, аритмия, холестаза, алоpecia;
- цитарабин – миелоподавление, рвота, тошнота, некрозы стенок кишечника, покраснение лица, боли в суставах, сонливость, нарушение сердечного ритма, церебральная атаксия, афазия, нистагм;
- тиогуанин – миелоподавление, диспепсия, язвенное поражение ЖКТ, панкреатит.

Перечень основных лекарственных средств:

Перечень основных лекарственных средств:

Антинеопластические и иммуносупрессивные лекарственные средства:

- даунорубицин (после регистрации в РК) 20мг, порошок лиофилизированный для приготовления внутривенного инъекционного раствора, УД А [15];
- липосомальный даунорубицин (после регистрации в РК) 50мг, порошок лиофилизированный для приготовления внутривенного инъекционного раствора, УД В [19];
- флударабин, концентрат для в/в введения, 25мг/мл, 2мл, УД А [19]

- цитарабин 100мг, порошок для приготовления инъекционного раствора для внутривенного введения, эндолюмбального введения, с растворителем, УД А [16];
- цитарабин 1000мг, порошок для приготовления инъекционного раствора для внутривенного введения, УД А [16];
- этопозид 100мг/5мл, раствор инъекционный для внутривенных введений, УД А [17];
- этопозид, р-р инъекционный для в/в введений 100мг/5мл, УД А [16];
- метотрексат 10мг, раствор инъекционный для интратекального введения, УД А [18];
- меркаптопурин 50 мг в таблетках, УД В [16];
- преднизолон, раствор для инъекций 30мг, УД А [13];
- тиогуанин 40мг в таблетках, УД А [16];
- третиноин 10мг в капсулах, **регистрация истекает 11.2016года;**

Перечень дополнительных лекарственных средств:

Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов:

- ондансетрон, раствор для инъекций 8 мг/4мл, УД С [20];
- ондансетрон, таблетки 8мг, УД С [20];
- трописетрон, р-р для в/в инъекций 5мг/5мл, капсулы по 5мг, УД В [27;28];
- трамадол для /в введения 5% 1мл, трамадол таблетка для приема внутрь 50мг – после регистрации УД А [21];
- филграстим, раствор для инъекций 0,3мг/мл, 1 мл, зарегистрирован, УД А [29];
- грамицидин С + дексаметазон + фрамицетин, капли глазные во флаконах по 5мл;

Антибактериальные средства:

- азитромицин, таблетка/капсула, 500 мг; порошок лиофилизированный для приготовления раствора для в/в инфузий, 500 мг;
- амикацин, порошок для инъекций, 500 мг/2 мл или порошок для приготовления раствора для инъекций, 0,5 г, УД А [14];
- амоксициллин/клавулановая кислота, таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 1000мг; порошок для приготовления раствора для в/в и в/м введения 600мг;
- ванкомицин, порошок/лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения 500мг, УД А [14];
- гентамицин, раствор для инъекций 80мг/2мл 2мл;
- имипинем, циластатин порошок для приготовления раствора для инфузий, 500 мг/500 мг;
- левофлоксацин, раствор для инфузий 500 мг/100 мл; таблетка 500 мг;
- ципрофлоксацин, раствор для в/в введения 100мг/10мл, УД С [14].
- линезолид, раствор для инфузий 2 мг/мл, УД А [22];
- меропенем, лиофилизат/порошок для приготовления раствора для инъекций 500мг, 1000мг;

- офлоксацин, таблетка, 400 мг; раствор для инфузий 200 мг/100 мл;
- пиперациллин, тазобактам порошок для приготовления раствора для инъекций 4,5г;
- клавулановая кислота, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий 3000 мг/200мг;
- цефепим, порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг;1000 мг, УД С [14];
- цефоперазон+сульбактам, порошок для приготовления раствора для инъекций 2 г;
- цiproфлоксацин, раствор для инфузий 200 мг/100 мл, 100 мл; таблетка, 500 мг, УД С [14];
- эритромицин, таблетка 250мг;
- эртапенем лиофилизат, для приготовления раствора для в/в и в/м инъекций 1 г;
- цефтриаксон, порошок лиофилизированный для приготовления инъекционного раствора для в/в введения 250мг;
- нетилмицин, раствор для инъекций 50мг, 2мл для в/в введения, не зарегистрирован в РК;
- цефтазидим, порошок для приготовления инъекционного раствора для внутривенного введения 1000мг, УД А [14];
- метронидазол, раствор для внутривенных инфузий 100мл – 500мг, таблетки 250мг, УД А [13];

