

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «13»июля 2016 года
Протокол №7

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕХОДЖИНСКАЯ ЛИМФОМА 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	2
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	6
Показания для госпитализации	9
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	9
Диагностика и лечение на стационарном уровне	10
Медицинская реабилитация	-
Паллиативная помощь	68
Сокращения, используемые в протоколе	65
Список разработчиков протокола	66
Конфликта интересов	66
Список рецензентов	66
Список использованной литературы	66

2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
С 82-С 82.9	Фолликулярная (нодулярная) неходжинская лимфома	40.21	Иссечение глубокого шейного лимфатического узла
		40.23	Иссечение подмышечного лимфатического узла
С83- С83.9	Диффузная неходжинская лимфома	40.11	Биопсия лимфатической структуры
С84-С84.5	Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы		
С 85-С85.9	Другие и неуточненные типы неходжинской лимфомы		

2. Дата разработки/пересмотра протокола: 2016 г.

3. Пользователи протокола: ВОП, педиатры, детские онкологи/гематологи, радиологи, врачи скорой медицинской помощи.

4. Категория пациентов: дети.

6. Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций.

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:** Неходжинские лимфомы — это первично локализованные злокачественные заболевания лимфатической системы.

Примечание*: Их часть среди злокачественных заболеваний детей до 15 лет составляет около 6%. Наиболее частой локализацией являются шейные лимфоузлы, кишечник и ретроперитонеальная зона, средостение и носоглоточное кольцо, другими местами манифестации являются кости, костный мозг (КМ), центральная нервная система (ЦНС), эпидуральное пространство, яички, яичники, кожа, мягкие ткани. Из паренхиматозных органов чаще всего поражаются почки,

затем печень, селезёнка, лёгкие. Очень редко поражаются поджелудочная железа и надпочечники.

8. Классификация:

Согласно классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани (ВОЗ,2001г.) НХЛ подразделяются на В- и Т-клеточные на основании линейной принадлежности опухолевых клеток, дальнейшая детализация определяется степенью их дифференцировки, локализацией и гистологической структурой опухоли, особенностями течения. В возрастной группе до 18 лет набор вариантов НХЛ ограничен и отличается от типичного для больных более старшего возраста. В возрасте до 18 лет самыми частыми вариантами являются зрелоклеточные В-НХЛ /лимфома/лейкоз Беркита и диффузные крупноклеточные/, среди лимфом из клеток-предшественников (лимфобластных) преобладают Т-клеточные.

Варианты НХЛ у детей и подростков (ВОЗ2001):

Варианты, код МКБ	Иммуномаркеры	Частота (%)
В-клеточные		
Из В-предшественников		
Лимфобластная В-НХЛ. С91.0	CD19+ и/или CD79a+ и/или CD22cyt+ большинство случаев TdT+ HLA-DR+	3-5%
Из зрелых В-клеток		
Лимфома/лейкоз Беркита, С83.7	CD19+ и/или CD79a+; CD20+; CD10 Bcl6+; Ki 67 ≥ 99%; sIgM+, или λ-цепи + Bcl6+; C-myc+	45-55
Диффузные В-крупноклет., С83.3	CD19+ и/или CD79a+; CD20+; CD10±; Bcl6+; Ki 67 ≥ 90%; Bcl6 Bcl6+; Bcl2±	8-10
Первичная медиастинальная В-крупноклет.	CD20+; CD10-; Bcl2; Bcl6-; CD19+; CD45+	2-3
Т-клеточные		
Из Т-предшественников		
Лимфобластная Т-НХЛ С83.5	CD7+; CD2+; и/или CD5+; CD4 или CD8+; CD1a±; CD3cyt+; TCRβ/в+/TCRγ/д +	20-25
Из посттимических Т-клеток (периферические)		
Анапластическая крупноклеточная, С84.4	CD3+; Т-клеточные; CD4±; CD8±; CD30±; alk+.	8-10
другие	CD3mem+, CD1a -; TCRβ/в+/TCRγ/д +	1-2
Неклассифицируемые		

Морфоиммунологическая классификация неходжкинских лимфом (ВОЗ)

В-клеточные опухоли

• Из предшественников В-клеток:

- В-лимфобластная лимфома /лейкоз из клеток-предшественников.
- В-клеточный острый лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников.
- В-клеточные опухоли из периферических клеток

- Диффузная В-крупноклеточная лимфома.
- Медиастинальная диффузная В-крупноклеточная лимфома.
- Лимфома, первично ассоциированная с выпотом.
- Лимфома / лейкоз Беркита.

Т-клеточные опухоли

• Из предшественников Т-клеток:

- Т-лимфобластная лимфома/лейкоз из клеток предшественников

- Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз из клеток предшественников.
- Т-клеточные опухоли из периферических клеток.
- Анапластическая крупноклеточная лимфома, Т/О-клеточная, с первичным поражением кожи.
- Анапластическая крупноклеточная лимфома, Т/О-клеточная, с первичным системным поражением.

Распределение пациентов с неходжкинскими лимфомами на терапевтические группы.

Лимфобластные лимфомы. Терапевтическая группа I (ТГ I)	В-лимфобластная лимфома. Т-лимфобластная лимфома. Периферическая т-клеточная лимфома
В-клеточные лимфомы. Терапевтическая группа II (ТГ II)	Диффузная В-крупноклеточная лимфома. Медиастинальная В-крупноклеточная лимфома. Лимфома Беркитта/Лейкемия из клеток Беркитта.
Крупноклеточная анапластическая лимфома. Терапевтическая группа III (ТГ III)	Крупноклеточная анапластическая лимфома.

Внутри терапевтических групп выделяются группы риска, которые определяют длительность и объём терапии.

Группы риска, формируются с учетом распространения опухолевого процесса (стадия), ответа опухоли на проводимое лечение, а в случае зрелых В-клеточных лимфом, учитывается и уровень лактатдегидрогеназы, как маркер опухолевой массы.

Стадия I - диагностируется при одиночной экстранодальной или нодальной опухоли, исключая медиастинальную, абдоминальную, или эпидуральную локализацию.

Стадия II - диагностируется при одиночной экстранодальной опухоли с вовлечением регионарных лимфатических узлов; при поражении лимфоузлов двух или более анатомических областей по одну сторону диафрагмы; при наличие двух одиночных экстранодальных очагов опухоли с/без вовлечением регионарных лимфоузлов по одну сторону диафрагмы; при первичной опухоли ЖКТ, обычно в илеоцекальном углу, с/без вовлечением только соответствующих мезентериальных узлов, полностью (IIR) или частично (INR) резецированной.

Исключаются опухоли медиастинальной и эпидуральной локализаций.

Стадия III - диагностируется при наличие двух одиночных экстранодальных очагов опухоли по разные стороны диафрагмы; при поражении двух или более областей лимфоузлов по разные стороны диафрагмы; во всех случаях интраторакального расположения опухоли (средостение, плевра, тимус); во всех случаях распространенных интраабдоминальных опухолей, нерезектабельных; при всех параспинальных или эпидуральных локализациях опухоли.

Стадия IV - диагностируется при любом поражении, перечисленном выше, с инициальным вовлечением центральной нервной системы и/или костного мозга (<25%).

Для терапевтической группы лимфобластных лимфом группа риска определяется с учётом стадии заболевания и ответа на проводимое лечение (Табл. 2).

Группы риска для лимфобластных неходжкинских лимфом

Группа риска	Стадия
Стандартная	I-II
Средняя	III-IV
Высокая	Остаточная опухоль более 30%, от первоначального объема на 33 день терапии.

Для терапевтической группы зрелых В-клеточных неходжкинских лимфом группа риска определяется распространением опухолевого процесса (стадия) и инициальным значением активности ЛДГ, который следует учитывать в зависимости от возраста (табл. 3).

Группы риска для зрелой В-клеточной НХЛ:

Группа риска	Объем операции	Стадия	ЛДГ.
R1	Полное удаление	I+II	Любое.
R 2	Неполное удаление	I+II	Любое.
		III	В пределах возрастной нормы.
R 3	-	III	Выше возрастной нормы, но не более чем в 2 раза.
		IV, В-ОЛЛ	Не превышает 2 возрастных нормы.
R 4	-	III, IV, В-ОЛЛ.	Выше 2 возрастных норм.
		медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, параменингеальное поражение	Любое.
R 4 ЦНС +	-	IV с поражением ЦНС	Любое

Для терапевтической группы крупноклеточных анапластических лимфом группа риска определяется стадией, локализацией поражения (табл. 4).

Группы риска для крупноклеточных анапластических лимфом:

1. Изолированное поражение кожи	Если не выявлено других опухолевых очагов, то выбирается тактика наблюдения.
2. Группа низкого риска (LR)	Стадия I. Опухоль полностью удалена.
3. Группа стандартного риска (SR)	- нет поражения кожи - нет поражения органов средостения - нет поражения печени, селезенки, легких.
4. Группа высокого риска (HR)	К этой группе отнесены больные, имеющие хотя бы 1 область поражения из нижеперечисленного: - поражение кожи (доказанное морфологически), за исключением изолированного поражения кожи или вовлечения кожи над пораженным лимфоузлом. Поражение кожи над опухолевоизмененным лимфоузлом не считается первичным поражением кожи. - вовлечение органов средостения - поражение печени (выступает из-под края реберной дуги >5 см и/или наличие очагов), селезенки (>5 см и/или очаги), легких (биопсия не обязательна).
5. Больные с инициальным	Наличие злокачественных клеток в ликворе, выявление клеток с

поражением ЦНС.	транслокацией (2;5) в ликворе, очаговая симптоматика, очаговые изменения на КТ, МРТ. Вопрос о проведении поддерживающей химиотерапии и лучевой терапии решается индивидуально.
-----------------	--

9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ**:[А,1]

1) Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез:

Наиболее частым симптомом является безболезненное увеличение лимфатических узлов. При абдоминальном поражении появляются перемежающиеся боли в животе, инвагинация, илеус. При медиастинальном поражении отмечается хронический кашель, в продвинутых стадиях стрidor, застой шейных вен. При ЦНС-поражении — паралич черепно-мозговых нервов, головная боль. При эпидуральном поражении появляются симптомы поперечного поражения. Наиболее частым общим симптомом является температура неясного происхождения. Гепато- и спленомегалия появляются преимущественно в продвинутых стадиях; при отдельных формах лимфом, как, например, периферические Т-клеточные лимфомы — также на более ранних стадиях. Острыми ситуациями могут быть синдром верхней полой вены, трахеокомпрессия и тампонада перикарда при медиастинальной лимфоме, олигоанурия с опасностью гиперкалиемии при инфильтрации почек, синдром поперечного сечения при эпидуральной лимфоме и амавроз при лимфомах передней камеры глаза.

Физикальное обследование: общий осмотр пациента – включает обязательную оценку всех групп периферических лимфоузлов, осмотр кожных покровов, определение размеров печени и селезенки ниже реберной дуги, у мальчиков пальпацию яичек;

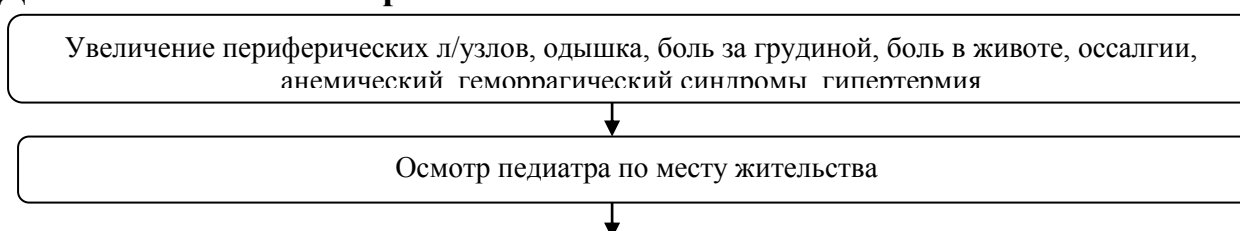
Лабораторные исследования:

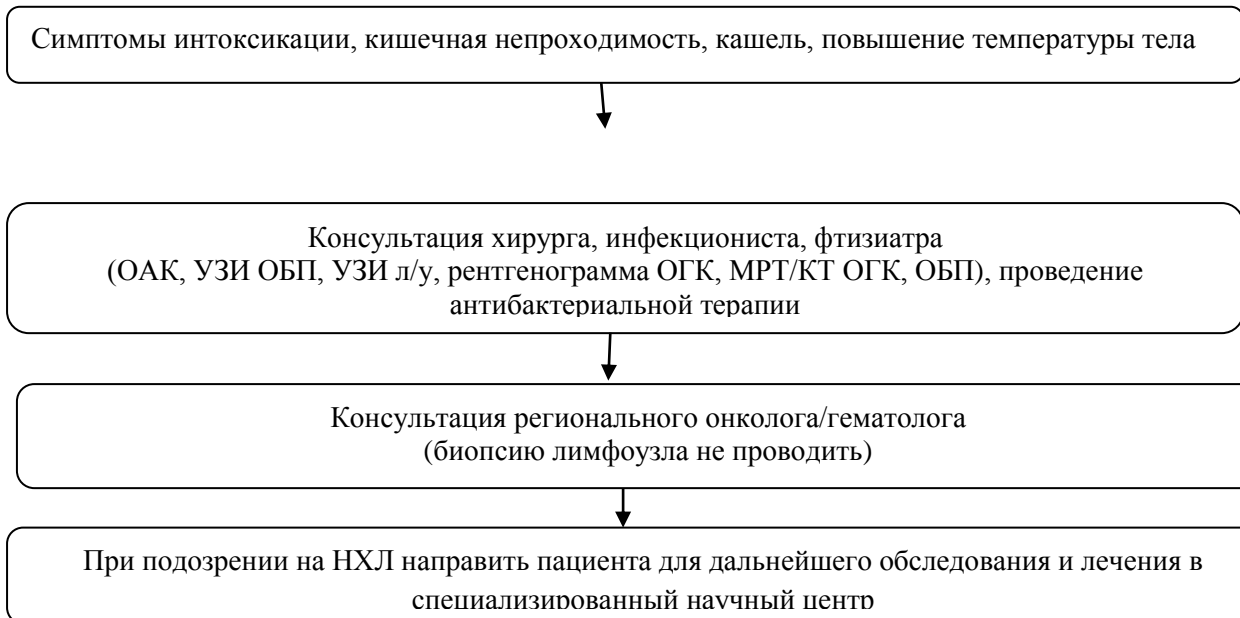
общий анализ крови с формулой и СОЭ

Инструментальные исследования:

- УЗИ органов брюшной полости и почек, УЗИ л/у
- R-графия грудной клетки в 2-х проекциях;
- КТ грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза, головного мозга и других зон возможного поражения - при наличии показаний (подозрение на поражение)
- При этом объём первичного очага рассчитывается по формуле:
- $V(\text{мл}) = X(\text{см}) \times Y(\text{см}) \times Z(\text{см}) \times 0.523$;
- МРТ исследование проводится пациентам с подозрением на поражение спинного мозга и его оболочек;

2) Диагностический алгоритм:





3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
НХЛ	Увеличение периферических л/у, одышка, кашель, синдром сдавления верхней полой вены, боли в животе – кишечная непроходимость, ЖКТ кровотечение, тошнота, рвота, клиника острого живота, пальпируемая опухоль в брюшной полости (в зависимости от локализации), анемический и геморрагический синдромы, похудание более чем на 10% от веса за последние 3-6 мес, ночные проливные поты, оссалгии. Анамнез недлителен – от 1 дня до 2-х месяцев.	ОАК, СОЭ, УЗИ ОБП+почек, УЗИ периферических л/у, Р-графия грудной клетки в 2-х проекциях; - КТ грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза, головного мозга и других зон возможного поражения - при наличии показаний (подозрение на поражение), консультация узких специалистов	Увеличение л/у (периферических, внутригрудных, внутрибрюшных), полисерозиты (асцит, плеврит, перикардит), симптомы интоксикации. На УЗИ ОБП – наличие л/у в диаметре более 1см, гепатоспленомегалия, асцит. Рентгенограмма ОГК – увеличение л/у средостения, наличие плеврита. Исключен туберкулез, лимфоаденит
Лимфома	Увеличение	ОАК, СОЭ, УЗИ	Увеличение л/у

Ходжкина	периферических л/у постепенное, ассиметричное. одышка, кашель, синдром сдавления верхней полой вены, боли в животе, похудание более чем на 10% от веса за последние 3-6 мес, ночные проливные поты, кожный зуд.	ОБП+почек, УЗИ периферических л/у, Р-графия грудной клетки в 2-х проекциях; - КТ грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза, головного мозга и других зон возможного поражения - при наличии показаний (подозрение на поражение), консультация узких специалистов	(периферических, внутригрудных, внутрибрюшных), полисерозиты (асцит, плеврит, перикардит), симптомы интоксикации. На УЗИ ОБП – наличие л/у в диаметре более 1см, гепатоспленомегалия, асцит. Рентгенограмма ОГК – увеличение л/у средостения, наличие плеврита. Исключен туберкулез, лимфоаденит
Острый лейкоз	Анемический, геморрагический синдромы, оссалгии, гепатоспленомегалия, экзофтальм, синдром сдавления верхней полой вены	ОАК с подсчетом лейкоформулы.	Увеличение л/у (периферических, внутригрудных, внутрибрюшных), полисерозиты (асцит, плеврит, перикардит), симптомы интоксикации. На УЗИ ОБП – наличие л/у в диаметре более 1см, гепатоспленомегалия, асцит. Рентгенограмма ОГК – увеличение л/у средостения, наличие плеврита. В ОАК - анемия, тромбоцитопения, лимфоцитоз, ускоренное СОЭ, наличие бластов
Лимфоаденит	Л/у болезненные, мягкой консистенции, флюктуация, малоподвижны, изменение кожи над л/узлом, гипертермия	ОАК+тромб., СОЭ, ИФА на инфекции, паразиты, проба Манту, консультация хирурга, фтизиатра, инфекциониста	В ОАК – нейтрофиллез, умеренное повышение СОЭ, анемия не выражена, преимущественная локализация – шея, наличие очагов инфекции (ангина, отит, кариес, пневмония)

4) Тактика лечения: А [1]:

На уровне ПМСП рекомендуется проводить антибактериальную, анальгетическую, дезинтоксикационную и симптоматическую терапию.

Немедикаментозное лечение - режим и диета по тяжести состояния пациента. Режим предпочтителен палатный. Диета с исключением острых, жирных, жареных блюд, в то же время, обогащенная белком. Стол №11, стол №1Б, стол №5П.

Медикаментозное лечение – в зависимости от степени тяжести заболевания и клинических симптомов согласно принципам ИВБДВ.

Перечень основных и дополнительных лекарственных средств: смотрите пункт 12, подпункт 5.

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 инфекциониста, фтизиатра, хирурга – по показаниям;
- консультация регионального онколога – для направления в специализированный центр.

6) Профилактические мероприятия:

- Своевременно и качественно диагностировать заболевание;
- Профилактика послеоперационных, цитотоксических, постлучевых осложнений, симптомов ВЧД – сопроводительная терапия (антибактериальная, антиэметогенная, колониестимулирующая, дезинтоксикационная, дегидратационная, гормонотерапия, и т.д.).

7) Мониторинг состояния пациента: (карта наблюдения за пациентом, индивидуальная карта наблюдения пациента, индивидуальный план действий);

- оказание консультативной и диагностической помощи больным со ЗНО и с подозрением на них и, при необходимости, направление больного в онкологический диспансер;
- лечение в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи больным со ЗНО;
- диспансерное наблюдение за больными со ЗНО и некоторыми формами предопухолевых заболеваний;
- консультации и патронаж на дому больных со ЗНО (по показаниям);
- контроль за своевременной госпитализацией больных для специального, паллиативного и симптоматического лечения, анализ причин отказов от госпитализации;
- анализ и разбор диагностических ошибок с врачами амбулаторно-поликлинических учреждений;
- методическая помощь врачам общей сети по организации профилактических осмотров, диспансеризации больных с предопухолевыми и хроническими заболеваниями, санитарно-просветительной работы среди населения;
- заполняется учетная форма “Извещение о больном впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования”. “Извещение” должно быть заполнено в день установления диагноза, выслано в онкологическое учреждение регионального уровня (областное, республиканское, краевое) по месту постоянного жительства больного в 3-дневный срок с момента заполнения.

8) Индикаторы эффективности лечения: своевременное направление пациента в специализированное учреждение.

10. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ А [1]:

10.1 Показания для плановой госпитализации: проведение дальнейшего обследования и лечения пациента с подозрением на НХЛ в специализированное медицинское учреждение.

10.2 Показания для экстренной госпитализации: в специализированный центр нет. При ухудшении состояния в межблочном периоде (развитие цитопенического синдрома, глубокая анемия, геморрагический синдром, инфекционные осложнения), паллиативные пациенты, требующие стационарной коррекции состояния необходимо госпитализировать в ОДБ по месту жительства для проведения симптоматической терапии. При запущенных случаях, поздней диагностике, таких пациентов также необходимо госпитализировать в ОДБ по месту жительства в профильное отделение.

11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ А [1]:

При ухудшении состояния в межблочном периоде требующие стационарной коррекции состояния необходимо госпитализировать в ОДБ по месту жительства для проведения симптоматической терапии.

