

Одобрено
Объединенной комиссией
По качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «29» сентября 2016 года
Протокол №11

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГИСТИОЦИТОЗ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА

1. Содержание:

2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9	2
3. Дата разработки протокола	3
4. Пользователи протокола	3
5. Категория пациентов	3
6. Шкала уровня доказательности	3
7. Определение	4
8. Классификация	5
9. Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	7
9.1. Диагностические критерии	7
9.3. Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований	9
9.2. Диагностический алгоритм	9
9.4. Тактика лечения	11
9.5. Показания для консультации специалистов	11
9.6. Профилактические мероприятия	12
9.7. Мониторинг состояния пациента	12
9.8. Индикаторы эффективности лечения	12
10. Показания для госпитализации.	12
10.2 Показания для экстренной госпитализации.	12
10.1 Показания для плановой госпитализации.	12
11. Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	12
12. Диагностика и лечение на стационарном уровне	13
12.1 Диагностические критерии на стационарном уровне	13
12.2 Диагностический алгоритм	14
12.3 Перечень основных диагностических мероприятий	14
12.4 Перечень дополнительных диагностических мероприятий	16
12.5 Тактика лечения	
12.5.1 Группа 1: группа высокого риска (multi –system «risk»)	17
12.5.1.1 Терапевтическая ветвь А	18
12.5.1.2 Терапевтическая ветвь В	18
12.5.2 Группа 2: группа низкого риска («low risk »)	20
12.5.3 Группа 3: «Мультифокальное поражение костей» и наличие	23

«особых очагов»	24
12.5.4. «Терапия спасения» для больных с поражением органов риска.	
12.5.4.1 Инициальная «Терапия спасения	25
12.5.4.2 Оценка ответа после курсов 2-cda/Ara-C и принятие решения по поводу дальнейшей терапии.	26
12.5.4.3. Поддерживающая терапия	27
12.6 Сопроводительная терапия	
12.7. Модификация терапии	27
12.8. Перечень препаратов	29
12.8.1 Перечень основных лекарственных средств:	31
12.8.2 Перечень дополнительных лекарственных средств;	33
12.8.3. Таблица сравнения препаратов	33
12.9. Хирургическое вмешательство, с указанием показаний для оперативного вмешательства	33
12.10. Другие виды лечения – нет.	38
12.11. Показания для консультации специалистов:	45
12.12. Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:	45
12.13 Индикаторы эффективности терапии.	45
12.13.1 Группа 1: группа высокого риска («risk»)	
12.13.2 Группа 2 группа низкого риска (“ low risk ”)	46
12.13.3 Группа 3. Пациенты с мультифокальным поражением костей или наличием «специальных очагов»	47
12.14. Дальнейшее ведение	49
	50
13.Медицинская реабилитация	53
14. Паллиативная помощь	53
15. Сокращения, используемые в протоколе	53
16.Список разработчиков протокола	53
17. Указание на конфликт интересов	53
18.Список рецензентов	54
19. Пересмотр протокола	54
20. Список использованной литературы	54
Приложение	56

2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название

D76.0	Гистоцитоз из клеток Лангерганса, не классифицированный в других рубриках	40.21	Иссечение глубокого шейного лимфатического узла
C96.0	Болезнь Леттерера-Зиве (Нелипидный ретикулоэндотелиоз, ретикулез)	40.23	Иссечение подмышечного лимфатического узла
C 96.1	Злокачественный гистиоцитоз	40.11	Биопсия лимфатической структуры
		40.19	Другие диагностические манипуляции на лимфатических структурах
		86.09	Другое иссечение кожи и подкожных тканей
		86.10	Диагностические процедуры на коже и подкожных тканях
		86.11	Биопсия кожи и подкожных тканей
		86.19	Другие диагностические процедуры на коже и подкожных тканях
		76.11	Биопсия кости лицевого черепа
		76.19	Другие диагностические манипуляции на костях и суставах лицевого черепа
		77.40	Биопсия кости неуточненной локализации
		77.41	Биопсия кости лопатки, ключицы и грудной клетки (ребер и грудины)

3. Дата разработки/пересмотра протокола: 2016 год.

4. Пользователи протокола: врачи общей практики, педиатры, детские онкологи/гематологи.

5. Категория пациентов: дети.

6. Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное

	или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

7. Определение [1-7]: Лангергансовоклеточный гистиоцитоз (ГКЛ или LCH) – это редкое заболевание, которое рассматривается как клональное накопление и пролиферация патологических (abnormal) гистиоцитов, происходящих из костного мозга. Эти дендритные клетки, вместе с лимфоцитами, эозинофилами и нормальными гистиоцитами формируют типичные для этого заболевания инфильтраты, которые могут обнаруживаться в различных органах и широко варьировать по своим размерам.

Этиология и патогенез ГКЛ остаются предметом исследования. Убедительных данных в пользу генетического компонента и инфекционной этиологии не получено. У 50% в патологических клетках Лангерганса (ПКЛ) выявляется соматическая мутация V600E в гене BRAF [2].

Течение заболевания непредсказуемо и варьирует от возможной спонтанной регрессии до быстрой прогрессии и смерти или постоянно повторяющихся рецидивов вследствие чего высока вероятность наступления необратимой долговременной инвалидизации [2, 3].

Пациенты с локализованной формой заболевания (кожа, кости или лимфатические узлы) имеют хороший прогноз и требуют минимальной терапии или даже вообще могут только наблюдаться. В отличие от множественного вовлечения органов, которое особенно часто встречается у детей до 2 лет и определяет плохой прогноз и исход болезни [3-7].

8. Классификация [9]:

Таблица 2. Действующая клиническая классификация гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ГКЛ).

Категория заболевания	Определения
Моносистемный ГКЛ (МоnоС-ГКЛ)	<p>Поражение одного органа/системы органов (моно или мульфокальное):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Костей – монофокальное (одна кость) или мультифокальное (>1 кости)

	<ul style="list-style-type: none"> • Кожи • Лимфоатических узлов (исключая регионарные лимфоузлы по отношению к другому очагу ГКЛ) • Легких • Центральной нервной системы (ЦНС) • Другие (т.е. щитовидной железы, тимуса)
Мультисистемный ГКЛ (Мульти-ГКЛ)	<p>Поражение двух или более органов/систем органов С поражением или без поражения «Органов риска» (т.е. системы гемопоэза, печени, селезенки)</p>

Для ГКЛ характерно волнообразное течение с рецидивирующими эпизодами активности, которые продолжаются в течение нескольких месяцев и регистрируются по распространению кожных поражений, появлению опухолеподобных очагов, развитию функциональных нарушений со стороны внутренних органов. В соответствии с этим, выделяют *активную* и *неактивную* стадию заболевания. *Активный ГКЛ разделяют на регрессирующий, стабильный и прогрессирующий*. Выделение указанных клинических форм по степени распространенности и активности ГКЛ имеет достоверную связь с прогнозом и ответом на лечение при детской форме заболевания.

Стратификация LCH-III (распределение пациентов по терапевтическим группам, третье международное исследование) [10].

Группа 1. Высокого риска (multi-system «RISK»)

Пациенты с поражением нескольких систем и вовлечением органов риска, таких как:

- гемопоietическая система;
- печень;
- селезенка;
- легкие.

Группа 2. Низкого риска (multi-system «LOW RISK»)

Пациенты с поражением нескольких систем с множественными очагами, но без вовлечения органов риска.

Группа 3. Мультифокальная группа

Поражение только одной системы «мультифокальное поражение костей» и локальное поражение с вовлечением «особых очагов».

- Пациенты с мультифокальным поражением костей (наличие очагов в 2 или более различных костях).
- Пациенты с вовлечением особых очагов, таких как «ЦНС- RISK» очаги с интракраниальным распространением мягкотканного компонента или очаги в позвонках с интраспинальным распространением.

Определение поражения органов (органы риска «RISK»):

Вовлечение гемопоэтической системы:

с поражением или без поражения костного мозга

- анемия ($\text{Hb} < 100 \text{ г/л}$, при отсутствии дефицита железа, дети до года $< 90 \text{ г/л}$);
- лейкопения (лейкоциты $< 4 \times 10^9/\text{л}$), инфильтрация гистиоцитами;
- нейтропения (нейтрофилы $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$);
- тромбоцитопения (тромбоциты $< 100 \times 10^9/\text{л}$);
- вовлечение костного мозга – наличие CD1a позитивных клеток.

Поражение печени:

- увеличение печени $> 3\text{ см}$ ниже реберной дуги;
- общий белок $< 55 \text{ г/л}$ и/или альбумин $< 25 \text{ г/л}$;
- отеки, асцит;
- гипербилирубинемия, без признаков гемолиза;
- повышение трансаминаз, щелочной фосфатазы;
- снижение протромбинового времени более чем на 50%.

Поражение селезенки:

- увеличение селезенки $> 3\text{ см}$ ниже реберной дуги (подтвержденное данными УЗИ).

Поражение легких:

- дыхательная недостаточность - тахипноэ, диспноэ, цианоз, кашель, пневмоторакс, плеврит.

«ЦНС РИСК» очаги:

- в костях орбиты;
- височной, скуловой;
- решетчатой, клиновидных костях;
- в верхней челюсти;
- синусах;
- передней или средней черепной ямке;
- поражение сосцевидного отростка, с интракраниальным мягкотканым распространением опухоли выявленном на ЯМР исследовании.

Очаги, локализующиеся в своде черепа, не рассматриваются как «ЦНС РИСК» очаги.

9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [10,11,12,13,14,15]:

9.1) Диагностические критерии:

Жалобы боли, припухлость мягких тканей, кожная сыпь, выделения из уха, раздражение, лихорадка, потеря аппетита, потеря веса или низкая прибавка веса, задержка роста, полидипсия, полиурия, диарея, изменения активности, одышка, воздействие сигаретного дыма, поведенческие и неврологические изменения [10].

Анамнез: при сборе анамнеза необходимо обратить внимание на наличие выше перечисленных симптомов и длительность их появления.

Физикальное обследование [11]:

- измерение температуры тела;
- антропометрические исследования (рост, вес, объем головы), оценка полового развития (по Таннеру);
- поражение кожи встречается в 40-50% случаев. Кожные проявления полиморфны. Сыпь может быть ограниченной или генерализованной. Характерная локализация: кожа головы, паховые складки, подмышечные впадины, туловище, заушная область, наружный слуховой проход. Чаще всего сыпь папулезная, папулы красно-коричневого цвета, с геморрагическим компонентом. Могут быть корочки и изъязвления. В ряде случаев сыпь состоит из единичных ксантом, которые впоследствии могут сливаться, образуя своеобразный «панцирь». На волосистой части головы сыпь часто бывает себоррейной;
- поражение костей встречается в 60-80% случаев. Могут быть единичные или множественные очаги деструкции костей литического характера. Дефекты овальной или неправильной формы, ограничены от здоровых участков кожи слабо выраженной зоной склероза. Дефекты возникают одновременно или последовательно, локализуются чаще всего в плоских костях: кости черепа, тазовые кости, лопатка. Реже – в бедренных, позвонках, ребрах, нижней челюсти. [10];
- мягкотканная опухоль и болезненность, как правило, появляется в зоне лизиса кости;
- поражение костей орбиты сопровождается экзофтальмом;
- увеличение лимфоузлов встречается в 10-15% случаев. Выявляется локальная либо генерализованная лимаденопатия. Увеличение регионарных лимфоузлов, ассоциированное с участками специфического дерматита. Лимфатические узлы могут образовывать конгломераты;

- характерно длительное, рецидивирующее течение наружного отита, не отвечающего на антимикробную терапию. Часто ошибочно диагностируется отомикоз. Нарушения слуха наблюдаются при поражении височной кости;
- поражение печени встречается в 10-15% случаев. Клинически проявляется гепатомегалией, желтухой, а также симптомами, ассоциированными с печеночно-клеточной недостаточностью (периодические отеки, кровоточивость, энцефалопатия) и/или холестазом (зуд, ксантомы, дефицит жирорастворимых витаминов);
- спленомегалия и ассоциированный с спленомегалией гиперспленизм;
- очаги на деснах и небе, воспаление зубов;
- диспноэ, тахипноэ, уменьшение межреберных промежутков, кашель, снижение толерантности к физической нагрузке могут быть проявлением специфического поражения легких. Поражение легких встречается в 10% случаев. Рентгенологически выявляются мелкоочаговые инфильтративные тени, на месте которых формируются множественные кисты и буллы. Спонтанный или индуцированный терапией разрыв субплевральных кист может приводить к рецидивирующему пневмотораксу с развитием дыхательной недостаточности. В исходе поражения может формироваться фиброз легких и легочная гипертензия [12];
- неврологическое обследование (включая наличие очаговой симптоматики вследствие заинтересованности внутричерепных нервов, церебральной дисфункции). Поражение ЦНС может носить очаговый дегенеративный характер либо характер объемного образования. Клиническая симптоматика включает общемозговые симптомы и очаговый неврологический дефицит, характер которого определяется локализацией поражения [13];
- эндокринный статус: наиболее характерно поражение задней доли гипофиза с формированием несахарного диабета, клинически проявляющимся полиуреей и полидипсией. Встречается тотальное поражение гипофиза с развитием пангиопитуризма. Поражение желез внутренней секреции может сопровождаться нарушением их функций с соответствующими клиническими проявлениями [14];
- поражение костного мозга встречается в 10% случаев и ведет к его недостаточности: развитию анемии, тромбоцитопении, лейкопении и нейтропении. Клинически цитопенический синдром проявляется симптомами анемии, кровоточивостью и инфекционными осложнениями, характерными для глубокой нейтропении [15];

- поражение желудочно-кишечного тракта проявляется клиникой энтероколита: тошнотой/рвотой/срыгиваниями, диареей, гемоколитом. В редких случаях развивается экссудативная энтеропатия с потерей сывороточного белка.

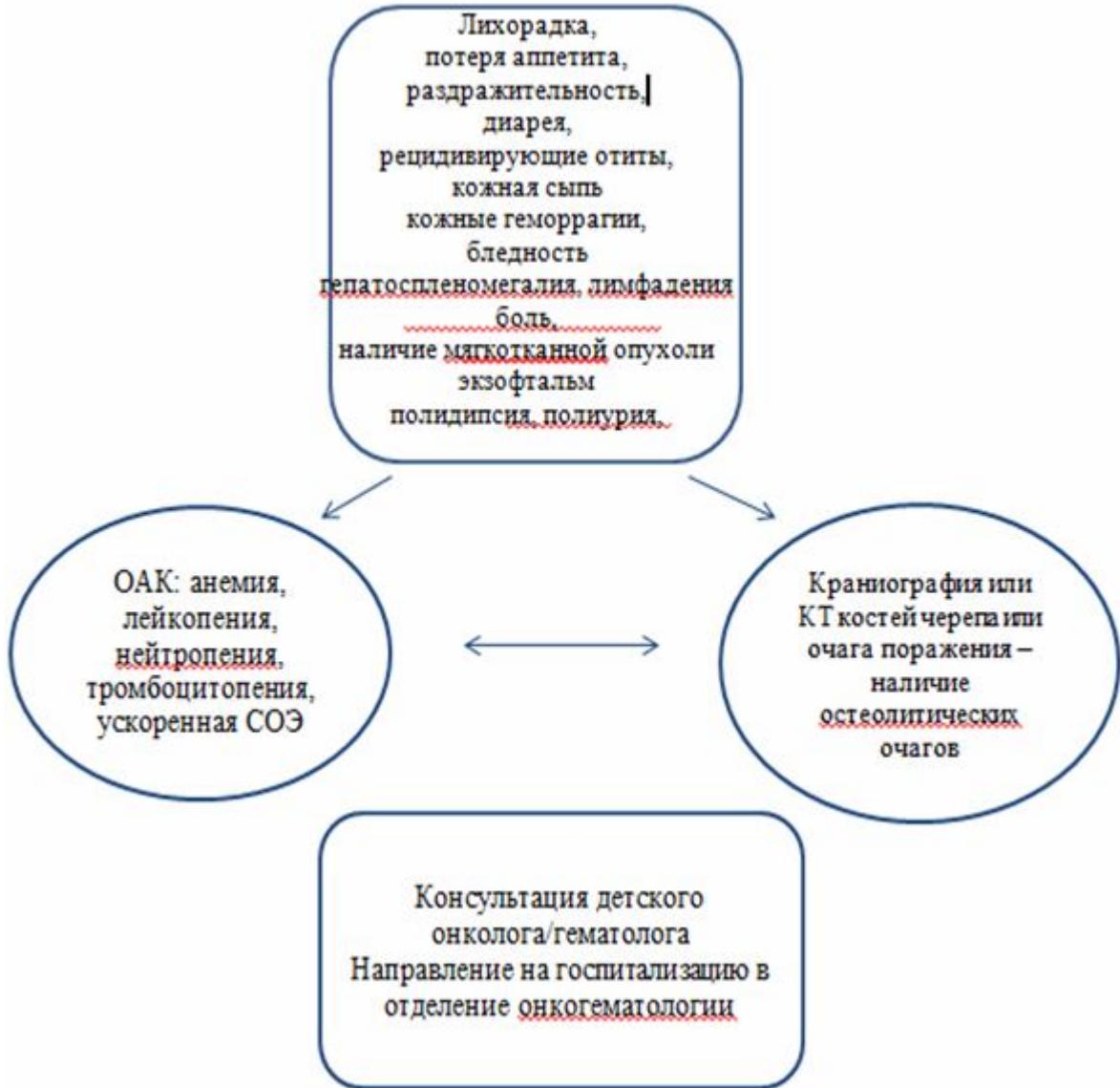
Лабораторные исследования:

- **Общий анализ крови:** возможная анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, ускоренная СОЭ.

