

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

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМА ХОДЖКИНА у ДЕТЕЙ

1. Содержание:

Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9	2
Дата разработки протокола	2
Пользователи протокола	2
Категория пациентов	2
Шкала уровня доказательности	2
Определение	2
Классификация	3
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	5
Показания для госпитализации	8
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	9
Диагностика и лечение на стационарном уровне - хирургическое лечение	9
Медицинская реабилитация	41
Паллиативная помощь	42
Сокращения, используемые в протоколе	38
Список разработчиков протокола	38
Конфликта интересов	38
Список рецензентов	38
Список использованной литературы	38

2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
С 81-С 81.9	Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз)	40.21	Иссечение глубокого шейного лимфатического узла
		40.23	Иссечение подмышечного лимфатического узла
		40.11	Биопсия лимфатической структуры

2. Дата разработки/пересмотра протокола: 2016 г.

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

4. Категория пациентов: дети.

6. Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций.

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

7. **Определение:** Лимфома Ходжкина (ЛХ) — это злокачественная опухоль, поражающая преимущественно лимфатические ткани, болезнь невыясненной этиологии, характеризующая появлением одноядерных опухолевых клеток (клетка Ходжкина) и/или опухолевых клеток с большим количеством ядер (клетки Березовского-Рида-Штернберга) наряду с воспалительно-гранулематозной инфильтрацией.

Примечание*: ЛХ главным образом прогрессирует по цепи лимфатических узлов от одной зоны к другой. Поражение левых надключичных лимфатических узлов часто сопровождается поражением парааортальных лимфоузлов, тогда как поражении правых надключичных лимфатических узлов, как правило, наблюдается увеличение лимфатических узлов средостения. Поражению

парааортальных лимфатических узлов часто сопутствует поражение селезенки, которое, в свою очередь, сопровождается поражением печени или костного мозга или их обоих.

Диагноз в основном базируется на детекции CD30 (кластер дифференцировки) позитивных моноклеарных клеток Ходжкина и клеток Березовского-Рида-Штернберга. Эти клетки составляют только 1% всех опухолевых клеток, тогда как остальная часть клеток – «воспаленные» лимфоциты. Клетки Березовского-Рида-Штернберга берут начало из герминогенного центра В-клеток.

8. Классификация:

ВОЗ выделяет две основные группы Лимфомы Ходжкина согласно гистологической классификации:

- 1) Классическая лимфома Ходжкина;
- 2) Нодулярная лимфоцит-предоминантная лимфома Ходжкина.

Классификация по Ann Arbor с модификацией Cotswolds

Стадия	Определение
I	Поражение одного региона лимфоузлов (I) или локализованное поражение одного нелимфоидного органа или региона (селезенки, тимуса, Вальдейерова кольца).
II	Поражение двух или более лимфатических групп (регионов) по одну сторону диафрагмы (средостение является 1 регионом).
III	Поражение лимфатических регионов по обе стороны диафрагмы
1	С/без поражения ворот селезенки, лимфоузлов чревного ствола и ворот печени
2	С поражением парааортальных, подвздошных и мезентериальных л/у
IV	Диссеминированное, или диффузное поражение одного или более экстралимфатических (нелимфоидных) органов с или без одновременного поражения лимфатических узлов.
A	Нет симптомов B
B	Лихорадка, проливной пот, потеря массы тела более 10% за последние 6 мес
X	Объемное образование, образующее конгломерат (расширение средостения больше чем на 1/3, размер образования более 10см)
E	Вовлечение одного экстранодального региона прямо прилежащего или проксимального к известному лимфатическому региону

Стадирование

I стадия. Поражение одного региона лимфоузлов (I) или локализованное поражение одного нелимфоидного органа или региона (экстранодальное поражение) (IE).

II стадия. Поражение двух или более лимфатических групп (регионов) по одну сторону диафрагмы (II) или локализованное поражение одного нелимфоидного органа или региона и соответственных регионарных лимфатических узлов с или без поражения других лимфатических регионов по одну сторону диафрагмы (IIE).

III стадия. Поражение лимфатических регионов по обе стороны диафрагмы (III) или одновременное локализованное поражение нелимфоидных органов или регионов (IIIЕ), или с одновременным поражением селезёнки (IIIС), или одновременное поражение обоих (IIIЕ+S).