1) Диагностические мероприятия: сбор жалоб и анамнеза, общий осмотр, измерение температуры тела, АД, ЭКГ, определение уровня сахара.

2) Медикаментозное лечение: обезболивающая терапия, жаропонижающая терапия, противосудорожная терапия, инфузионная терапия при необходимости. При наличии показаний госпитализация в стационар по месту жительства.

12. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ А [1]:

1) Диагностические критерии на стационарном уровне: смотрите пункт 9, подпункт 1.

2) Диагностический алгоритм: (схема)

Увеличение периферических л/у, одышка, кашель, синдром сдавления верхней полой вены, боли в животе – кишечная непроходимость, ЖКТ кровотечение, тошнота, рвота, клиника острого живота, пальпируемая опухоль в брюшной полости (в зависимости от локализации), анемический и геморрагический синдромы, похудание пункт 9 чем на 10% от веса за последние 3-6 мес, ночные проливные поты, оссалгии. Исключен лимoadенит, туберкулез, инфекционные болезни

Госпитализация в НЦПиДХ

ОАК, БАК, ЭКГ, УЗИ ОБП, УЗИ периферических лимфоузлов, КТ ОГК, ОБП, МРТ/КТ, люмбальная пункция, пункция костного мозга из 4-х точек, биопсия л/узла – цитология, гистология, ИГХ

Обсуждение на междисциплинарном совете для решения вопроса о тактике лечения

Основное лечение: химиотерапия

3) Перечень основных диагностических мероприятий:

- общий анализ крови – анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, ускоренное СОЭ, биохимический анализ крови: печеночные показатели, уровни азотистых шлаков, электролиты, общий белок и глюкоза, СРБ, ЛДГ для оценки критериев для начала химиотерапии или проведения оперативного этапа;
- рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях, УЗИ органов брюшной полости, таза, грудной клетки;
- пункция костного мозга - диагностика поражения костного мозга для стадирования;
- люмбальная пункция - диагностика поражения ЦНС;
- Консультация невропатолога (неврологический статус) – судороги на фоне поражения ЦНС, подбор адьювантной аналгезии при болевом синдроме, развитие нейропатии на фоне химиотерапии;
- консультация ЛОР-онколога, невропатолога, окулиста (по показаниям);
- иммунофенотипирование костного мозга - при наличии поражения;
- цитологическое исследование биоптата;
- гистологическое исследование (с ИГХ).

Примечание*: Запрещены инвазивные диагностические исследования у пациентов с большой массой опухоли в средостении при наличии респираторных расстройств или синдрома верхней полой вены. В этом случае проводится предлечение преднизолоном/дексаметазоном, при необходимости вместе с циклофосфамидом. Инвазивная диагностика проводится после стабилизации общего состояния.

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- при подозрении поражении ЦНС - КТ или МРТ головного мозга;
- при подозрении поражении костей – прицельная рентгенография, КТ или МРТ, сканирование костей с технецием-99;
- при подозрении поражении ЖКТ- ЭФГДС, колоноскопия с биопсией;
- при поражении грудной клетки- рентген, УЗИ, КТ;
- при поражении яичек- УЗИ, КТ;
- ЭКГ – оценка состояния сердца перед началом системной химиотерапии, оперативного лечения; ЭхоКГ – при нарушениях на ЭКГ;
- Клиренс эндогенного креатинина – оценка функции почек перед началом химиотерапии, при снижении решение вопроса о редукации дозы;
- Определение группы крови и резус-фактора – по приказу №417 от 29.05.2015г МЗСР РК «О внесении изменений и дополнений в некоторые приказы исполняющего обязанности Министра здравоохранения РК» ;
- Общий анализ мочи– контроль за состоянием почек на фоне проводимого лечения;
- Копрограмма – для выявления нарушения функций желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы, воспалительного процесса, гельминтов.

Важным является наличие бластных клеток в костном мозге и ликворе, а также показатели ЛДГ в сыворотке крови.

- РЭГ, ЭЭГ – при поражении ЦНС;
- нейросонография – судороги при поражении ЦНС, на фоне химиотерапии.
- миография – при поражении ЦНС, развитии периферической нейропатии на фоне системной высокодозной химиотерапии;
- определение времени свертываемости капиллярной крови – перед операцией;
- Коагулограмма² (РФМК, этаноловый тест, антитромбин III, агрегации тромбоцитов) – перед операцией, при геморрагическом синдроме на фоне аплазии кроветворения;
- Иммунограмма – риск развития септических осложнений на фоне аплазии кроветворения;
- УЗДГ сосудов шеи – при катетеризации центральной вены, установке длительного катетера;
- УЗИ магистральных сосудов – при дополнительной катетеризации крупных вен перед аферезом ПГСК, невозможности установки центрального подключичного катетера;
- Гормональный статус – при поражении ЦНС;
- аудиограмма – оценка слуха из-за ототоксичности химиопрепаратов;
- ПЭТ-КТ – при оценке распространенности процесса;
- рентгенография органов грудной клетки, при необходимости в двух проекциях – при подозрении на воспаление легких, кардит, контроль после установки подключичного катетера;
- КТ головного мозга и орбит без контраста и с контрастным усилением – при недостаточности данных МРТ-исследования или при невозможности проведения МРТ;
- ИФА и ПЦР на маркеры гепатита В, С при подозрении на гепатит;
- Бактериальный посев кала – при подозрении на инфекционные осложнения на фоне химиотерапии;
- Бактериологические исследования (бак. посевы крови на бактериемию, на грибы, мазок зева, носа, бак. посев мочи, бак. посев кала, бак. посев раны) при инфекционных осложнениях;
- ИФА исследование на грибы рода кандиды при развитии инфекционных осложнений;
- Микробиологическое исследование крови с определением чувствительности к антибиотикам при развитии инфекционных осложнений;
- Бактериальный посев из различных локусов (зева, носа, ротовой полости и др.) при развитии инфекционных осложнений;
- Исследование кислотно-основного состояния при декомпенсированном состоянии, развитии органной недостаточности, анемическом синдроме;
- ИФА крови и мочи на вирус простого герпеса, ИФА крови и мочи на ЦМВ крови и мочи на вирус простого герпеса, ИФА крови и мочи на краснуху крови и мочи на вирус простого герпеса, ИФА крови и мочи на токсоплазмоз крови и мочи на вирус простого герпеса, ИФА крови и мочи на Эпштейна-Барра Ig M

крови и мочи на вирус простого герпеса, ПЦР крови и мочи на вирус простого герпеса, ПЦР крови и мочи на ЦМВ крови и мочи на вирус простого герпеса, ПЦР крови и мочи на краснуху крови и мочи на вирус простого герпеса, ПЦР крови и мочи на токсоплазмоз крови и мочи на вирус простого герпеса, ПЦР крови и мочи на Эпштейна-Барра Ig M крови и мочи на вирус простого герпеса, ПЦР HBV-ДНК крови и мочи на вирус простого герпеса - при развитии инфекционных осложнений, обследование перед аутоТГСК;

- Бак посев кала на дисбактериоз при развитии признаков дисбактериоза;
- Хелик тест при подозрении на Хеликобактер ассоциированный гастрит;
- Цитогенетическое исследование на хромосомные aberrации;
- По показаниям помимо указанных обследований возможны другие методы исследования.

Симптомы биологической активности процесса:

- повышение уровня ЛДГ выше 500 Е/л;
- повышение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови выше 200 Е/л.

Наличие этих симптомов обозначается символом «б», а отсутствие – «а».

Симптомы интоксикации – снижение веса более чем на 10%, лихорадка выше 37,5 – 38° С, потливость. Наличие этих симптомов обозначается символом «Б», а отсутствие – А».

5) Тактика лечения: А [1]

Немедикаментозное лечение:

- изолированные (боксированные) палаты;
- ламинарный поток воздуха;
- низко бактериальная пища;
- усиленное питание – стол №11, 15, 16, 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:

Лечение детей с НХЛ осуществляется по следующим протоколам

Таблица 1. Лечение пациентов с лимфобластными неходжкинскими лимфомами.

Группа риска	Лечение
Стандартная	Протокол I, Протокол M, Поддерживающая терапия (EuroLB2000). ¹
Средняя	Протокол I, Протокол M, Протокол II, Поддерживающая терапия (EuroLB2000).
Высокая	Протокол I, фаза I, 6 блоков химиотерапии высокого риска, II протокол, ЛТ в дозе 12 гр., Поддерживающая терапия (EuroLB2000).

Таблица 2. Лечение пациентов с зрелыми В-клеточными неходжкинскими лимфомами

Группа риска	Лечение
R1	A → B (B-NHL BFM 04). ¹⁻³
R 2	Профаза → A → B → A → B (B-NHLBFM 04).
R 3	Профаза → AA → BB → CC → AA → BB (B-NHLBFM 04).
R 4	Профаза → AA (редукция дозы МТХ до 1 г/м ² кроме R4 с параменингеальным поражением) + ритуксимаб → BB (редукция дозы МТХ до 1 г/м ² кроме R4 с параменингеальным поражением) + ритуксимаб → CC + ритуксимаб → AA + ритуксимаб → BB → CC. При наличие остаточной опухоли после 4 блока (AA + ритуксимаб) проводится

	забор ПСК, после 5 блока (ВВ) → повторная операция, при наличие жизнеспособных клеток проводится аутоТКМ с ритуксимабом (В-NHL-M 2004).
R 4 ЦНС +	Профаза → AA _z + ритуксимаб → ВВ _z + ритуксимаб → СС _z + ритуксимаб → AA _z + ритуксимаб → ВВ _z → СС _z При наличие остаточной опухоли после 4 блока (AA + ритуксимаб) проводится забор ПСК, после 5 блока (ВВ) → повторная операция, при наличие жизнеспособных клеток проводится аутоТКМ с ритуксимабом (В-NHL-M 2004).

Лечение пациентов с крупноклеточной анапластической лимфомой осуществляется в зависимости от группы риска (табл. 7).

Таблица 3. Лечение пациентов с крупноклеточными анапластическими лимфомами

Группа риска	Лечение
Низкий риск (LR)	Профаза → А → В → А. (ALCL 99)
Стандартный риск (SR)	Профаза → А → В → А → В → А → В (ALCL 99).
Высокий риск (HR)	Профаза → АМ1 → ВМ1 → АМ2 → ВМ2 → АМ3 → ВМ3 (ALCL 99)
Инициальное поражение ЦНС	Профаза, AA _z → ВВ _z → СС _z → AA _z → ВВ _z → СС _z , вопрос о поддерживающей и лучевой терапии решается индивидуально (В-NHL-2004).

Общие схемы лечения детей с НХЛ представлены на рис. 1, 2, 3.

Рис. 1 Общая схема лечения пациентов терапевтической группы лимфобластных лимфом (EuroLB2000).

Терапевтическая группа лимфобластных лимфом (EuroLB2000)

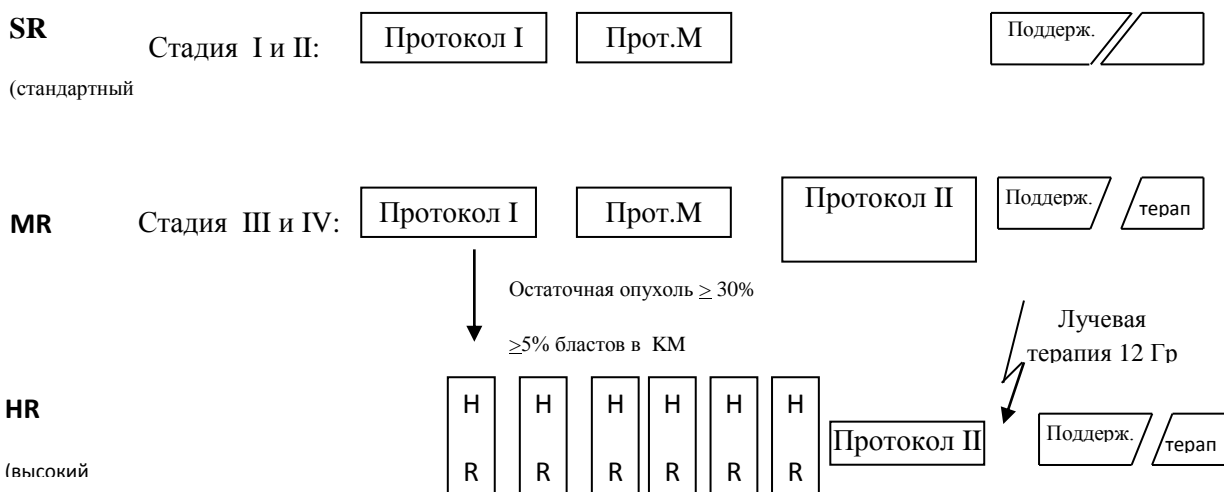


Рис. 2 Общая схема лечения пациентов терапевтической группы 2 зрелых В НХЛ/ОЛЛ (В-NHL_M 2004)

Терапевтическая группа зрелых: В-НХЛ/В-ОЛЛ (В-NHL-M)

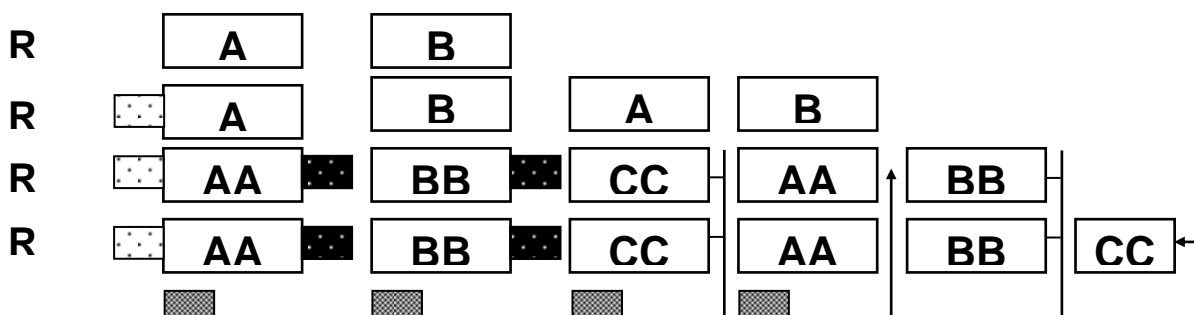
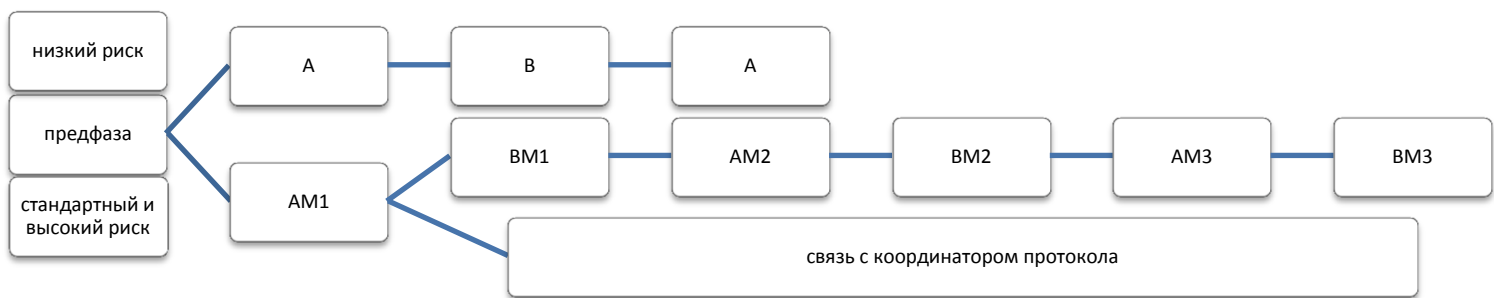


Рис. 3 Общая схема лечения пациентов терапевтической группы III крупноклеточных анапластических лимфом (ALCL 99).



Схемы лечения детей терапевтической группы лимфобластных лимфом (протокол I, M, II, блоки HR 1, HR 2, HR 3) представлены на рис. 4, 5, 6, 7, 8, 9.

Лимфобластные лимфомы: протокол I (EuroLB2000)

Преднизолон 60 мг/м²/день р.о.

Винкристин 1,5 мг/м²/день в/в

Даунорубицин 30 мг/м²/день инф. (1 час)

Аспарагиназа 10.000 ЕД/м²/день инф. (1 час)
Medac

Циклофосфан 1.000 мг/м²/день инф. (1 час)

Цитозар 75 мг/м²/день в/в

Меркаптопурин 60 мг/м²/день р.о.

МТХ э/люмбально.

Доза зависит от возраста: <1 1 2 >=3 лет

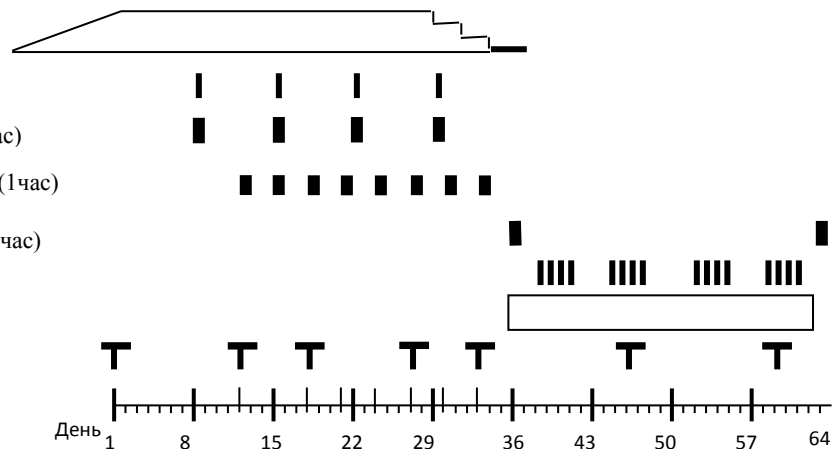


Рис. 4 Протокол I в лечении детей терапевтической группы лимфобластных лимфом

- Преднизолон в дни с 1-7 начало с 25% от расчетной дозы с постепенным увеличением, под контролем клинического ответа, редукции количества

лейкемических клеток, уменьшения органомегалии. Дни с 8 по 28 - 60 мг/м² в день внутрь в 3 приема, дни с 29 по 31- 30 мг/м² в день, дни с 32 по 34 - 15 мг/м² в день, дни с 35 по 37 - 7,5 мг/м² в день.

- Винкристин 1,5 мг/м² в/в, стр., дни 8, 15, 22, 29.
- Даунорубин 30 мг/м² в/в, кап. за 1 час, дни 8, 15, 22, 29.
- L аспарагиназа (Medac) 10 000 Ед/м² в/в, кап. за 1 час, дни 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33.

Начало 2 фазы протокола I: ремиссия на 33 день, удовлетворительное общее состояние, отсутствие инфекций, уровень клиренса по эндогенному креатинину в пределах возрастной нормы, уровень лейкоцитов периферической крови $\geq 2,0 \times 10^9$ /л, гранулоцитов $\geq 0,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9$ /л. Начало цитозаровых блоков при уровне лейкоцитов $\geq 0,5 \times 10^9$ /л и тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9$ /л.

- Циклофосфан 1000 мг/м² в день в/в, кап. за 1 час, дни 36 и 64, уромитексан 400 мг/м² в/в, стр. на 0, 4 и 8 час от начала инфузии циклофосфана.
- 6 меркаптопурин 60 мг/м² в день, внутрь в один прием, дни с 36 по 63 (28 дней).
- Цитозар 75 мг/м² в день в/в, стр. в виде 4х блоков по 4 дня каждый: дни с 38 по 41; с 45 по 48; с 52 по 55; с 59 по 62.
- ЛП с введением метотрексата в возрастных дозах, дни 1, 12, 18, 27, 33, при проведении 2 фазы протокола - день 45 и день 59.

Лимфобластные лимфомы: протокол М (EuroLB2000)

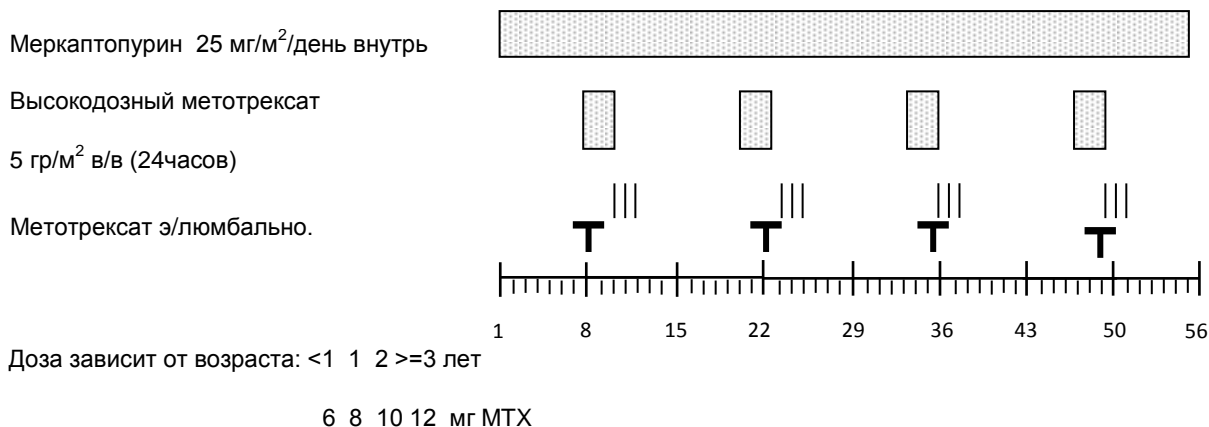


Рис. 5 Протокол М в лечении терапевтической группы лимфобластных лимфом.