Инструментальные исследования [10]:

- **Рентгенография костей скелета и легких** – необходима для выявления и оценки степени распространенности ГКЛ. Типичные очаги поражения в костях скелета имеют литический характер, реже встречаются смешанные - остеолитические и остеопластические. Участки поражения кости обычно имеют острые края, округлой или овальной формы, со скошенным краем, создавая впечатление глубины.
- **КТ и МРТ** являются более чувствительными методами и позволяют выявить поражение костей и легких на стадиях, не доступных визуализации рентгенографией.

9.2) Диагностический алгоритм:



9.3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований: подход к дифференциальному диагнозу определяется локализацией поражения и распространенностью процесса.

Таблица 3. Дифференциальная диагностика гистиоцитоза из клеток Лангерганса.

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Атопический дерматит	Наличие упорной кожной сыпи	При отсутствии положительной динамики на фоне терапии дерматита, а также при наличии других проявлений гистиоцитоза обязательна биопсия пораженного участка	Для атопического дерматита не характерны сопутствующие симптомы интоксикации, лихорадка, поражение кожи внутренних органов.

		кожи с проведением гистологического и иммуногистихимического исследования	
Синдром Вискотта-Олдрича	Наличие сыпи, геморрагических проявлений, лихорадки при присоединении инфекционных осложнений	Исследование общего анализа крови, иммунограммы	Для Синдрома Вискотта-Олдрича не характерны остеолитические изменения костей и опухолевидные образования. Характерны изменения клеточного и гуморального иммунитета, наряду с тромбоцитопенией
Остеогенная саркома	Наличие остеолитических очагов	Рентгенография, КТ костей, биопсия пораженных тканей	При остеосаркоме поражаются трубчатые кости, при ГКЛ – плоские кости, реже позвонки. Наличие характерных рентгенологических изменений при остеосаркоме.
Гемофагоцитарный лимфогистицитоз	Наличие кожных проявлений, симптомы интоксикации, цитопения в гемограмме, гепатосplenомегалия, возможны костные поражения	Исследование общего анализа крови, биохимии крови (общий белок с белковыми фракциями, феррритин, СРБ, триглицериды), коагулограмма (гипофибриногенемия), миелограмма и биопсия пораженных участков, молекулярно-генетические исследования, иммунограмма	В биопсийном материале характерен выраженный фагоцитоз, гемофагоцитоз, увеличение макрофагов, в иммунограмме отсутствие или резкое снижение естественных киллеров, при первичном лимфогистицитозе – специфические генетические дефекты, нет остеолизиса

9.4) Тактика лечения: на догоспитальном уровне обусловлено клиническими проявлениями и наличием осложнений, проводится в зависимости от степени тяжести заболевания и клинических симптомов согласно принципам ИВБДВ, далее ребенок госпитализируется в специализированное онкогематологическое отделение, где есть возможность проведения диагностической биопсии и дальнейшего обследования и лечения.

– **Немедикаментозное лечение** – профилактика инфекционных осложнений (изоляция в случае нейтропении), профилактика травм – при остеолитических

поражениях костей возможны патологические переломы, профилактика кровотечений.

– **Медикаментозное лечение:**

После верификации диагноза и получения интенсивных курсов химиотерапии ребенок выписывается на поддерживающую терапию, которую получает амбулаторно (см. п. 13.5)

- Перечень основных лекарственных средств (см.13.8.1);
- Перечень дополнительных лекарственных средств (см. 13.8.2).

– **Алгоритм действий при неотложных ситуациях:** объем терапии и диагностики определяется наличием определенных симптомов заболевания, проводится посиндромная терапия (купирование гипертермии, судорожного синдрома, дыхательной недостаточности, кровотечения и т.д.).

– **Другие виды лечения:** нет.

9.5) Показания для консультации специалистов:

- консультация оториноларинголога – при наличии отитов или носовых кровотечений;
- консультация невропатолога – при наличии неврологических осложнений;
- консультация офтальмолога – при экзофтальме с целью дифференциальной диагностики;
- консультация дерматолога – для дифференциации кожных изменений;
- консультация хирурга – при наличии мягкотканых опухолей и специфическом поражении костей с целью дифференциальной диагностики, для проведения биопсии, а также при наличии патологических переломов;
- консультация эндокринолога – при несахарном диабете.

9.6) Профилактические мероприятия: направлены на профилактику инфекционных (изоляция больного в случае нейтропении, абактериальная диета), геморрагических (контроль АД, гипертермии, падений), хирургических осложнений (ношение корсетов при поражении позвоночника, профилактика падений).

9.7) Мониторинг состояния пациента:

- контроль основных витальных функций – АД, пульс, частота дыхания, температура, степени сознания;
- контроль показателей гемограммы – Эритроциты, Нв, лейкоциты, тромбоциты.
- контроль биохимических показателей крови: белок, креатинин, мочевина.

9.8) Индикаторы эффективности лечения:

- на этапе диагностики у ребенка с подозрением на ГКЛ - отсутствие тяжелых осложнений до госпитализации в специализированное отделение;
- на этапе поддерживающей терапии – регрессия и полное исчезновение очагов поражения.

10. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

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

10.2 Показания для экстренной госпитализации: ребенок с подозрением на ГКЛ, стойкая лихорадка у пациента с установленным диагнозом ГКЛ.

11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ:

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

12. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [9,13]:

12.1) Диагностические критерии:

Диагноз ГКЛ базируется на комплексной оценке клинико-рентгенологической картины заболевания и данных морфологического исследования биоптатов пораженных органов или тканей.

Жалобы и анамнез: см. п.9.1.1

Физикальное обследование: см. 9.1.2

Лабораторные исследования:

- **Общий анализ крови:** возможна анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, ускоренная СОЭ.
- **Морфологическое исследование пунктата костного мозга** обычно выявляет нормальный клеточный состав; могут обнаруживаться единичные клетки Лангерганса, однако их диагностическое значение невелико. Более информативно гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга: у больных с поражением костей можно выявить характерные гранулемы, включающие клетки Лангерганса.
- **Гистологическое исследование биоптата** (кожи, лимфоузла, кости) – при стандартной окраске гематоксилин-эозин в патологических очагах выявляется инфильтрация крупными округлыми клетками 15-25 мкм со складчатым, овальным или изрезанным ядром и 1-2 маленькими ядрышками, обильной бледной цитоплазмой. Помимо патологических клеток Лангерганса в инфильтрате встречаются лимфоциты, эозинофилы, моноциты/макрофаги. Если диагностика основывается только на морфологических критериях, диагноз ГКЛ рассматривается как вероятный [9]. Гистологическая картина выглядит

полиморфной и тесно связана со стадией эволюции патологического процесса. На ранних стадиях в очагах поражений накапливается большое количество клеток Лангерганса, характерно (но не обязательно) формирование гранулем. По мере развития процесса число клеток Лангерганса и степень полиморфноклеточной инфильтрации уменьшаются. В конечных стадиях гранулемы преобладают явления фиброза, диагностические клетки Лангерганса могут отсутствовать, что препятствует верификации диагноза ГКЛ [9].

- **Иммуногистохимия.** Верификация диагноза осуществляется при окрашивании клеток инфильтрата реагентом, специфичным к антигенам CD1a и CD207 (лангерин). Характерна также экспрессия белка S100, альфаD-маннозидаза, АТФ-аза.
- **Электронная микроскопия.** Выявляется характерная цитоплазматическая структура, напоминающая по форме теннисную ракетку - гранула Бирбека.

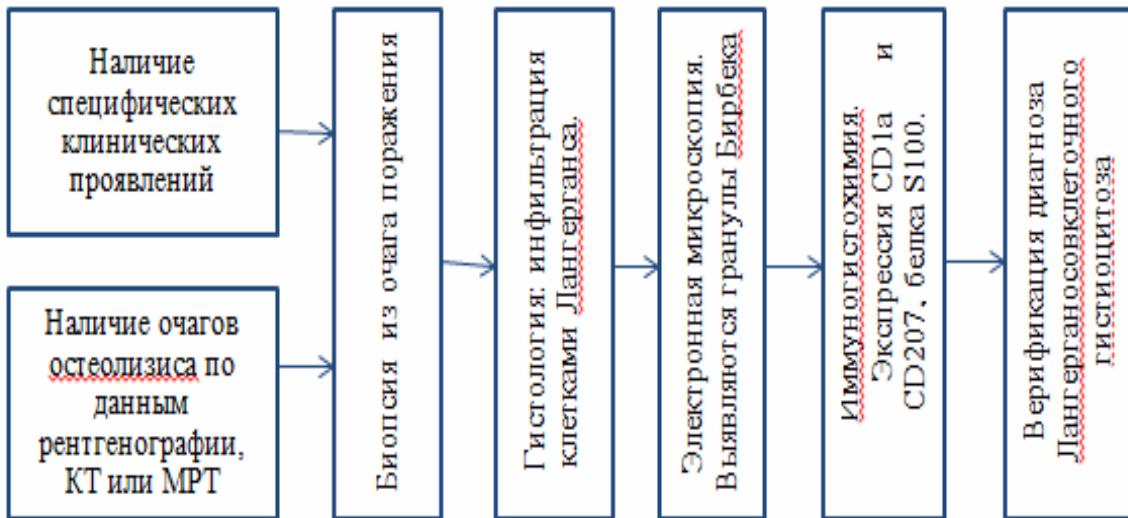
Гистопатологические диагностические критерии модифицированы в соответствии с определением Writing Group of the Histiocyte Society [9]. (таблица 4)

Таблица 4. Лабораторные критерии Лангергансовоклеточного гистиоцитоза

Уровни верификации	Критерии
Предположительный	Характерная картина морфологического субстрата при световой микроскопии
Подтвержденный	Данные морфологического исследования подкреплены двумя и более из следующих признаков: позитивная окраска на АТФазу, S-100 белок, альфа-D-маннозидазу, специфическое связывание арахисового лектина
Заключительный	Обнаружение гранул Бирбека в клетках морфологического субстрата при электронной микроскопии и/или выявление CD1a антигена на поверхности опухолевых клеток при иммуногистологическом исследовании

Инструментальные исследования: см. 9.1.4

12.2) Диагностический алгоритм: (схема)



12.3) Перечень основных диагностических мероприятий:

Обязательный объем исследований для всех пациентов:

- Общий анализ крови: гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты.
- Биохимический анализ крови: ферритин сыворотки, железо сыворотки, трансферрин, АЛТ, АСТ, билирубин общий/фракции, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, общий белок, альбумин, креатинин, мочевина, электролиты.

- Коагулограмма: фибриноген, АЧТВ, протромбиновый индекс.
- Гистологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала.
- Иммуногистохимическое исследование с окраской на CD1a и CD207.
- Общий анализ мочи, проба Зимницкого.
- Определение фильтрационной функции почек по клиренсу эндогенного креатинина или вычисление скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца для пациентов из группы «Risk» перед введением метотрексата.
- Рентгенография грудной клетки: прямая и боковая проекция.

- КТ грудной клетки.
- УЗИ брюшной полости.
- Обзорная рентгенография скелета.

Обязательные исследования для пациентов из группы с мульти-системным поражением:

- костномозговая пункция и трепанобиопсия с определением CD1a;
- HLA – типирование (только для пациентов из группы «RISK»).

Таблица 5. Обследования, необходимые при наличии определенных показаний [13]:

Показание	Исследование	Консультация специалистов
Дыхательная недостаточность, изменения на рентгенограмме, мультифокальное поражение с вовлечением органов риска	Исследование функции внешнего дыхания Низкодозная мультидетекторная КТ предпочтительнее, чем КТ высокого разрешения.	Пульмонолог
Изменения на КТ легких, нехарактерные для ГКЛ или подозрение на атипичную инфекцию при наличии изменений на КТ легких	Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), обнаружение >5% CD1a позитивных клеток в БАЛ является диагностическим критерием, если больной не курильщик. Биопсия легких (если БАЛ не информативен)	Эндоэспиц Пульмонолог Хирург
Полиурия, полидипсия, Снижение относительной плотности мочи, задержка Физического развития, низкорослость, гипоталамический синдром, галакторея, задержка или преждевременное половое развитие	МРТ головного мозга с контрастированием	Эндокринолог
Остеолитическое поражение костей черепа с интракраниальным распространением мягкотканного компонента	МРТ головного мозга с контрастированием	
Поражение десен, выпадение/расшатывание зубов	Ортопантомография, КТ нижней и верхней челюсти с трехмерной реконструкцией	Челюстно-лицевой хирург, стоматолог
Отделяемое из слухового	МРТ головного мозга с	Отоларинголог

прохода, глухота	контрастированием, аудиометрия КТ височных костей	
Нарушение зрения, неврологическая симптоматика	МРТ головного мозга с контрастированием	Невролог, офтальмолог
Длительная диарея, мальабсорбция	Эндоскопическое исследование с биопсией	Гастроэнтеролог
Изменения в клиническом анализе крови (исключая железодефицитную анемию)	Аспирация костного мозга, трепанобиопсия	
Необъяснимая хроническая диарея, задержка прибавки веса или признаки мальабсорбции	Эндоскопия и биопсия	Гастроэнтеролог, диетолог
Поражение органов риска	HLA-типирование	

12.4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- антропометрия, измерение артериального давления, контроль диуреза;
- определение группы крови и резус фактора;
- исследование крови, других сред на стерильность, грибы;
- бак посев из зева на стерильность, грибы;
- копрология, исследование кала на яйца глистов и простейших;
- ИФА на гепатиты А, В, С, Д, G;
- ПЦР на гепатиты;
- HLA-типирование;
- ИФА на цитомегаловирус, вирусы простого герпеса;
- ПЦР на цитомегаловирус, вирусы простого герпеса;
- проба на галактоманнан;
- исследование крови на ВИЧ;
- исследование крови на прокальцитонин;
- ЭКГ;
- УЗИ брюшной полости – размеры и структура паренхиматозных органов;
- реоэнцефалография – по показаниям;
- электроэнцефалография – по показаниям;

- ЭХО-энцефалография – по показаниям;
- нейросонография у детей раннего возраста при наличии неврологических нарушений;
- компьютерная томография брюшной полости – по показаниям;
- УЗИ областей увеличенных лимфоузлов, яичек, органов малого таза – по показаниям;
- осмотр офтальмолога: глазное дно, диски зрительных нервов, передние камеры глаз;
- осмотр невропатолога: неврологический статус, рефлексы, уровень сознания, изменения со стороны черепно-мозговых нервов.