Противогрибковые лекарственные средства:

- амфотерицин В, лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекции, 50 мг/флакон;
- вориконазол, порошок для приготовления раствора для инфузий 200 мг/флакон; таблетка, 50 мг;
- интраконазол, капсулы 100мг, зарегистрирован, противопоказан до 18лет;
- каспофунгин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг, зарегистрирован, противопоказан до 3мес;
- микафунгин, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 50 мг;
- флуконазол, капсула/таблетка 150 мг; раствор для инфузий 200 мг/100 мл, 100 мл, УД А [13];
- позаконазол, раствор для приема внутрь;

Противовирусные лекарственные средства:

- ацикловир, крем для наружного применения 5% - 5,0; таблетка 200 мг; порошок для приготовления раствора для инфузий, 250 мг, УД А [13];
- ганцикловир*, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500мг;
- осельтамивир, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 12мг/мл;

Лекарственные средства, применяемые при пневмоцистозе:

- сульфаметоксазол/триметоприм, концентрат для приготовления раствора для инфузий (80мг+16мг)/мл, 5 мл; таблетка 480 мг, УД А [22];

Дополнительные иммуносупрессивные лекарственные средства:

- дексаметазон, раствор для инъекций 4мг/мл 1 мл, УД В [15];
- преднизолон, раствор для инъекций 30 мг/мл 1мл; таблетка, 5 мг, УД В [15];
- иммуноглобулин человеческий IgG, раствор для внутривенного введения 10% 2г/20мл и 5г/50мл;

Растворы, применяемые для коррекции нарушений водного, электролитного и кислотно-основного баланса, парентерального питания

- альбумин, раствор для инфузий 10 % - 100 мл, 20 % - 100 мл, УД Д [30];
- вода для инъекций, раствор для инъекций 5мл;
- глюкоза, раствор для инфузий 5% - 250мл, 500 мл, УД А [31];
- глюкоза, раствор для инъекций 40% - 10 мл, 20 мл;
- калия хлорид, раствор для в/в введения 40мг/мл, 10мл, УД А [23];
- кальция глюконат, раствор для инъекций 10%, 5 мл, УД А [34];
- кальция хлорид, раствор для инъекций 10% 5мл;
- магния сульфат, раствор для инъекций 25% 5 мл;
- маннитол, раствор для инъекций 15%-200,0, нет доказательств, [24];
- натрия хлорид, калия хлорид, натрия гидрокарбонат раствор для инфузий 400мл, УД А [32];
- натрия хлорид, калия хлорид, натрий уксуснокислый раствор для инфузий во флаконе 200 мл, 400 мл;
- натрия хлорид, калия хлорид, натрия ацетат раствор для инфузий 200мл, 400мл;
- L-аланин, L-аргинин, глицин, L-гистидин, L-изолейцин, L-лейцин, L-лизина гидрохлорид, L-метионин, L-фенилаланин, L-пролин, L-серин, L-треонин, L-триптофан, L-тирозин, L-валин, натрия ацетат тригидрат, натрия глицерофосфата пентигидрат, калия хлорид, магния хлорид гексагидрат, глюкоза, кальция хлорид дигидрат, оливкового и бобов соевых масел смесь эмульсия д/инф.: контейнеры трехкамерные 2 л, УД С [23];
- гидроксипропилкрахмал, раствор для инфузий 6 % 500 мл;
- комплекс аминокислот, эмульсия для инфузий, содержащая смесь оливкового и соевого масел в соотношении 80:20, раствор аминокислот с электролитами, раствор декстрозы, с общей калорийностью 1800 ккал 1 500 мл трехсекционный контейнер;
- нутрикомп* 500 мл в контейнерах.

Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови:

- антиингибиторный коагулянтный комплекс, лиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора, 500 МЕ и 1000 МЕ;
- гепарин, раствор для инъекций 5000 МЕ/мл - 5 мл, гель в тубе 100000ЕД 50г;
- губка гемостатическая, размер 7*5*1;
- губка гемостатическая рассасывающаяся, размер 8*3;
- рекомбинантный фактор VII а, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 1,2 мг и 2,4мг;
- концентрат Виллебрандта и фактора VIII, флакон лиофилизат для в/в введения 450МЕ;

Другие лекарственные средства:

- простой инсулин, раствор для в/в введения;
- аскорбиновая кислота, раствор для в/в введения 5% 2мл;
- ипратропия бромид+фенотерол, раствор для ингаляций;
- спиронолактон, таблетки по 25мг;
- пиридоксин, раствор для в/в введения 50мг;
- декстроза, раствор для в/в введения 40%;
- дексаметазон, капли глазные 0,1% 8 мл;
- диклофенак, таблетки 25мг для приема внутрь;
- дифенгидрамин, для в/в введения 1% 1,0мл;
- каптоприл, таблетка 12,5мг;
- фамотидин, 10мг для в/в введения;
- кетопрофен, раствор для инъекций 100 мг/2мл, таблетки 100мг для приема внутрь;
- лактулоза, сироп 667г/л по 500 мл, УД С/Д [35];
- лидокаин, раствор для инъекций, 2% по 2 мл, УД Д [14];
- метронидазол, гель стоматологический 20 г;
- нафазолин, капли в нос 0,1%;
- омепразол, капсула 20 мг, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 40 мг, УД А [26];
- пантопрозол, для приема внутрь 20мг;
- ацетоминофен, таблетка для приема внутрь 200мг, УД А [13];
- повидон–йод, раствор для наружного применения;
- сальбутамол, раствор для небулайзера 5мг/мл-20мл;
- спиронолактон, капсула 100 мг;
- хлоропирамин, таблетки для приема внутрь 25мг;
- трамадол, раствор для инъекций 100 мг/2мл, раствор для приема внутрь (капли) 100 мг/1 мл 10 мл, УД А [21];
- трамадол, таблетки 50 мг – после регистрации УД А [21];
- фуросемид, раствор для инъекций 1% 2 мл, таблетки для приема внутрь 40мг, УД А [36];
- хлоргексидин, раствор 0,05% 100мл, зарегистрирован;
- хлоропирамин, раствор для инъекций 20 мг/мл 1мл.
- метоклопрамид, таблетки для приема внутрь;
- аллопуринол, таблетки для приема внутрь 100мг, УД В [15];
- 4% натрия гидрокарбонат, раствор для в/в введения 200мл, УД А [32];
- дифенгидрамин, для в/в введения 10мг/1мл.

Хирургическое вмешательство: нет.

Постановка порт-системы:

Показания: при проведении многократной инфузионной химиотерапии с целью постоянного доступа к центральной вене. Не требует постоянной катетеризации

центральной вены (которая имеет ряд осложнений, в т.ч. пневмо-гемоторакс, пункция артерии, инфекционные осложнения и др.).

Противопоказания: общие для проведения оперативного вмешательства в целом и дачи наркоза, инфекционные процессы в области установки порт-системы.

Метод проведения: Под общим обезболиванием в асептических условиях, после обработки операционного поля, выполняют укол иглой в центральную вену, затем в иглу заводят тонкий металлический проводник, по которому вводят специальный катетер. Выполняют небольшой разрез кожи и устанавливают порт под кожу, затем соединяют порт и установленный в вену катетер. Разрез ушивают несколькими косметическими швами.

Другие виды лечения: нет.

б) Показания для консультации специалистов:

- консультация психолога – на этапе поддерживающей терапии и по показаниям;
- консультация радиолога – на этапе проведения лучевой терапии;
- консультация невропатолога – при подозрении на нейрорлейкоз;
- консультация других узких специалистов – по показаниям.