IV стадия. Диссеминированное, или диффузное поражение одного или более экстралимфатических (нелимфоидных) органов с или без одновременного поражения лимфатических узлов; или изолированное поражение экстралимфатических органов с поражением отдалённых (нерегионарных) лимфоузлов.

Поражение печени и костного мозга всегда означает 4 стадию.

Каждая стадия включает симптомы интоксикации – «А» и «Б» в зависимости от отсутствия или наличия симптомов общей интоксикации и «а», «б» в зависимости от отсутствия или наличия показателей биологической активности.

А — если нет определённых общих симптомов.

Б — при наличии определённых общих симптомов:

- 1) необъяснимая потеря веса на > 10% за последние 6 месяцев;
- 2) необъяснимая персистенция или повторное появление лихорадки с температурой более 38°C ;
- 3) проливные ночные поты;

б – биологическая активность процесса: повышение уровня сывороточного гаптоглобина более 1,5 г/л; церулоплазмينا более 185 Е/л; фибриногена более 0,4 г/л; альфа-2-глобулина более 10 мг% и СОЭ более 30 мм/час.

Факторы риска:

Неблагоприятные факторы прогноза:

1. пубертатный и препубертатный возраст больного;
2. гистологический вариант - лимфоидное истощение, нодулярный склероз;
3. массивность поражения:
 - а) размеры периферических лимфатических узлов 5 см и более;
 - б) поражение более 5 зон лимфатических узлов;
 - в) поражение внутригрудных лимфатических узлов;
4. Наличие симптомов интоксикации и биологической активности процесса (СОЭ более 50 мм/час. и др.);
5. IV стадия заболевания.

Группы риска:

Низкая группа риска – больные с I- II А стадиями, не имеющие неблагоприятных факторов прогноза;

Средняя группа риска – больные с II В / IIIА стадиями;

Высокая группа риска – больные с IIIВ / IV стадиями.

Иммунофенотипирование:

Маркёры	Классическая ЛХ	Вариант с НЛП
CD15	+/-	-
CD30	+	-
CD20	-/+	+
CD45	-	+
CD79a	-/+	+

ЕМА (эпителиальный мембранный антиген)	-	+/-
EBV (в клетках Березовского Штейнберга)	+(50%)	-
Т-клетки CD57+	-	+
Lg	-	+/-

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

1) Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез: Ведущие симптомы: Как правило, заболевание манифестирует безболезненным увеличением лимфатических узлов, чаще всего шейных – не спаянных между собой и с окружающими тканями, с образованием грубых пакетов, безболезненные. Изредка увеличиваются селезёнка и печень. Вовлечение экстранодальных структур может проявляться опухолью, выпотом, болью или нарушением функции прилегающих различных органов и ведущих к ним сосудов. Одновременно могут проявляться общие симптомы, помимо принадлежащих к В-категории, например слабость, зуд, бледность.