12.5) Тактика лечения:

– **Немедикаментозное лечение:**

- изолированные (боксированные) палаты;
- ламинарный поток воздуха;
- низко бактериальная пища;
- усиленное питание – высококалорийная диета с полуторным по сравнению с возрастными нормами количеством белков, витаминизированная, богатая минеральными веществами; при назначении глюкокортикоидов рацион обогащают продуктами, содержащими много солей калия и кальция. При агранулоцитозе абактериальная (обязательно термически обработанная) пища;
- для детей с различными нарушениями питания включение в питание различных лечебных смесей.

– **Медикаментозное лечение:** состоит из курсов терапии, состоящих из преднизолона и различных химиопрепараторов. Выбор рандомизированных ветвей терапии согласно приведенной стратификации связан со степенью поражения, поражения органов риска, а также на каждом этапе определяется ответом на терапию (см.13.13).

Группа низкого риска: основной подход – динамический локальный контроль без терапии либо минимальная системная терапия.

Группа промежуточного и высокого риска: основной подход – системная комбинированная терапия.

12.5.1 ГРУППА 1: ГРУППА ВЫСОКОГО РИСКА (MULTI –SYSTEM «RISK»)

12.5.1.1 ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ВЕТВЬ А ДЛЯ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

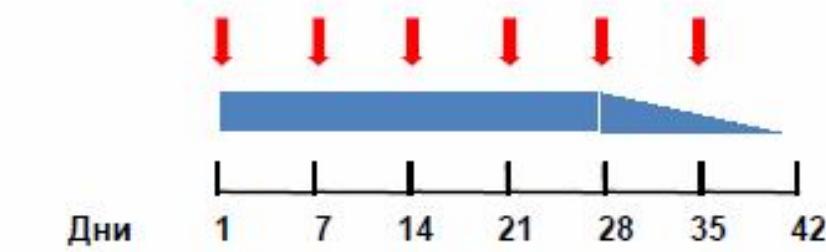
Состоит из инициального лечения – один или 2 курса терапии (в зависимости от ответа) и поддерживающей терапии. Общая продолжительность лечения составляет 12 месяцев.

Рандомизация 1.

Инициальный курс терапии 1

Длительный прием **преднизолона (PDN)** ч\з рот в дозе $40 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$ ежедневно в 3 приема, продолжительностью 4 недели с постепенной отменой в течение последующих 2 недель.

Винblastин (VBL) – $6 \text{ мг}/\text{м}^2$, в\венно струйно в день 1 – й на 1,2,3,4,5,6 неделе.



- Преднизолон - $40 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сутки}$, дни 1- 28, отмена к дню 42,
per os
- ↓ Винblastин - $6 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{введение}$, дни 1,7,14,21,28,35,
в\венно струйно

Рисунок 1. Схема терапии Инициального курса 1 для Группы 1 (ветвь А)

Инициальный курс терапии 2

(начинается безотлагательно для пациентов у которых после курса 1 зафиксирован ответ на лечение в виде AD better или AD intermediate – смотри пункт 13.13. Пациенты которые после 1 курса терапии имели NAD, продолжают лечение в виде поддерживающей терапии.

Преднизолон ч\з рот в дозе $40 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$ разделенном на 3 приема, по 3 дня на каждой неделе лечения с 7 по 12.

Винblastин (VBL) $6 \text{ мг}/\text{м}^2$ в\венно, струйно в день 1–й на 7,8,9,10,11,12 неделе.

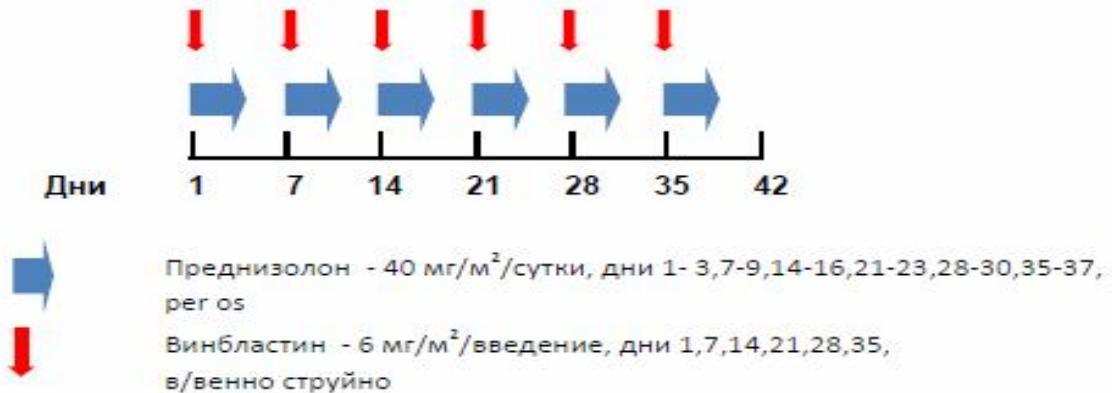


Рисунок 2. Схема терапии Инициального курса 2 для Группы 1 (ветвь А)

Поддерживающая терапия

Начинается после окончания инициальной терапии на 1-й день 7 недели лечения, у пациентов, которые имеют NAD после первого курса инициальной терапии или на 1-й день 13 недели у пациентов, которые имеют NAD или AD-better после второго курса инициальной терапии.

6 – меркаптопурин (6 – MP) в дозе 50 мг\м²\сут принимается длительно, ежедневно до окончания 12-го месяца после начала терапии.

Преднизолон (PDN) в дозе 40 мг\м²\сут принимается в виде пятидневных пульсов каждые 3 недели начиная с 1-го дня 7-й недели лечения у пациентов которые имели NAD после 1 курса инициальной терапии или с 1-го дня 13-й недели лечения, у пациентов, которые имели NAD или AD better после 2 курса инициального лечения, и продолжается до окончания 12 месяца со дня старта терапии (т.е. 7,10,13,16,19...52 недели).

Винбластин (VBL) 6 мг\м², в\венно струйно, в первый день каждой третьей недели, начиная с 1-го дня 7-й недели в группе пациентов имевших NAD после 1 курса инициальной терапии или с 1-го дня 13-й недели для пациентов имевших NAD или AD better после 2 курса инициального лечения, и продолжается до окончания 12-го месяца со дня старта терапии.

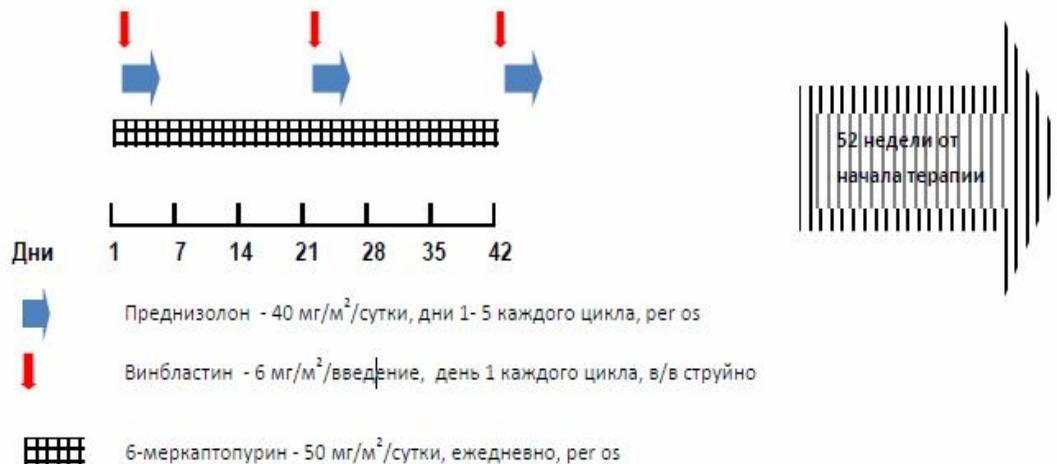


Рисунок 3. Схема Поддерживающей терапии для группы 1 (ветвь А)

12.5.1.2 ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ВЕТВЬ В ДЛЯ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА:

Предлагается две линии рандомизации, каждая из которых состоит из инициального лечения (1-2 курса терапии) и поддерживающей терапии.

Рандомизация 1.

Инициальный курс терапии 1 (см. 12.5.1.1.):

Длительный прием **преднизолона (PDN)** ч\з рот в дозе 40 мг\м²\сут ежедневно в 3 приема, продолжительностью 4 недели с постепенной отменой в течение последующих 2 недель.

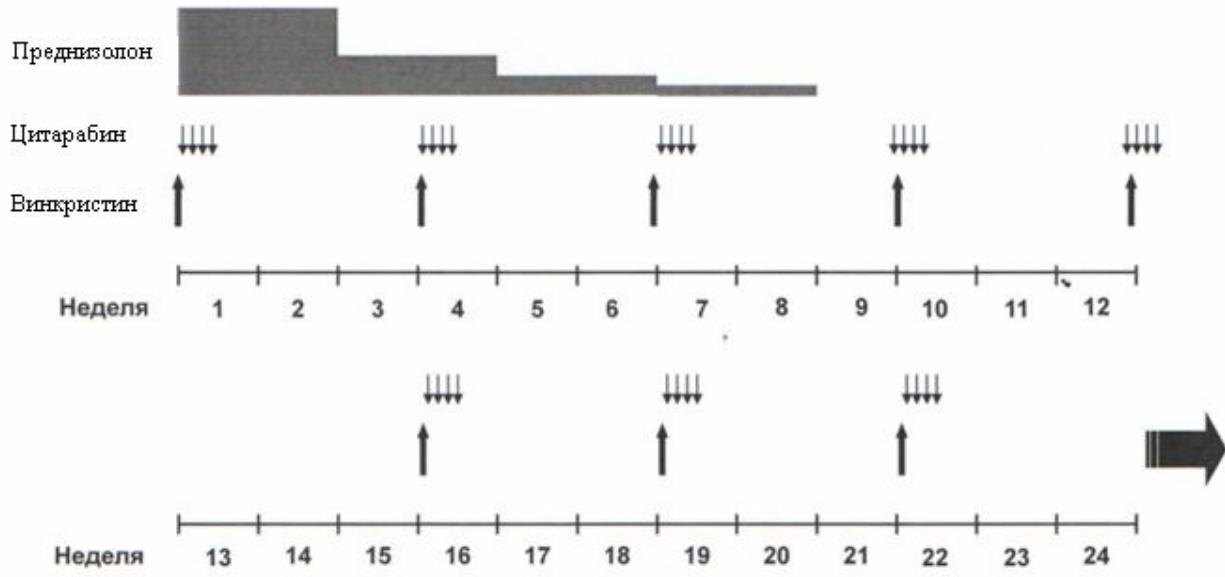
Винblastин (VBL) – 6 мг\м², в\венно струйно в день 1–й на 1,2,3,4,5,6 неделе, вводится перед инфузией метотрексата.

Инициальный курс терапии 2:

Преднизолон ч\з рот в дозе 40 мг\м²\сут разделенном на 3 приема, ежедневно в течение 2 недель. Постепенное снижение дозы в течение 6 недель.

Цитозина арабинозид (цитарабин – ARA-C) в дозе 100мг/м² внутривенно струйно 1 раз в день в течение 4 дней на 1,4,7,10, 13, 16,19, 22 неделе. Можно вводить подкожно без перерасчета дозы.

Винкристин (VCR) 1,5 мг\м² в\венно (максимально 2,0мг) внутривенно струйно 1 раз в день 1,4, 7, 10, 13, 16,19, 22 недели.



Преднизолон: 40мг/м²/сут – 2 недели, 10 мг/м²/сут – 2 недели, 5 мг/м²/сут – 2 недели
 Цитаребин: 100мг/м²/сут в/в струйно или п/к в течение 4 дней на 1,4,7,10,13,16,19,22 неделе
 Винкристин: 1,5 мг/м²/сут (max 2,0мг) в/в струйно на 1 день 1,4,7,10,13,16,19,22 недели

Рисунок 4. Схема Инициального курса 2 для Группы 1 (ветвь В)

Оценка ответа на 13 неделе. Лечение по схеме прекращается, больной переводится на другую линию терапии только в случае однозначно трактуемой прогрессии заболевания (появление новых очагов или явное увеличение размера существующих очагов). Все остальные больные должны продолжать лечение по данной ветви.

Оценка ответа на 24 неделе. Больные, у которых констатирован статус NAD AD better, должны быть рандомизированы на поддерживающую терапию. В случае выявления статуса AD Intermediate (отсутствие изменений размеров очагов в костях в течение 6 месяцев) должна проводиться верификация активности заболевания при помощи ПЭТ и/или биопсии. В случае выявления статуса AD worse (прогрессия заболевания или реактивация) ребенок должен быть переведен на вторую линию терапии.

Рандомизация 2.

Инициальный курс терапии 1:

Длительный прием **преднизолона (PDN)** ч\з рот в дозе 40 мг\м²\сут ежедневно в 3 приема, продолжительностью 4 недели с постепенной отменой в течение последующих 2 недель.

Винбластин (VBL) – 6 мг\м², в\венно струйно в день 1–й на 1,2,3,4,5,6 неделе, вводится перед инфузией метотрексата.

Метотрексат (MTX) - 500 мг\м² в виде 24-х часовой инфузии с последующим введением фолиевой кислоты (лейковорин), в день 1-й на 1,3,5 неделе. 1\10 дозы вводится за первые 30 минут, затем 9\10 дозы вводится за 23,5 часа.

Кальция фолинат (лейковорин) 12 мг\м², через рот дается на 24-й и 30-й час от окончания инфузии MTX (т.е. на 48-й и 54-й час от начала введения MTX).

Смотрите приложение Е, для уточнения режима введения МТХ и необходимого режима гидратации.

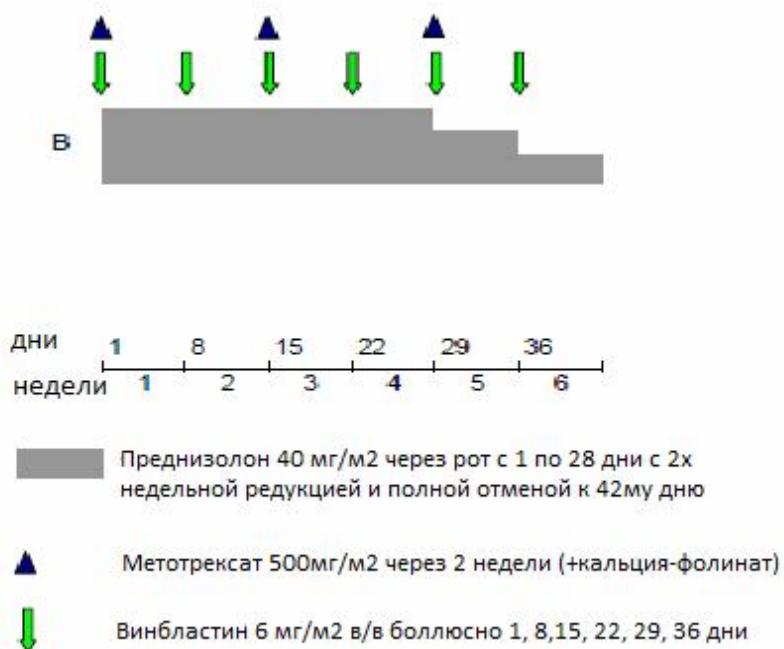


Рисунок 5. Схема терапии Инициального курса 1 для группы 1 (ветвь А)

Инициальный курс терапии 2:

(начинается безотлагательно для пациентов у которых после курса 1 зафиксирован ответ на лечение в виде AD better или AD intermediate. Пациенты, которые после 1-го курса терапии имели NAD, продолжают лечение в виде поддерживающей терапии.)

Преднизолон ч\з рот в дозе 40 мг\м\сут разделенном на 3 приема, по 3 дня (день 1-3-й) на каждой неделе лечения с 7-й по 12-ю.

Винбластин (VBL) 6 мг\м в\венно, струйно в день 1–й на 7,8,9,10,11,12 неделе, вводится перед МТХ.

Метотрексат (МТХ) - 500 мг\м в виде 24-х часовой инфузии с последующим введением фолиевой кислоты (лейковорин), в день 1-й на 7,9 и 11 неделе. 1\10 дозы вводится за первые 30 минут, затем 9\10 дозы вводится за 23,5 часа.