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

- угнетение сознания;
- резкое нарушение жизненно важных функций: гемодинамики, дыхания, глотания, вне зависимости от состояния сознания;
- судорожный синдром;
- развитие ОПН при синдроме острого лизиса опухоли;
- некупируемый геморрагический синдром.

8) Индикаторы эффективности лечения:

- ответ на терапию после FLAG 1 курс – количество бластов в миелограмме менее 5%;
- летальность (на индукции, в ремиссии);
- количество инфекционных осложнений;
- количество геморрагических осложнений;
- количество гемотрансфузионных осложнений;
- количество осложнений от диагностических процедур.

9) Дальнейшее ведение:

Лекарственные препараты и схемы при проведении ПТ.

Подбор препаратов индивидуальный, поддержание абсолютного числа лейкоцитов в диапазоне $2,0 - 3,0 \times 10^9/\text{л}$. (во избежание миелосупрессии, как следствие, к перерывам в терапии).

По окончании полихимиотерапии проводится поддерживающая терапия в течение 12 месяцев, в амбулаторных условиях. Схема поддерживающей терапии при остром миелобластном лейкозе (на площадь тела 1 м²):

- меркаптопурин 50 мг/м² ежедневно внутрь, ежедневно внутрь, один раз в день: вечером в 18.00 (на голодный желудок за 1 час до еды или через 2 часа после еды) в зависимости от уровня лейкоцитов (запивать кипячёной водой);
- цитарабин 40 мг/м²/день по четыре дня один раз в месяц подкожно;
- меркаптопурин 50 мг/м² = 50 мг.

Уровень лейкоцитов	% дозы б-меркаптопурина	Доза б-меркаптопурина на метр кв.	Таблетки
Менее 1,0 x 10 ⁹ / л	0 %	мг	отмена препарата
1,1 – 2,0 x 10 ⁹ / л	50 %	мг	таб.
2,1 – 3,0 x 10 ⁹ / л	100 %	мг	таб.
Более 3,1 x 10 ⁹ / л	до 150 %	мг	таб.

Во время поддерживающей терапии необходимо контрольное обследование каждые 3 месяца, которое проводится в зависимости от состояния больного в амбулаторных или стационарных условиях. При наличии аплазии кроветворения с инфекционными или геморрагическими осложнениями длительность госпитализации удлиняется более 7 дней и проводится соответствующая симптоматическая терапия.

Перерасчёт площади тела необходимо производить каждые 3 месяца.

Объем и частота обследования детей с острым лейкозом в ремиссии

(диспансеризация детей с острым лейкозом, проводимая по месту жительства)

	Периоды ремиссии (мес)				
	1-6 мес	6-12 мес	12-24 мес	24-36 мес	Более 60 мес
Контрольный осмотр гематолога	1 раз в мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
ОАК	1 раз в 2 нед.	1 раз в 2 нед.	1 раз в мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.
Лейкоциты	1 раз в нед.	1 раз в нед.	1 раз в нед.	-	-
Биохимический анализ крови	1 раз в мес	1 раз в мес	1 раз в мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
ОАМ	1 раз в мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес	1 раз в год
УЗИ брюшной полости	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год	1 раз в год
ЭКГ	1 раз в мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес *	по показаниям
УЗИ сердца	1 раз в 3 мес	по показаниям	-	-	-
HBsAg и anti/HCV	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	по показаниям	
Невропатолог	1 раз в год		-	1 раз в год	1 раз в год
Кардиолог	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
Окулист	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
Психолог	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год	по показаниям	по показаниям
эндокринолог	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	по показаниям
иммунный статус	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год	по показаниям	
ПЦР, ИФА на гепатиты	по показаниям				
Миелограмма	по показаниям				
люмбальная пункция	по показаниям				
Р-гр. органов грудной клетки	по показаниям				

С целью обеспечения преемственности и правильного этапного лечения при выписке ребенка из больницы в районную поликлинику должно направляться медицинское заключение с указанием формы заболевания, проведенного и рекомендуемого лечения, гематологических данных, отражающих динамику заболевания (гемограммы и миелограммы, полученные при поступлении в стационар и перед выпиской). Поликлиническое лечение детей, страдающих лейкозом, должно проводиться с применением всего необходимого объема лечебных мероприятий (цитостатические препараты, симптоматические средства) под постоянным контролем лечащего врача, заведующего отделением и врача-гематолога.