Протокол М проводится всем пациентам группы стандартного и среднего риска. Критерии начала протокола: удовлетворительное общее состояние, отсутствие инфекций, клиренс по эндогенному креатинину в пределах возрастной нормы, уровень печеночных трансаминаз не превышает нормальный более чем в 5 раз, уровень лейкоцитов периферической крови $\geq 1,5 \times 10^9$ /л, гранулоцитов $\geq 0,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9$ /л.

- 6 меркаптопурин 25 мг/м² в день, ежедневно, внутрь в один прием (вечером) в течение 8 недель.
- Высокодозный метотрексат 5 г/м² в/в, титрованием в течение 24 часов, дни 8, 22, 36, 50. 1/10 дозы вводится за 30 минут, 9/10 – за 23 часа 30 минут. Контроль уровня метотрексата проводится на 42, 48 и 54 час от начала введения.

- Лейковорин вводится в дозе 15 мг/м^2 в/в, стр на 42, 48 и 54 час от начала инфузии метотрексата. При уровне метотрексата на 42 (48) час более $1,0 \text{ моль/л}$, доза лейковорина увеличивается до 30 мг/м^2 ; при уровне более $2,0 \text{ моль/л}$, доза лейковорина увеличивается до 45 мг/м^2 .

ЛП с введение метотрексата в возрастных дозах проводится через 2 часа от начала введения метотрексата в/в (в возрасте менее 1 года – 6 мг, от 1 года до 2 лет – 8 мг, от 2 лет до 3 лет – 10 мг, старше 3 лет – 12 мг).

Лист инфузии

ПРОТОКОЛ М

Ф.И. _____

Диагноз _____

Рост, вес, площадь поверхности _____ кг _____ см _____ м^2

Суточный подвод жидкости из расчета _____ л/м^2 = _____ мл/сут

Дата _____ время _____

5% глюкоза- 400,0 0,9% NaCl- 400,0

7,5% KCl- 12,0 чередовать 7,5% KCl- 12,0

3% сода - 42,0 3% сода - 42,0

Скорость инфузии _____ мл/час _____ капель/мин

Фуросемид _____

Дата _____ время _____

Метотрексат _____ мг + 5% глюкоза- 400,0 мл в/в через инфузomat первые 30 минут скорость 80 мл/час, затем 10 мл/час

Метотрексат закончить _____

Дата _____ Лейковорин в/в струйно: 6.00 _____
12.00 _____
18.00 _____

Дата _____ время _____

Ондасетрон _____ мг + 50,0 мл физ. раствора в/в кап. за 30 мин. (скорость 33 кап. в мин.)

Инфузию отключить _____ после осмотра деж. врача!

1. Контроль АД.
2. Контроль диуреза.
3. Контроль рН мочи.
4. Обработка кожи, слизистых и полоскания зева раствором фурациллина, раствором лейковорина, 3% содовым раствором.

Лимфобластные лимфомы: протокол II (EuroLB2000)

Дексаметазон $10 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ внутри



Винкрестин $1,5 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ в/в.



Доксорубицин $30 \text{ мг/м}^2/\text{день}$



(1 час.) инф

Аспарагиназа $10.000 \text{ ЕД/м}^2/\text{день}$ инф.

(1 час)



Циклофосфан $1.000 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ инф. (1 час)

+уромитексан 400 мг/м^2



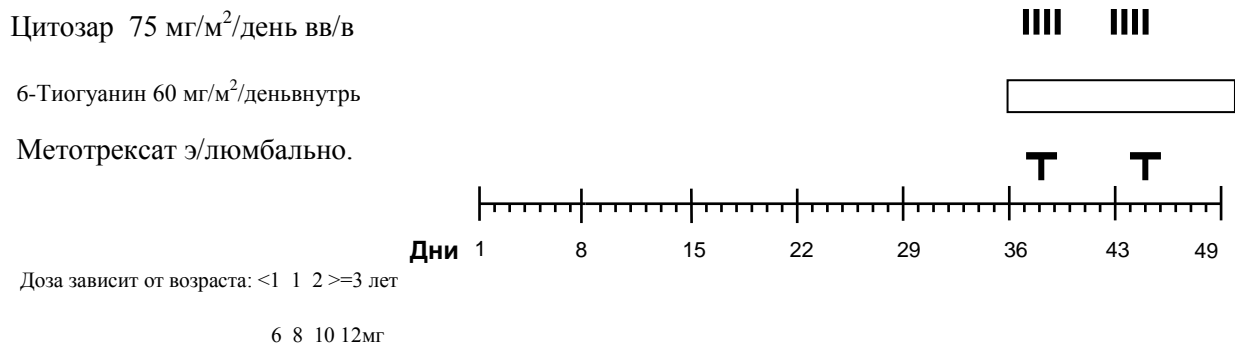


Рис. 6 Протокол II в лечении терапевтической группы лимфобластных лимфом.

Протокол II начинается через 2 недели после окончания М протокола (группы стандартного и среднего риска) и через 3 недели после 6 HR блока (группа высокого риска). Критерии начала: клиничко-лабораторная ремиссия, удовлетворительное общее состояние, отсутствие инфекций, уровень лейкоцитов периферической крови $\geq 2,5 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцитов $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$.

- Дексаметазон 10 мг/м² в день внутрь в 2-3 приема, дни с 1 по 21; 5 мг/м² в день, дни с 22 по 24; 2,5 мг/м² в день, дни с 25 по 27; 1,25 мг/м² в день, дни с 28 по 30
- Винкристин 1,5 мг/м² в/в, стр., дни 8, 15, 22, 29.

Доксорубин (адриамицин) 30 мг/м² в/в, кап. за 1 час, дни 8, 15, 22, 29

- L аспарагиназа (Ecoli) 10 000 Ед/м² в/в, кап. за 1 час, дни 8, 11, 15, 18.

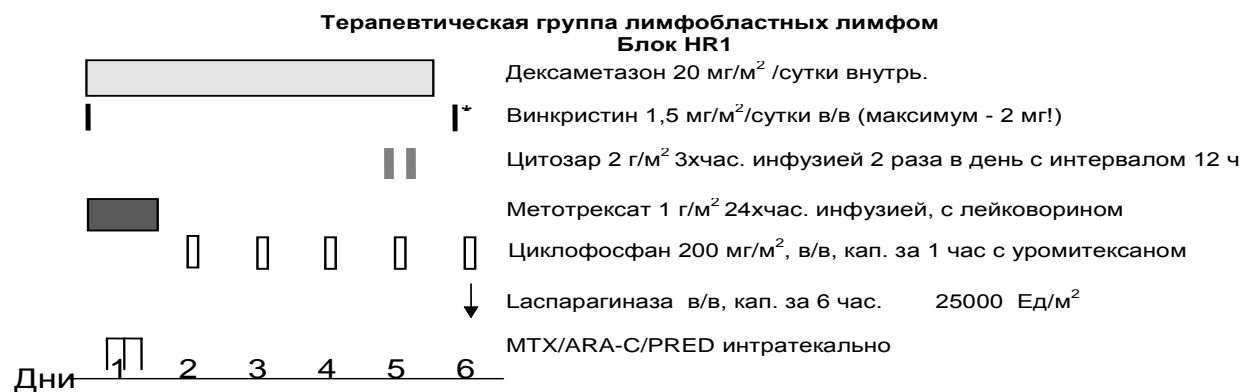
Начало 2 фазы протокола II: удовлетворительное общее состояние, отсутствие инфекций, уровень лейкоцитов периферической крови $\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцитов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$. Начало цитозаровых блоков при уровне лейкоцитов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$.

- Циклофосфан 1000 мг/м² в день в/в, кап. за 1 час, день 36, уромитексан 400 мг/м² в/в, стр. на 0, 4 и 8 час от начала инфузии циклофосфана.

6 тиогуанин 60 мг/м² в день, внутрь в один прием, дни с 36 по 49 (14 дней).

- Цитозар 75 мг/м² в день в/в, стр. в виде 2х блоков по 4 дня каждый: дни с 38 по 41 и с 45 по 48.

- ЛП с введением метотрексата в возрастных дозах, день 38 и день 45.



*Винкристин не вводится на первом блоке HR (после протокола I).

Рис. 7 Блок HR 1 (EuroLB2000) в лечении терапевтической группы лимфобластных лимфом

- Дексаметазон 20 мг/м^2 в/в или внутрь, за 3 приема, дни 1-5.
- Винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ (макс. 2 мг) в/в, стр., день 1 и 6*.
- Метотрексат 1 г/м^2 в/в, титрованием за 24 часа, начало в день 1 (10% дозы вводится за 30 мин. И 90% за 23,5 часа). Начало введения при рН мочи более 7,25, при падении рН мочи менее 7,0 в/в, за 30 минут вводится 4% NaHCO_3 в дозе 1 ммоль/кг, разведенный в 0,9% NaCl .
- Лейковорин 30 мг/м^2 в/в, струйно на 42 час и 15 мг/м^2 в/в, струйно на 48 и 54 час от начала инфузии метотрексата.
- Люмбальная пункция с введением 3 препаратов в возрастных дозах: в день 1 (через 30мин от начала инфузии метотрексата) (табл. 8).
- Циклофосфан 200 мг/м^2 в/в, кап. за 1 час, всего 5 введений, дни 2-6, уромитексан (месна) 70 мг/м^2 в/в, струйно на 0, 4, 8 час от начала инфузии циклофосфана, дни 2-6.
- Цитозар 2000 мг/м^2 в/в, капельно за 3 часа с интервалом в 12 часов, день 5, всего 2 введения. Витамин B_6 в дозе 150 мг/м^2 за 30 минут до введения цитозара, каждые 12 часов, дни 1-2. Капли с дексаметазоном и 0,9% NaCl закапывать чередуя в оба глаза, каждые 4 часа.
- L- аспарагиназа 25000 Ед/м^2 в/в, капельно за 6 часов.

Таблица 4. Дозы эндолумбального введения препаратов в зависимости от возраста пациентам с лимфобластными лимфомами

Возраст/препарат	Метотрексат, мг	Цитозар, мг	Преднизолон, мг
Менее 1 года	6	16	4
1-2 года	8	20	6
2-3 года	10	26	8
Старше 3 лет	12	30	10

Лист инфузии

BlockHR-1

Ф.И.О. _____
 Диагноз _____
 Рост, вес, площадь поверхности _____ кг _____ см _____ м²
 Дата _____
 Суточный подвод жидкости из расчета _____ л/м² = _____ мл/сут
 5% глюкоза- 400,0 0,9% NaCl- 400,0
 7,5% KCl- 12,0 чередовать 7,5% KCl- 12,0
 3% сода - 42,0 3% сода - 42,0
 Скорость инфузии _____ мл/час _____ капель/мин
 Дата: _____ время: _____: Винкристин _____ мг в/в стр
 Дата: _____ время: _____:
 Метотрексат _____ мг+5% глюкоза 400,0 мл в/в через инфузомат
 первые 30 минут скорость 80 мл/час, затем 10 мл/час
 Метотрексат закончить _____
 Дата _____ Лейковорин в/в струйно: _____

 Дата _____ Время _____

Низкодозн. эндоксан _____ мг +100,0 физ.р-ра в/в кап за 1 час (33 кап/мин)

Дата: _____ время: _____ ч; _____ ч; _____ ч

Урометоксан _____ мг в/в стр

Дата: _____ время: _____

витамин В₆ _____ мл в/в стр

Дата: _____ время: _____

ОНДЕМ _____ мг в/в кап на 50,0 физ.р-ра (33 кап/мин)

Дата _____ время _____

Цитозар _____ мг+ _____ мл 5% глюкозы в/в кап за 3 часа _____ кап/мин

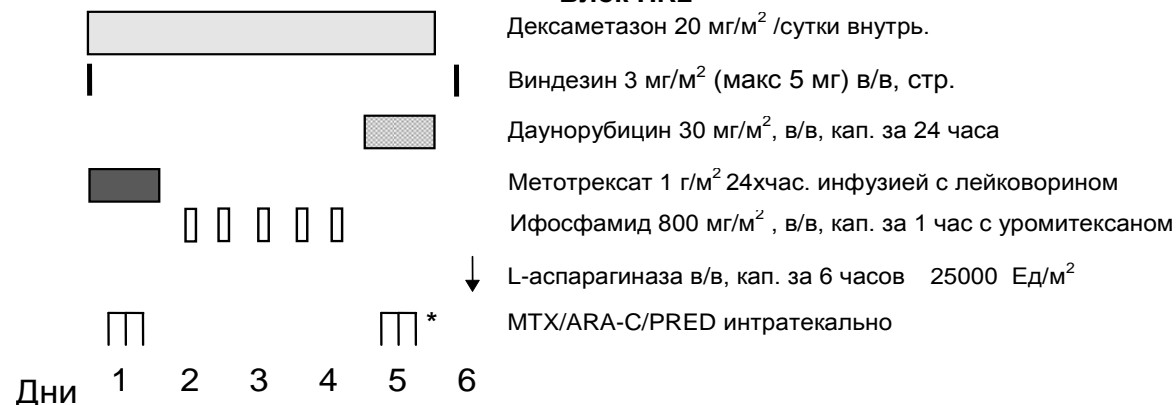
Дата _____ время _____

L-аспарагиназа _____ ЕД + _____ мл физ-р-ра в/в кап за 6 часов со скоростью _____

Инфузию отключить _____ после осмотра деж. врача!

1. Контроль диуреза, АД, рН мочи;
2. Обработка кожи и слизистых, полоскание зева раствором фурациллина, лейковорина, 3% содовым раствором;
3. в глаза физ. раствор 10 кап. х 6 раз в день, софродекс 2 кап. х 4 раза в день.

Терапевтическая группа лимфобластных лимфом Блок HR2



*При инициальном поражении ЦНС.

Рис.8 Блок HR 2 (EuroLB2000) в лечении терапевтической группы лимфобластных лимфом

- Дексаметазон 20 мг/м² в/в или внутрь, в 3 приема, дни 1-5.
 - Виндезин 3 мг/м² (макс. 5 мг) в/в, стр., дни 1, 6.
 - Метотрексат 1г/м² в/в, титрованием за 24 часа, начало в день 1 (10% дозы вводится за 30 мин. И 90% за 23,5 часа). Начало введения при рН мочи более 7,25, при падении рН мочи менее 7,0 в/в, за 30 минут вводится 4% NaHCO₃ в дозе 1 ммоль/кг, разведенный в 0,9% NaCl.
 - Лейковорин 30 мг/м² в/в, струйно на 42 час и 15 мг/м² в/в, струйно на 48 и 54 час от начала инфузии метотрексата.
- Люмбальная пункция с введением 3 препаратов в возрастных дозах: в день 1 (через 30 минут от начала инфузии метотрексата) и в день 5 при инициальном поражении ЦНС (табл. 8).
- Ифосфамид 800 мг/м² в/в, кап. за 1 час, с интервалом в 12 часов, дни 2-4, всего 5 введений, уромитексан (месна) 330 мг/м² в/в, струйно на 0, 4, 8 час от начала инфузии ифосфамида, дни 2-4.
 - Даунорубин 30 мг/м² в/в, капельно за 24 часа, день 5.

- L- аспарагиназа 25000 Ед/м² в/в, капельно за 6 часов.

Таблица 5. Дозы эндолюмбального введения препаратов в зависимости от возраста пациентам с лимфобластными лимфомами

Возраст/препарат	Метотрексат, мг	Цитозар, мг	Преднизолон, мг
Менее 1 года	6	16	4
1-2 года	8	20	6
2-3 года	10	26	8
Старше 3 лет	12	30	10

Лист инфузии

Block HR-2

Ф.И. _____

Диагноз _____

Рост, вес, площадь поверхности _____ см _____ кг _____ м²

Дата _____

Суточный подвод жидкости из расчета _____ л/м² = _____ мл/сут

5% глюкоза- 400,0

0,9% NaCl- 400,0

7,5% KCl- 12,0 чередовать 7,5% KCl- 12,0

3% сода - 42,0 3% сода - 42,0

Скорость инфузии _____ мл/час _____ капель/мин

Дата _____ время _____ Виндезин _____ мг в/в стр

Дата _____ время _____

Метотрексат _____ мг + 5% глюкоза- 400,0 мл

первые 30 минут скорость 80 мл/час, затем 10 мл/час

Метотрексат закончить _____

Дата _____ **Лейковорин** в/в струйно: _____

Дата _____ время _____

Дата _____ время _____

Ифосфамид _____ мг + 100,0 физ.р-ра в/в кап за 1 час (33 кап/мин)

Дата _____ время _____ ч; _____ ч; _____ ч

Урометоксан _____ мг в/в струйно

Дата _____ время _____

Даунорубомицин _____ мг + _____ мл 0,9% физ.р-ра в/в через инфузomat за 24 часа со скоростью _____

Дата _____ время _____

L-аспарагиназа _____ Ед + _____ мл физ.р-ра в/в кап за 3 часа со скоростью _____

Дата _____ время _____

Ондасетрон _____ мг + 50,0 мл физ.р-ра в/в кап. за 30 мин (скорость 33 кап. в мин.)

Инфузию отключить _____ после осмотра деж. врача!

1. Контроль диуреза, АД, рН мочи.

2. Обработка кожи и слизистых, полоскания рта раствором соды.

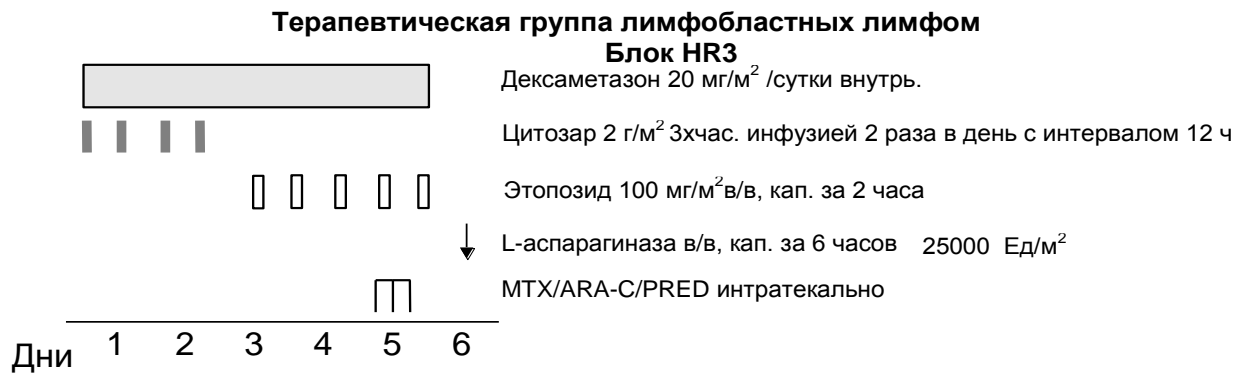


Рис. 9 Блок HR 3 (EuroLB2000) в лечении терапевтической группы лимфобластных лимфом.

- Дексаметазон 20 мг/м² в/в или внутрь, в 3 приема, дни 1-5.
- Цитозар 2000 мг/м², в/в, капельно за 3 часа, всего 4 введения, дни 1-2, с интервалом в 12 часов. Витамин В₆ в дозе 150 мг/м² за 30 минут до введения цитозара, каждые 12 часов, дни 1-2. Капли с дексаметазоном и 0,9% NaCl закапывать чередуя в оба глаза, каждые 4 часа.
- Этопозид 100 мг/м² в/в, капельно за 2 часа, всего 5 введений с интервалом в 12 часов, дни 3-5.

Люмбальная пункция, 3 препаратами, день 5 (табл. 8).

- L-аспарагиназа 25000 Ед/м² в/в, капельно за 6 часов.

Инфузия начинается за 12 часов до начала блока химиотерапии 5% глюкозой и 0,9% NaCl 3000 мл/м²; KCl 4% 180 мл/м² в день.

Таблица 6. Дозы эндолумбального введения препаратов в зависимости от возраста пациентам с лимфобластными лимфомами

Возраст/препарат	Метотрексат, мг	Цитозар, мг	Преднизолон, мг
Менее 1 года	6	16	4
1-2 года	8	20	6
2-3 года	10	26	8
Старше 3 лет	12	30	10

Лист инфузии

BlockHR-3

Ф.И.О. _____

Диагноз _____

Рост, вес, площадь поверхности _____ см _____ кг _____ м²

Дата _____

Суточный подвод жидкости из расчета _____ л/м² = _____ мл/сут

5% глюкоза- 400,0

0,9% NaCl- 400,0

7,5% KCl- 12,0 чередовать

7,5% KCl- 12,0

3% сода - 42,0

3% сода - 42,0

Скорость инфузии _____ мл/час _____ капель/мин

ФУРОСЕМИД

Дата _____ время _____

Витамин В₆ 5% _____ мл в/в стр

Дата _____ время _____

Ондасетрон _____ мг в/в кап на 50,0 физ.р-ра (33 кап/мин)

Дата _____ время _____

Цитозар _____ мг + _____ мл 5% глюкозы в/в кап за _____ 3 часа _____
мл/час (_____ кап/мин)

Дата _____ время _____

Вепезид _____ мг+200,0 мл 0,9% физ р-ра в/в кап за 2 часа (33 кап/мин)

Дата _____ время _____

L-аспарагиназа _____ Ед + _____ мл физ-р-ра в/в кап за 6 часов со скоростью _____

Инфузию отключить _____ после осмотра деж. врача!