Кальция фолинат (лейковорин) 12 мг\м², через рот дается на 24-й и 30-й час от окончания инфузии МТХ (т.е. на 48-й и 54-й час от начала введения МТХ). Смотрите приложение Е, для уточнения режима введения и необходимого режима гидратации.

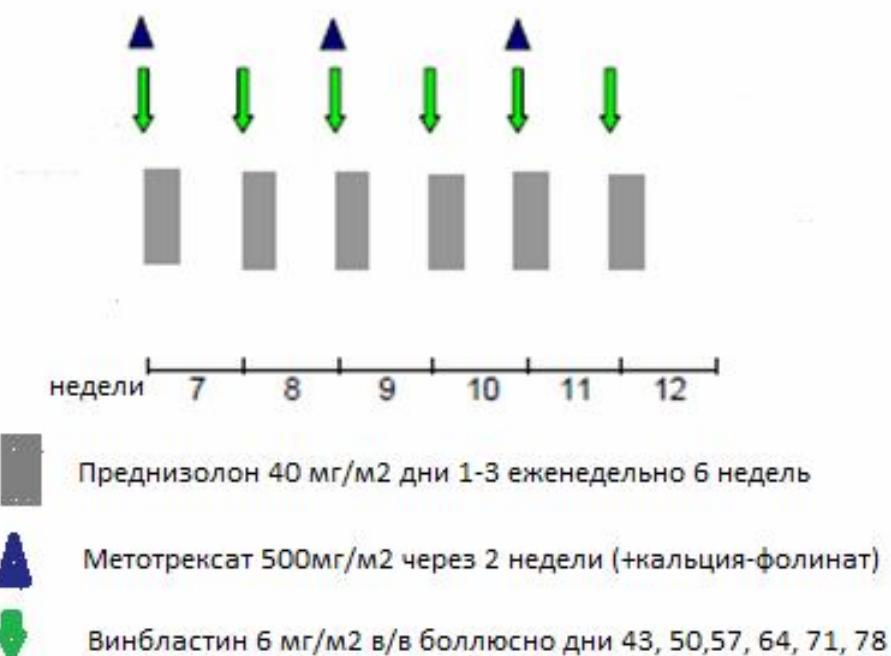


Рисунок 6. Схема терапии Инициального курса 2 для группы 1 (ветвь А)

Поддерживающая терапия:

Больные, у которых после окончания Инициального курса – 2 отмечается ответ на терапию (статус NAD или AD better), подлежат рандомизация на различные рукава поддерживающей терапии: «Индометацин» или «Винクリстин/Преднизолон/6-Меркаптопурин/Метотрексат» или «6-Меркаптопурин/Метотрексат».

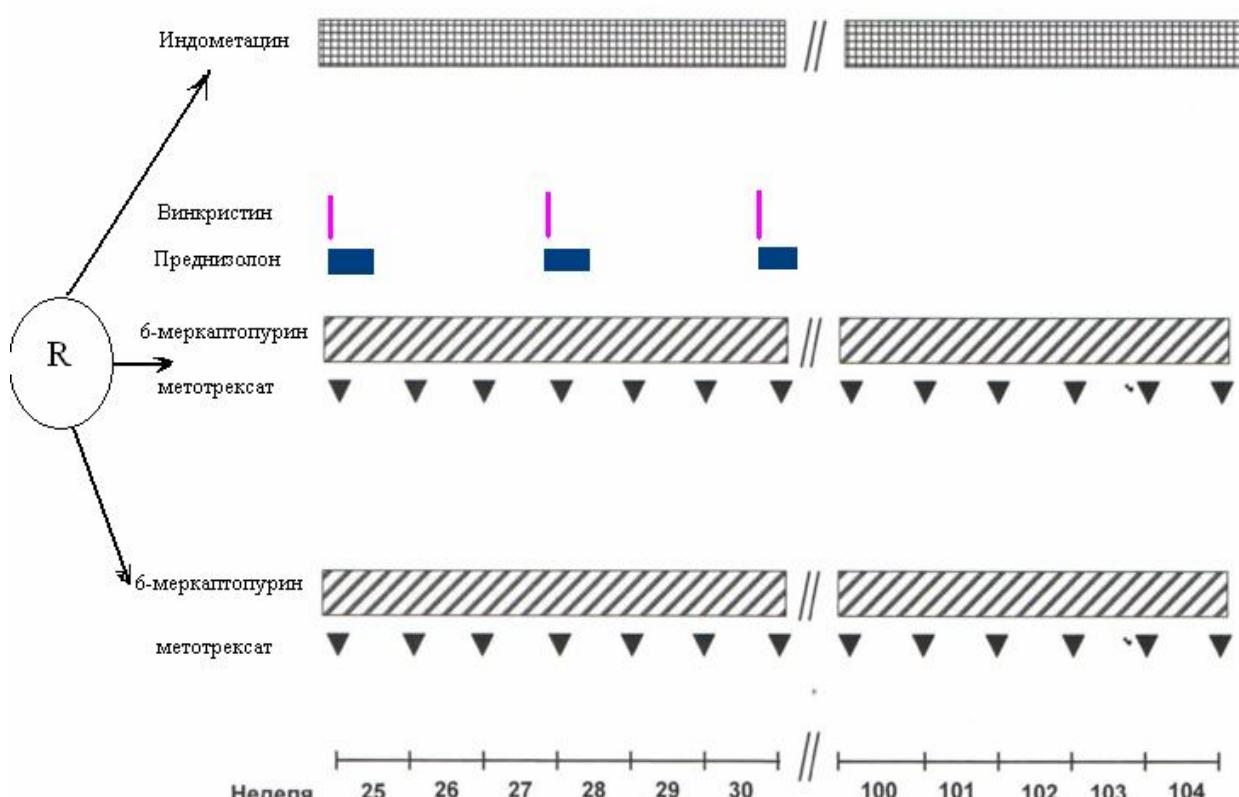


Рисунок 6. Схема Рандомизации Поддерживающей терапии для Группы 1 (ветвь Б)

Терапевтический рукав «Индометацин»:

Индометацин 2 мг/кг/сут ежедневно через рот в 2 приема вместе с гастропротекторами. Общая продолжительность лечения должна составить 24 месяца.

Терапевтический рукав «Винкристин / Преднизолон / 6-Меркаптопурин /Метотрексат»:

6 – меркаптопурин (6 – МР) в дозе 50 мг\м²\сут принимается длительно, ежедневно до окончания 12 – го месяца после начала терапии.

Преднизолон (PDN) 40 мг\м²\сут принимается в виде пятидневных пульсов каждые 3 недели начиная с 1-го дня 25-й недели лечения, у пациентов, которые имели NAD или AD better после 2 курса инициального лечения, и продолжается до окончания 12-го месяца со дня старта терапии (т.е. (25,28), 31, 34, 37...70 недели).

Винбластин (VBL) 6 мг\м², в\венно струйно, в первый день каждой третьей недели, начиная с 1-го дня 25-й недели и продолжается до окончания 12-го месяца со дня старта терапии.

Метотрексат (МТХ) 20 мг\м², через рот, 1 раз в неделю до окончания 12-го месяца от начала лечения.

Терапевтический рукав «6-Меркаптопурин/Метотрексат»:

6-меркаптопурин 50 мг/м²/сут ежедневно через рот. Общая продолжительность лечения должна составить 24 месяца.

Метотрексат 20 мг/м²/сут 1 раз в неделю через рот. Общая продолжительность лечения должна составить 24 месяца.

Модификация дозы по возрасту и весу ребенка:

Для детей с массой менее 10 кг:

- Преднизолон 1,5МГ/кг;
- Цитозина арабинозид в дозе 3,3 мг/кг/сут;
- Винбластин 0,2МГ/кг/введение;
- Винкристин 0,005 мг/кг (максимально 2,0МГ);
- 6-меркаптопурин 1,7МГ/кг/сут;
- Метотрексат 0,67 мг/кг;
- Доза индометацина рассчитывается на массу тела ребенка. Не требуется модификации дозы у детей с весом менее 10 кг.

12.5.2 ГРУППА 2: ГРУППА НИЗКОГО РИСКА («LOW RISK »)

Лечение состоит из инициальной терапии длительностью 6 недель, (второй курс терапии проводится только тем больным, у которых имеется персистирование или прогрессирование болезни) и поддерживающей терапии. Общая продолжительность лечения составляет либо 6 месяцев, либо 12 месяцев в зависимости от рандомизации.

Инициальный курс терапии 1:

Длительный прием **преднизолона (PDN)** ч\з рот в дозе $40 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$ ежедневно в 3 приема, продолжительностью 4 недели с постепенной отменой в течение последующих 2 недель.

Винblastин (VBL) – $6 \text{ мг}/\text{м}^2$, в\венно струйно в день 1–й на 1,2,3,4,5,6 неделе.

Инициальный курс терапии 2:

(только для пациентов с промежуточным (intermediate) или плохим (worse) ответом после курса 1).

Преднизолон ч\з рот в дозе $40 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$ разделенном на 3 приема, по 3 дня (день 1-3) на каждой неделе лечения с 7-й по 12-ю.

Винblastин (VBL) $6 \text{ мг}/\text{м}^2$ в\венно, струйно в день 1–й на 7,8,9,10,11,12-й неделе.

Поддерживающая терапия:

Общая продолжительность лечения составляет 6 месяцев для ветви LR 6 (поддерживающая терапия 6 месяцев) или 12 месяцев для ветви LR 12 (поддерживающая терапия 12 месяцев).

Преднизолон (PDN) $40 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$ принимается в виде пятидневных пульсов каждые 3 недели начиная с 1-го дня 7-й недели лечения у пациентов которые имели NAD после 1 курса инициальной терапии или с 1-го дня 13-й недели лечения, у пациентов, которые имели NAD или AD better после 2-го курса инициального лечения, и продолжается до окончания 6-го или 12-го месяца со дня старта терапии.

Винblastин (VBL) $6 \text{ мг}/\text{м}^2$, в\венно струйно, в первый день каждой третьей недели, начиная с 1-го дня 7-й недели в группе пациентов имевших NAD после 1-го курса инициальной терапии, или с 1-го дня 13-й недели для пациентов, имевших NAD или AD better после 2-го курса инициального лечения, и продолжается до окончания 6-го или 12-го месяца со дня старта терапии.

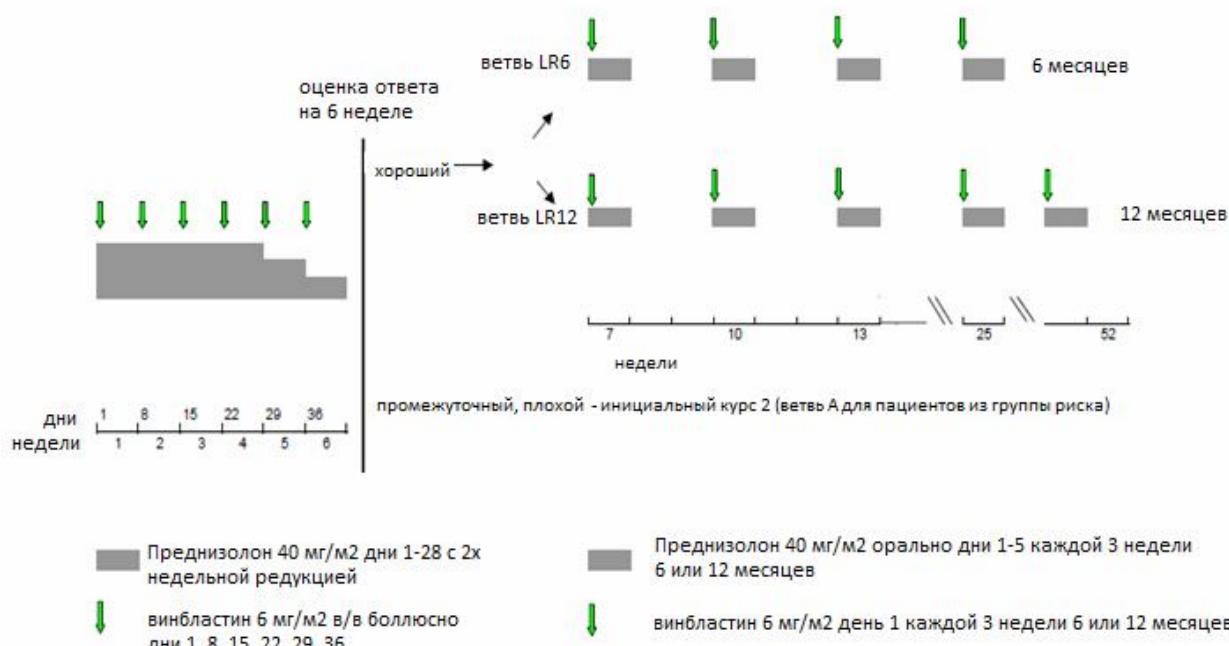


Рисунок 7. Схема терапии Группы 2 («Low Risk»)

12.5.3 ГРУППА 3: «МУЛЬТИФОКАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ КОСТЕЙ» И НАЛИЧИЕ «ОСОБЫХ ОЧАГОВ»

Лечение состоит из инициальной терапии продолжительностью 6 недель и поддерживающей терапии. Второй курс терапии проводится только тем пациентам, у которых имеется прогрессирование заболевания. Общая продолжительность терапии составляет 6 месяцев.

Инициальный курс терапии:

Длительный прием **преднизолона (PDN)** ч\з рот в дозе $40 \text{ мг} \cdot \text{м}^2 \cdot \text{сут}$ ежедневно в 3 приема, продолжительностью 4 недели с постепенной отменой в течение последующих 2 недель.

Винblastин (VBL) – $6 \text{ мг} \cdot \text{м}^2$, в\венно струйно в день 1–й на 1,2,3,4,5,6-й неделе.

Поддерживающая терапия:

(Начинается после окончания инициального лечения, на 1-й день 7-й недели у пациентов которые имели NAD после 1-го курса инициальной терапии или с 1-го дня 13-й недели лечения, у пациентов, которые имели NAD или AD better после 2-го курса инициальной терапии)

Преднизолон (PDN) $40 \text{ мг} \cdot \text{м}^2 \cdot \text{сут}$ принимается в виде пятидневных пульсов каждые 3 недели начиная с 1-го дня 7-й недели лечения у пациентов которые имели NAD после 1-го курса инициальной терапии или с 1-го дня 13 недели лечения, у пациентов, которые имели NAD или AD better после 2-го курса инициального лечения, и продолжается до окончания 6 –го месяца со дня старта терапии.

Винblastин (VBL) $6 \text{ мг} \cdot \text{м}^2$, в\венно струйно, в первый день каждой третьей недели, начиная с 1-го дня 7-й недели в группе пациентов, имевших NAD после 1-го курса инициальной терапии, или с 1-го дня 13-й недели для пациентов, имевших NAD или AD better после 2-го курса инициального лечения, и продолжается до окончания 6-го месяца со дня старта инициальной терапии.

12.5.4. «ТЕРАПИЯ СПАСЕНИЯ» ДЛЯ БОЛЬНЫХ С ПОРАЖЕНИЕМ ОРГАНОВ РИСКА.

Проводится пациентам, у которых выполняются следующие критерии:

- Прогрессия заболевания (AD Worse) в органах риска на 6 неделе терапии (после Инициального курса 1), или статус AD worse или AD Intermediate в органах риска после Инициального курса 2.
- Наличие однозначно трактуемой тяжелой органной дисфункции в указанные временные интервалы (нарушения гемопоэза, нарушения функции печени или и то и другое), как показано в Таблице 6.

Таблица 6. Критерии тяжелой органной дисфункции

Нарушения гемопоэза	<ul style="list-style-type: none">• Hb <70 г/л и/или трансфузационная зависимость• Тромбоциты $<20 \times 10^9$ и/или трансфузационная зависимость (должны выполняться оба критерия)
---------------------	--

Нарушения функций печени (или нарушения пищеварения с потерой белка)	Общий белок <55 г/л или трансфузионная зависимость Альбумин <25 г/л или трансфузионная зависимость (должен выполняться как минимум один из двух критериев)
--	---

Больной исключается из данной терапии при наличии одного из следующих критериев:

- изолированный склерозирующий холангит без признаков активности ГКЛ, в случаях, когда поражение печени является единственным «органом риска».
- нарушение выделительной функции почек, при повышении уровня креатинина более чем в 3 раза от возрастной нормы.