Со дня установления диагноза ОЛ ребенку необходимо оформить пособие по инвалидности (Закон РК «О пенсионном обеспечении» № 136-1 от 20.06.97; Закон РК «О социальной защите инвалидов» от 21.06.91; Приказ МЗ РК №28 «Перечень медицинских показаний, дающих право на получение пособия на детей инвалидов с детства в возрасте до 16 лет» от 16.07.92). Областные департаменты здравоохранения должны обеспечивать право бесплатного проезда во всех видах транспорта больному и сопровождающему лицу до места стационарного лечения и наблюдения. Необходимо строгое соблюдение гарантированного права больных онкопатологией на бесплатное лечение с предоставлением в поликлинике по месту жительства бесплатного рецепта на дорогостоящие цитостатические препараты поддерживающей терапии (Приказ МЗ РК № 29 «О льготном медицинском обеспечении отдельных категорий и лиц населения РК» от 28.01.93.)

Вопросы охранительного режима являются одним из важнейших звеньев в организации амбулаторного лечения и диспансеризации детей, больных лейкозом. Больным с лейкозом противопоказаны:

- инсоляция, УВЧ-терапия, горячие ванны и другие тепловые, физиопроцедуры;
- применение с лечебной целью лекарственных средств, обладающих побочным действием на кроветворение, свертывающую систему крови (нестероидные противовоспалительные препараты, антикоагулянты, биостимуляторы); физические, умственные переутомления.

Профилактические прививки этому контингенту детей следует проводить только 6 месяцев спустя после полной отмены цитостатической терапии, так как в условиях вторичного иммунодефицитного состояния способность к формированию достаточно выраженного иммунного ответа ослаблена.

Забота об эмоциональном состоянии больного ребенка входит в круг лечебных мероприятий. Ребенок, больной лейкозом, не должен догадываться о характере заболевания. В детских садах, в школе дети, больные лейкозом, должны быть окружены особым вниманием и заботой воспитателей, учителей, сверстников. Однако, широкая известность о характере заболевания у того или иного ребенка нежелательна, поскольку это создает нездоровую атмосферу вокруг ребенка и мешает ему чувствовать себя полноценным участником окружающей жизни.

В декретированные сроки (раз в квартал) дети с ОЛ обследуются в дневном стационаре при высокоспециализированном медицинском учреждении.

13. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ, согласно протокола по реабилитации данной нозологии.

14. ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ, согласно Приложения 1, настоящего КП.

15. Сокращения, используемые в протоколе:

АЛТ	аланин аминотрансфераза
АСП	аспарагиназа
АСТ	аспартат аминотрансфераза
ВД-метотрексат	высокодозный метотрексат
ВД-цитарабин	высокодозный цитарабин
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВКР	винкристин
ВР	высокий риск
ВП-16	этопозид
в/в	внутривенно
ГВР	группа высокого риска
ГСрР	группа среднего риска
ГСтР	группа стандартного риска
ДНР	даунорубомицин
Д	день протокола
Доксо	доксорубицин
ЕД	единица (мера)
и/т	интратекально
ИФА	иммуноферментный анализ
ИФО	ифосфамид
ИББДВ	Интегрированное ведение болезней детского возраста
КМП	костномозговая пункция
ЛДГ	лактат дегидрогеназа
ЛОР	оториноларинголог (ларинго-ото-ринолог)
МРБ	минимальная резидуальная болезнь
МРТ	магнитно-резонансная томография
МП	меркаптопурин
ОЛ	острый лейкоз
ОЛЛ	острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ	острый миелобластный лейкоз
ОПН	острая почечная недостаточность
ОАМ	общий анализ мочи
ПЭГ	пегилированный
п/о	перорально
ПЦР	полимеразно-цепная реакция
СОЛ	синдром острого лизиса опухоли
СОЭ	скорость оседания эритроцитов