- Контроль диуреза, АД;
- Обработка кожи и слизистых раствором фурациллина;
- В глаза физ. раствор по 10 кап. х 6 раз в день с 1-го по 5-ый день, софродекс 2 кап. х 4 раза с 3-его по 5-ый день.

Схемы лечения детей терапевтической группы В зрелых НХЛ/ОЛЛ (профаза, блоки А, АА, АА_z, В, ВВ, ВВ_z, СС, СС_z) представлены на рис. 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18.

Профаза начинается немедленно по окончании диагностического периода, а по жизненным показаниям, после морфологического/цитологического заключения.

**Зрелые В-НХЛ/ОЛЛ
профаза (В-NHL-M 2004)**

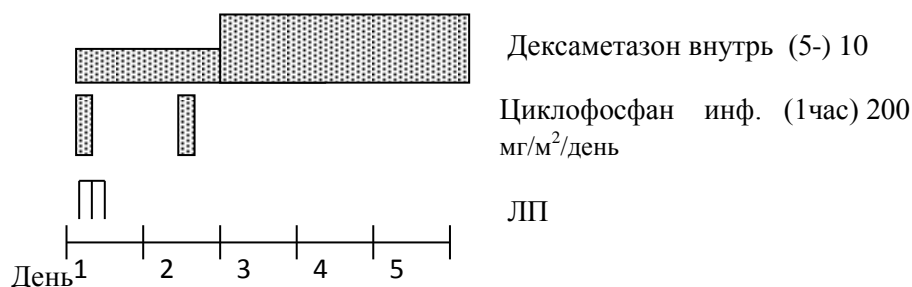


Рис. 10 Профаза в лечении больных зрелыми НХЛ/ОЛЛ

Дексаметазон 5 мг/м² в/в или внутрь за один прием, дни 1,2; 10 мг/м² в/в или внутрь за 2 приема, дни 3-5.

Циклофосфан 200 мг/м² в/в, капельно за 1 час, дни 1, 2.

Люмбальная пункция, день 1, дозы в зависимости от возраста, проводится 3 препаратами – метотрексат, цитозар, преднизолон (табл. 8). Дополнительно в день 3 при поражении ЦНС.

Инфузионная терапия 3000 мл/м² в сутки с ощелачиванием.

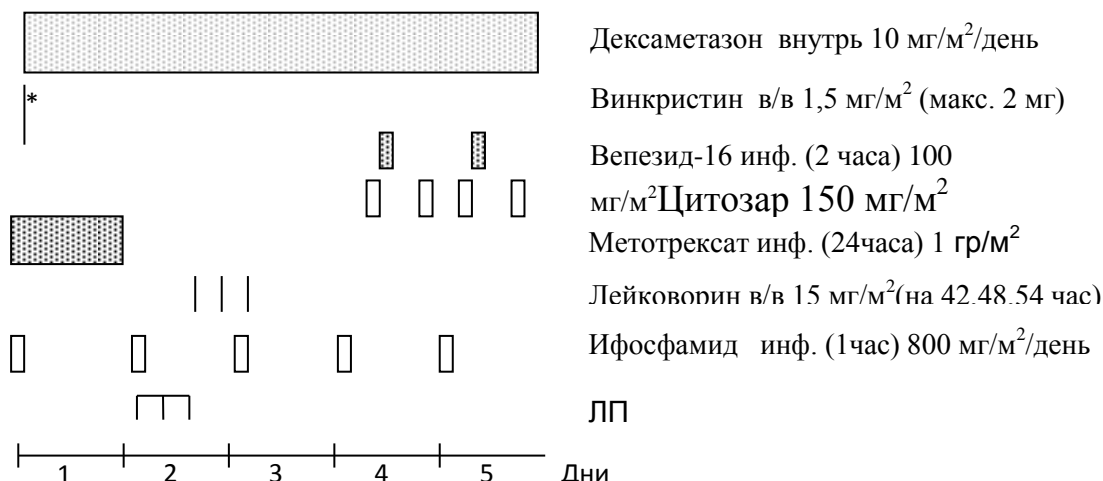
Аллопуринол 300 мг/м² в сутки в 2 приема.

Оценка ответа опухоли на 5 день (клинически, R, УЗИ).

Таблица 7. Дозы эндолумбального введения препаратов в зависимости от возраста пациентам с В НХЛ/ОЛЛ

Возраст/препарат	Метотрексат, мг	Цитозар, мг	Преднизолон, мг
Менее 1 года	6	16	4
1-2 года	8	20	6
2-3 года	10	26	8
Старше 3 лет	12	30	10

Зрелые В-НХЛ/ОЛЛ Блок А(В-NHL-M 2004)



*Винкристин вводится только в группе R2 зрелых В НХЛ/ОЛЛ

Рис. 11 Блок А для лечения больных зрелыми В НХЛ/ОЛЛ

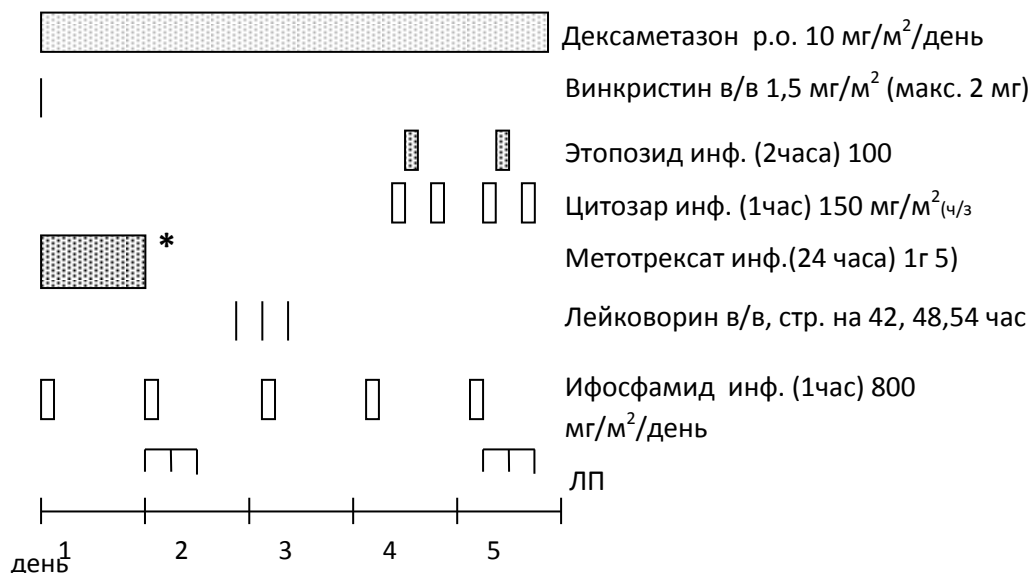
Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, за 2-3 приема, дни 1-5.

- Винкристин вводится только в группе R2 В зрелых НХЛ/ОЛЛ 1,5 мг/м² (макс. 2 мг) в/в, стр., день 1.
- Метотрексат 1 г/м² в/в, титрованием за 24 часа, начало в день 1 (10% дозы вводится за 30 мин. И 90% за 23,5 часа).
- Лейковорин 15 мг/м² в/в, струйно на 42, 48 и 54 час от начала инфузии метотрексата.
- Люмбальная пункция с введением 3 препаратов (метотрексат, цитозар, преднизолон) в возрастных дозах в день 2, через 24 часа после начала инфузии метотрексата (табл. 8).
- Ифосфамид 800 мг/м² в/в, кап. за 1 час, дни 1-5, уромитексан (месна) 330 мг/м² в/в, струйно на 0, 4, 8 час от начала инфузии ифосфамида, дни 1-5.
- Цитозар 150 мг/м² в/в, капельно за 1 час с интервалом в 12 часов, дни 4, 5, всего 4 введения.
- Этопозид 100 мг/м² в/в, капельно за 2 часа, после инфузии цитозара, дни 4,5. Разводить 0,4 мг/мл.
- Гидратация 3000 мл/м² в сутки с ощелачиванием до 48 часов от начала введения метотрексата, затем 3000 мл/м² в сутки в/в или внутрь до 12 часов после последнего ифосфамида.

Таблица 8. Дозы эндолумбального введения препаратов в зависимости от возраста пациентам с В НХЛ/ОЛЛ

Возраст/препарат	Метотрексат, мг	Цитозар, мг	Преднизолон, мг
Менее 1 года	6	16	4
1-2 года	8	20	6
2-3 года	10	26	8
Старше 3 лет	12	30	10

Зрелые В-НХЛ/ОЛЛ БлокАА (В-NHL-M 2004)



*Доза метотрексата редуцирована до 1 г/м² для больных группы R 1, R2 и 5г/м² для больных групп R3 R4 (кроме параменнгеального поражения) на первом блоке АА+ритуксимаб (В-NHL-M 2004)

Рис. 12 Блок АА для лечения больных зрелыми В НХЛ/ОЛЛ

- Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, за 2-3 приема, дни 1-5.
- Винкристин 1,5 мг/м² (макс. 2 мг) в/в, стр., день 1.
- Метотрексат 1 г/м² в/в, титрованием за 24 часа, начало в день 1 (10% дозы вводится за 30 мин. И 90% за 23,5 часа). Начало введения при рН мочи более 7,25, при падении рН мочи менее 7,0 в/в, за 30 минут вводится 4% NaHCO₃ в дозе 1 ммоль/кг, разведенный в 0,9% NaCl .
- Лейковорин при проведении метотрексата в дозе 5 г/м² вводится в дозе 30 мг/м² в/в, струйно на 42 час и 15 мг/м² в/в, стр. на 48 и 54 час от начала инфузии метотрексата.
- Лейковорин при проведении метотрексата в дозе 1 г/м² вводится в дозе 15 мг/м² в/в, струйно на 42, 48 и 54 час от начала инфузии метотрексата.
- Люмбальная пункция с введением 3 препаратов в возрастных дозах: в день 2 (через 24 часа после начала инфузии метотрексата) и в день 5 (табл. 9).
- Ифосфамид 800 мг/м² в/в, кап. за 1 час, дни 1-5, уромитексан (месна) 330 мг/м² в/в, струйно на 0, 4, 8 час от начала инфузии ифосфамида, дни 1-5.
- Цитозар 150 мг/м² в/в, капельно за 1 час с интервалом в 12 часов, дни 4, 5, всего 4 введения.

- Этопозид 100 мг/м² в/в, капельно за 2 часа, после инфузии цитозара, дни 4,5. Разводить 0,4 мг/мл.
- Гидратация 3000 мл/м² в сутки с ощелачиванием до 48 часов от начала введения метотрексата, затем 3000 мл/м² в сутки в/в или внутрь до 12 часов после последнего ифосфамида.

Таблица 9. Дозы эндолюмбального введения препаратов в зависимости от возраста пациентам с В НХЛ/ОЛЛ (блок АА)

Возраст/препарат	Метотрексат, мг	Цитозар, мг	Преднизолон, мг
Менее 1 года	3	8	2
1-2 года	4	10	3
2-3 года	5	13	4
Старше 3 лет	6	15	5

Лист инфузии

(В-NHL-M 2004)

Блок АА

Ф.И. _____

Диагноз _____

Рост, вес, площадь поверхности _____ см _____ кг _____ м²

Дата _____

Суточный подвод жидкости из расчета _____ л/м² = _____ л/сут

5% глюкоза- 400,0

0,9% NaCl- 400,0

7,5% KCl- 12,0 чередовать 7,5% KCl- 12,0

3% сода - 42,0 3% сода - 42,0

Скорость инфузии _____ мл/час _____ капель/мин

Лазикс _____

Дата _____ время _____

Винкристин _____ мг в/в струйно

Дата _____ время _____

Вепезид _____ мг+ 200 физ. р-ра в/в кап за 1 час

Дата _____ время _____ : Цитозар _____ мг+

_____ мл физ р-ра в/в кап за 1 час

Дата: _____ время: _____ Метотрексат _____ мг+ _____ мл 5%

глюкозы в/в через инфузомат со скоростью _____ 80мл/час в первые 30минут, далее 15мл/час _____

Дата _____

лейковорин _____ мг в/в струйно время _____

лейковорин _____ мг в/в струйно время _____

Дата _____ время _____ :Ифосфамид _____

_____ мг _____ мл физ-р-ра в/в кап за 1 час

Дата _____ время _____

Урометоксан _____ мг в/в струйно

Ондасетрон _____ мг в/в кап 30 мин + физ р-р 50мл
 время _____

Промывку отключить _____ после осмотра деж. врача!

- Контроль АД, диуреза!
- Контроль рН мочи.
- Обработка кожи и слизистых р-ром фурациллина, лейковорина, 3% содовым раствором.

Зрелые В-НХЛ/ОЛЛ Блок АAz(В-NHL-M 2004)

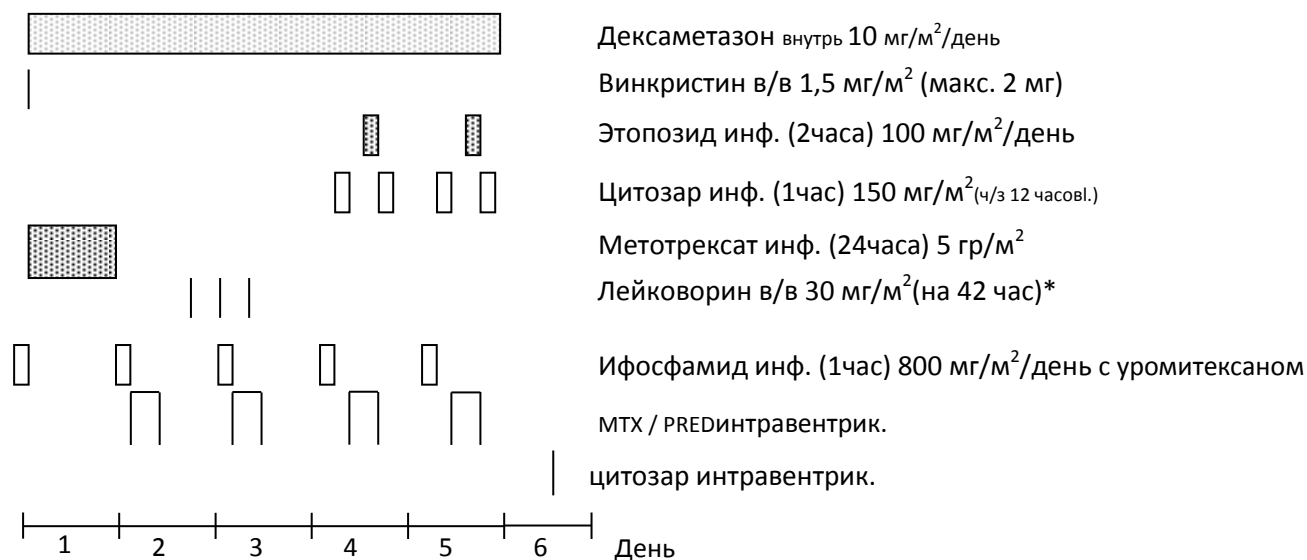


Рис. 13 Блок АAz для лечения больных зрелыми В НХЛ/ОЛЛ

- Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, за 2-3 приема, дни 1-5.
- Винкрестин 1,5 мг/м² (макс. 2 мг) в/в, стр., день 1.
- Метотрексат 1 - 5 г/м² в/в, титрованием за 24 часа, начало в день 1 (10% дозы вводится за 30 мин. И 90% за 23,5 часа). Начало введения при рН мочи более 7,25, при падении рН мочи менее 7,0 в/в, за 30 минут вводится 4% NaHCO₃ в дозе 1 ммоль/кг, разведенный в 0,9% NaCl.
- Лейковорин 30 мг/м² в/в, струйно на 42 час и 15 мг/м² в/в, струйно на 48 и 54 час от начала инфузии метотрексата.

Интравентрикулярная терапия, при наличие резервуара Омайо включает метотрексат и преднизолон, ежедневно, дни 2-5, первое введение через 24 часа после начала инфузии метотрексата (табл. 10). День 6 – интравентрикулярное введение, включающее только цитозар (табл. 10). При отсутствии резервуара Омайо проводится 3 люмбальные пункции во 2, 4 и 6 дни блока с введением 3 препаратов в дозах для блока АА, поделенных на 3 разовые дозы.

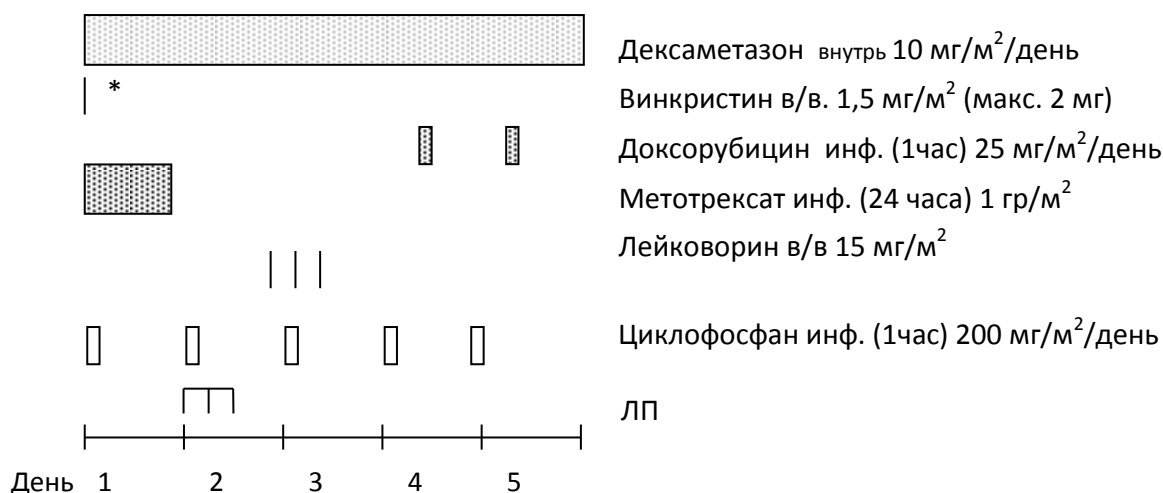
- Ифосфамид 800 мг/м² в/в, кап. за 1 час, дни 1-5, уромитексан (месна) 330 мг/м² в/в, струйно на 0, 4, 8 час от начала инфузии ифосфамида, дни 1-5.
- Цитозар 150 мг/м² в/в, капельно за 1 час с интервалом в 12 часов, дни 4, 5, всего 4 введения.
- Этопозид 100 мг/м² в/в, капельно за 2 часа, после инфузии цитарабина, дни 4,5. Разводить 0,4 мг/мл.

- Гидратация 3000 мл/м² в сутки с ощелачиванием до 48 часов от начала введения метотрексата, затем 3000 мл/м² в сутки в/в или внутрь до 12 часов после последнего ифосфамида.

Таблица 10. Дозы интравентрикулярного введения препаратов в зависимости от возраста пациентам с В НХЛ/ОЛЛ (блок АА₂), при наличие резервуара Омайо

Возраст/препарат	Метотрексат, мг	Преднизолон, мг	Цитозар, мг
Менее 1 года	1,5	1	16
1-2 года	2	1,5	20
2-3 года	2,5	2	26
Старше 3 лет	3	2,5	30

Зрелые В-НХЛ/ОЛЛ БлокВ(В-NHL-M 2004)



*Винкристин вводится только в группе R2 зрелых В НХЛ/ОЛЛ

Рис. 14 Блок В для лечения больных зрелыми В НХЛ/ОЛЛ

- Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, за 2 - 3 приема, дни 1-5.
- Винкристин вводится только в группе R2 В зрелых НХЛ/ОЛЛ 1,5 мг/м² (макс. 2 мг) в/в, стр., день 1.
- Метотрексат 1 - 5 г/м² в/в, титрованием за 24 часа, начало в день 1 (10% дозы вводится за 30 мин. И 90% за 23,5 часа).
- Лейковорин 15 мг/м² в/в, струйно на 42, 48 и 54 час от начала инфузии метотрексата.
- ЛП с введением 3 препаратов (метотрексат, цитозар, преднизолон) в возрастных дозах в день 2, через 24 часа после начала инфузии метотрексата - (табл. 8).
- Циклофосфан 200 мг/м² в/в, кап. за 1 час, дни 1-5. Уромитексан (месна) 70 мг/м² в/в, стр. на 0, 4, 8 час от начала введения циклофосфана.
- Доксорубицин 25 мг/м² в/в, капельно за 1 час, дни 4, 5.
- Гидратация 3000 мл/м² в сутки с ощелачиванием до 48 часов от начала введения метотрексата, затем 3000 мл/м² в сутки в/в или внутрь до 12 часов после последнего ифосфамида.