План лечения.

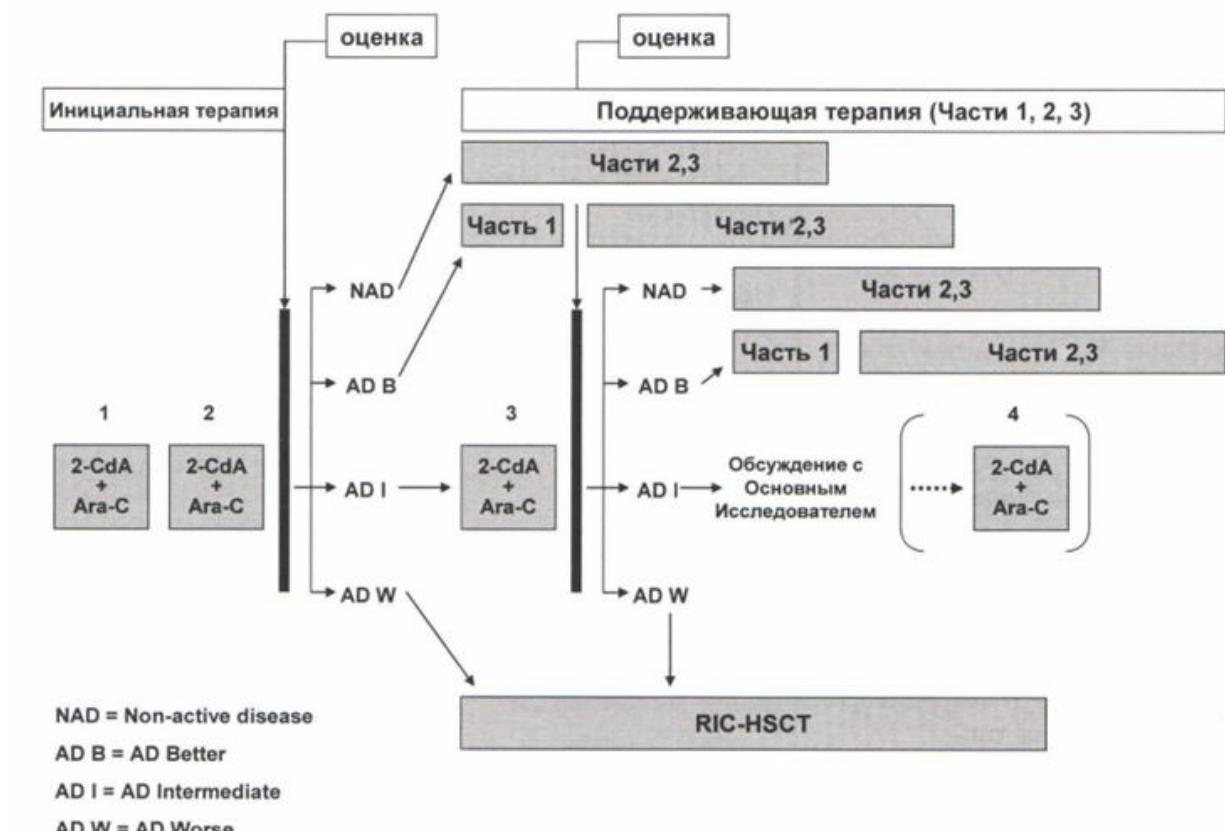


Рисунок 8. Общая концепция лечения Раздела II («Терапия спасения»)

12.5.4.1 Инициальная «Терапия спасения».

Состоит из 2 курсов 2-CdA/Ara-C (Кладрибин/Цитарабин) [16]. Каждый курс (рисунок 9) состоит из:

- Цитозина арабинозид** (Цитарабин, Ara-C) 500мг/м² в 250 мл/м² физиологического раствора 2 раза в день в течение 5 дней в виде 2-часовой внутривенной инфузии на 1, 13, 25, 37, 49, 61, 73, 85, 97 и 109 час. Таким образом, суточная доза Цитарабина составляет 1000мг/м². Введения начинаются в первый день курса.

- **2-хлородезоксиаденозин** (2-CdA, Кладрибин, Леустатин) 9 мг/м²/сут в виде 2 часовой внутривенной инфузии ежедневно в течение 5 дней. Введения 2-CdA начинаются с второго дня курса и проводятся на 23, 47, 71, 95 и 119 час. Таким образом, введения 2-CdA и Циторабина не должны проводиться одновременно.



Рисунок 9. Схема Инициальной терапии, блок 2-CdA/Ara-C.

Второй курс должен проводиться вне зависимости от ответа на первый. Интервал между курсами составляет обычно 4 недели. Второй курс начинается на пятой неделе после начала вне зависимости от показателей общего анализа крови. Интервал между курсами может быть увеличен лишь в случаях развития неконтролируемых инфекций или других тяжелых осложнений.

12.5.4.2 Оценка ответа после курсов 2-CdA/Ara-C и принятие решения по поводу дальнейшей терапии.

Оценка ответа проводится на пятой неделе от его начала. Дальнейшее лечение проводится в зависимости от оценки ответа в этот период времени.

Возможны следующие ситуации:

AD worse (по сравнению с оценкой до начала «терапии спасения»). В этих случаях рекомендуется проведение Трансплантации Гемопоэтических Стволовых Клеток (ТГСК).

AD Intermediate (по сравнению с оценкой до начала «терапии спасения»). Получают третий курс 2-CdA/Ara-C на 28 и 35 дни после начала 2го курса. Для начала 3го курса необходимо восстановление гемопоэза (нейтрофилы $>0,75 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоциты $>75 \times 10^9/\text{л}$).

AD better (по сравнению с оценкой до начала «терапии спасения»). Проводится Часть 1 Поддерживающей терапии в соответствии с параграфом 13.5.4.3.

NAD (по сравнению с оценкой до начала «терапии спасения»). Этим больным Часть 1 не проводится, они проходят непосредственно Часть 2 поддерживающей терапии в соответствии с параграфом 13.5.4.3

12.5.4.3. Поддерживающая терапия

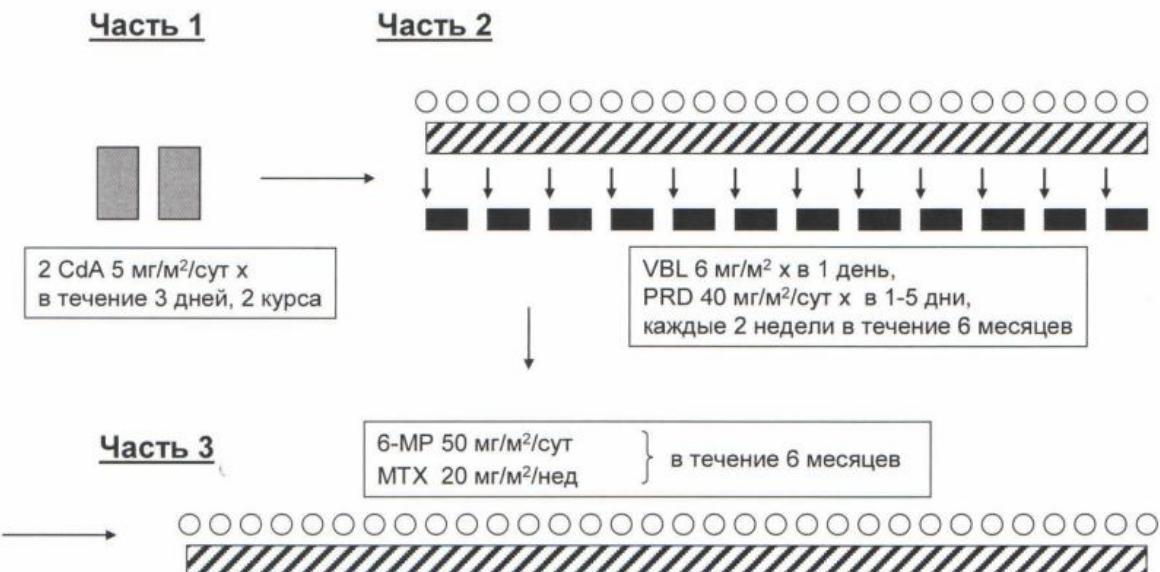


Рисунок 10. Схема Поддерживающей терапии.

Поддерживающая терапия/Часть 1.

Начинается на 21 день от начала 2го, 3го или 4го курсов 2-CdA/Ara-C у больных со статусом AD better. Второй курс начинается на 21 день от начала первого. Для его начала необходимо восстановление показателей общего анализа крови (нейтрофилы $>0,75 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоциты $>75 \times 10^9/\text{л}$). каждый курс состоит из:
2-хлородезоксиаденозин (2-CdA, Кладрибин, Леустатин) 5 мг/м²/сут в виде 2 часовой внутривенной инфузии в течение 3 дней.



Рисунок 11. Схема Поддерживающей терапии/ Часть 1.

Поддерживающая терапия/Часть 2.

Начинается на 21 день от начала 2го, 3го или 4го курсов 2-CdA/Ara-Cу больных, достигших статуса NAD или после завершения Части 1 Поддерживающей терапии и проводится в течение 24 недель:

- Винбластин 6 мг/м² в/в каждые 2 недели;
- Преднизолон 40 мг/м²/сут., в 3 приема через рот, на 1-5 день каждые 2 недели (таким образом, всего проводится 12 циклов Винбластин/Преднизолон);
- 6-Меркаптопурин в дозе 50 мг/м² ежедневно через рот 24 недели;
- Метотрексат в дозе 20 мг/м² еженедельно в течение 24 недели.

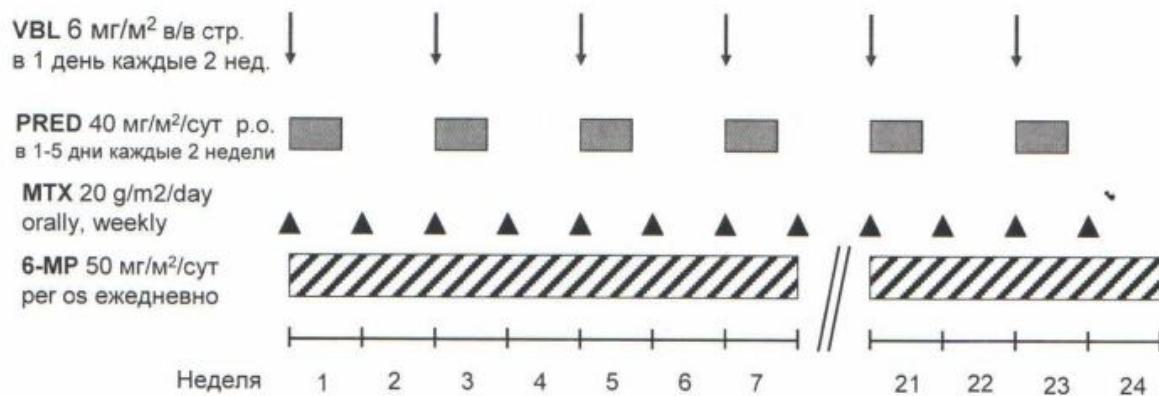


Рисунок 12. Схема Поддерживающей терапии/Часть 2.

Поддерживающая терапия/Часть 3.

Начинается на 21 день после завершения Части 2 Поддерживающей терапии у всех больных и проводится в течение 12 месяцев:

- 6-Меркаптопурин в дозе 50 мг/м² ежедневно через рот 12 месяцев;
- Метотрексат в дозе 20 мг/м² еженедельно в течение 12 месяцев.

Модификация дозы по возрасту и весу ребенка:

- **Цитарабин** - у детей с весом <10 кг не требуется редукция дозы, за исключением детей первого месяца жизни, когда доза Ara-C должна быть 16,5 мг/кг/введение.
- **2-CdA** у детей с весом <10 кг: 0,3 мг/кг/сут в курсах 2-CdA/Ara-C, 0,15 мг/кг/сут в курсах 2-CdA Части 1 Поддерживающей терапии.

12.6 СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Профилактика инфекции, вызванной *Pneumocystis carinii*.

Сульфометоксазол\триметоприм, 5 мг\кг\сут по триметоприму, принимается через рот, 3 раза в неделю весь период лечения и 12 недель после окончания терапии (прием прекращается за неделю до введения метотрексата).

Лечение инфекционных осложнений:

Применяются антибактериальные, противогрибковые, противовирусные препараты в соответствии с Протоколами терапии соответствующих осложнений. Рекомендуется использовать антибиотики широкого спектра действия и противогрибковую терапию для лечения фебрильной нейтропении, а также для профилактики аспергиллеза в соответствии с установленными правилами лечебного учреждения.

Противорвотные препараты:

Назначаются в случае необходимости. В качестве антиэметической терапии можно назначать ондасетрон 5мг/м² в/в болюсно либо через рот перед проведением химиотерапии, затем через 12 часов после введения

химиопрепаратов. Либо назначается трописетрон 0,2 мг/кг в/в капельно, в/в болюсно или перорально 1 раз в сутки.

Трансфузии компонентов крови:

Компоненты крови должны облучаться в дозе 25 Гр, проводить трансфузию необходимо через фильтры для профилактики РТПХ (реакции трансплантат против хозяина).

G – CSF

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) может назначаться в случае длительной нейтропении, подкожно или в/венно. Использование GM-GSF и Peg G-GSF не рекомендуется и может иметь неблагоприятный эффект на активность основного заболевания.

Иммуноглобулин внутривенные:

Может назначаться в случае гипоиммуноглобулинемии.

Глазные капли с дексаметазоном:

Во время проведения терапии Цитарбином рекомендуется закапывать глазные капли с 0,1% дексаметазоном или натуральную слезу в оба глаза 3 раза в день в течение 6 дней. Возможно назначение глазных капель на срок более 6 дней, если это предусмотрено правилами учреждения.

Инфузционная терапия и парентеральное питание:

Перед началом терапии рекомендуется установить одно- или двухканальный центральный венозный катетер.

При проведении курса химиотерапии («Терапия спасения») необходимо удвоить объем инфузционной терапии (т.е. 3л/м2/24 часа в/в или 200 мл/кг для детей с массой менее 10 кг). Исключение составляют случаи использования химиопрепаратов, разведенных в больших объемах жидкости.

- Объем выделяемой мочи должен составлять минимум 60% объема вводимой жидкости. Подсчет диуреза следует проводить каждые 4-6 часов.
- При снижении диуреза рекомендуется введение фurosемида 0,5 мг/кг (максимум 20 мг/введение).
- Общий анализ крови, определение биохимических показателей сыворотки, касающихся печеночных и почечных функций, электролитов следует проводить ежедневно вплоть до их стабилизации, или даже чаще при наличии клинических показаний.
- Использование парентерального питания является предпочтительным вариантом нутритивной поддержки.
- Введение альбумина рекомендуются при гипоальбуминемии вплоть до достижении стабильного уровня альбумина выше 30 г/л.
- Рекомендуется введение внутривенного иммуноглобулина в дозе 0,4г/кг каждые 3-4 недели.

12.7. МОДИФИКАЦИЯ ТЕРАПИИ.

Стараться избегать отсрочки в проведении терапии и редукции доз.

Панцитопения.

На момент постановки диагноза панцитопения может быть ассоциирована с заболеванием, и поэтому не является показанием для редукции доз на этапе индуктивного лечения.