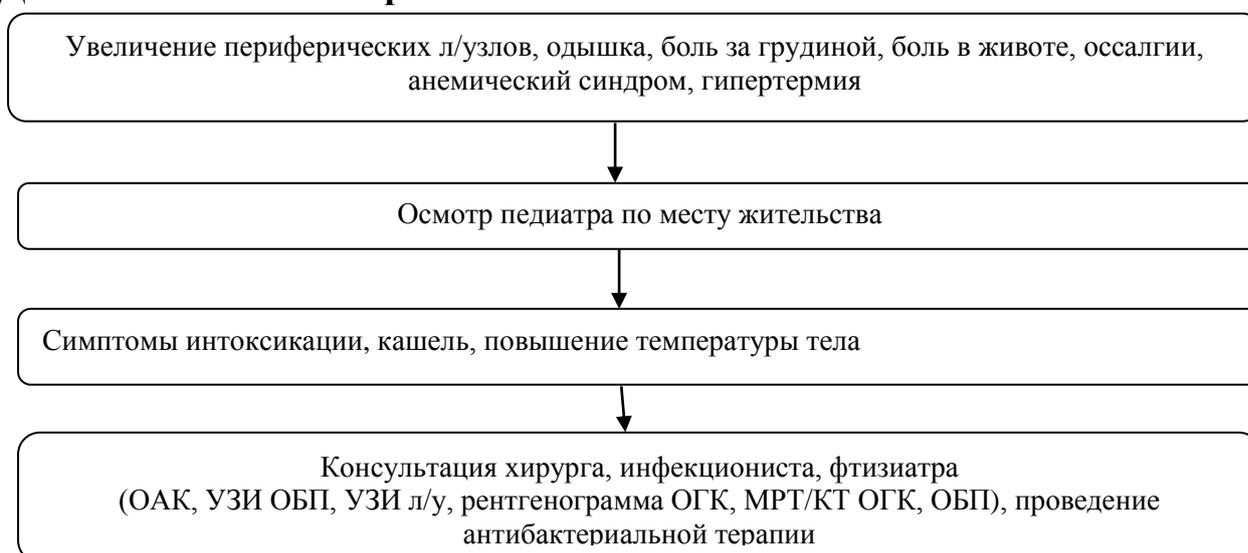
Физикальное обследование: общий осмотр пациента – включает обязательную оценку всех групп периферических лимфоузлов, осмотр кожных покровов, определение размеров печени и селезёнки ниже рёберной дуги, у мальчиков пальпацию яичек.

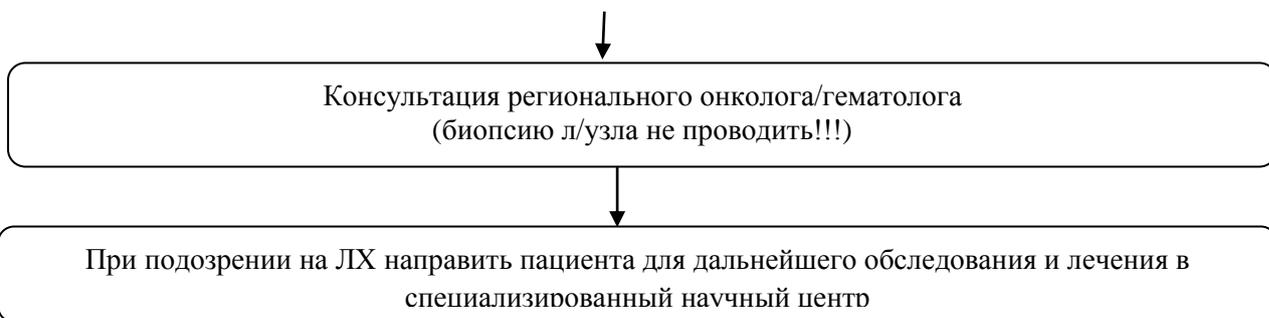
Лабораторные исследования: критериев лабораторной диагностики нет

Инструментальные исследования:

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

2) Диагностический алгоритм:





3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований*(четко прописывать с каким диагнозом дифференциальная диагностика и какие критерии):

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

	синдромы, похудание более чем на 10% от веса за последние 3-6 мес, ночные проливные поты, оссалгии. Анамнез недлителен – от 1 дня до 2-х месяцев.		
Острый лейкоз	Анемический, геморрагический синдромы, оссалгии, гепатоспленомегалия, экзофтальм, синдром сдавления верхней полой вены	ОАК с подсчетом лейкоформулы.	Увеличение л/у (периферических, внутригрудных, внутрибрюшных), полисерозиты (асцит, плеврит, перикардит), симптомы интоксикации. На УЗИ ОБП – наличие л/у в диаметре более 1см, гепатоспленомегалия, асцит. Рентгенограмма ОГК – увеличение л/у средостения, наличие плеврита. В ОАК - анемия, тромбоцитопения, лимфоцитоз, ускоренное СОЭ, наличие бластов
Лимфоаденит	Л/у болезненные, мягкой консистенции, флюктуация, малоподвижны, изменение кожи над л/узлом, гипертермия	ОАК+тромб., СОЭ, ИФА на инфекции, паразиты, проба Манту, консультация хирурга, фтизиатра, инфекциониста	В ОАК – нейтрофиллез, умеренное повышение СОЭ, анемия не выражена, преимущественная локализация – шея, наличие очагов инфекции (ангина, отит, кариес, пневмония)

4) Тактика лечения:

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

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

Противопоказано назначение глюкокортикостероидных препаратов!!!