Таблица 11. Дозы эндолюмбального введения препаратов в зависимости от возраста пациентам с В НХЛ/ОЛЛ

Возраст/препарат	Метотрексат, мг	Цитозар, мг	Преднизолон, мг
Менее 1 года	6	16	4
1-2 года	8	20	6
2-3 года	10	26	8
Старше 3 лет	12	30	10

**Зрелые В-НХЛ/ОЛЛ
БлокВВ (В-NHL-M 2004)**



*Доза метотрексата редуцирована до 1 г/м^2 для больных группы R 1 R 2 и 5 г/м^2 для больных групп R3 R4 (кроме параменнгеального поражения) на первом блоке ВВ+ритуксимаб (В-NHL-M 2004)

Рис. 15 Блок ВВ для лечения больных зрелыми В НХЛ/ОЛЛ

- Дексаметазон 10 мг/м^2 в/в или внутрь, за 2-3 приема, дни 1-5.
- Винкрестин $1,5 \text{ мг/м}^2$ (макс. 2 мг) в/в, стр., день 1.
- Метотрексат $5 (1) \text{ г/м}^2$ в/в, титрованием за 24 часа, начало в день 1 (10% дозы вводится за 30 мин. И 90% за 23,5 часа). Начало введения при рН мочи более 7,25, при падении рН мочи менее 7,0 в/в, за 30 минут вводится $4\% \text{ NaHCO}_3$ в дозе 1 ммоль/кг , разведенный в $0,9\% \text{ NaCl}$.
- Лейковорин при проведении метотрексата в дозе 5 г/м^2 вводится в дозе 30 мг/м^2 в/в, струйно на 42 час и 15 мг/м^2 в/в, стр. на 48 и 54 час от начала инфузии метотрексата.
- Лейковорин при проведении метотрексата в дозе 1 г/м^2 вводится в дозе 15 мг/м^2 в/в, струйно на 42, 48 и 54 час от начала инфузии метотрексата.
- Люмбальная пункция с введением 3 препаратов в возрастных дозах: в день 2 (через 24 часа после начала инфузии метотрексата) и в день 5 (табл. 9).
- Циклофосфан 200 мг/м^2 в/в, кап. за 1 час, дни 1-5. Уромитексан (месна) 70 мг/м^2 в/в, стр. на 0,4, 8 час от начала введения циклофосфана.
- Доксорубицин 25 мг/м^2 в/в, капельно за 1 час, дни 4, 5.

- Гидратация 3000 мл/м² в сутки с ощелачиванием до 48 часов от начала введения метотрексата, затем 3000 мл/м² в сутки в/в или внутрь до 12 часов после последнего ифосфамида.

Таблица 12. Дозы эндолюмбального введения препаратов в зависимости от возраста пациентам с В НХЛ/ОЛЛ (блок АА)

Возраст/препарат	Метотрексат, мг	Цитозар, мг	Преднизолон, мг
Менее 1 года	3	8	2
1-2 года	4	10	3
2-3 года	5	13	4
Старше 3 лет	6	15	5

Лист инфузии

(В-NHL-M 2004)

Блок ВВ

Ф.И.О. _____

Диагноз _____

Рост, вес, площадь поверхности _____ см _____ кг _____ м² _

Дата _____

Суточный подвод жидкости из расчета _____ л/м² = _____ л/сут

5% глюкоза- 400,0 0,9% NaCl- 400,0

7,5% KCl- 12,0 чередовать 7,5% KCl- 12,0

4% сода - 32,0 4% сода - 32,0

Скорость инфузии _____ мл/час _____ капель/мин

Лазикс _____

Дата _____ время _____

Винкристин _____ мг в/в струйно

Дата _____ время _____ : **Доксорубин** _____ мг _

+ _____ мл физ. р-ра в/в кап за 1 час

Дата: _____ время: _____ **Метотрексат** _____ мг+ _____ мл 5% глюкозы в/в кап со скоростью _____

Дата _____ время _____ :

лейковорин _____ мг в/в струйно

Дата _____ время _____ : **Циклофосфан** _____ мл физ-р-ра в/в кап за 1 час

Дата _____ время _____

Урометоксан _____ мг в/в струйно

Ондасетрон _____ мг в/в кап 30 мин + физ р-р 50мл время _____

Промывку отключить _____ **после осмотра деж. врача!**

Контроль АД, диуреза!

Зрелые В-НХЛ/ОЛЛ
Блок ВВz(В-NHL-M 2004)



Дексаметазон р.о. 10 мг/м²/день

Винкристин в/в 1,5 мг/м² (макс. 2 мг)

Доксорубин инф. (1 час) 25

Метотрексат инф. (24 часа) 1-5 гр/м²

Лейковорин в/в 30 мг/м²(42 час)*

15мг/м²(48,54 час)

Циклофосфан инф. (1 час) 200 мг/м²/день

MTX / PRED интравентрикулярно

цитозаринтравентрикулярно

Рис. 16 Блок ВВz для лечения больных зрелыми В НХЛ/ОЛЛ

день 1 2 3 4 5 6

- Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, за 2-3 приема, дни 1-5.
- Винкристин 1,5 мг/м² (макс. 2 мг) в/в, стр., день 1.
- Метотрексат 1 - 5 г/м² в/в, титрованием за 24 часа, начало в день 1 (10% дозы вводится за 30 мин. И 90% за 23,5 часа). Начало введения при рН мочи более 7,25, при падении рН мочи менее 7,0 в/в, за 30 минут вводится 4% NaHCO₃ в дозе 1 ммоль/кг, разведенный в 0,9% NaCl.
- Лейковорин 15 мг/м² в/в, струйно на 42, 48 и 54 час от начала инфузии метотрексата.
- Интравентрикулярная терапия, при наличие резервуара Омайо включает метотрексат и преднизолон, ежедневно, дни 2-5, первое введение через 24 часа после начала инфузии метотрексата (табл. 10). День 6 – интравентрикулярное введение, включающее только цитозар (табл. 10). При отсутствии резервуара Омайо проводится 3 люмбальные пункции в 2, 4 и 6 дни блока с введением 3 препаратов в дозах для блока АА, поделенных на 3 разовые дозы.
- Циклофосфан 200 мг/м² в/в, кап. за 1 час, дни 1-5. Уромитексан (месна) 70 мг/м² в/в, стр. на 0, 4, 8 час от начала введения циклофосфана.
- Доксорубицин 25 мг/м² в/в, капельно за 1 час, дни 4, 5.
- Гидратация 3000 мл/м² в сутки с ощелачиванием до 48 часов от начала введения метотрексата, затем 3000 мл/м² в сутки в/в или внутрь до 12 часов после последнего ифосфамида.

Дозы интравентрикулярного введения препаратов в зависимости от возраста пациентам с В НХЛ/ОЛЛ (блок ВВ_z), при наличие резервуара Омайо.

Возраст/препарат	Метотрексат, мг	Преднизолон, мг	Цитозар, мг
Менее 1 года	1,5	1	16
1-2 года	2	1,5	20
2-3 года	2,5	2	26
Старше 3 лет	3	2,5	30

Зрелые В-НХЛ/ОЛЛ БлокСС (В-NHL-M 2004)

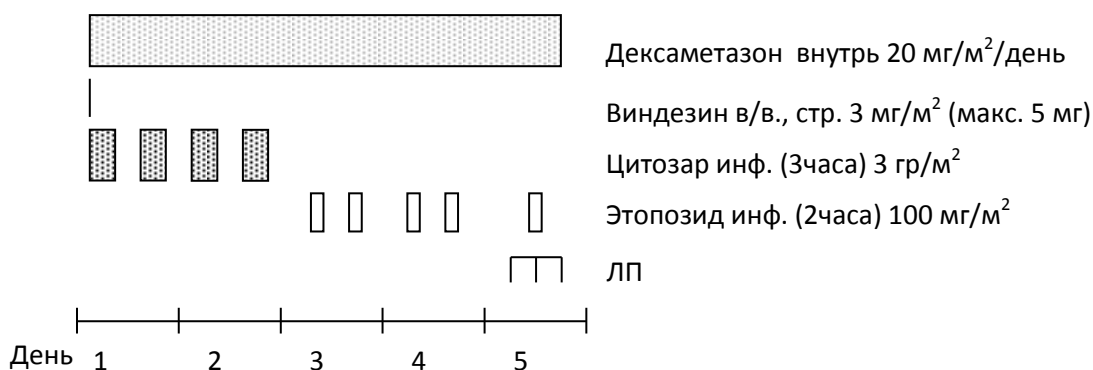


Рис. 17 Блок СС для лечения больных зрелыми В НХЛ/ОЛЛ

- Дексаметазон 20 мг/м² в/в или внутрь, за 2-3 приема, дни 1-5.

- Виндезин 3 мг/м² (макс. 5 мг) в/в, стр., день 1 за 1 час до инфузии цитозара.
- Цитозар 3000 мг/м², препарат разводится в 400 мл/м² 0,9% NaCl, вводится за 3 часа, всего 4 введения, дни 1-2, с интервалом в 12 часов. Витамин В₆ в дозе 150 мг/м² за 30 минут до введения цитозара, каждые 12 часов, дни 1-2. Капли с дексаметазоном и 0,9% NaCl закапывать чередуя в оба глаза, каждые 4 часа.
- Этопозид 100 мг/м² в/в, капельно за 2 часа, разведение 1:50 0,9% NaCl, всего 5 введений с интервалом в 12 часов, дни 3-5.
- Люмбальная пункция выполняется после последнего (пятого) введения вепезида, 3 препаратами, день 5 (табл. 8).
- Инфузия начинается за 12 часов до начала блока химиотерапии 5% глюкозой и 0,9% NaCl 3000 мл/м², KCl 4% 180 мл/м² в день.

Дозы эндолюмбального введения препаратов в зависимости от возраста пациентам с В НХЛ/ОЛЛ

Возраст/препарат	Метотрексат, мг	Цитозар, мг	Преднизолон, мг
Менее 1 года	6	16	4
1-2 года	8	20	6
2-3 года	10	26	8
Старше 3 лет	12	30	10

Лист инфузии

(В-NHL-M 2004)

Блок СС

Ф.И. _____

Диагноз _____

Рост, вес, площадь поверхности _____ см _____ кг _____ м²

Дата _____

Суточный подвод жидкости из расчета _____ л/м² = _____ л/сут

5% глюкоза- 400,0

0,9% NaCl- 400,0

7,5% KCl- 12,0 чередовать 7,5% KCl- 12,0

4% сода - 32,0 4% сода - 32,0

Скорость инфузии _____ мл/час _____ капель/мин

Лазикс _____

Дата _____ время _____ Виндезин _____ мг в/в стр

Дата _____ время _____

витамин В₆ _____ мг в/в стр

Дата _____ время _____ :

Ондасетрон _____ мг в/в кап на 50,0 физ.р-ра (33 кап/мин)

Дата _____ время _____

Цитозар _____ мг+ _____ мл 5% глюкозы в/в кап за 3 часа _____ кап/мин

Дата _____ время _____

Вепезид _____ мг+ 200 физ. р-ра в/в кап за 1 час

Промывку отключить _____ после осмотра деж. врача!

Контроль АД, диуреза!

Зрелые В-НХЛ/ОЛЛ
Блок СС_z(В-NHL-M 2004)

32

Дексаметазон внутрь 20мг/м²/день

Виндезин в/в,стр.3 мг/м²

Рис. 18 Блок CC_z для лечения больных зрелыми В НХЛ/ОЛЛ

- Дексаметазон 20 мг/м^2 в/в или внутрь, за 2-3 приема, дни 1-5.
- Виндезин 3 мг/м^2 (макс. 5 мг) в/в, стр., день 1 за 1 час до инфузии цитозара.
- Цитозар 3000 мг/м^2 , препарат разводится в 400 мл/м^2 0,9% NaCl, вводится за 3 часа, всего 4 введения, дни 1-2, с интервалом в 12 часов. Витамин B_6 в дозе 150 мг/м^2 за 30 минут до введения цитозара, каждые 12 часов, дни 1-2. Капли с дексаметазоном и 0,9% NaCl закапывать чередуя в оба глаза, каждые 4 часа.
- Этопозид 100 мг/м^2 в/в, капельно за 2 часа, разведение 1:50 0,9% NaCl, всего 5 введений с интервалом в 12 часов, дни 3-5.
- Интравентрикулярная терапия, при наличие резервуара Омайо включает метотрексат и преднизолон, ежедневно, дни 3-6 (табл. 10). День 7 – интравентрикулярное введение, включающее только цитозар (табл. 10). При отсутствии резервуара Омайо проводится 3 люмбальные пункции в 3, 5 и 7 дни блока с введением 3 препаратов в дозах для блока CC , поделенных на 3 разовые дозы.
- Инфузия начинается за 12 часов до начала блока химиотерапии 5% глюкозой и 0,9% NaCl 3000 мл/м^2 . KCl 4% 180 мл/м^2 в день.

Дозы интравентрикулярного введения препаратов в зависимости от возраста пациентам с В НХЛ/ОЛЛ (блок CC_z), при наличие резервуара Омайо.

Возраст/препарат	Метотрексат, мг	Преднизолон, мг	Цитозар, мг
Менее 1 года	1,5	1	16
1-2 года	2	1,5	20
2-3 года	2,5	2	26
Старше 3 лет	3	2,5	30

**Схемы лечения детей терапевтической группы III АККЛ (анапластическая крупноклеточная лимфома)
Группа 0 - изолированное поражение кожи**

Очень редко пациенты с изолированным поражением кожи (с полностью /частично удаленной опухолью) не получают лечение.

Выбор выжидательной тактики требует очень подробного обследования и анализа. Тактику обсудить с координатором протокола

Группа 1 - низкий риск (1 стадия, опухоль полностью удалена)

Предфаза - курсы А1-В1-А2 с метотрексатом $1\text{г}/\text{м}^2/24\text{час}$ +э.л.введения

Продолжительность лечения составляет 10 недель.

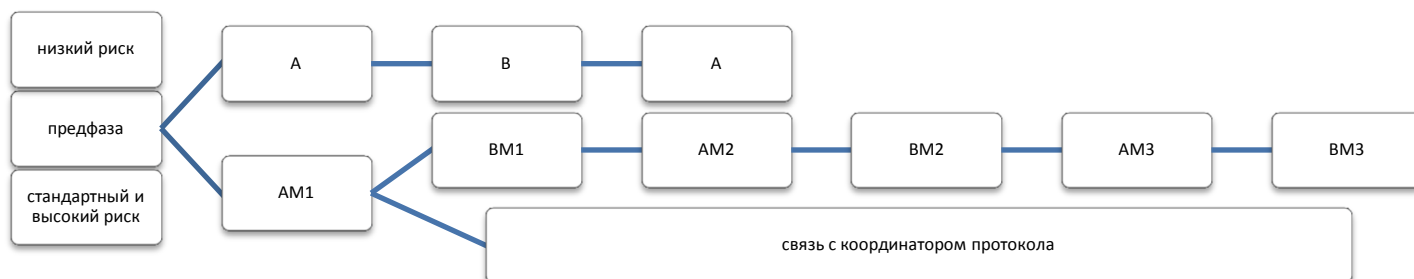
Группа 2 - стандартный риск (первичная опухоль не удалена стадия >I, нет поражения кожи, средостения, печени, селезенки или легких)

Группа 3 – высокий риск (наличие любого из указанных выше факторов риска):

предфаза- 6 курсов АМ1-ВМ1-АМ2-ВМ2-АМ3-ВМ3

с метотрексатом $3\text{г}/\text{м}^2$ за 3 часа без э.л. введений

Рисунок 1. Протокол АККЛ 2013, Схема терапии



*Контроль после курса АМ1 : нет прогрессии - продолжение лечения по схеме; есть прогрессия – обсуждение тактики дальнейшего лечения с координатором протокола.

Если достигнута полная ремиссия (ПР) лечение заканчивается. Пациент продолжает наблюдаться.

Примечание*: При прогрессировании заболевания после курса 1 (АМ1): тактику дальнейшей терапии обсудить с руководителем протокола

Пациенты с поражением ЦНС:

Инициальное поражение ЦНС при ALK+АККЛ бывает крайне редко, в 2-3% случаев. В таких случаях рекомендована терапия, которая используется для лечения ЦНС –позитивных зрелоклеточных В-лимфом (протокол В-НХЛ-БФМ-04) + краниальное облучение в конце лечения; пациенты в возрасте от 1 до 2 лет и младенцы до 1 года не получают лучевой терапии, с 2 до 3-х лет и старше –12Гр
Инициальное поражение ЦНС диагностируется в следующих случаях:

- наличие опухолевых клеток в ликворе*
- образования в головном мозге / в мозговой оболочке (по данным КТ/МРТ);
- паралич черепно-мозговых нервов даже при отсутствии опухолевых клеток в ликворе и отсутствии внутримозговых образований по данным визуализации.

При инициальном поражении ЦНС интратекальные введения препаратов на блоках АА и ВВ проводить в 1 и 5 дни блока, в полной дозировке в соответствии с возрастом; на блоке СС – однократно, на 5 день, в полной дозировке в соответствии с возрастом.

Дозирование препаратов для эндолюмбальных введений (по возрасту)

возраст	Метотрексат, мг	Преднизолон мг	Цитозар мг
Менее 1 года	6	4	16
От 1 г.-до 2 лет	8	6	20
От 2 л.до 3 лет	10	8	26
>3 лет	12	10	30

При инициальном поражении ЦНС с образованиями в головном мозге при возможности показана имплантация резервуара Оммаи после блока Ам или позже – в зависимости от состояния пациента и отсутствия противопоказаний – с последующим интравентрикулярным введением препаратов.

Интравентрикулярные введения:

на блоках АА и ВВ введение метотрексата и преднизолона в 1,2,3,4 дни, цитозара на 5 сутки.

На блоке СС введения метотрексата и преднизолона проводить на 3,4,5,6 сутки, цитозара на 7 сутки.

Дозирование препаратов для интравентрикулярных введений

возраст	Метотрексат, мг	Преднизолон мг	Цитозар мг
Менее 1 года	1,5	1,0	16
От 1 г.-до 2 лет	2	1,5	20
От 2 л.до 3 лет	2,5	2	26
>3 лет	3	4,5	30

Детали проведения химиотерапии

Предфаза

Этот курс лечения начинать сразу как только подтвержден диагноз.

Дни	1	2	3	4	5
Дексаметазон	•	•	••	••	••
Циклофосфамид	•	•			
Интратекальное введение	•				

Дексаметазон 5 мг/м²/день в одной суточной дозе в/в или перорально в дни 1 и 2
10 мг/м²/день (за 2 введения) в/в или перорально в дни с 3 по 5

Циклофосфамид 200 мг/м² 60-минутной инфузией в дни 1 и 2

Интратекально День 1

MTX	ARA-C	PRED	ВОЗРАСТ
6mg	16 mg	4 mg	<1 года

8 mg 20 mg 6 mg 1 - <2 лет
 10 mg 26 mg 8 mg 2 - <3 лет
 12 mg 30 mg 10 mg > 3 лет

Инфузия

- 3000 мл/м²/день в/в (Sol. NaCl 0,85% + Sol. Glucosae 5% 1:1)

У пациентов с большой опухолевой массой есть риск развития метаболических нарушений, связанных с опухолевым лизисом (редко). В таких случаях проводить защелачивание.

- Аллопуринол 300 мг/м² ежедневно

Не менее одного раза в день - б/х крови (электролиты, кальций, фосфор, мочевины), в зависимости от размеров опухоли.

Оценка ответа – клинические данные - 5-й день терапии рентгенологическое и ультразвуковое обследование – по показаниям.

Курс А (А1, А2)

Курс А1 начинается на 6-й день терапии.

Последующие курсы начинать по восстановлении показателей периферической крови: нейтрофилы > 0,5 x 10⁹/л, тромбоциты > 50 x 10⁹/л, удовлетворительное общее состояние пациента и отсутствие лихорадки в течение более 3 дней (в среднем ~21 день).

Дни	1	2	3	4	5
Дексаметазон	••	••	••	••	••
Метотрексат + лейковорин	•				
Инtrateкальное введение	•				
Ифосфамид	•	•	•	•	•
Цитарабин				••	••
Этопозид				•	•

Дексаметазон

10 мг/м² (за два введения) с 1 по 5 дни перорально или в/в

Метотрексат

1 г/м² за 24 часа в день 1 (10% дозы от общей дозы за 30 минут, затем 90% инфузией за 23.5 часа). См. приложение 4.1

Лейковорин

15 мг/м² в/в на 42, 48 и 54 час от начала инфузии МТХ

Инtrateкально

ДЕНЬ 1 (через пол часа после начала инфузии метотрексата)

МТХ АРА-С PRED ВОЗРАСТ

6 mg 16 mg 4 mg <1 год

8 mg 20 mg 6 mg < 2 лет

10 mg 26 mg 8 mg 2 - < 3 лет

12 mg 30 mg 10 mg >3 лет

Ифосфамид

800 мг/м²/в/в инфузией за 1 час в дни с 1 по 5. (В день 1 вводить за 6 часов до начала инфузии МТХ) Месна в/в струйно в дозе 300 мг/м²/ на 0, 4 и 8 час после инфузии ифосфамида.

Цитарабин	150 мг/м ² / в/в инфузией за 1 час каждые 12 часов в дни 4 и 5. Суммарная суточная дозировка 300 мг/м ²
Этопозид	100 мг/м ² 2-х часовая инфузия, дни 4 и 5 (после инфузии цитарабина). Разведение 0.4 мг/мл
Инфузия	Защелачивание в течение 48 часов после инфузии метотрексата.

В/в или оральная гидратация в объеме 3000 мл/м²/день
(Sol. NaCl 0,85% + Sol. Glucosae 5% 1:1) - продолжать в течение 12 часов после введения последней дозы Ифосфамида.