Дети с весом тела до 10 кг:

Дозы цитостатиков считаются из расчета на площадь поверхности тела (m^2) и соотносятся с возрастом. Если возраст ребенка:

- менее 6 месяцев - 50% от рассчитанной на площадь поверхности тела (m^2);
- 6 – 12 месяцев - 75% от рассчитанной на площадь поверхности тела (m^2);
- более 12 месяцев - 100% от рассчитанной на площадь поверхности тела (m^2);

Костно-мозговая токсичность:

В случае хорошего ответа на терапию рекомендуется ожидать восстановления гемопоэза. Абсолютное количество нейтрофилов более $1,0 \times 10^9/l$ и тромбоцитов более $100 \times 10^9/l$ необходимо перед каждым курсом терапии, за исключением первого курса индуктивной терапии. *В случае если имеет место персистирование заболевания, рекомендуется продолжение протокольного лечения независимо от гематологических показателей.*

Гепатотоксичность:

Определение печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) должно обязательно проводиться перед введением метотрексата. Если их значение превышает нормальный уровень в 10 – 20 раз, необходимо проводить контроль ч\з 48 часов, для того чтобы убедиться, что уровень трансаминаз снизился и только после этого назначать пациенту инфузию МТХ. Проверьте, чтобы прием триметопrim\сульфометоксазола (бисептол) был остановлен, если уровень трансаминаз остается повышенным или еще больше увеличивается, и воздержитесь от проведения химиотерапии до тех пор, пока трансаминазы не снизятся и не станут менее 10N, затем проводите ХТ в полной дозе. Возобновление проведения профилактического приема бисептола остается на усмотрение лечащего врача. Однако нужно всегда помнить, что, ребенок, не принимающий триметопrim\сульфометоксазол, имеет высокий риск развития пневмоцистной пневмонии. В качестве альтернативной профилактики РСР может использоваться пентамидин или дапсон.

Если терапия была прервана из-за повышенного уровня трансаминаз, в дальнейшем она возобновляется с того дня лечения, на который была остановлена.

Если уровень трансаминаз 20N и более, обязательно отменяется химиотерапия до тех пор, пока значения не снизятся до уровня менее 10N. Персистирование

значений трансамина на уровне более 20N более 2 недель требует обследования, включающего в себя: билирубин, щелочная фосфатаза, коагулограмма, альбумин, общий белок, серологическое исследование на гепатиты. Проведение биопсии печени иногда необходимо и должно приниматься во внимание, это необходимо для уточнения характера поражения печени (токсическое поражение печени, специфическое гистиоцитарное поражение печени или склерозирующий холангит).

При наличии поражения печени риск развития токсичности при использовании VBL и MTX увеличивается.

Нефротоксичность:

Если клиренс по эндогенному креатинину менее чем $60\text{мл}/\text{мин}/1,73\text{ m}^2$ введение MTX откладывается, и исследование уровня клиренса по эндогенному креатинину повторяется после гидратации.

Гастроинтестинальная токсичность:

В случае возникновения тяжелого мукозита или диареи, терапия должна быть остановлена до полного выздоровления (исчезновения симптомов), и возобновлена в дальнейшем без снижения доз препаратов. Для профилактики запоров у пациентов, которые получают винбластин, рекомендуется регулярное назначение легких слабительных (лактулоза). Серьезные запоры с паралитическим илеусом требуют прекращения введения винбластина.

Нейротоксичность:

В случае достоверной токсичности (сильная слабость, тяжелые парестезии, нарушение моторики кишечника) VBL может быть временно отменен, и в дальнейшем, после исчезновения симптомов токсичности назначен в дозе 50% от расчетной. Контакт с регионарным координатором перед отменой винбластина обязателен. В случае снижения дозы, она в последующем должна повышаться до максимально хорошо переносимой (но не превышающей протокольную дозу).

Пероральный прием 6 – меркаптопурина и метотрексата:

Если количество нейтрофилов падает ниже $500/\mu\text{л}$, лечение должно быть остановлено и возобновлено после повышения уровня нейтрофилов. Если во время поддерживающего лечения количество нейтрофилов снижается ниже критического уровня более чем 2 раза, необходимо прекратить дачу триметопrima\сульфометоксазола и уменьшить дозу 6 – меркаптопурина или метотрексата на 25%, временно, для того чтобы иметь возможность возобновить терапию. Начинать следует со снижения дозы 6 – МР. Однако нужно помнить, что отмена приема бисептола увеличивает риск развития пневмоцистной пневмонии. В качестве альтернативной профилактики должны применяться пентамидин или дапсон. Если терапия прерывается из-за выраженной миелосупрессии или повышенного уровня трансамина, то возобновляется она с того самого дня (хронологически) на котором была прервана.

12.8) ПЕРЕЧЕНЬ ПРЕПАРАТОВ

12.8.1 Перечень основных лекарственных средств:

Наименование	Форма выпуска	Доза
Преднизолон	5мг в таблетке	40 мг/м ² /день
Винбластин	5мг во флаконе	6 мг/м ²
Цитарабин	100мг/ 1000мг во флаконе	100мг/м ² 500 мг/м ²
Метотрексат	1000мг во флаконе 2,5мг в таблетке	500мг/м ² 20 мг/м ²
6-меркаптопурин	50 мг в таблетке	50 мг/м ²
Винкристин	1 мг во флаконе	1,5мг/м ²
Кладрибин (2-CdA)	10 мг во флаконе	9 мг/м ²
Индометацин	25 мг в таблетке	2 мг/кг
Котримоксазол	120мг/240 мг/480 мг в таблетке	5мг/кг/сут

12.8.2 Перечень дополнительных лекарственных средств;

№	Наименование	Форма выпуска	Показания
1	Филграстим	30мкг во флаконе	При индуцированной нейтропении
2	Иммуноглобулин G человеческий нормальный (содержание не менее 90%)	10% раствор для в/в инфузий во флаконе 5г/50мл, 2г/20 мл, 10г/100мл	При гипоиммуноглобулинемии
3	Ондасетрон	4 мг/мл во флаконе 2мл	С антиэметической целью
4	Ондасетрон	8 мг в таблетке	С антиэметической целью
5	Трописетрон	5 мг во флаконе	С антиэметической целью
6	Трописетрон	5 мг в таблетке	С антиэметической целью
7	Омепразол	Капсулы 20 мг	С гастропротекторной и противоязвенной целью на фоне терапии ГКС и химиопрепаратами
8	Омепразол	40мг во флаконе	С гастропротекторной и противоязвенной целью на фоне терапии ГКС и химиопрепаратами
9	Спиронолактон	Таблетки 25 мг	С диуретической целью
10	Фуросемид	Раствор для в/в инъекций 1% в 2 мл	С диуретической целью
11	Десмопрессина ацетат	Таблетки 100мкг, 200мкг	При несахарном мочеизнурении
12	цефтриаксон	500мг, 1000 мг во флаконе	При инфекционных осложнениях
13	цефепим	500мг, 1000мг во	При инфекционных

		флаконе	осложнениях
14	цефтазидим	500мг, 1000мг во флаконе	При инфекционных осложнениях
15	цефуроксим	750мг во флаконе	При инфекционных осложнениях
16	цефоперазон	1000мг во флаконе	При инфекционных осложнениях
17	Цефоперазон+сульбактам	1,5 гр во флаконе	При инфекционных осложнениях
18	Амикацин	Раствор 100мг\2мл – 2мл (для в/в введений)	При инфекционных осложнениях
19	Гентамицин	40мг/мл – 2 мл	При инфекционных осложнениях
20	Томбрамицин	Раствор для ингаляций 300мг в 1мл, 300мг в ампуле для в/в введения	При инфекционных осложнениях
21	Меропенем	500мг, 1000мг во флаконе	При инфекционных осложнениях
22	Эртапенем	1000 мг во флаконе	При инфекционных осложнениях
23	Имипенем	1000 мг во флаконе	При инфекционных осложнениях
24	Ванкомицин	1000мг во флаконе	При инфекционных осложнениях
25	Ципрофлоксацин	100мг во флаконе, 250мг, 500мг в таблетках, глазные капли, ушные капли	При инфекционных осложнениях, для деконтаминации кишечника
26	Офлоксацин	200мг во флаконе	При инфекционных осложнениях
27	Метронидазол	Таблетки 250мг, раствор 500мг/100мл	При инфекционных осложнениях
28	Колиместат натрия	Таблетки 500тыс. ЕД	При инфекционных осложнениях, для деконтаминации кишечника
29	Амоксициллин + клавулановая кислота	600 мг во флаконе	При инфекционных осложнениях
30	Амоксициллин + Сульбактам	500мг + 250мг, во флаконе	При инфекционных осложнениях
31	Имипенем+циластатин	500 мг во флаконе	При инфекционных осложнениях
32	Тикарциллин + Клавулоновая	для инфузий 3000 мг/200 мг	При инфекционных осложнениях

	кислота		
33	Пиперациллин + тазобактам	4,5г во флаконе	При инфекционных осложнениях
34	Нистатин	Суспензия для приема внутрь 100000ЕД/мл 50мл	При инфекционных осложнениях
35	Флуконазол	капсулы 50 мг, 100мг, 150 мг, растворы для инфузий 2мг/мл, гель для обработки рта	При инфекционных осложнениях
36	Кетоконазол	Таблетки 200мг	При инфекционных осложнениях
37	Итраконазол	капсулы 100 мг;	При инфекционных осложнениях
38	Вориканазол	таблетки 50 мг;	При инфекционных осложнениях
39	Вориканазол	лиофилизат для инфузий 200 мг	При инфекционных осложнениях
40	Каспофунгин	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг,	При инфекционных осложнениях
41	Микофунгин	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг	При инфекционных осложнениях
42	Амфотерицин липидный комплекс	для в/в ведения 50 мг	При инфекционных осложнениях
43	Амфотерицин В	Суспензия для приема внутрь	При инфекционных осложнениях
44	Ацикловир	Таблетки 200 мг, раствор для инъекций 250мг, мазь для наружного применения	При инфекционных осложнениях
45	Ганцикловир	Раствор для в/в введения 500мг	При инфекционных осложнениях
46	Нифедипин	таблетки, покрытые (пленочной) оболочкой, 10 мг; таблетки с замедленным высвобождением 20 мг; раствор для инфузий 0,01 %;	При гипертонии на фоне терапии ГКС
47	Каптоприл	таблетки 25 мг	При гипертонии на фоне

			терапии ГКС
48	Лактулоза	сироп, раствор для приема внутрь	При нарушениях отхождения стула при терапии винбластином
49	Лоперамид	таблетки, капсулы, таблетки для рассасывания 2мг	При диарейном синдроме
50	Урсодезоксихолевая кислота	капсулы 250 мг, суспензия	При поражении печени
51	Фенотерола гидробромид + Ипратропия гидробромид	раствор для ингаляций 500 мкг + 250 мкг/ мл	Для терапии бронхобструкции при специфическом поражении легких
52	Амброксол	Таблетка 30 мг, раствор для ингаляций, сироп для перорального приема	Для терапии бронхобструкции при специфическом поражении легких
53	Грамицидин, фрамицетина сульфат, дексаметазона метасульфобензоат	капли глазные/ушные во флаконе 5 мл	При отитах
54	Кальций Д3	Таблетки, сироп	При остеопорозе на фоне терапии глюкокортикоидами
55	Цитиколин	раствор для инъекций 500мг/4мл, раствор для приема внутрь 10г/100мл	При неврологических нарушениях
56	Метоклопромид	Таблетки 10мг, раствор для инъекций 10мг/2мл	Антиэметическая терапия, паллиативная помощь при кахексии/анорексии
57	Метилпреднизолон	Порошок для приготовления раствора 125мг, таблетки 4мг	Паллиативная помощь при анорексии с прекахексии и кахексии
58	Парацетамол	Таблетки 200мг, сироп 200мг/мл	Для купирования гипертермии, для адьювантной анлгезии
59	Ибuproфен	Сироп для приема внутрь 5мг/мл	Для купирования гипертермии, для адьювантной анлгезии
60	Кодеин	Таблетки 0,001	Для аналгезии
61	Трамадол	Раствор для инъекций 50мг/мл, таблетки 50мг	Для аналгезии

62	Морфин	Раствор для п/к введения в шприц-тюбиках 10мг/мл	Для аналгезии
63	Фентанил	Раствор для инъекций 0,05мг/мл ампулы по 2,5мл	Для аналгезии
64	Метадон	Сироп 2мг/мл, 10мг/мл, раствор для инъекций 1%	Для аналгезии
65	Амитриптилин	Таблетки 1,38мг	С седативной целью
66	Карбамазепим	Таблетки 200мг	С противосудорожной целью
67	Габапентин	Капсулы 300 мг	С противосудорожной целью
68	Диазепам	Раствор для инъекций 5мг/мл, таблетки 5мг	С противосудорожной целью
69	гиосцинабутилбромид	Свечи ректальные 10мг	Со спазмолитической целью
70	мидозолам	Раствор для инъекций 5мг/мл	С противосудорожной целью
71	фенобарбитал	Таблетки 0,005мг	С противосудорожной целью

12.8.3. Таблица сравнения препаратов:

№	Препарат, формы выпуска	Дозирование	Длительность применения	Уровень доказательности
Глюококортикоиды				
1	Преднизолон, 5мг таб.	40 мг/м ² /день	ежедневно в течение 2 недель. Постепенное снижение дозы в течение 6 недель.	C
2	Винblastин, 5мг во флаконе	6 мг/м ²	1, 3 недели	C
3	Метотрексат, 2,5мг в таблетке	20 мг/м ²	Еженедельно 12, 24 месяцев	D
3	Винクリстин, 1 мг во флаконе	1,5МГ/М ²	8 недель	C
4	Кладрибин, 10 мг во флаконе	9 мг/м ²	Согласно схеме	C
5	Цитарабин, 100мг	100мг/м ²	4 дня раз в 3 недели	C
6	Цитарабин 1000мг во флаконе	500 мг/м ²	Согласно схеме	C

7	Индометацин 25 мг в таблетке	2 мг/кг	Ежедневно 12, 24 месяцев	C
8	Котримоксазол, 120мг/240 мг/480 мг в	5мг/кг/сут по триметоприму	длительно	D
9	Филграстим, 300мкг во флаконе	5-15мкг/кг п/к или в/в капельно	До восстановления гранулоцитов	D
10	Иммуноглобулин G человеческий нормальный (содержание не менее 90%),10% раствор для в/в инфузий во флаконе 5г/50мл	0,1-0,4мг/кг	До насыщения, затем 1 раз в 3-4 недели	C
11	Ондасетрон, 4 мг/мл во флаконе 2мл	5мг/м ² каждые 4 часа в/в струйно	При тошноте	C
12	Ондасетрон, 8 мг в таблетке	5мг/м ² каждые 4 часа через рот	При тошноте	C
13	Трописетрон, 5 мг во флаконе	0,2мг/м ² в/в струйно 1-3 раза в день	При тошноте	C
14	Трописетрон, 5 мг в таблетке	0,2мг/м ² в/в струйно 1-3 раза в день	При тошноте	C
15	Омепразол, Капсулы 20 мг	По 1 капсуле 1-2 раза в сутки	1-4 недели	C
16	Омепразол, 40мг во флаконе	20мг в/в капельно	1-2 недели	C
17	Спиронолактон, Таблетки 25 мг	3мг/кг/сут	До купирования отечного синдрома	C
18	Фуросемид, Раствор для в/в инъекций 1% в 2 мл	1-6мг/кг в/в струйно	До купирования отечного синдрома	C
19	Десмопрессина ацетат, Таблетки 100мкг, 200мкг	0,4мкг/кг	1-3 месяца	C
20	Цефтриаксон, 500мг, 1000 мг во флаконе	50-100мг/кг/сут в/в струйно	7-21 дней	C
21	Цефепим, 500мг, 1000мг во флаконе	50-100мг/кг/сут в/в струйно	7-21 дней	C