Перечень основных лекарственных средств: нет (лечение стационарное).

Алгоритм действий при неотложных ситуациях согласно ИВБДВ.

Другие виды лечения: нет.

5) Показания для консультации специалистов:

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

6) Профилактические мероприятия:

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

7) Мониторинг состояния пациента:

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

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

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

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

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

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

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

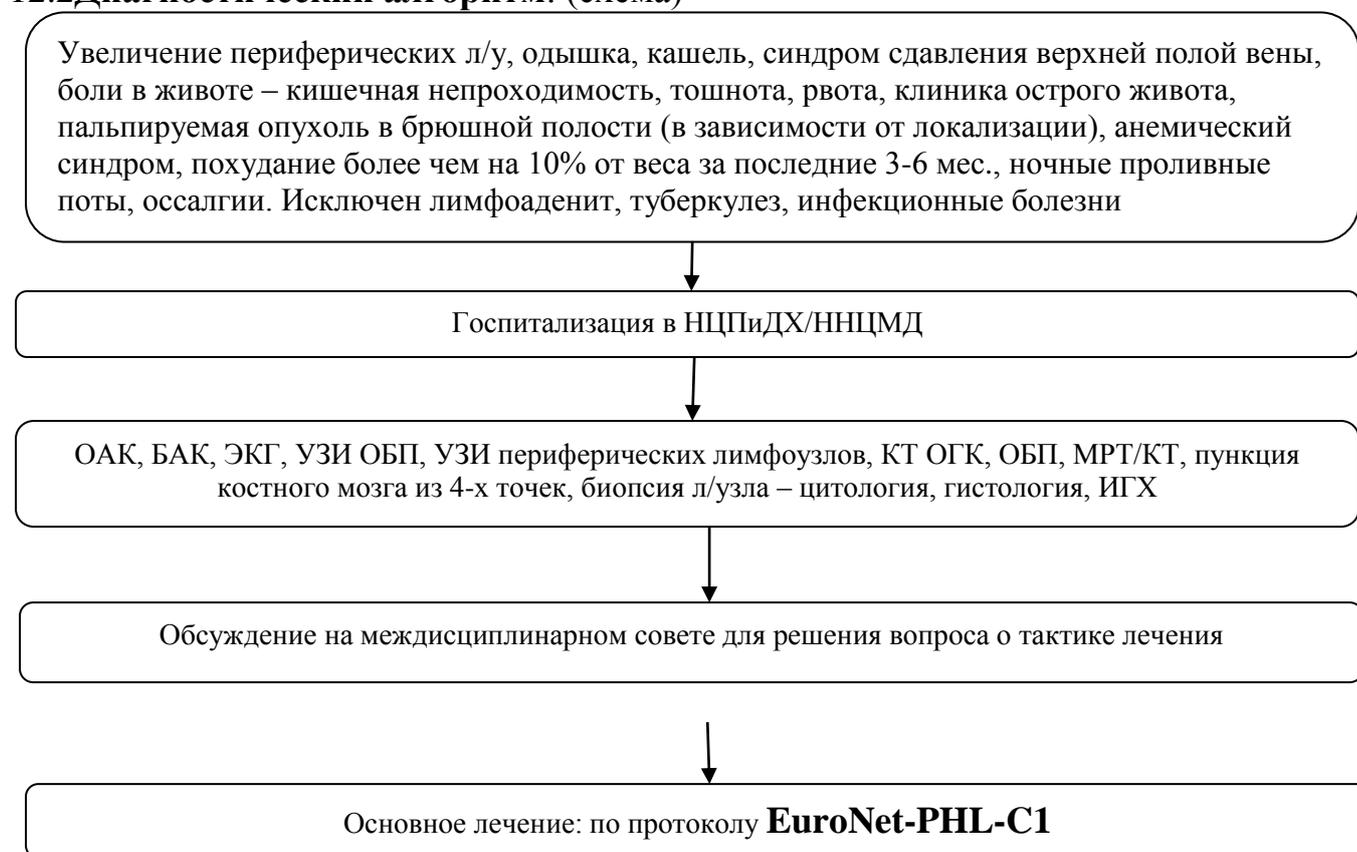
1) Диагностические мероприятия: сбор жалоб и анамнеза, общий осмотр, измерение температуры тела, АД, ЭКГ, определение уровня сахара.