Примечание: Профилактическое введение G-CSF не рекомендуется.

Курс В (В1)

Курс В1 начинать по восстановлении показателей периферической крови: нейтрофилы > 0,5 x 10⁹/л, тромбоциты > 50 x 10⁹/л, при удовлетворительном состоянии пациента и отсутствии лихорадки в течение более 3 дней (в среднем ~21 день).

Дни	1	2	3	4	5
Дексаметазон	••	••	••	••	••
Метотрексат + лейковорин	•				
Инtrateкальное введение	•				
Циклофосфамид	•	•	•	•	•
Доксорубин				•	•

Дексаметазон	10 мг/м ² (за два введения) в дни с 1 по 5 перорально в/в																				
Метотрексат	1 г/м ² за 24 часа в день 1:10% от общей дозы за 30 мин, затем 90% инфузией за 23.5 часа. (См. приложение 4.1)																				
Лейковорин	15 мг/м ² в/в на 42, 48 и 54 часа с от начала инфузии МТХ																				
Инtrateкально	День 1 (через полчаса после начала инфузии метотрексата) <table> <thead> <tr> <th>МТХ</th> <th>АРА-С</th> <th>РЕД</th> <th>ВОЗРАСТ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6 mg</td> <td>16 mg</td> <td>4 mg</td> <td><1 год</td> </tr> <tr> <td>8 mg</td> <td>20 mg</td> <td>6 mg</td> <td>1 < 2 лет</td> </tr> <tr> <td>10 mg</td> <td>26 mg</td> <td>mg</td> <td>2 < 3 лет</td> </tr> <tr> <td>12 mg</td> <td>30 mg</td> <td>10 mg</td> <td>>3 лет</td> </tr> </tbody> </table>	МТХ	АРА-С	РЕД	ВОЗРАСТ	6 mg	16 mg	4 mg	<1 год	8 mg	20 mg	6 mg	1 < 2 лет	10 mg	26 mg	mg	2 < 3 лет	12 mg	30 mg	10 mg	>3 лет
МТХ	АРА-С	РЕД	ВОЗРАСТ																		
6 mg	16 mg	4 mg	<1 год																		
8 mg	20 mg	6 mg	1 < 2 лет																		
10 mg	26 mg	mg	2 < 3 лет																		
12 mg	30 mg	10 mg	>3 лет																		
Циклофосфамид	200 мг/м ² инфузией за 60 минут в дни с 1 по 5. (В день 1 назначить за 6 часов до начала инфузии МТХ).																				
Доксорубин	25 мг/м ² в/в инфузией за 1 час в дни 4 и 5																				
Гидратация	Защелачивание в течении 48 часов после инфузии Метотрексата. в/в или оральную гидратацию в объеме 3000 мл/м ² /день (Sol.NaCl 0,85% + Sol.Glucosae 5% 1:1) продолжить в течении 12 часов после введения последней инфузии Циклофосфамида.																				

Примечание: профилактическое введение GCSF не рекомендуется

Курс АМ (АМ1, АМ2, АМ3)

Курс АМ1 начинать на 6-й день лечения.

Курсы АМ2 и АМ3 начинают как только восстанавливаются показатели периферической крови: нейтрофилы $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $> 50 \times 10^9/\text{л}$, удовлетворительное состояние пациента и отсутствие лихорадки > 3 дней (в среднем, ~ 21 д.).

Дни	1	2	3	4	5
Дексаметазон	••	••	••	••	••
Метотрексат+лейковорин	•				
Ифосфамид	•	•	•	•	•
Цитарабин				••	••
Этопозид				•	•

Дексаметазон 10 мг/м² (за два введения) в дни с 1 по 5 перорально или в/в

Метотрексат 3 г/м² инфузией за 3 часа день 1

Лейковорин 15 мг/м² в/в или перорально каждые 6 часов, суммарно 12 доз (или по требованию в зависимости от уровня Мтх. См. приложение; лейковорин начинать через 24 часа от начала инфузии МТХ.

Ифосфамид 800 мг/м² инфузией за 1 час в дни с 1 по 5. В день 1 вводить за 6 часов до начала инфузии МТХ. Месна в/в струйно в дозе 300 мг/м²/в/в на 0, 4 и 8 час после инфузии фосфамида.

Цитарабин 150 мг/м² инфузией за 1 час каждые 12 часов в дни 4 и 5. Суммарная суточная дозировка 300 мг/м²

Этопозид 100 мг/м² 2-х часовой инфузией в дни 4 и 5

(после инфузии Цитарабина). Разведение 0.4 мг/мл

Гидратация Защелачивание в течение 72 часов после инфузии Метотрексата.

В/в или оральную гидратацию в объеме 3000 мл/м²/день продолжить в течение 12 часов после введения последней дозы Ифосфамида

Примечание: Профилактическое введение G-CSF не рекомендуется

Курс ВМ (ВМ1, ВМ2, ВМ3)

Курсы ВМ1, ВМ2 и ВМ3 начинаются как только восстанавливаются гематологические показатели периферической крови: нейтрофилы $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $> 50 \times 10^9/\text{л}$, удовлетворительное состояние пациента, отсутствие лихорадки > 3 дней (в среднем, 21 д.).

Дни	1	2	3	4	5
Дексаметазон	••	••	••	••	••

Метотрексат + лейковорин	•				
Циклофосфамид	•	•	•	•	•
Доксорубицин				•	•

Дексаметазон 10 мг/м² (за два введения) в дни с 1 по 5 перорально или в/в

Метотрексат 3 г/м² инфузией за 3 часа в день 1

Лейковорин 15 мг/м² в/в или перорально каждые 6 часов, суммарно 12 доз (или по требованию в зависимости от уровня Mtx. См. приложение 2 для дополнительной информации). ; лейковорин начинать через 24 часа от начала инфузии МТХ.

Циклофосфамид 200 мг/м² инфузией за 60 минут в дни с 1 по 5. В день 1 назначить за 6 часов до начала инфузии МТХ.

Доксорубицин 25 мг/м² инфузией за 1 час в дни 4 и 5
Инфузия Защелачивание в течение 72 часов после инфузии Метотрексата.

В/в или оральную гидратацию в объеме 3000 мл/м²/день продолжить в течение 12 часов после введения последней дозы Ифосфамида.

Примечание: профилактическое введение G-CSF не рекомендуется

Модификация доз препаратов для детей с весом менее 10 кг

Дозирование медикаментов как для внутривенного, так и для перорального применения осуществляется исключительно на площадь тела пациентов. Доза препаратов пересчитывается перед каждым блоком химиотерапии в соответствии с вновь определенной площадью поверхности тела.

Обязательным является врачебный контроль приготовленных сестрой для парентерального введения препаратов. Такие препараты как дексаметазон в период нахождения больного в отделении должны приниматься ребёнком только в присутствии медсестры.

Детям с весом < 10 кг препараты должны назначаться в дозе 2/3/м² от стандартной, или же дозы должны быть рассчитаны на 1 кг веса

- младенцам < 6 мес. – 2/3 от расчета на м² поверхности тела;
- 7-12 мес. – 3/4 от дозы, рассчитанной на м² поверхности тела;
- детям старше 1 года при массе тела менее 10 кг расчет доз химиопрепаратов
- проводится на расчетную площадь 100% (30 кг = 1 м²).

При дефиците массы тела > 25% - химиотерапия не проводится до восстановления.

Дозы препаратов для интратекального введения определяются соответственно возрасту

Схемы лечения рецидива Т-лимфобластных НХЛ:

Циторедуктивная профза:

Цель назначения циторедуктивной профазы – достижение хорошо контролируемого снижения опухолевой массы. Для того чтобы избежать синдрома острого лизиса опухоли, необходимо тщательно контролировать биохимические показатели (ЛДГ, мочева кислота, фосфаты, кальций, мочеви́на, креатинин) и назначать аллопуринол и ощелачивание мочи. Пациенты стандартно получают дексаметазон в дозе 6 мг/м^2 в течение 5 дней. У детей с большой клеточной массой опухоли изначально проводится редукция дозы. Если необходимо, фаза может продлеваться до 10 дней. Если не отмечается циторедуктивного эффекта, или болезнь прогрессирует, фаза может укорачиваться. Время проведения фазы должно использоваться для постановки центрального венозного катетера (катетер Broviac или порт-а-кат) и завершения первичного диагностического комплекса.

Инtrateкальная терапия:

Первое введение химиотерапии инtrateкально выполняется во время диагностической люмбальной пункции. Все пациенты получают введение трех цитостатиков инtrateкально во время интенсивной фазы лечения, как определено, на каждом блоке. Пациенты с поражением ЦНС получают дополнительное инtrateкальное введение на день 6 блока F1, если цереброспинальная жидкость не очистилась от бластов в день 1 блока F1. Пациенты с поражением ЦНС получают дополнительные инtrateкальные введения на 5 день каждого блока R2. Пациенты с поражением ЦНС, которые лечатся по ветви А, получают дополнительное инtrateкальное введение на день 8 протокола II-IDA. Интервал между инtrateкальными введениями должен быть не меньше 5 дней.

Таблица 1. Дозы инtrateкальной химиотерапии тремя препаратами.

Возраст (г.)	Метотрексат (мг)	Цитозар (мг)	Преднизолон (мг)	0,9% NaCl (ml)
< 1	6	16	4	1,5
1	8	20	6	2,0
2	10	26	8	2,5
>3	12	30	10	3,0

Блок F1 (Индукция)

Препараты	Введения	Доза	Дни
Дексаметазон	Через рот	$20 \text{ мг/м}^2/\text{день}$	1-5
Винкристин	в/венно струйно	$1,5 \text{ мг/ м}^2/\text{день}$	1, 6
Метотрексат	36 часовая инфузия	1 г/м^2	1
L-аспарагиназа*	6 часов	10000 Ед/м^2	4
Метотрексат	Инtrateкально	В зависимости от возраста	1
Цитозар	Инtrateкально	В зависимости от возраста	1
Преднизолон	Инtrateкально	В зависимости от возраста	1

*в случае аллергической реакции использовать альтернативный препарат в соответствии с рекомендациями протокола.

Блок F2

Препараты	Введения	Доза	Дни
Дексаметазон	Через рот	$20 \text{ мг/м}^2/\text{день}$	1-5
Винкристин	в/венно струйно	$1,5 \text{ мг/ м}^2/\text{день}$	1
Цитозар	3 часовая инфузия	$3 \text{ г/м}^2 \times 2$	1-2

L-аспарагиназа*	6 часов	10000Ед/м ²	4
Метотрексат	Инtrateкально	В зависимости от возраста	5
Цитозар	Инtrateкально	В зависимости от возраста	5
Преднизолон	Инtrateкально	В зависимости от возраста	5

*в случае аллергической реакции использовать альтернативный препарат в соответствии с рекомендациями протокола.

Блок R2

Препараты	Введения	Доза	Дни
Дексаметазон	Через рот	20 мг/м ² /день	1-5
6-тиогуанин	Через рот	100 мг/м ² /день	1-5
Виндезин	в/венно струйно	3 мг/ м ² /день	1
Метотрексат	36 часовая инфузия	1 г/м ²	1
Ифосфамид	1 часовая инфузия	400 мг /м ² /день	1-5
Даунорубин	24 часовая инфузия	35 мг/ м ² /день	5
L-аспарагиназа*	6 часов	10000Ед/м ²	6
Метотрексат	Инtrateкально	В зависимости от возраста	1
Цитозар	Инtrateкально	В зависимости от возраста	1
Преднизолон	Инtrateкально	В зависимости от возраста	1

*в случае аллергической реакции использовать альтернативный препарат в соответствии с рекомендациями протокола.

В случаях с вовлечением в процесс ЦНС повторить эндолумбальную химиотерапию на 5 день.

Блок R1

Препараты	Введения	Доза	Дни
Дексаметазон	Через рот	20 мг/м ² /день	1-5
6-меркаптопурин	Через рот	100 мг/м ² /день	1-5
Винкристин	в/венно струйно	1,5 мг/ м ² /день	1, 6
Метотрексат	36 часовая инфузия	1 г/м ²	1
Цитозар	3 часовая инфузия	2 г /м ² /день x 2	5
L-аспарагиназа*	6 часов	10000Ед/м ²	6
Метотрексат	Инtrateкально	В зависимости от возраста	1
Цитозар	Инtrateкально	В зависимости от возраста	1
Преднизолон	Инtrateкально	В зависимости от возраста	1

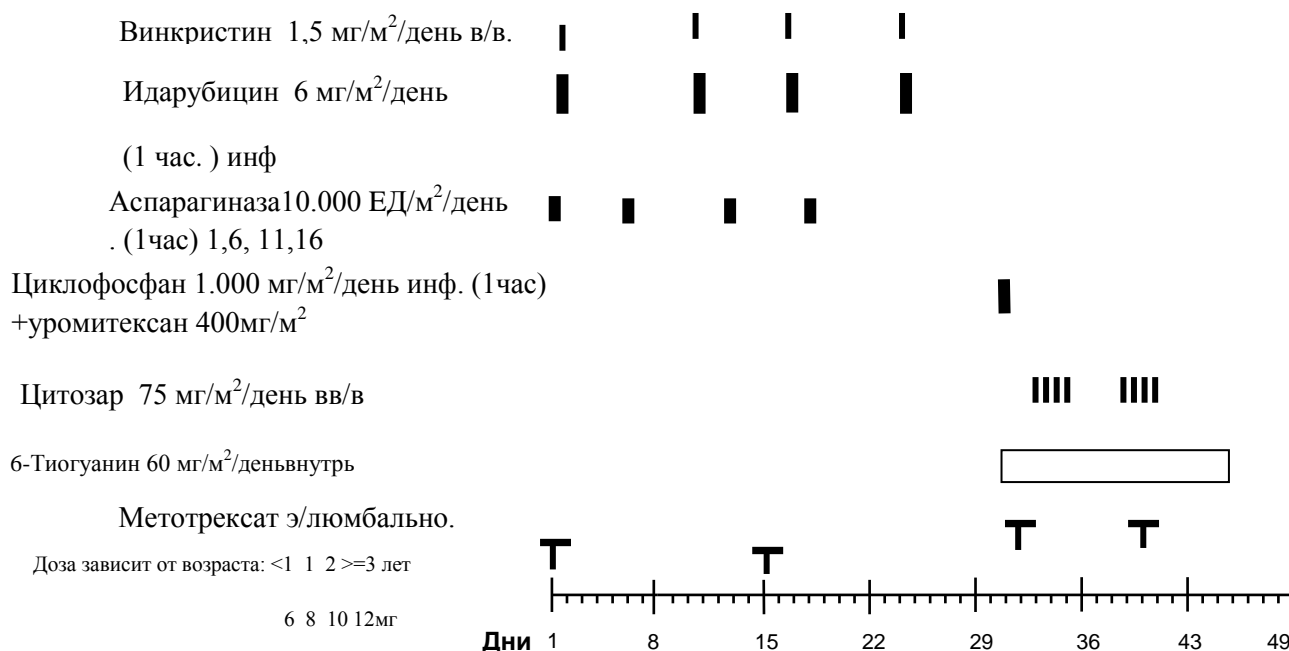
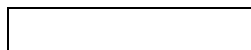
*в случае аллергической реакции использовать альтернативный препарат в соответствии с рекомендациями протокола.

Протокол II-IDA

Препараты	Введения	Доза	Дни
Дексаметазон	Через рот	6 мг/м ² /день	1-14
Идарубин	в/венно струйно	6 мг/м ² /день	1, 8, 15, 22
Винкристин	в/венно струйно	1,5 мг/ м ² /день	1, 8, 15, 22
Циклофосфан	часовая инфузия	1 г/м ²	29
Цитозар	в/венно струйно	100 мг /м ² /день x 2	31-34, 38-41
L-аспарагиназа*	6 часов	10000 Ед/м ²	1, 6, 11, 16
6-тиогуанин	Через рот	60 мг/м ² /день	29-43
Метотрексат	Инtrateкально	В зависимости от возраста	1, 15, 31, 38
Цитозар	Инtrateкально	В зависимости от возраста	1, 15, 31, 38
Преднизолон	Инtrateкально	В зависимости от возраста	1, 15, 31, 38

Схема

Дексаметазон 6 мг/м²/день



*в случае аллергической реакции использовать альтернативный препарат в соответствии с рекомендациями протокола

В случаях с вовлечением в процесс ЦНС повторить эндолумбальную химиотерапию на 8 день.

КРИТЕРИИ НАЧАЛА БЛОКОВ, КРАТНОСТЬ ОБСЛЕДОВАНИЯ НА ПРОТОКОЛЕ

Для лимфобластных лимфом:

Протокол I, фаза 1:

Начинается сразу по окончании диагностического периода, а по жизненным показаниям после морфологического/цитологического заключения.

Протокол I, фаза 2:

- Отсутствие тяжёлых инфекций;
- Удовлетворительное общее состояние;
- Уровень креатинина в пределах возрастной нормы;
- Гематологические показатели: лейкоциты $> 2,0 \times 10^9/\text{л}$ гранулоциты $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $50 \times 10^9/\text{л}$.

Для начала блоков с цитозаром: лейкоциты $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $30 \times 10^9/\text{л}$.

Для введения 2-го циклофосфана: лейкоциты $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$, гранулоциты $> 0,3 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $50 \times 10^9/\text{л}$.

Протокол M:

- Отсутствие тяжёлых инфекций;
- Удовлетворительное общее состояние;

- Уровень креатинина в пределах возрастной нормы;
- Уровень билирубина не превышает возрастную норму более чем в 3 раза;
- Гематологические показатели: лейкоциты $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$, гранулоциты $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $50 \times 10^9/\text{л}$.

Протокол II, фаза 1:

- Отсутствие тяжёлых инфекций;
- Удовлетворительное общее состояние;
- Уровень креатинина в пределах возрастной нормы;
- Гематологические показатели: лейкоциты $> 2,5 \times 10^9/\text{л}$, гранулоциты $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $100 \times 10^9/\text{л}$.

Протокол II, фаза 2:

- Отсутствие тяжёлых инфекций;
- Удовлетворительное общее состояние;
- Уровень креатинина в пределах возрастной нормы;
- Гематологические показатели: лейкоциты $> 2,0 \times 10^9/\text{л}$, гранулоциты $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $50 \times 10^9/\text{л}$.

Для начала блоков с цитозаром: лейкоциты $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $30 \times 10^9/\text{л}$.

Поддерживающая терапия:

Коррекция дозы зависит от уровня лейкоцитов.

Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	Доза 6-MP/MTX
$< 1,0$	0%
1,0 – 2,0	50%
2,0 – 3,0	100%
$> 3,0$	До 150%
Лимфоциты $< 0,3 \times 10^9/\text{л}$	50%

Обследование (рентгенологическое или УЗИ) первичных опухолевых очагов на протоколе:

День терапии	Р-графия грудной клетки	УЗИ брюшной полости	Б/Х крови.	КТ/ЯМР очагов первичного поражения
8-ой	+	+	+	-
15-ый	+	+	+	-
22-ой	+	+	-	-
33-ий	+	+	+	+

При инициальном поражении КМ – контроль на 33 день.

При инициальном поражении ЦНС – контроль на 8, 15, 22, 29 дни.

Для зрелых В-клеточных лимфом:

Профаза:

Начинается сразу по окончании диагностического периода, а по жизненным показаниям, после морфологического/цитологического заключения.

Блоки химиотерапии:

- Отсутствие тяжёлых инфекций;
- Удовлетворительное общее состояние;
- Уровень креатинина в пределах возрастной нормы;
- Нормальный клиренс по эндогенному креатинину;
- АСАТ/АЛАТ < 5 -кратной соответствующей возрасту нормы;

- Билирубин < 3-кратной соответствующей возрасту нормы;
- Гематологические показатели:

гранулоциты > 0,2 x 10 ⁹ /л для первых 2-х блоков;
гранулоциты > 0,5 x 10 ⁹ /л начиная с 3-го блока;
тромбоциты > 50 x 10 ⁹ /л для всех блоков

Для анапластических крупноклеточных лимфом:

Профаза:

Начинается сразу по окончании диагностического периода, а по жизненным показаниям, после морфологического/цитологического заключения.

Блоки химиотерапии: курс А1 начинается на 6-й день терапии. Последующие курсы начинать по восстановлению показателей периферической крови: нейтрофилы > 0,5 x 10⁹/л, тромбоциты > 50 x 10⁹/л, удовлетворительное общее состояние пациента и отсутствие лихорадки в течение более 3 дней (в среднем ~21 день).

Обследование (рентгенологическое или УЗИ) первичных опухолевых очагов на протоколе:

День терапии	Р-графия грудной клетки	УЗИ брюшной полости	Б/Х крови.	КТ/ЯМР очагов первичного поражения
Конец профазы.	+	+	+	-
Перед 2-ым блоком	+	+	+	-
Перед 3-им блоком	+	+	+	-
Перед 4-ым блоком	-	-	+	+

При инициальном поражении КМ и/или ЦНС – контроль после профазы и далее перед 2, 3, 4 –ым блоком химиотерапии.