22	Цефтазидим, 500мг, 1000мг во флаконе	50-100мг/кг/сут в/в струйно	7-21 дней	C
23	Цефуроксим, 750мг во флаконе	30-100 мг/кг в/в струйно 3-4 раза в день	7-14 дней	C
24	Цефоперазон, 1000мг во флаконе	50-200мг/кг/сут в/в струйно или капельно	7-21 дней	C
25	Цефоперазон+сульбактам, 1,5 гр во флаконе	40-80 мг/кг/сут	7-21 дней	C
26	Амикацин, Раствор 100мг\2мл – 2мл (для в/в введений)	15 мг/кг/сут	7-14 дней	D
27	Гентамицин, 40мг/мл – 2 мл	3-8мг/кг в/в струйно	7-14 дней	D
28	Тобрамицин, Раствор для ингаляций 300мг в 1мл, 300мг ампула для в/в введения	300мг ингаляторно 1-2 раза в день, 15мг/кг в/в	10-14 дней	D
29	Меропенем, 500мг, 1000мг во флаконе	15-20 мг/кг в/в капельно 3 раза в <u>пень</u>	7-21 дней	D
30	Эртапенем, 1000 мг во флаконе	15-20 мг/кг в/в капельно 3 раза в <u>пень</u>	7-21 дней	C
31	Имипенем, 1000 мг во флаконе	15-20 мг/кг в/в капельно 3 раза в <u>пень</u>	7-21 дней	C
32	Ванкомицин, 1000мг во флаконе	40мг/кг в/в капельно 2 раза в <u>сутки</u>	7-21 дней	C
33	Ципрофлоксацин, 100мг во флаконе, 250мг, 500мг в таблетках, глазные капли, ушные капли	10мг/кг 2-3 раза в сутки	7-21 дней	C
34	Офлоксацин, 200мг во флаконе	7,5-15 мг/кг	7-21 дней	C
35	Метронидазол Таблетки 250мг, раствор 500мг/100мл,	250-500 мг	7-14 дней	C
36	Колиместат натрия, Таблетки 500тыс. ЕД	300-400 Ед/кг/сут	Длительно	C
37	Амоксициллин + клавулановая кислота, 600 мг во флаконе	50 мг/кг	7-21 дней	C

38	Амоксициллин + Сульбактам, 500мг + 250мг, во флаконе	50 мг/кг	7-21 дней	C
39	Имипенем+циластин, 500 мг во флаконе	15 мг/кг 3 раза в день в/в капельно	7-21 дней	C
40	Тикарциллин + Клавулоновая кислота, для инфузий 3000 мг/200 мг	200-300мг/кг в/в капельно 4-6 раз в сутки	7-21 дней	C
41	Пиперациллин + тазобактам, 4,5г во флаконе	2,25мг в/в капельно 3 раза в сутки	7-21 дней	C
42	Нистатин, Суспензия для приема внутрь 100000ЕД/мл 50мл	По возрасту	5-14 дней	C
43	Флуконазол капсулы 50 мг, 100мг, 150 мг, растворы для инфузий 2мг/мл, гель для обработки рта,	6-12 мг/кг/сут	7-21 дней	C
44	Кетоконазол, Таблетки 200мг	4-8мг/кг/сут	7-15 дней	C
45	Итраконазол, капсулы 100 мг;	100-200мг 1 раз в сутки	7-15 дней	C
46	Вориканазол , таблетки 50 мг; лиофилизат для инфузий 200 мг	6-12 мг/кг/сут	7-21 дней	C
47	Каспофунгин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг,	70мг/м ² , 50мг/м ² /сут	7-21 дней	C
48	Микофунгин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг	2-3 мг/кг	7-21 дней	C
49	Амфотерицин, липидный комплекс, для в/в ведения 50 мг	1-3 мг/кг/сут	7-21 дней	C
50	Амфотерицин В, Суспензия для приема внутрь,		7-30 дней	C

51	Ацикловир, Таблетки 200 мг, раствор для инъекций 250мг, мазь для наружного применения	250мг/м2	7-30 дней	C
52	Ганцикловир, Раствор для в/в введения 500мг	5 мг/кг в/в капельно 2 раза в сутки	14-21 дней	C
53	Нифедипин, таблетки, покрытые (пленочной) оболочкой, 10 мг; таблетки с замедленным 20 мг; раствор для инфузий 0,01 %; высвобождением			C
54	Каптоприл, таблетки 25 мг	12,5-25 мг через рот 2-3 раза в сутки		C
55	Лактулоза, сироп, раствор для приема внутрь	5-15 мл/сут		C
56	Лоперамид, таблетки, капсулы, таблетки для рассасывания 2мг		До купирования диарейного синдрома	C
57	Урсодезоксихолевая кислота, капсулы 250 мг, суспензия	250-500 мг/сут	3-6 месяцев	C
58	Фенотерола гидробромид + Ипратропия гидробромид, раствор для ингаляций 500 мкг + 250 мкг/ мл	ингаляторно	До купирования бронхобструкции	C
59	Амброксол, Таблетка 30 мг,	7,5 мг 3 раза в сутки через рот	7-30 дней	C
60	Грамицидин, фрамицетина сульфат, дексаметазона метасульфобензоат, капли глазные/ушные во флаконе 5 мл	По 1-2 капле 3-4 раза в сутки	7-21 дней	C
61	Цитиколин ,раствор для инъекций 500мг/4мл, раствор для приема внутрь 10г/100мл	250-500мг в/в капельно		C

62	Метоклопромид, Таблетки 10мг, раствор для инъекций 10мг/2мл	0,1 мг/кг 2-3 раза в день	До купирования тошноты	C
63	Метилпреднизолон, таблетки 4 мг, раствор для инъекций 125мг	5-15 мг/сут	Курсами по 5-7 дней	C
64	Парацетамол, таблетки 200мг, сироп 200мг/мл	20мг/кг однократно, затем 10-15 мг/кг каждые 4-6 часов	До купирования болей	C
65	Ибuproфен, Сироп для приема внутрь 5мг/мл	5-10 мг/кг каждые 6-8 часов, максимально 40мг/кг	До купирования болей и гипертермии	C
66	Кодеин, Таблетки 0,001	Внутрь или ректально 0,5-1 мг каждые 4-6 часов	До купирования болей	C
67	Трамадол Раствор для инъекций 50мг/мл, таблетки 50мг	1-2 мг/кг каждые 4-6 часов	До купирования болей	C
68	Морфин, Раствор для п/к введения в шприц- тюбиках 10мг/мл	0,08-0,4 мг/кг каждые 4 часа	До купирования болей	C
69	Фентанил, Раствор для инъекций 0,05мг/мл ампулы по 2,5мл	1-2 мг/кг каждые 2-4 часа	До купирования болей	C
70	Метадон, Сироп 2мг/мл, 10мг/мл, раствор для инъекций 1%	100-200 мкг/кг каждые 4 часа первые 3 дозы, затем каждые 6—12 часов	До купирования болей	C
71	Амитриптилин Таблетки 1,38мг	0,2-0,5 мг/кг на ночь	До купирования болей	C
72	Карbamазепим Таблетки 200мг	5-20 мг/кг/сут через рот	6-12 мес.	C
73	Габапентин, Капсулы 300 мг	10 мг/кг внутрь 1-2 раза в день	длительно	C

74	Диазепам Раствор для инъекций 5мг/мл, таблетки 5мг	1 мг/сут внутрь, трансбукально, подкожно, ректально		C
75	гиосцинабутилбромид Свечи ректальные 10мг	0,5мг/кг	До купирования спазмов	C
76	мидозолам Раствор для инъекций 5мг/мл	100мкг/кг в/в подкожно, 200-500 мкг ректально		C
77	фенобарбитал Таблетки 0,005мг	20 г/кг в/в		C

- **Хирургическое вмешательство, с указанием показаний для оперативного вмешательства:**

диагностическая биопсия пораженного участка кожи, лимфоузла, мягкотканной опухоли либо пораженной кости (согласно соответствующего КП).

- **Другие виды лечения:** нет.

12.9) Показания для консультации специалистов: см. 12.3

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

Госпитализации в палаты реанимации и интенсивной терапии подлежат больные:

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

12.11) Индикаторы эффективности терапии:

- отсутствие гипертермии и других симптомов интоксикации, отсутствие болей, сыпи и других активных проявлений заболевания;
- отсутствие анемии, тромбоцитопении, нейтропении у пациентов с поражением костного мозга;
- отсутствие трансфузационной зависимости;
- нормализация размеров печени и селезенки;
- нормализация показателей печеночных ферментов и тестов, исследующих функцию печени;
- регрессия или полное исчезновение очагов по данным КТ легких и данных исследования функции легких для пациентов, у которых имеет место поражение легких;
- регрессия очагов поражения по данным рентгенографии, КТ и ЯМР только очагов первичного поражения;
- купирование симптомов поражения ЦНС (регрессия экзофтальма, восстановление слуха, нормализация диуреза) для пациентов с «ЦНС-РИСК» очагами или интракраниальными очагами.

В зависимости от ответа на терапию в контрольных точках определяется статус «Без признаков активности» и «Наличие признаков активности». Оценка статуса необходима для определения дальнейшей тактики терапии и определения линии рандомизации внутри группы риска.

Без признаков активности (БПА) NON ACTIVE DISEASE (NAD)	Нет признаков заболевания	Исчезновение всех очагов или симптомов
НАЛИЧИЕ ПРИЗНАКОВ АКТИВНОСТИ (НПА)	Регрессия болезни (regressive disease)	Регрессия очагов или симптомов, нет новых очагов
	Стабильная болезнь (stable disease)	Персистирование очагов или симптомов, новые очаги не появляются
ACTIVE DISEASE (AD)	Прогрессирование болезни* (progressive disease)	Прогрессия имеющихся очагов или симптомов и\или появление новых очагов

Есть три категории ответа на терапию:

ХОРОШИЙ (BETTER)	Полное исчезновение очагов регрессия	БПА (NAD) НПА (AD better)
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ (INTERMEDIATE)	Смешанный (mixed)	Появление новых очагов в одном месте и исчезновение в другом.
	Стабильный (stable)	Очаги без изменений
ПЛОХОЙ (WORSE)	Прогрессия*	

*При изолированном поражении кости прогрессия определяется как появление новых очагов в костях или появление очагов в других органах.

12.12.1 ГРУППА 1: ГРУППА ВЫСОКОГО РИСКА («RISK»).

Любое решение, относительно терапии должно основываться на оценке ответа в «ОРГАНАХ РИСКА» (R.O.)

срок	обследование	ответ	терапия
6 неделя	После 1-го курса инициальной терапии	БПА (NAD)	Поддерживающая терапия
		Хороший (better)	Инициальная терапия, курс 2
		Промежуточный (intermediate)	Инициальная терапия, курс 2
		Плохой (worse)	Терапия спасения
12 неделя	После 2-го курса инициальной терапии	БПА (NAD)	Поддерживающая терапия
		Хороший (Better)	Поддерживающая терапия
		Промежуточный (Intermediate)	Терапия спасения
		Плохой (Worse)	Терапия спасения
24 неделя или любое время в случае	Во время поддерживающей терапии	БПА (NAD), хороший (Better)	Поддерживающая терапия

возникновение события		Промежуточный (Intermediate) без наличия признаков заболевания в органах риска (R.O.)	Поддерживающая терапия
		Промежуточный (Intermediate) с поражением органов риска (R.O.)	Терапия спасения
		Плохой (Worse) без наличия признаков заболевания в органах риска (R.O.)	Ветвь А: повторное проведение инициальной терапии, используя ветвь В Ветвь В: терапия спасения
		Плохой (Worse) с поражением органов риска (R.O.)	Терапия спасения
12 месяцев	Окончание поддерживающей терапии	БПА (NAD)	СТОП (в случае персистирования признаков активного заболевания — консультация координатора протокола)

12.12.2 ГРУППА 2 ГРУППА НИЗКОГО РИСКА (“LOW RISK”).

срок	обследование	ответ	далеешнее лечение
6-я неделя	После 1-го курса инициальной терапии	БПА (NAD) Хороший (Better)	Поддерживающая терапия, Рандомизация: LR6 или LR12
		Промежуточный (Intermediate)	2-й курс инициальной терапии
		Плохой (Worse)	2-й курс инициальной терапии

12-я неделя	После 2-го курса инициальной терапии	БПА (NAD) Хороший (Better)	Поддерживающая терапия
		Промежуточный (Intermediate)	Поддерживающая терапия
		Плохой (Worse)	Обсуждение с координатором протокола
7-я неделя или 13-23	Во время поддерживающей терапии (LR 12)	БПА (NAD) Хороший (Better)	Поддерживающая терапия
		Промежуточный (Intermediate)	Поддерживающая терапия
		Плохой (Worse)	Обсуждение тактики с координатором
6 месяц	Во время поддерживающей терапии (LR12)	БПА (NAD) Хороший (Better)	ПТ 6 месяцев (LR6) СТОП терапии ПТ 12 месяцев (LR12) поддерживающая терапия
		Промежуточный (Intermediate)	Поддерживающая терапия
		Плохой (worse)	Ре-старт инициальной терапии, используя плечо В.
Месяц 6-12	Во время поддерживающей терапии (LR 12)	БПА (NAD) Хороший (Better)	Поддерживающая терапия
		Промежуточный (Intermediate)	Поддерживающая терапия
		Плохой (worse)	Ре-старт инициальной терапии, плечо В
Месяц 12	Окончание поддерживающей терапии (LR 12)		СТОП (в случае персистирования очагов или наличия других признаков заболевания – обсуждение с координатором протокола)

12.12.3 ГРУППА 3. ПАЦИЕНТЫ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОСТЕЙ ИЛИ НАЛИЧИЕМ «СПЕЦИАЛЬНЫХ ОЧАГОВ»

ЯМР исследование (и\или КТ – исследование) головного мозга или спинного мозга должно обязательно проводится при оценке ответа на терапию, если имеются очаги поражения с интракраниальным распространением либо поражение спинного мозга. В случае наличия остаточных «ЦНС - РИСК» очагов по данным ЯМР – исследования лечение не должно останавливаться. Биопсия

этих очагов для определения остаточной активности заболевания может быть принята во внимание.

срок	обследование	ответ	 дальнейшее лечение
6 неделя	После 1-го курса инициальной терапии	БПА (NAD)	Поддерживающая терапия
		Хороший (Better)	Поддерживающая терапия
		Плохой (worse)	2-й курс инициальной терапии (схема для пациентов группы риска, плечо А)
12 неделя	После 2 – го курса инициальной терапии	БПА (NAD)	Поддерживающая терапия
		Хороший (Better)	Поддерживающая терапия
		Плохой (Worse)	Обсуждение с координатором протокола
7 неделя или 13-23	Во время поддерживающей терапии	БПА (NAD)	Поддерживающая терапия
		Хороший (Better)	Поддерживающая терапия
		Worse	Обсуждение с координатором
6 месяцев	После поддерживающей терапии	БПА (NAD) Хороший (Better)	СТОП (в случае отчетливой регрессии остановка терапии, повторить контрольное ЯМР исследование ч\з 3 месяца, в случае если имеется достоверная остаточная опухоль необходимо иметь в виду биопсию, требуется обсуждение с координатором протокола)

12.13) Дальнейшее ведение:

	Группа высокого риска (multi-system «RISK»)	Группа низкого риска (multi-system «LOW RISK»)	Группа с мультифокальным поражением костей, наличие особых очагов
1-й год			
Клинический осмотр	Каждые 6 недель	Каждые 6 недель	Каждые 3 месяца

Рост, вес, половое развитие	Каждые 6 месяцев	Каждые 6 месяцев	Каждые 6 месяцев
ОАК, СОЭ, исследование функции печени и почек, осмолярность мочи	Каждые 3 месяца	Каждые 3 месяца	Каждые 6 месяцев
Рентгенологическое исследование очагов поражения в костях	Каждые 3 месяца до полного исчезновения (или по клиническим показаниям)	Каждые 3 месяца до полного исчезновения (или по клиническим показаниям)	Каждые 3 месяца до полного исчезновения (или по клиническим показаниям)
КТ – исследование легких, исследование функции легких (в случае поражения легких)	Каждые 6 месяцев		
УЗ – исследование у пациентов с поражением печени	Каждые 6 месяцев		
ЯМР исследование головного мозга у пациентов с несахарным диабетом или другими эндокринопатиями, или при наличии CNS риск очагов		Каждые 3 месяца до полного исчезновения остаточных масс или стабилизации процесса	
Нейропсихометрическое исследование (в случае CNC вовлечения)	ежегодно	ежегодно	Ежегодно
Годы 2 –й – 5-й			
Клиническое обследование (проводится более часто при наличии клинических показателей)	Каждые 6 месяцев	Каждые 6 месяцев	Каждые 6 месяцев
Рост, вес, половое развитие	Каждые 6 месяцев	Каждые 6 месяцев	Каждые 6 месяцев
ОАК, СОЭ, исследование функции печени и почек, осмолярность мочи	Каждые 6 месяцев (или при наличии клинических	Каждые 6 месяцев (или при наличии клинических	Каждые 6 месяцев (или при наличии клинических показаний)

	показаний)	показаний)	
Рентгенологическое исследование очагов поражения в костях	Только в случае подозрения на наличие очагов	Только в случае подозрения на наличие очагов	Только в случае подозрения на наличие очагов
КТ – исследование легких, исследование функции легких (в случае поражения легких)	Каждые 6 месяцев (или при наличии клинических показаний)		
ЯМР исследование головного мозга у пациентов с несахарным диабетом или другими эндокринопатиями, или при наличии CNS риск очагов	Ежегодно (или более часто при наличии показаний)	Ежегодно (или более часто при наличии показаний)	Ежегодно (или более часто при наличии показаний)

13. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ: нет.

14. ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ: смотрите Приложение 1, настоящего КП.

15. СОКРАЩЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ПРОТОКОЛЕ:

ГКЛ – гистиоцитоз из клеток Лангерганса

LCH – Langerhans Cell Histiocytosis

МоноС-ГКЛ – Моносистемный гистиоцитоз из клеток Лангерганса

МультиС-ГКЛ – Мультисистемный гистиоцитоз из клеток Лангерганса

ЦНС – Центральная нервная система

Нб – гемоглобин

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

КТ – компьютерная томография

МРТ – Магнитно-резонансная терапия

СРБ – С-реактивный белок

ИВБВД – интегрированное ведение болезней детского возраста

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

АД – Артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

СД – моноклональные антитела

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

ИФА – иммуноферментный анализ

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭКГ – электрокардиограмма

PDN – Преднизолон

ВБЛ – винбластин

ВКР – винкристин

6-МП – 6-меркаптопурин

МТХ – метотрексат

2-CdA – 2-хлородезоксиаденозин (Кладрибин)

Ara-C – цитозина арабинозид (Цитарабин)

AD – active disease

NAD – non active disease

LR – low risk

G-CSF – колониестимулирующий фактор

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1) Манжуова Лязат Нурбапаевна – кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкогематологии Научного центра Педиатрии и детской хирургии.

2) Омарова Кулян Омаровна – доктор медицинских наук, Главный научный сотрудник Научного центра Педиатрии и детской хирургии.

3) Боранбаева Риза Зулкарнаевна – доктор медицинских наук, директор Научного центра Педиатрии и детской хирургии, главный внештатный детский гематолог Министерства Здравоохранения и социального развития Республики Казахстан.

4) Сатбаева Эльмира Маратовна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой фармакологии РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова».

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

18. Список рецензентов:

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

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

20. Список использованной литературы.

1) Arcesi, R. J. The histiocytoses: the fall of the Tower of Babel. *Eur J Cancer* 35, 747-767(1999).

- 2) The French Langerhans cell Histiocytosis Group. A multicentric retrospective survey of Langerhans¹ cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. *Arch Dis Child* 76, 17-24 (1996).
- 3) Grois N, et al. Risk factors for diabetes insipidus in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr blood cancer* 2006;46(2): 228-33
- 4) Komp, D. M., Herson, J., Starling, K. A., Vietti, T. J. & Hvizdala, E. A staging system for Histiocytosis X: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 47, 798-800(1981).
- 5) Ladisch, S. & Jaffe, E. S., pp. 617-630 (1995).
- 6) Lahey, E. Histiocytosis X : an analysis of prognostic factors. *J Pediatr* 184-189 (1975).
- 7) Nesbit, M. E. Cancer in Children, Clinical Management, pp. 176-184 (Springer Verlag.1986).
- 8) Ceci, A. ef al. Etoposide in Recurrent Childhood Langerhans¹ Cell Histiocytosis: An Italian Co-operative Study. *Cancer* 62, 2528-2531 (1988).
- 9) Gadner H et al. LCH-I: A randomized trial of treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* (2001).
- 10) LCH-IV Протокол международного кооперативного исследования по лечению Гитисоцитоза из клеток Лангерганса у детей и подростков. Версия 1.0 от 13.04.11 (с исправлениями от 25.11.12).
- 11) LCH-III Протокол лечения Лангергансовоклеточного гистиоцитоза. Третье международное исследование, 2ая версия. 2002г.
- 12) Деская гематология. Клинические рекомендации. Под редакцией А.Г.Румянцева, А.А.Масчана, Е.В.Жуковской. Москва. «ГЭОТАР-Медия», 2015г.
- 13) Vassalo R., Ryu J., Colby T., Hartman T., Limper A. Pulmonary Langerhans cell hystiocytosis. *N Engl J Med*. 2000; 25(5): 880-91.
- 14) Mittheisz E., Seidl R., Prayer D., et al. Central nervous system-related permanent consequences in patients with Langerhans cell histiocytosis in children: a population-based study. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48(1): 50-6
- 15) Minkov M, Grois N., Heitger A., Potschger U., Westermeier T., Gadner H. Response to initial treatment of multisystem Langerhans cell hystiocytosis: an important prognostic indicator. *Med.Pediatr Oncol*. 2002; 39(6): 581-5.

- 16) Stine K.C., Saylors R.L., Saccente S., McClain K.L., Becton D.L. Efficacy of continuous infusion 2-CDA (cladribine) in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis. Pediatr. Blood Cancer, 2004; 43(1): 81-4/

Приложение 1

Инфузионный план введения промежуточной дозы метотрексата ($500 \text{ мг}/\text{м}^2$) для пациентов из группы «RISK», плечо В.

Препараты:

- противорвотные препараты по показаниям;
- прием котримаксозола должен быть прекращен за неделю до начала МТХ и возобновлен не ранее, чем через 72 часа от начала инфузии МТХ;

Тесты:

- Na, K, Cl, Ca, мочевина, креатинин, AST, ALT, билирубин перед началом инфузии МТХ;
- Na, K, Cl, мочевина, креатинин на 24,48,78 час от начала инфузии МТХ;

В исследовании BFM протокола для этой дозы МТХ рутинное определение уровня МТХ в сыворотке не обязательно. Исследование проводится по показаниям.

Режим введения:

Часы:

-3 до 0: глюкозо(4%)-солевой(0,18%) раствор + 50 ммоль/л NaHCO₃ + 20 ммоль/л KCl в объеме 200 мл/м²/час;

0 час: если pH мочи > 7 начинается инфузия МТХ;
если pH мочи < 7 вводится NaHCO₃;

МТХ 500 мг/м² в 250 мл глюкозы 5% или солевого раствора 0,9% (10% дозы вводится за 30 минут, оставшиеся 90% за 23,5 часа);

0 – 24: глюкозо-солевой раствор + 50 ммоль/л NaHCO₃ + 20 ммоль/л KCl в объеме 3000 мл/м²/24 часа;

Объем диуреза должен составлять, как минимум 60% от вводимой жидкости, если меньше – вводится фуросемид в дозе 0,5 мг/кг (максимальная однократная доза 20 мг).

24-72 ч:

- продолжать инфузионную терапию в прежнем объеме;
- измерять pH мочи регулярно, после каждого мочеиспускания;

- если рН мочи < 7 вводится дополнительно NaHCO_3 1 ммоль/кг (максимум 50 ммоль/введение);
- если рН мочи остается на уровне менее < 7 в инфузионный раствор дополнительно добавляется дополнительно NaHCO_3 12,5 ммоль/л.

Ведение лейковорина:

На 48 час от начала инфузии МТХ в дозе 12 мг/м² в/вено или ч/з рот.

На 54 час от начала инфузии МТХ в дозе 12 мг/м² в/вено или ч/з рот.

Приложение 2

Паллиативная помощь

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

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

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

Цель оказания паллиативной помощи – улучшение качества жизни.

3. 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).

4. 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. 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 выше 60 кг по 10 мг*3 раза в день).

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

- Энтеральное питание у «паллиативных больных».

Основная энергетическая потребность у детей зависит от возраста: 0-6 мес. 115 ккал/кг/сут, от 7-12 мес. 105 ккал/кг/сутки, от 1-3 года 100 ккал/кг/сутки, от 4-10 лет 85 ккал/кг/сутки, от 11-14 лет 60 ккал/кг/сутки для мальчиков и 48-50 ккал/кг/сутки для девочек, 15-18 лет 42 ккал/кг/сутки (для мальчиков), 38 ккал/кг/сутки (для девочек), «нормальная» потребность в белках 0,6-1,5 г/кг/сутки, потребность в жирах 2-4 г/кг/сутки (35-50% от общего колоража), потребность в углеводах 2-7 г/кг/сутки (40-60% от общего колоража).

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, радиотерапия, 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 эpineфрина 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, ароматерапия;

- психологические методы (отвлечение внимания, психотехника наложения образа, релаксация, когнитивно-поведенческая терапия, музыкальная терапия, гипноз).

Фармакологические методы:

Анальгетики ненаркотические и наркотические:

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

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

- Кортикостероиды (дексаметазон, преднизолон) при сдавлении нервных корешков и спинного мозга; антидепрессанты (амитриптиллин) при боли, связанной с повреждением нервов; антиэpileптические препараты (габапентин, карбамазепин) при различных видах нейропатической боли; спазмолитики (гиосцин) при висцеральной боли, связанной с растяжением или коликами; мышечные релаксанты (диазepam, 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 необходим снижение дозы и увеличение интервала до 8 часов. У детей в возрасте от 1 до 29 дней по 5-10 мг/кг каждые 6-8 часов; максимум 4 дозы в сутки; детям в возрасте от 30 дней до 3 мес. по 10 мг/кг каждые 4-6 часов, максимум 4 дозы в сутки. Детям в возрасте от 3-12 мес. и от 1-12 лет по 10-15 мг/кг каждые 4-6 часов, максимум 4 дозы в сутки, не более 1 г за один прием.

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

Слабые наркотические анальгетики

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

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

Сильные наркотические анальгетики

Морфин

- Начальные средние терапевтические дозы внутрь составляют детям в возрасте от 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 эквианалгетических 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 от 1-3 мес. по 50 мкг/кг каждые 4 часа, детям в возрасте от 3-6 мес. по 100 мкг каждые 4 часа, детям в возрасте от 6 мес.-12 лет по 200мкг/кг каждые 4 часа, детям в возрасте от 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 от 1-6 мес. по 100 мкг/кг каждые 6 часов, детям в возрасте от 6 мес.-12 лет по 100 мкг/кг каждые 4 часа (максимально разовая стартовая доза 2,5 мг), детям в возрасте от 12-18 лет по 2,5-5 мг каждые 4 часа (максимально суточная доза 20 мг в сутки).
- Продолжительная подкожная или в/в инфузия со скоростью: детям в возрасте до 1 мес. по 5 мкг/кг в час, детям в возрасте от 1-6 мес. по 10 мкг/кг в час, детям в возрасте от 6 мес.-18 лет по 20мкг/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 препарата 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 от 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 от 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 30-60 мин;
- 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 пластирях):

- «размер» (или доза) пластиря рассчитывается на основании эквианалгетической суточной дозы перорального морфина: чтобы рассчитать дозу пластиря, нужно дозу морфина получаемого через рот, разделить на 3;
- После наклеивания пластиря необходимо около 12-24 час, чтобы достичь обезболивания;
- После первого наклеивания пластиря 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 от 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 проводится 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.

Адъювантные 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*2 раза в день); детям в возрасте от 12-18 лет 10-25 мг на ночь через рот (при необходимости можно увеличить до 75 мг максимум).

Карбамазепин внутрь 5-20 мг/кг в сутки в 2-3 приема, увеличивать дозу постепенно, чтобы избежать побочных эффектов.

Габапентин внутрь, детям в возрасте от 2-12 лет: день 1 по 10 мг/кг однократно, день 2 по 10 мг/кг*2 раза в день, день 3 по 10 мг/кг*3 раза в день, поддерживающая доза по 10-20 мг/кг*3 раза в день; в возрасте 12-18 лет: день 1 по 300 мг*1 раз в день, день 2 по 300 мг*2 раза в день, день 3 по 300 мг*3 раза в день, максимальная доза по 800 мг*3 раза в день.

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

Диазепам (perorально, трансбукально, 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 (трансбукальный, ректальный, в/в, через назогастральный зонд, трансдермальные пластыри и подкожно); портативные шприцевые насосы для введения анальгетиков вместе с седативными и противорвотными подкожно; фентаниловый пластырь.

• Паллиативная помощь при компрессии спинного мозга:

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

Алгоритм паллиативного лечения:

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

Шаг №2. Обезболиваниесмотрите пункт «Паллиативная помощь при болевом синдроме».

• 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 диазепами ректально (раствор в микроклизме) или трансбуккально в дозе 0,5 мг/кг, мидазолам 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 мидазолам/диазепам п/к в дозе 0,5 мг/кг, или инфузия мидазолама 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. Мидазолам 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 10 мг); 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. Фенобарбитал в/в возраст от 0-18 лет 20 мг/кг (максимум 1г) однократно или в виде нагрузочной дозы, но не быстрее чем 1 мг/кг/мин; продолжительная в/в или подкожная инфузия возраст менее 1 мес. 2,5-5 мг/кг в сутки, в возрасте от 1 мес. до 18 лет 5-10 мг/кг в сутки (максимум 1 г).

• Паллиативная помощь при тошноте/рвоте:

При необходимости назначение двух противорвотных препаратов – оценить их сочетаемость.

Для воздействия на симпатическую нервную систему:

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

Для воздействия на хеморецепторную триггерную зону, прологоватый мозг,

блуждающий нерв:

Ондансетрон внутрь детям в возрасте от 1-12 лет по 4мг 2-3 раза в день, детям в возрасте от 12-18 лет по 8 мг 2-3 раза в день, в/в титрование (более 20 мин) или в/в струйно (более 5 мин) детям в возрасте 1-12 лет по 5 мг/ m^2 (максимальная разовая доза 8 мг) 2-3 раза в день, детям в возрасте 12-18 лет по 8 мг 2-3 раза в день, рекомендуется назначать вместе со слабительными (способствует возникновению запоров). В среднем при тошноте/рвоте доза 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 аза в день, при неэффективности увеличивать до 1 мг*3 раза в день, детям в возрасте от 1-5 лет начальная доза по 1мг*3 раза в день, можно увеличивать до 2 мг*3 раза в день, детям в возрасте от 6-12 лет начальная доза по 2 мг*3 раза в день, можно увеличивать до 4 мг*3 раза в 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 от 12-18 лет по 1,5 мг на ночь, увеличивая при необходимости до 1,5 мг*2 раза в сутки (максимально по 5 мг*2 раза в сутки), продолженная подкожная или в/в инфузия детям в возрасте от 1 мес.-12 лет стартовая доза 25 мкг/кг/сутки (максимальная стартовая доза 1,5 мг/сутки), дозу можно увеличивать до максимальной 85 мкг/кг/сутки, детям в возрасте от 12-18 лет стартовая доза 1,5 мг/сутки, возможно увеличение до 5 мг/сутки.

• Паллиативная помощь при кровотечении:

Особенности паллиативного ухода: разъяснительная и психологическая работа с родителями; темные полотенца и салфетки; при дёсенных кровотечениях – мягкая щетка для чистки зубов, антибактериальные средства для полоскания рта.

Особенности паллиативного лечения: профилактика кровотечений – у менструирующей девушки – оральные контрацептивы, при дисфункции печени с нарушением свертывания – препараты витамина К перорально, при низком уровне тромбоцитов – тромбоцитарные трансфузии.

Местное гемостатическое лечение:

- аппликация **эпинефрина** 1:1000 (смочить марлю и наложить на рану или кровоточащую слизистую оболочку); гемостатические покрытия (губки, поликапрон) использовать непосредственно на место кровотечения;

Системное гемостатическое лечение: **Е-аминокапроновая кислота** детям стартовая доза 100 мг/кг в 1-ый час, затем 33 мг/кг/час; максимальная суточная доза 18 г/ m^2 , в среднем для детей в возрасте до 1 года 3 г/сутки; от 2-6 лет 3-6 г/сутки, от 7-10 лет 6-9 г; при острых кровопотерях: детям до 1 года 6г, от 2-4 лет 6-9 г, от 5-8 лет 9-12 г, от 9-10 лет 18 г, длительность лечения 3-14 дней.

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

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

6. 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.

7. Индикаторы эффективности: купирование болевого синдрома, рвоты, судорог, кровотечения.