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

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

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

12.2 Диагностический алгоритм: (схема)



12.3 Перечень основных диагностических мероприятий:

Обязательные исследования:

- общий анализ крови – анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, ускоренное СОЭ, биохимический анализ крови: печеночные показатели, уровни азотистых шлаков, электролиты, общий белок и глюкоза, СРБ, ЛДГ для оценки критериев для начала химиотерапии или проведения оперативного этапа;
- рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях, УЗИ органов брюшной полости, таза, грудной клетки;

- пункция костного мозга - диагностика поражения костного мозга для стадирования;
- Консультация невропатолога (неврологический статус) –подбор адьювантной анальгезии при болевом синдроме, развитие нейропатии на фоне химиотерапии;
- консультация ЛОР-онколога, невропатолога, окулиста - по показаниям;
- иммунофенотипирование костного мозга - при наличии поражения;
- цитологическое исследование биоптата (л/узел);
- гистологическое исследование с иммуногистохимическим исследованием

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

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

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

Мальчики:

- Наличие вторичных половых признаков;
- Оценка объема яичек;
- Определение в сыворотке ФСГ, ЛГ, тестостерона и ингибина В (если доступен);
- Анализ спермограммы если ребенок достиг периода полового созревания;
- Криопрезервация семенной жидкости ребенок достиг периода полового созревания.

Девочки:

- Наличие вторичных половых признаков;
- Дата менархе и регулярность менструаций;
- Определение в сыворотке ФСГ, ЛГ, тестостерона и ингибина В(если доступен).

Важным является наличие бластных клеток в костном мозге, а так же показатели лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

Симптомы биологической активности процесса:

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

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

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

12.4. Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- РЭГ, ЭЭГ – при поражении ЦНС;
- нейросонография – судороги при поражении ЦНС, на фоне химиотерапии;
- ЭхоКГ – при нарушениях на ЭКГ;
- миография – при поражении ЦНС, развитии периферической нейропатии на фоне системной высокодозной химиотерапии;
- Определение времени свертываемости капиллярной крови – перед операцией;
- Коагулограмма (РФМК, этаноловый тест, антитромбин III, агрегации тромбоцитов) – перед операцией, при геморрагическом синдроме на фоне аплазии кроветворения;
- Иммунограмма – риск развития септических осложнений на фоне аплазии кроветворения;
- УЗДГ сосудов шеи – при катетеризации центральной вены, установке длительного катетера;
- УЗИ магистральных сосудов – при дополнительной катетеризации крупных вен перед аферезом ПГСК, невозможности установки центрального подключичного катетера;
- Гормональный статус – при поражении ЦНС;
- аудиограмма – оценка слуха из-за ототоксичности химиопрепаратов;
- ПЭТ-КТ – при оценке распространенности процесса;
- рентгенография органов грудной клетки, при необходимости в двух проекциях – при подозрении на воспаление легких, кардит, контроль после установки подключичного катетера;
- КТ головного мозга и орбит без контраста и с контрастным усилением – при недостаточности данных МРТ-исследования или при невозможности проведения МРТ;
- ИФА и ПЦР на маркеры гепатита В, С при подозрении на гепатит;
- Бактериальный посев кала – при подозрении на инфекционные осложнения на фоне химиотерапии.
- Бактериологические исследования (бак. посевы крови на бактериемию, на грибы, мазок зева, носа, бак. посев мочи, бак. посев кала, бак. посев раны) при инфекционных осложнениях;
- ИФА исследование на грибы рода кандиды при развитии инфекционных осложнений;