СУММАРНЫЕ ДОЗЫ ЦИТОСТАТИКОВ

Для Зрелых В-крупноклеточных лимфом:

Цитостатик	R1 мг/м ²	R2 мг/м ²	R3 мг/м ²	R4 мг/м ²
Дексаметазон в.в.	100 мг.	240 мг.	340 мг.	440 мг.
Винкристин в.в.	-	6 мг.	6 мг.	6 мг.
Вепезид в.в.	200 мг	400 мг.	900мг.	1400мг.
Цитозар в.в.	600 мг.	1200 мг.	1200 мг.	1200 мг.
Высокодозный цитозар в.в.	-	-	12000 мг.	12000 мг.
Высокодозный метотрексат в.в.	2000 мг.	4000 мг.	20000 мг.	20000 мг.
Ифосфамид в.в.	4000 мг.	8000 мг.	8000 мг.	8000 мг.
Циклофосфан в.в.	1000 мг.	2400 мг.	2400 мг.	2400 мг.
Доксорубин в.в.	50 мг.	100 мг.	100 мг.	100 мг.
Виндезин в.в.	-	-	3 мг.	6 мг.
Метотрексат э/л	24 мг.	60 мг.	72 мг.	84 мг
Цитозар э/л	60 мг.	150 мг.	180 мг.	210 мг.
Дексаметазон э/л	20 мг.	50 мг.	60 мг.	70 мг.

Для лимфобластных лимфом:

Цитостатик	SR	MR	HR	Поддерживающая
------------	----	----	----	----------------

	мг/м ²	мг/м ²	мг/м ²	терапия мг/м ²
Преднизолон вн.	2370 мг.	-	2370 мг.	-
Дексаметазон вн.	-	265 мг.	865 мг.	-
Винкристин в.в	6 мг.	12 мг.	18 мг.	-
Виндезин	-	-	6 мг.	-
Вепезид в.в	-	-	450 мг.	-
Цитозар в.в	1200 мг.	1800 мг.	600 мг.	-
Аспарагиназа в.в	40000 ЕД(Medak)	80000 ЕД	230000 мг.	-
метотрексат в.в	20000 мг.	20000 мг.	20000 мг.	-
Высокодозный цитозар в.в	-	-	12000 мг.	-
Ифосфамид в.в	мг.	мг.	4000 мг.	-
Циклофосфан в.в	2000 мг.	3000 мг.	1000 мг.	-
Доксорубицин в.в	120 мг.	240 мг.	340 мг.	.-
Меркаптопурин вн.	3080 мг.	3860 мг.	780 мг.	25950 мг.
Тигуанин	-	-	1000 мг.	-
Метотрексат вн.	-	-	-	1480 мг.
Метотрексат э/л	96 мг.	120 мг.	132 мг.	-
Цитозар э/л	мг.	мг.	180	-
Преднизолон э/л		-	60 мг.	-
Лучевая терапия		-	12 Гр.	

Для крупноклеточных анапластических лимфом:

Цитостатик	LR мг/м ²	SR мг/м ²	HR мг/м ²
Дексаметазон вн.	190 мг.	340 мг.	340 мг.
Винбластин в.в	-	-	348 мг.
Вепезид в.в	400 мг.	600 мг.	600 мг.
Цитозар в.в	1200 мг.	1800 мг.	1800 мг.
метотрексат в.в	3000 мг.	6000 мг.	6000 мг.
Ифосфамид в.в	8000 мг.	12000 мг.	12000 мг.
Циклофосфан в.в	1400 мг.	3400 мг.	3400 мг.
Доксорубицин в.в	50 мг.	150 мг.	150 мг.
Метотрексат э/л	48 мг.	84 мг.	84 мг.
Цитозар э/л	120 мг.	210 мг.	210 мг.
Гидрокортизон э/л	40 мг.	70 мг.	70 мг.

Дозирование и приготовление препаратов для полихимиотерапии:

Дозирование медикаментов как для внутривенного, так и для перорального применения осуществляется исключительно на площадь тела пациентов. У грудных детей доза препаратов составляет в первые шесть месяцев жизни 2/3 (две трети), а с седьмого по двенадцатый месяцы жизни 3/4 (три четверти) от дозы, вычисленной в соответствии с поверхностью тела. Каждый раз перед началом нового этапа терапии вновь определяется площадь поверхности тела и соответственно пересчитываются дозы препаратов. При интратекальном введении препаратов и облучении черепа дозирование осуществляется в соответствии с возрастом пациента, но не с площадью поверхности тела.

Обязателен врачебный контроль приготовленных сестрой для парентерального введения цитостатических препаратов. Для уменьшения вероятности ошибки и облегчения контроля все препараты для парентерального применения должны разводиться в соответствии с требованиями, представленными в специальной таблице разведений. Парентеральное введение таких препаратов, как винкристин и даунорубин (рубомидин), и пункция периферических вен для этого должны производиться врачом или опытной сестрой в обязательном присутствии врача. Такие препараты как дексаметазон и 6-меркаптопурин в период нахождения больного в отделении должны приниматься ребёнком только в присутствии дежурной медсестры.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

Синдром острого лизиса опухоли (СОЛ) комплекс метаболических расстройств, возникающий в результате массивного распада опухолевых клеток и высвобождения в плазму и периферические ткани внутриклеточного содержимого и метаболитов.

При распаде опухолевых клеток образуются продукты окисления пуриновых оснований (ксантин, гипоксантин и мочевая кислота), калий и фосфат. В результате происходит 4 метаболических нарушения: гиперурикемия, гиперфосфатемия, гиперкалиемия и гипокальциемия, приводящие к почечной недостаточности.

Профилактика синдрома острого лизиса опухоли

Аллопуринол - 10 мг/кг в сутки в 2-3 приема (max – 500 мг/сутки) в течение 3 - 8 дней.

- Инфузионная терапия:
- Объем = 3000-5000 мл/м²/сутки;
- 5% раствор глюкозы ↔ 0,9% раствор NaCl = 1 : 1;
- Удельная плотность мочи < 1010;
- Контроль баланса жидкостей. Баланс: количество выделенной мочи = количество введенной жидкости – потери жидкости с дыханием, с потоотделением, по дренажам – при наличии асцита/плеврита;
- Контрольное взвешивание 1-2 раза в сутки, у детей младшего возраста 4 аза в сут;
- При недостаточном мочеиспускании - лазикс 1-10 мг/кг в сутки в/в или инфузией, при необходимости - допамин 3-5 мкг/кг/мин;
- Инициальная инфузия не должна содержать калия, желательна умеренная гипокалиемия (3-3,5 ммоль/л);
- Защелачивание мочи: р-р соды (NaHCO₃) 40 - 80 ммоль/л добавить к постоянной инфузии (или 100-200 ммоль/м²/сутки параллельной инфузией);
- Регулирование необходимого объёма NaHCO₃ соответственно рН мочи;
- значение рН мочи=7,0 является идеальным! - сохраняется достаточная растворимость мочевой кислоты и ксантина и отсутствует опасность образования фосфорнокальциевых конкрементов;
- Лабораторный контроль каждые 6-12-24 часа: биохимический анализ крови - Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺, мочевая кислота, креатинин, мочевины, белок, альбумин.

Гиперурикемия:

- увеличить объем инфузии до 5000 мл/м²/сутки;
- стабилизировать рН мочи на уровне = 7,5 при нормальном содержании фосфатов в крови и на уровне = 7,0 при повышенной концентрации фосфатов в крови. Однако постоянно держать рН мочи на уровне 7,5 нельзя в связи с опасностью кристаллизации гипоксантина;
- При появлении в доступности разбуриказы последняя назначается всем больным перед началом циторедуктивной фазы.

Гиперкалиемия - при К⁺ > 6 ммоль/л:

- подготовить пациента к гемодиализу;
- как неотложное мероприятие: глюкоза - 1г/кг + инсулин 0,3 Е/кг инфузией свыше 30 минут: это приводит только к перераспределению К⁺ внутрь клетки, а через 2 - 4 часа уровень К⁺ возвращается к исходному. Следовательно, получается только выигрыш времени для подготовки к гемодиализу;
- при ЭКГ-изменениях: глюконат кальция 10% - 0,5 - 1(-2) мл/кг внутривенно медленно (опасность брадикардии) + Р-р NaHCO₃ - 2 ммоль/кг внутривенно медленно струйно;
- при К⁺ > 7 ммоль/л: - гемодиализ! если есть техническая возможность

Гиперфосфатемия (P⁺⁺ > 1,5 μmol/l или 3 мг/100 мл):

- увеличить объем инфузии до 5000 мл/м²/сутки;
- рН мочи не должен быть более 7,0;
- назначить aluminiumhydroxid - 0,1 г/кг per os (для связывания фосфатов пищи);
- при гипокальциемии - введение кальция показано только при развитии симптомов гипокальциемии (из-за выпадения в осадок фосфата кальция). Глюконат кальция 10% - 0,5 - 1 (- 2) мл/кг внутривенно, медленно (мониторировать из-за опасности брадикардии);
- если фосфат > 10 мг/100 мл (5 μмоль/л) или фосфат кальция > 6,0 ммоль/л – провести гемодиализ.

При гипокальциемии: Коррекция проводится только при появлении клинических симптомов гипокальциемии :

глюконат кальция 10% - 0,5 - 1 мл/кг внутривенно, медленно (монитор, опасность брадикардии);

контроль концентрации Mg⁺⁺. При гипомagneзиемии: коррекция магния - 0,2 - 0,8 мэкв/кг в сутки длительной внутривенной инфузией (25% раствор сернокислой магнезии 0,1-0,4 мл/кг в сутки).

Олиго-/анурия: отделение мочи менее 50 мл/м² в час, несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме 130-200 мл/м² в час

“Обычное” определение < 5 мл/м² в час к данной ситуации не применимо. Быстрое возрастание, особенно К⁺, при ожидании “выполнения” такого определения может привести к летальному исходу. Диурез должен оцениваться только вместе с объёмом реально вводимой жидкости.

УЗИ - обструкция мочевыводящих путе, инфильтрация почек.

Лабораторный контроль: K^+ , Ca^{++} , мочевиная кислота, фосфат моча: кристаллы уратов? кристаллы фосфата кальция?
терапия: гемодиализ, самое позднее при подъёме $K^+ > 6 \text{ mmol/L}$.

Показания к гемодиализу:

- $K^+ > 7 \text{ mmol/L}$ или подъём $> 6 \text{ mmol/L}$ несмотря на достаточную инфузионную терапию и диуретики;
- фосфат $> 10 \text{ мг/100 мл}$ (5 ммоль/л) или продукт $Ca \times P > 6,0 \text{ ммоль/л}$;
- отделение мочи менее 50 мл/м^2 в час несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объёме $130\text{-}200 \text{ мл/м}^2$ в час;
- двусторонняя высокая или полная обструкция мочевыводящих путей

Профилактика и лечение инфекционных осложнений

Инфекционные осложнения являются основной причиной смерти больных в период проведения интенсивной ПХТ, особенно в индукции.

В момент постановки диагноза до начала химиотерапии желательно сделать (если есть возможность):

- бактериологическое исследование биологических жидкостей;
- серологические (вирусологические) исследования на CMV, Гепатиты В,С, (D), ВИЧ, ЭБВ;
- определение С-реактивного белка (количественное);
- при нарастании показателей трансаминаз: провести серологические (вирусологические) исследования для исключения вирусных гепатитов: CMV, А, В, С, ЭБВ, при положительных результатах ПЦР.

Профилактика инфекций

- котримоксазол для профилактики пневмоцистной пневмонии 3 раза в неделю (понедельник, вторник, среда) в один прием в дозе 5 мг/кг по триметоприму или 20 мг/кг по сульфаметоксазолу per os – в течение всего периода лечения. Закончить не позднее чем через месяц после окончания протокола. Во время проведения курсов, содержащих метотрексат, препарат не дается;
- уход за ротовой полостью: 6-10 раз в день полоскание полости рта дезинфицирующими растворами, предназначенные для обработки слизистой ротовой полости. Тщательный, но щадящий уход за зубами и деснами; ограничение использования даже мягких зубных щёток; отдавать предпочтение ротовому душу; при тромбоцитопении или ранимых слизистых использование зубных щёток должно быть исключено, вместо этого необходима дополнительная обработка рта вяжущими средствами;
- профилактика запоров и пареза кишечника: необходимо уделять самое пристальное внимание ежедневной дефекации; при запорах лактулёза per os $5\text{-}15 \text{ мл}$ x 3 раза в день (или другие слабительные препараты). Очистительная клизма - в исключительных случаях, особенно у больных в состоянии аплазии;
- дезинфекция кожи: ежедневное мытьё под душем или обтирание водным раствором хлоргексидина, обработка мацераций и повреждений раствором бетадина;

- при появлении признаков стоматита – к базовой терапии необходимо добавить флюконазол 4-5 мг/кг в день (в день введения винкристина не дается) и Ацикловир 250 мг/м² x 3 раза в день в/в;
- при появлении дефектов слизистой полости рта: исключить использование зубных щёток;
- при развитии распространённого некротического стоматита показана системная противогрибковая и антибактериальная (а/б) терапия;
- при открытых повреждениях не использовать гексидин (Hexidin), (Гексорал) - тормозит заживление;
- системное обезболивание вплоть до применения наркотических анальгетиков
- полоскание с обезболивающими растворами, осторожно у маленьких детей (опасность угнетения гортанного рефлекса и аспирации);
- при дефекте слизистой ануса регенерирующая терапия (свечи и мази). Профилактика запоров. Контроль за стулом;
- деконтаминация кишечника проводится по выбору стационара, возможен отказ от деконтаминации. Деконтаминация (превентивная терапия) рекомендуется при инициальных поражениях кишечника. Для селективной деконтаминации кишечника – ципрофлоксацин в дозе 20 мг/кг в сутки на весь период химиотерапии;
- для снижения риска тяжелых инфекционных осложнений в условиях медикаментозно-индуцированной цитопении показано своевременное назначение КСФ: после проведения высокодозной химиотерапии: G-CSF 5-10 мкг\кг\сутки, п.к. с 3-5-го дня после окончания курса ПХТ и до восстановления гемопоэза; при аплазии кроветворения во время септических осложнений; в посттрансплантационном периоде;
- ежедневная дезинфекция места пребывания больного с помощью дезрастворов, при наличии агранулоцитоза – ежедневная смена постельного и нательного белья;
- обязательно соблюдать личную гигиену всем, ухаживающим за больным – родителям и посетителям, мытье рук персонала при входе в палату (бокс).

Лечение инфекционных осложнений

Лихорадкой у больного с нейтропенией (нейтрофилов < 500/мкл) считается однократное повышение температуры тела > 37,9⁰С длительностью более часа или несколько подъемов (3 - 4 раза в сутки) до 38⁰С. Принимая во внимание высокий риск фатального исхода инфекции лихорадку у пациента с нейтропенией, развившейся в ходе миелосупрессивной ПХТ, расценивают как наличие инфекции, что диктует немедленное начало эмпирической антибактериальной терапии и проведение обследования с целью уточнения характера инфекции.

Клинико-лабораторные мероприятия включают:

- определение С-реактивного белка в сыворотке в динамике количественным методом;

Повторные бактериологические исследования:

- культура крови из катетера (аэробы, анаэробы, грибы), забор крови из периферической вены не рекомендуется

- бактериологическое исследование очагов инфекции
- посев мочи из средней порции струи (количество и культура микроорганизмов, а также наличие *Candida albicans*);
- рентгенография грудной клетки недостаточна, объективная оценка возможна только при КТ исследовании;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости при наличии абдоминальной;
- симптоматики или увеличении печени и селезенки, по показаниям КТ, инвазивные исследования;
- БАЛ при респираторных нарушениях.

Антибактериальная терапия

Предложено много инициальных антибактериальных режимов, эффективность которых в целом идентична.

Общие положения:

- стартовая комбинация должна включать бета-лактамы широкого спектра с высокой «антисинегнойной» активностью в сочетании с амикацином;
- Приемлемы следующие сочетания: цефтазидим+амикацин, тазоцин+амикацин или цефепим+амикацин; монотерапия, учитывая высокий риск поражения слизистых и бактериемии, должна быть редким исключением;
- при выборе стартовой комбинации антибиотиков необходимо учитывать: результаты повторных бактериологических исследований в данной клинике у других пациентов; длительность текущей нейтропении, предшествующий курс химиотерапии, инфекционный анамнез больного, предшествующие курсы антибиотиков и их эффективность;
- наряду с появлением лихорадки все остальные клинические данные: артериальная гипотензия, нестабильная гемодинамика → немедленно карбопенемы (меропенем (или имипенем/циластатин))+аминогликозид (амикацин) +ванкомицин;
- длительно стоящий ЦВК и лихорадка после его промывания и/или не просто лихорадка, а потрясающие ознобы → ванкомицин уже в стартовой комбинации;
- клиника энтероколита с диареей: к инициальной комбинации – ванкомицин р.о. 20 мг/кг в сутки. Возможно назначение метронидазола (per os и/или в/в);
- тяжелый стоматит с воспалительными изменениями дёсен → пенициллин, клиндамицин в сочетании с бета-лактамом или меропенем (имипенем);
- характерная сыпь и/или наличие друз грибов в моче и/или характерные очаги в печени и селезенке при сонографии→амфотерицин (фунгизон), вориконазол, кансидас;
- При инфекции мягких тканей (кроме промежности) рассмотреть вопрос о назначении линезолида (Зивокс).

Смена антибиотиков с учетом чувствительности выделенной флоры
Эффективность стартовой антибактериальной терапии оценивать через 72 часа, однако всегда необходим повторный с интервалами 8-12 часов детальный осмотр такого больного с оценкой стабильности гемодинамики и степени интоксикации, появления новых инфекционных очагов.

Антибактериальная терапия продолжается до разрешения нейтропении и полного разрешения всех инфекционных очагов.

При обоснованном подозрении или документации системной грибковой инфекции следует применить внутривенную терапию Амфотерицином В. Стартовая доза - 0,5 мг/кг в 1-ый день, на следующий день - полная терапевтическая доза - 1 мг/кг в день однократно. При применении Амфотерицина В необходимо контролировать функцию почек и делать биохимический анализ крови (электролиты, креатинин). Необходима постоянная коррекция калия до нормальных величин. Во время инфузии Амфотерицина В, а также в течение примерно 3-4 часов после инфузии могут наблюдаться реакции на введение препарата в виде лихорадки, потрясающего озноба, тахикардии, которые купируются промедолом и анальгетиками. При нарушении функции почек необходимо применять вориконазол, кансидас, липидные формы амфотерецина В.

При развитии симптомов пневмоцистной пневмонии (*Pneumocystiscarinii*) (очень редко при проведении профилактики бисептолом), доза бисептола должна быть увеличена до 20 мг/кг/день по триметоприму в 2-4 введения/ день в/в капельно.

Интерстициальное поражение легких или появление инфильтратов может быть вызвано также грибковой или кокковой инфекцией, легионеллой, микоплазмой. В соответствии с причиной инфекции назначается соответствующая антимикробная терапия.

Коррекция антимикробной терапии – по результатам микробиологических исследований.

При глубокой аплазии, риске развития септических осложнений пассивная иммунизация иммуноглобулинами.

Профилактика поражений ЖКТ

Рекомендуется при проведении блоков ПХТ: либо H_2 – блокаторы (фамотидин, ранитидин), либо ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопразол). В перерывах ПХТ антацидную терапию применять только при наличии клинических показаний.

Энтеральное и парентеральное питание у детей

Поддержание хорошего нутритивного статуса является важной частью поддерживающей терапии у детей получающих химиотерапию. Пациенты, получающие полный объем питания, хорошо переносят лечение.

Причиной нутритивных проблем у онкологических пациентов:

- снижение аппетита;
- тошнота и рвота;
- мукозиты слизистой ротовой полости;
- извращение вкуса;
- сухость в ротовой полости, вследствие снижения секреции;
- мальабсорбции и диарее;
- запоры;
- отвращение к пище;
- стероидная терапия.

Оральное питание проводится энергетическими и протеиновыми напитками (молочные йогурты, соки, витаминные и минеральные добавки).

Энтеральное питание показано детям, которые потеряли больше 10% массы тела, также пациентам с большими опухолевыми «массаами». Проводится через назогастральный зонд, при необходимости показана гастростомия. Преимущество энтерального питания, возможность продолжения кормления в домашних условиях, обученными родителями.

Применяются смеси для кормления, индивидуально, с учетом энергетической потребности пациента.

Парентеральное питание является вариантом выбора, ввиду длительного пребывания в стационаре и наличия центрального венозного доступа.

Выбор и назначение парентерального питания, проводится коллегиально с диетологами, реаниматологами и онкологами. Используются жировые эмульсии, смеси аминокислот, углеводы.

При развитии антибиотик ассоциированной диареи используются лактобактерии, бифидумбактерии.

- Тактика заместительной терапии согласно Приказа № 666 «Об утверждении Номенклатуры, Правил заготовки, переработки, хранения, реализации крови, а также Правил хранения, переливания крови, ее компонентов и препаратов крови от «б» марта 2011 года, Приложение к приказу №417 Приказ от 29.05.2015 года.

- **Адекватная анальгезия:** смотрите Приложение 1, настоящего КП.