РК	Республика Казахстан
ТГ	тиогуанин
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФАБ	Франко-Американо-Британская кооперативная группа
ХПН	хроническая почечная недостаточность
ЦНС	центральная нервная система
ЦФМ	циклофосфамид
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография
G-КСФ	G-колониестимулирующий фактор

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Омарова Кулян Омаровна - д.м.н., профессор, руководитель онкогематологическим блоком, РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии» МЗСР РК.
- 2) Манжуова Лязат Нурбапаевна – к.м.н., заведующая отделением онкогематологии №2, РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии» МЗСР РК.
- 3) Булабаева Гульнар Ержановна - заведующая отделением онкогематологии №, РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии» МЗСР РК.
- 4) Абдилова Гульнара Калденовна – к.м.н., гематолог, заместитель директора по педиатрической части, РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии» МЗСР РК.
- 5) Тулебаева Айгуль Баязитовна – к.м.н., заведующая отделением ТГСК, РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии» МЗСР РК.
- 6) Нургалиев Даир Жванышевич – д.м.н., заведующий отделением гематологии АО «Национальный научный центр материнства и детства», г.Астана
- 7) Жайлаубаева Алия Сериккановна – врач-онкогематолог, РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии» МЗСР РК.
- 8) Сарсекбаев Ергали Семгалиевич – врач-онкогематолог, РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии» МЗСР РК.
- 9) Муратова Асель Муратовна – врач-онкогематолог, РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии» МЗСР РК.
- 10) Джанибекова Айгерим Куралбаевна – врач-онкогематолог, РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии» МЗСР РК.
- 11) Байбадилова Айнур Отарбаевна – врач-онкогематолог, РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии» МЗСР РК.
- 12) Калиева Мира Маратовна – к.м.н., врач клинический фармаколог, кафедра КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

18. Список рецензентов:

1) Рамазанова Райгуль Мухамбетовна – д.м.н., заведующая курсом гематологии, АО «Казахский медицинский 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) Практическое руководство по детским болезням. IV том. Гематология/онкология детского возраста. Под общей редакцией В.Ф. Коколиной и А.Г. Румянцева. Медпрактика-М, Москва 2004.
- 2) Лекции по педиатрии, том 8, гематология. Под редакцией В.Ф. Дёмина, С.О. Ключникова, А.Г. Румянцева, С.А. Румянцева. Медпрактика -М, Москва, 2008
- 3) Основы клинической гематологии. Справочное пособие. Под редакцией профессора Радченко В.Г. Диалект, Санкт-Петербург, 2003
- 4) Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В.Медпрактика-М, Москва 2006.
- 5) Протокол лечения AML Relapsed 2001.
- 6) Шулутко Б. И., Макаренко С. В. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. 3-е изд. СПб.: «Элби-СПБ», 2005
- 7) С.А. Маякова НИИ детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН «Вместе против рака. Врачам всех специальностей» № 1 2006 г.
- 8) The EBMT Handbook. 5 Edition. 2008.
- 9) Manual of pediatric hematology and oncology. Philip Lanzkowsky and andere. 5 edition. 2011.
- 10) «Лекарственные средства» (в 2-х томах). М.Д.Машковский, Москва 2002г.
- 11) Протокол лечения «Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток»
- 12) «Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях». Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В.Медпрактика-М, Москва 2006.
- 13) National Palliative Care Guidelines 2013.
- 14) Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. Int J Antimicrob Agents 2008;32 (Suppl) S30-S33.
- 15) Kaatsch P, Spix C: German Childhood Cancer Registry - Jahresbericht / Annual Report 2013/14 (1980-2013). Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz 2014 [URI: <http://www.kinderkrebsregister.de/dkkkr/veroeffentlichungen/jahresbericht/jahresbericht-201314.html>]
- 16) Niewerth D, Creutzig U, Bierings MB, Kaspers GJ: A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute leukemia. Blood 2010.
- 17) 2010 by American Society of Clinical Oncology 0732-183 X / 10/2815-2584/\$20.00 DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4857