- Микробиологическое исследование крови с определением чувствительности к антибиотикам при развитии инфекционных осложнений;
- Бактериальный посев из различных локусов (зева, носа, ротовой полости и др.) при развитии инфекционных осложнений;
- Исследование кислотно-основного состояния при декомпенсированном состоянии, развитии органной недостаточности, анемическом синдроме;
- ИФА крови и мочи на вирус простого герпеса при развитии инфекционных осложнений, обследование перед аутоТГСК;
- ИФА крови и мочи на ЦМВ крови и мочи на вирус простого герпеса при развитии инфекционных осложнений, обследование перед аутоТГСК;
- ИФА крови и мочи на краснуху крови и мочи на вирус простого герпеса при развитии инфекционных осложнений, обследование перед аутоТГСК;
- ИФА крови и мочи на токсоплазмоз крови и мочи на вирус простого герпеса при развитии инфекционных осложнений, обследование перед аутоТГСК;
- ИФА крови и мочи на Эпштейна-Барра Ig M крови и мочи на вирус простого герпеса при развитии инфекционных осложнений, обследование перед аутоТГСК;
- ПЦР крови и мочи на вирус простого герпеса крови и мочи на вирус простого герпеса при развитии инфекционных осложнений, обследование перед аутоТГСК;
- ПЦР крови и мочи на ЦМВ крови и мочи на вирус простого герпеса при развитии инфекционных осложнений, обследование перед аутоТГСК;
- ПЦР крови и мочи на краснуху крови и мочи на вирус простого герпеса при развитии инфекционных осложнений, обследование перед аутоТГСК;
- ПЦР крови и мочи на токсоплазмоз крови и мочи на вирус простого герпеса при развитии инфекционных осложнений, обследование перед аутоТГСК;
- ПЦР крови и мочи на Эпштейна-Барра Ig M крови и мочи на вирус простого герпеса при развитии инфекционных осложнений, обследование перед аутоТГСК;
- ПЦР HBV-ДНК крови и мочи на вирус простого герпеса при развитии инфекционных осложнений, обследование перед аутоТГСК;
- Бак посев кала на дисбактериоз при развитии признаков дисбактериоза;
- Хелик тест при подозрении на Хеликобактер ассоциированный гастрит;
- Цитогенетическое исследование на хромосомные aberrации;
- По показаниям помимо указанных обследований могут потребоваться другие методы исследования.

12.5 Тактика лечения:

Немедикаментозное лечение:

- изолированные (боксовые) палаты;
- ламинарный поток воздуха;
- низко бактериальная пища;
- усиленное питание – стол №11, 15, 16, высококалорийная диета с полуторным по сравнению с возрастными нормами количеством белков, витаминизированная, богатая минеральными веществами; при назначении глюкокортикоидов рацион обогащают продуктами, содержащими много солей калия и кальция.

Медикаментозное лечение:

Лечение детей с ЛХ осуществляется по следующим протоколам:

Источник - протокол EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group-EuroNet (EuroNet-PHL-C1), педиатрическая исследовательская группа «Лимфомы Ходжкина».