Коррекция токсичности химиопрепаратов:

- Инфузионная терапия: глюкоза 5% и NaCl 0,9% 3000 мл на м², коррекция электролитов, контроль диуреза во время курсов высокодозной ПХТ, таких как BEAM, IEP, deхaBEAM;

- Для предотвращения развития стероидного гастрита и язвы – назначаются антацидные препараты (альмагель, маалокс), в тяжелых случаях развития эрозивного поражения – возможно назначение короткого курса H₂-блокаторов (ранитидин, фамотидин) или сайтотека в возрастных дозах;

- Купирование тошноты, рвоты, связанной с применением прокарбазина, циклофосфана, высоких доз цитозара, с помощью антиэметиков: NT5 – антогонисты ондасетрон (зофран, эмесет) 0,45 мг/кг в сутки, гранисетрон (китрил) 0,04 мг/кг в сутки, трописетрон (навобан) 0,2 мг/кг в сутки;

- При выраженной нейротоксичности вследствие применения винкристина и винбластина (периферическая нейропатия, парестезии, онемение конечностей, атония кишечника, иногда протекающая с картиной кишечной непроходимости, периферические невриты и полиневриты с болевым синдромом, атаксия, арефлексия, мышечная слабость) используются глютаминовая кислота, мильгамма, церебролизин;

- При назначении адриамицина максимально допустимая кумулятивная доза не должна превышать 400 мг/м²;

- При применении этопозида возможны выраженные аллергические реакции (озноб, лихорадка, бронхоспазм, кожные сыпи). Для купирования данных симптомов могут быть использованы глюкокортикоиды;

- При применении блеомицина и кармустина могут быть явления легочной токсичности, сопровождаемые интерстициальным пульмонитом с кашлем и одышкой, что необходимо учитывать при специфическом поражении легочной ткани;

При использовании высоких доз циклофосфана, голоксана для профилактики геморрагического цистита обязательно назначение уромитексана.

Хирургическое вмешательство: Утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК №23 от 12.12.2013 Острая кишечная непроходимость.

Лучевая терапия - лучевая терапия проводится только при поражении ЦНС в дозе 18 Гр лицам старше 3 лет. В возрасте до 3 лет проводятся интратекальные введения тремя препаратами 1 раз в 3 мес в течение 1 года:

Возраст (г.)	Метотрексат (мг)	Цитозар (мг)	Преднизолон (мг)
< 1	6	16	4
1-2	8	20	6
2-3	10	26	8

б) Показания для консультации специалистов:

Специалист	Показание
офтальмолог	Наличие сопутствующего заболевания со стороны глаз или осложнения на фоне химиотерапии
невропатолог	наличие неврологической симптоматики, нарушение функции органов малого таза, развитие осложнений на фоне химиотерапии.
пульмонолог	дыхательная недостаточность, при развитии воспалительных процессов со стороны органов дыхания, сопутствующие заболевания органов дыхания.
кардиолог	наличие сопутствующего заболевания со стороны сердечно сосудистой системы, развитие осложнений во время химиотерапии.
хирург	для планирования и проведения оперативного лечения, биопсия отдаленных метастазов, развитие сопутствующей острой хирургической патологии
эндокринолог	при трилатеральной ретинобластоме, поражение ЦНС с признаками нарушения гормонального статуса, развитие осложнений во время химиотерапии;
гастроэнтеролог	наличие сопутствующего заболевания, развитие осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта во время химиотерапии;
анестезиолог	выбор сосудистого доступа, катетеризация центральных вен, установка длительно-стоящих катетеров, перед оперативным вмешательством;
радиолог	перед лучевой терапией;
диетолог	коррекция питания у пациентов с кахексией на фоне запущенного заболевания, при проведении химиотерапии;
генетик	наследственная форма заболевания;
ЛОР	проверка слуха перед началом химиотерапии, развитие осложнений со стороны ЛОР-органов;
реаниматолог	необходимость коррекции интенсивной терапии
физиотерапевт	для проведения пассивной лечебной физкультуры;
инфекционист	наличие сопутствующей патологии, развитие осложнений на фоне химиотерапии;

нефролог	развитие осложнений или сопутствующая патология со стороны почек;
нейрохирург	сопутствующее заболевание, развитие осложнений на фоне химиотерапии, планирование оперативного лечения при поражении зрительного нерва, когда есть показание для проведения совместного оперативного вмешательства с офтальмологами
фтизиатр	наличие/подозрение сопутствующего специфического заболевания;
При необходимости возможна консультация других специалистов в зависимости от клинического случая.	

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

- декомпенсированное состояние пациента,
- генерализованность процесса с развитием осложнений требующих интенсивного наблюдения и терапии,
- послеоперационный период,
- развитие осложнений на фоне интенсивной химиотерапии, требующее интенсивного лечения и наблюдения.

8) Индикаторы эффективности лечения.

Эффективность лечения оценивается после окончания первого курса химиотерапии. При недостаточном эффекте целесообразно изменить схемы химиотерапии, замена отдельных препаратов или схемы лечения препаратами альтернативного блока, применяемых при возникновении резистентности и рецидивов заболевания. Критериями оценки эффективности проведенного лечения является регрессия процесса.

Оценка ответа опухоли на лечение:

С – стабилизация процесса.

ЧР – частичная регрессия.

ПР – полная регрессия.

П – прогрессирование

9) Дальнейшее ведение:

После окончания интенсивного лечения ребенок наблюдается на диспансерном учете по месту жительства.

Проведение нижеперечисленных видов обследования возможно в условиях дневного стационара специализированного онкогематологического отделения.

Диспансеризация детей с НХЛ

Схема обследований

НХЛ

Обследования	1-й год Первое обследование начинается после 6 нед. после проведенной химиотерапии	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год	6-й год
Клинический осмотр и физикальное обследование	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	1 раз в год	Индивидуально

ОАК	1 раз в нед. 3 мес.	1 раз в нед3 месяца	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес.		
После ЛТ средостения и/или легких: функция внешнего дыхания	1 раз в год	индивидуально					
УЗИ органов брюшной полости	1 раз в 3 месяца	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.		
МРТ пораженного региона	1 раз в 6 мес.	1 раза в год	1 раз в год	По показаниям	По показаниям		
КТ в случае поражения легких рентген отдельно	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	Индивидуально				
После ЛТ шеи: гормоны щитовидной железы	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год		
ЭКГ/ЭхоКГ	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год		
ФДГ-ПЭТ	По показаниям специалистов Республиканского уровня						
Осмотр на Республиканском уровне	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год		

13. Медицинская реабилитация: согласно КП по реабилитации данной нозологии.

14. Паллиативная помощь согласно Приложению 1 настоящего КП.

15. Сокращения, используемые в протоколе:

В-НХЛ	В клеточная неходжкинская лимфома
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ИГХ	иммуногистохимия
КМ	костный мозг
КТ	компьютерная томография
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛП	люмбальная пункция
МРТ	магнитнорезонансная томография
НХЛ	неходжкинская лимфома
ПЭТ	позиционноэмиссионная томография
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ТГ	терапевтическая группа
ТКМ	трансплантация костного мозга
УЗИ	ультразвуковое исследование

ФГДС	фиброгастродуоденоскопия
ЦМВ	цитомегаловирус
ЦНС	центральная нервная система
АРА-С	арабиносид (цитозар)
GCSF	гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
HR	высокий риск
MR	средний риск
MTX	метотрексат
SR	стандартный риск
Pred	преднизолон
БАЛ	Бронхо-альвеолярный лаваж
УЗИ	Ультразвуковое исследование
СРБ	С-реактивный белок
ИББДВ	Интегрированное ведение болезней детского возраста

16. Список разработчиков:

- 1) Абдилова Гульнара Калденовна – к.м.н., врач детский онколог, и.о. заместителя директора по педиатрии, РГКП «НЦПДХ» МЗ РК.
- 2) Нуржанова Гаухар Амангельдиевна – врач детский онколог, заведующий отделением онкологии №2, РГКП «НЦПДХ» МЗ РК.
- 3) Садыбекова Акбаян Конысовна – врач детский онколог, отделения онкологии №2 ФКФ «УМС» АО «ННМЦД».
- 4) Панов Руслан Геннадиевич – врач радиолог, отделения радиологии, РГП на ПХВ «КазНИИОР» МЗ РК.
- 5) Калиева Мира Маратовна - к.м.н, доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии КазНМУ им. С. Асфендиярова.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

18. Список рецензентов:

- 1) Жумашев Уалихан Кошкаралиевич – д.м.н., профессор кафедры интернатуры и резидентуры онкологии КазНМУ им. С.Асфендиярова.

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 (необходимы ссылки на валидные исследования на перечисленные источники в тексте протокола).

- 1) Протокол по диагностике и лечению неходжкинской лимфомы – EuroLB2000, В-NHL 2004, ACCL 99
- 2) Reiter A, Schrappe M, Tiemann M et al. Improved treatment results in childhood B-cell
- 3) neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Munster

- 4) Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*. 1999;94:3294-3306.
- 5) Cairo M; Gerraerd M, Sposto R, Auperin A, Pinkerton R, Michon J, Weston C, Davenport
- 6) V,Patte C. Results of a randomized FAB LMB96 international study in children and
- 7) adolescents (C + A) with advanced (bone marrow [BM] [B-ALL] and/or CNS) B-NHL
- 8) (large cell [LCL], Burkitt's [BL] and Burkitt-like [BLL]: Pts with L3 leukemia/CNS-have
- 9) an excellent prognosis [abstract]. ASCO, Volume 22. 2003.
- 10) Seidemann K, Tiemann M, Lauterbach I et al. Primary mediastinal large B-cell
- 11) lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent patients: treatment and results from
- 12) three therapeutic studies of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. *J Clin Oncol*.
- 13) 2003;21:1782-1789.
- 14) Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-
- 15) Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol*.
- 16) 1980;7:332-339.
- 17) Sasaki K, Tanaka J, Murakami T et al. Reduced citrovorum factor rescue for high-dose
- 18) methotrexate therapy in childhood malignancies. *Cancer Drug Deliv*. 1985;2:77-86.
- 19) Maserà G, Jankovic M, Zurlo MG et al. Urate-oxidase prophylaxis of uric acid-induced
- 20) renal damage in childhood leukemia. *J Pediatr*. 1982;100:152-155.
- 21) Saarinen UM, Koskimies S, Myllylä G. Systematic use of leukocyte-free blood
- 22) components to prevent alloimmunization and platelet refractoriness in multitransfused
- 23) children with cancer. *Vox Sang*. 1993;65:286-292.
- 24) Hillyer CD, Emmens RK, Zago-Novaretti M, Berkman EM. Methods for the reduction of
- 25) transfusion-transmitted cytomegalovirus infection: filtration versus the use of
- 26) seronegative donor units. *Transfusion*. 1994;34:929-934.
- 27) Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M et al. A comparison of filtered leukocyte-reduced and
- 28) cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-
- 29) associated CMV infection after marrow transplant. *Blood*. 1995;86:3598-3603.
- 30) van Prooijen HC, Visser JJ, van Oostendorp WR, de Gast GC, Verdonck LF. Prevention
- 31) of primary transfusion-associated cytomegalovirus infection in bone marrow transplant
- 32) recipients by the removal of white cells from blood components with high-affinity filters.
- 33) *Br J Haematol*. 1994;87:144-147.
- 34) Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced

- 35) neutropenia. N Engl J Med. 1993;328:1323-1332.
- 36) Feusner JH, Hastings CA. Infections in children with acute myelogenous leukemia.
- 37) Concepts of management and prevention. J Pediatr Hematol Oncol. 1995;17:234-247.
- 38) 13. Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM et al. Fluconazole prophylaxis of fungal
- 39) infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled,
- 40) double-blind, multicenter trial. Ann Intern Med. 1993;118:495-503.

Приложение 1
Клинического протокола
диагностики и лечения
Неходжинская лимфома

Описание паллиативной помощи

1. **Паллиативная помощь при НХЛ.**
2. **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.
3. **Условия для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной помощи:** стационарная и стационарзамещающая медицинская помощь.
4. **Цель оказания паллиативной помощи** – улучшение качества жизни.
5. **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).

5.1. 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.

5.2. 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, 7-12 мес. 105 ккал/кг/сутки, 1-3 года 100 ккал/кг/сутки, 4-10 лет 85 ккал/кг/сутки, 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.

Шаг №5. При больших изъязвленных полостях – анальгетики 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, радиотерапи, химиотерапия); альгинаты либо пенные повязки с активированным углем; полностью окклюзионные повязки, метронидазол местно и внутрь или в/в, другие системные антибиотики.

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 (по возможности); 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, ароматерпия.
- 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) при различных видах нейропатической боли; спазмолитики (гиосцин) при висцеральной боли, связанной с растяжением или коликами; мышечные релаксанты (диазепам, клонидин, баклофен) при дистонии/мышечных спазмах.

Алгоритм обезболивания в паллиативной помощи у детей с онкологической патологией:

Шаг №1. Ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибупрофен, кеторолак) +/- адьювантные анальгетики.

Шаг №2. Слабые наркотические анальгетики (кодеин или трамадол) + ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибупрофен, кеторолак) +/- адьювантные анальгетики.

Шаг №3. Сильные наркотические анальгетики (морфин или гидроморфин или фентанил или метадон) +/- ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибупрофен, кеторолак) +/- 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 необходимо 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 3-12 мес. и 1-12 лет по 10-15мг/кг каждые 4-6часов, максимум 4 дозы в сутки, не более 1 г за один прием.

Ибупрофен внутрь по 5-10мг/кг каждые 6-8 часов; максимальная суточная доза 40 мг/кг.

Слабые наркотические анальгетики

Кодеин внутрь и ректально детям в возрасте до 1 мес. по 0,5-1 мг/кг каждые 4-6 часов, детям в возрасте 1 мес.-12лет по 0,5-1 мг каждые 4-6 часов (максимально суточная доза 240 мг), детям в возрасте 12-18 лет по 30-60 мг каждые 4-6 часов (максимально суточная доза 240 мг).

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

Сильные наркотические анальгетики:

Морфин

- Начальные средние терапевтические дозы внутрь составляют детям в возрасте 1-12 мес. по 0,08-0,2 мг/кг каждые 4 часа; детям 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.

Стартовые дозы:

- Внутрь или ректально детям в возрасте 1-3 мес. по 50 мкг/кг каждые 4 часа, детям в возрасте 3-6 мес. по 100 мкг каждые 4 часа, детям в возрасте 6 мес.-12 лет по 200 мкг/кг каждые 4 часа, детям в возрасте 12-18 лет по 5-10 мг каждые 4 часа;
- Подкожно болюсно или в/в струйно (в течении минимум 5 мин) детям в возрасте до 1мес. по 25 мкг/кг каждые 6 часов, детям в возрасте 1-6 мес. по 100мкг/кг каждые 6 часов, детям в возрасте 6 мес.-12 лет по 100 мкг/кг каждые 4 часа (максимально разовая стартовая доза 2,5 мг), детям в возрасте 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: детям в возрасте до 1 мес. по 5 мкг/кг в час, детям в возрасте 1-6 мес. по 10 мкг/кг в час, детям в возрасте 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 (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:

- отменять прием препарат постепенно на 1/3 каждые 3 дня.

Фентанил: дозу фентанила увеличивать до достижения обезболивающего эффекта.

Фентанил короткого (быстрого) действия.

Стартовая разовая доза:

- трансмукозально детям в возрасте 2-18 лет и с массой тела больше 10 кг по 15 мкг/кг (увеличивать при необходимости до максимальной дозы 400 мкг);
- интраназально детям в возрасте 2-18 лет по 1-2 мкг/кг (максимально стартовая доза 50 мкг);
- внутривенно (медленно за 3-5 мин) детям 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 30-60ми;
- в/в длительная инфузия детям 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; детям 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

Метадон:

Использование у детей, не принимающих наркотические анальгетики: стартовая доза внутрь, подкожно, в/в детям в возрасте 1-12 лет по 100-200 мкг/кг каждые 4 часа первые 3 дозы, затем каждые 6-12 часов (максимальная стартовая доза 5 мг), увеличивать до достижения обезболивания, через 2-3 дня после того, как достигнуто хорошее обезболивание – снизить дозу на 50%, далее при необходимости повышение дозы может идти 1 раз в 5-7 дней на 50% (подбор дозы должен проводиться в условиях стационара и мониторинга дыхания и ЧСС в течении не менее 12 дней). Перевод на метадон с морфина проводится в условиях стационара при обязательном мониторинге и ЧСС не менее 12 дней.

Адьювантные анальгетики:

- Амитриптилин внутрь детям 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*2р/день); детям в возрасте 12-18 лет 10-25 мг на ночь через рот (при необходимости можно увеличить до 75мг максимум).
- Карбамазепин внутрь 5-20мг/кг в сутки в 2-3 приема, увеличивать дозу постепенно, чтобы избежать побочных эффектов.
- Габапентин внутрь, детям в возрасте 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 раза в день, день 2 по 300 мг*2 раза в день, день 3 по 300 мг*3 раз в день, максимальная доза по 800 мг*3 раза в день.

Отменять медленно в течение 7-14 дней, нельзя использовать у детей с психическими заболеваниями в анамнезе.

- Диазепам (перорально, трансбуккально, п/к, ректально) детям в возрасте 1-6 лет по 1 мг в сутки за 2-3 приема; детям в возрасте 6-14 лет по 2-10 мг в сутки за 2-3 приема. Используется при ассоциированной с болью тревоге и страхах.
- Гиосцинабутилбромид (бускопан) детям в возрасте от 1 мес. до 2 лет – 0,5 мг/кг перорально каждые 8 часов; детям 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 1-2 мг/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 100 мкг/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 12-18 лет – 16 мг 4 раза в сутки с постепенным снижением дозы до поддерживающей).

Шаг №2. Обезболивание смотрите пункт: «Алгоритм обезболивания в паллиативной помощи у детей с онкологической патологией»

Паллиативная помощь при судорогах:

Алгоритм ведения судорог:

Шаг №1. Правильная укладка ребенка, наблюдение за ним 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, мидозолам трансбуккально в дозе 0,5 мг/кг.

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), или мидозолам/диазепам п/к в дозе 0,5 мг/кг, или инфузия мидозолама 0,25-3 мг/кг/сутки п/к или внутривенно, начать с малой дозы и увеличивать каждые 4-6 часов по необходимости.

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. Мидозолам в/в или п/к детям в возрасте от 1 мес. до 18 лет 100 мкг/кг; трансбуккально/ректально детям в возрасте от 1 мес. до 18 лет 200-500 мкг/кг (максимум 10мг); средняя доза для детей старше 10 лет 10 мг (препарат может разводиться на изотоническом растворе натрия хлорида или 5% глюкозе, инъекционная форма – использоваться для трансбуккального и ректального введения) или диазепам в/в, подкожно, трансбуккально или ректально 0,3-0,5 мг/кг (разовая доза).

Шаг №2. Фенobarбитал в/в в возрасте 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 в возрасте 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); детям в возрасте 1 мес.-1 год (масса тела до 10кг) по 100 мкг/кг (максимум 1 мг разовая доза) 2 раза в сутки; детям в возрасте 1-3 года (вес 10-14 кг) по 1мг 2-3 раза в сутки; детям в возрасте 3-5 лет (масса тела 15-19 кг) по 2 мг 2-3 раза в сутки; детям в возрасте 5-9 лет (масса тела 20-29 кг) по 2,5 мг*3 раз в день; детям в возрасте 9-15 лет (масса тела 30-60кг) 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 детям в возрасте 1-12 лет по 4мг 2-3 раза в день, детям в возрасте 12-18 лет по 8 мг 2-3 раза в день, в/в титрование (более 20 мин) или в/в струйно (более 5 мин) детям в возрасте 1-12 лет по 5 мг/м² (максимальная разовая доза 8мг) 2-3 раза в день, детям в возрасте 12-18 лет по 8 мг 2-3 раза/день, рекомендуется назначать вместе со слабительными (способствует возникновению запоров). В среднем при тошноте/рвоте доза детям в возрасте 1-18 лет составляет 0,1-0,15 мг/кг 2-3 раза в сутки.

- Дексаметазон внутрь или в/в короткими курсами, детям в возрасте менее 1 года по 250 мкг*3 раза в день, при неэффективности увеличивать до 1 мг*3 раза в день, детям в возрасте 1-5 лет начальная доза по 1мг*3 раза в день, можно увеличивать до 2мг*3 раза в день, детям в возрасте 6-12 лет начальная доза по 2 мг*3 раза в день, можно увеличивать до 4мг*3р/день, детям в возрасте старше 12 лет по 4 мг*3 раза в день

Для воздействия на хеморецепторную триггерную зону:

- Галоперидол внутрь детям в возрасте 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 детям в возрасте 1 мес.-12 лет

стартовая доза 25мкг/кг/сутки (максимальная стартовая доза 1,5 мг/сутки), дозу можно увеличивать до максимальной 85 мкг/кг/сутки, детям в возрасте 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 per os, 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: Е-аминокапроновая кислота детям стартовая доза 100мг/кг в 1-й час, затем 33 мг/кг/час; максимальная суточная доза 18 г/м², в среднем для детей в возрасте до 1 года 3 г/сутки; в 2-6 лет 3-6 г/сутки, в 7-10 лет 6-9 г; при острых кровопотерях: детям до 1 года 6 г, 2-4 лет 6-9 г, 5-8 лет 9-12 г, 9-10 лет 18 г, длительность лечения 3-14 дней.

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

- Мидазолам в возрасте 1мес.-18 лет по 200-500 мкг/кг (максимум 10мг).

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.