- 18) EUROpean Ewing tumour Working Initiative of National Groups, Ewing Tumour Studies 1999, EE 99, Version 3a, 14th September 2010
 - 19) <http://www.kinderkrebsregister.de/dkkkr/veroeffentlichungen/jahresbericht/jahresbericht-201314.html>
 - 20) Reiter A: Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents. *Klinische Padiatrie* 2013, 225(S 01):S87-S93 [PMID: 23700066]
 - 21) INTEGRATED MANAGEMENT OF ADOLESCENT AND ADULT ILLNESS INTERIM GUIDELINES FOR FIRST-LEVEL FACILITY HEALTH WORKERS
 - 22) Elting LS, Lu C, Escalante CP et al. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 2008; 26: 606–611
 - 23) Cuidelines for the adminis parenteral nutritrion Canada 2010
 - 24) ONCOLOG pharm Practic 2010
 - 25) Simon C., Daniel R. Metagenomic analyses: past and future trends // *Appl Environ Microbiol.* 2011, Feb; 77 (4): 1153–1161.
 - 26) Tooley KL, Howarth GS, Butler RN. Mucositis and non-invasive markers of small intestinal function. *Cancer Biol Ther* 2009; 8: 753–758
 - 27) Support Care Cancer. 2011 Mar;19 Suppl 1:S37-42. doi: 10.1007/s00520-010-0994-7. Epub 2010 Sep 9. Antiemetics in children receiving chemotherapy. MASCC/ESMO guideline update 2009
 - 28) Кокрановская база данных сист. Откр. 2016 февраля 2;2:CD007786. дои: 10.1002/14651858.CD007786.pub3.
- Противорвотные лекарства для профилактики и лечения химиотерапиииндуцированных тошнота и рвота в детстве. Филлипс РС1, друг АДЖ, Гибсон Ф, Хаутон Э, Горaul ы, Крейг СП, Пайзер Б.
- 29) Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update.//American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2015 Oct 1;33(28):3199-212. [98 references] PubMed
 - 30) Effect of albumin on diuretic response to furosemide in patients with hypoalbuminemia /Doungngern T1, Huckleberry Y, Bloom JW, Erstad B. //m *J Crit Care.* 2012 Jul;21(4):280-6. doi: 10.4037/ajcc2012999./
 - 31) Tumor Lysis Syndrome Treatment/txch.org>wp 2) Tumor lysis syndrome: Prevention and treatment//uptodate.com 3) Clinical practise guiedelines. Treatment for acute hyperkaliemia in adults//UK renal association. 2012
 - 32) Guidelines for the Administration of Enteral and Parenteral Nutrition in Paediatrics. Canada.Third Edition, June 2007
 - 33) Intravenous fluid therapy in children and young people in hospital. NICE guideline Published: 9 December 2015 nice.org.uk/guidance/ng2; 2)Pediatric Fluid and Electrolyte Management/NHS. Pediatric clinical guidelines. Emergency. 2008
 - 34) Clinical practise guiedelines. Treatment for acute hyperkaliemia in adults//UK renal association. 2012
 - 35) Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation/Cochrane Colorectal Cancer Group 2010 2) Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN.NGC 2014

- 36) Tumor Lysis Syndrome Treatment/txch.org>wp 2) Tumor lysis syndrome: Prevention and treatment//uptodate.com
- 37) Indian Pediatr. 2015 Oct;52(10):847-51.Efficacy and Safety of Drotaverine Hydrochloride in Children with Recurrent Abdominal Pain: A Randomized Placebo Controlled Trial

Приложение 2

Паллиативная помощь

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

- наличие подтвержденного диагноза прогрессирования 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:
 - 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: 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 (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:

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.
- **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. 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.

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.

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 кровотечениях:

- Особенности паллиативного ухода: разъяснительная и психологическая работа с родителями; темные полотенца и салфетки; при десенных 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 (внутри 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.

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.
- 9.