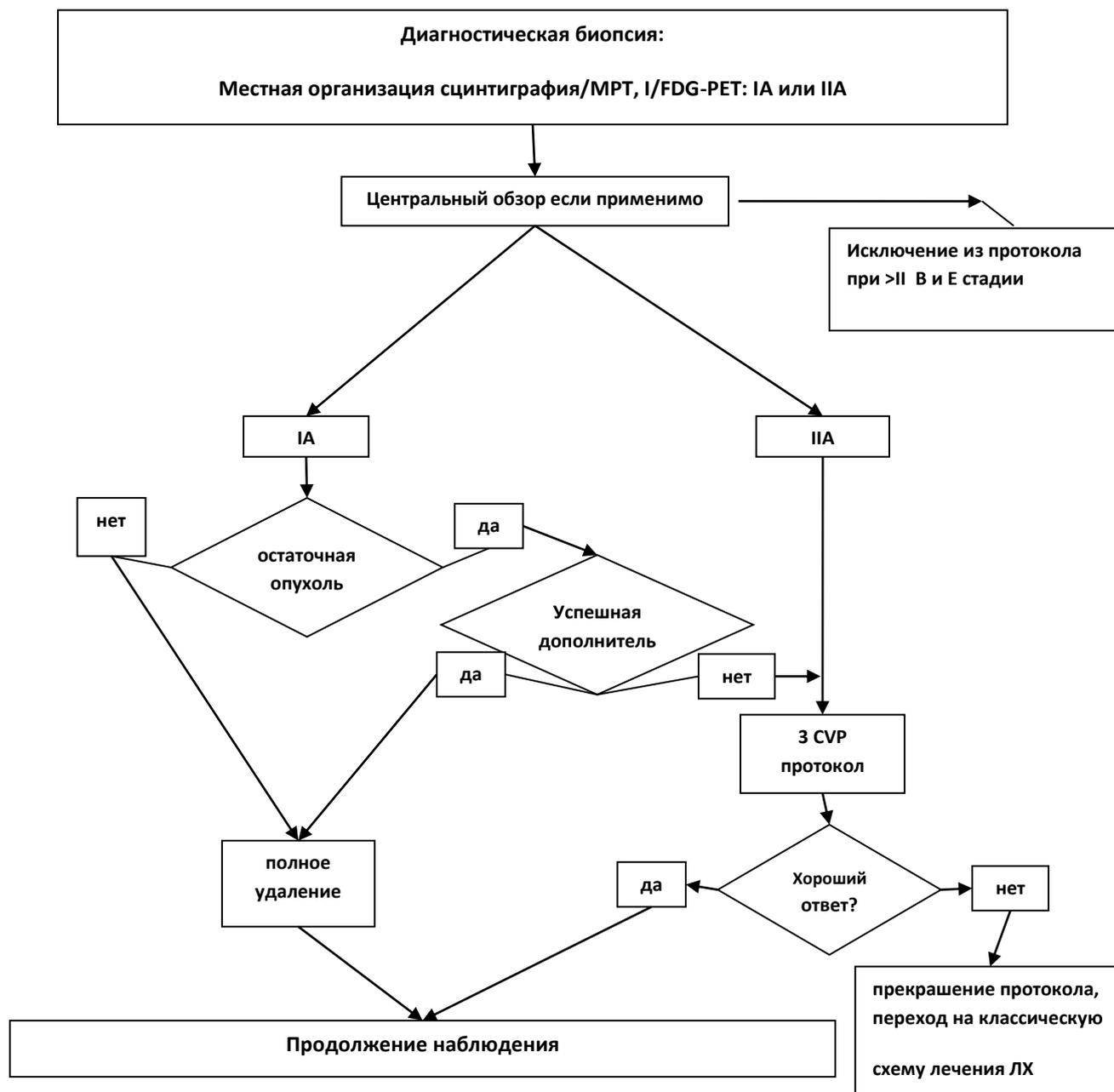
Перед началом ПХТ пациенты делятся на следующие группы лечения (ГЛ):

ГЛ-1: Пациенты со стадией I A/B и IIA.

ГЛ-2: Пациенты со стадией IIA/B и IIEA, IIB или IIIA.

ГЛ-3: Пациенты со стадией IIEB и IIIEA/B, IIIB или VIA/B.

БЛОК-СХЕМА ИССЛЕДОВАНИЯ и ЛЕЧЕНИЯ для пациентов I A IIA стадии
 (EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group
 EuroNet педиатрическая исследовательская группа Лимфомы Ходжкина)



CVP-протокол

Протокол проводится для пациентов I A IIA стадии. Проводится 3 CVP блока с интервалом 14-17, но не более 21 дня

При стадии > IIА, III стадии и/или В или Е стадии терапия проводится по классическому протоколу.

Условием начала лечения по протоколу является:

- Индекс Ланского/Карновского >70%;
- Уровень лейкоцитов WBC > 1.8/nl x 10⁹/L;
- Уровень нейтрофилов ANC > 1.0/nl or x 10⁹/L;
- Уровень тромбоцитов Platelets > 100/nl or x 10⁹/L;
- Отсутствие противопоказания для назначения химиопрепаратов.

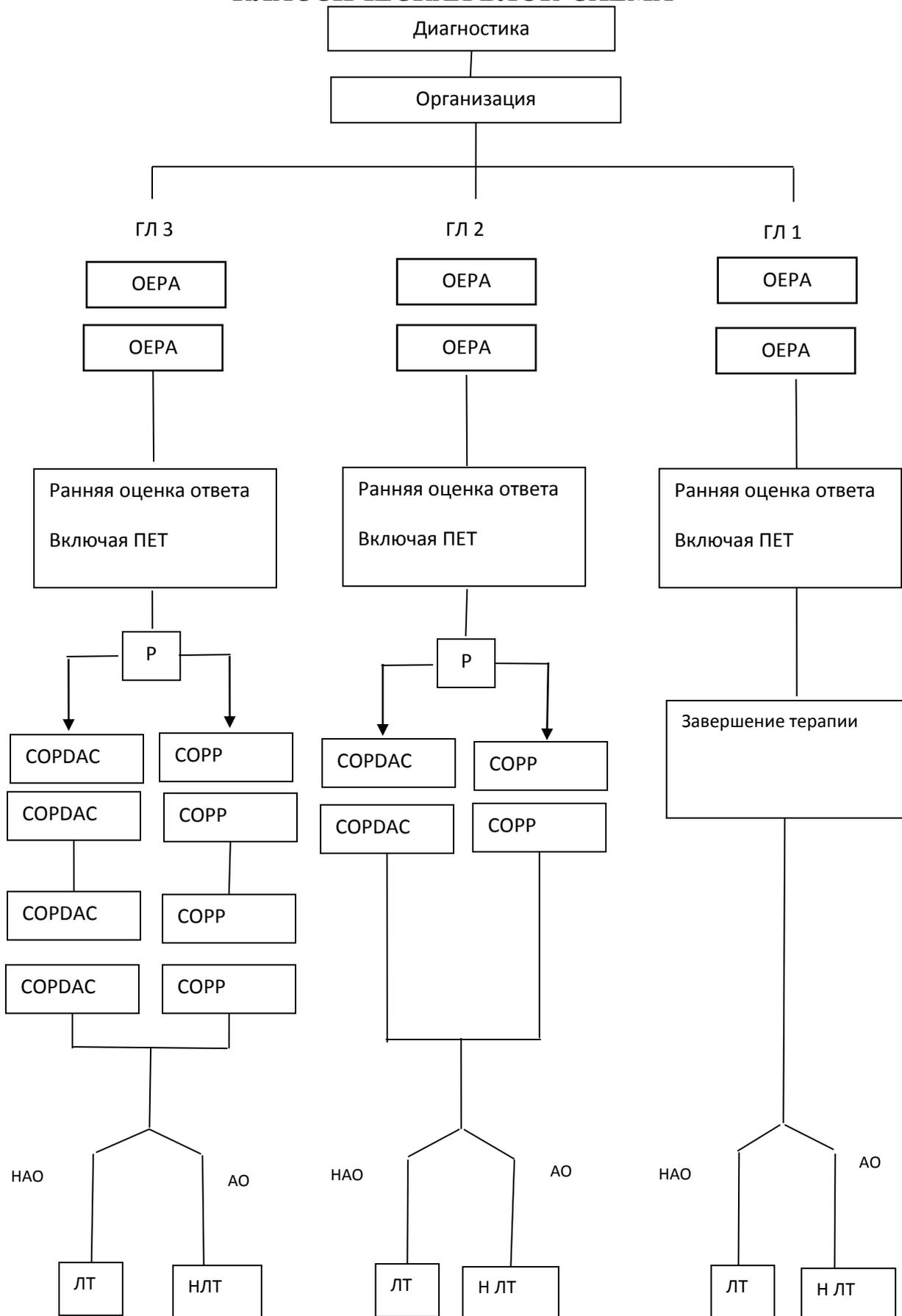
При тяжелых интеркуррентных заболеваниях, таких как, лихорадка выше 38 градусов, пневмония, подозрение на сепсис, ветряная оспа, опоясывающий лишай, герпес химиотерапия должна быть прервана.

CVP-протокол

Преднизолон 40 мг/м ² /день через рот, разделен на 3 приема, дни с 1 по 8	•	•	•	•	•	•	•	•
Винбластин 6 мг/м ² в/в, макс доза 9 мг, дни 1 +8	•							•
циклофосфамид 500 мг/м ² 1 час. Инфузия, день 1, в/в гидратация глюкозо/солевыми растворами 3л/м ² за 24 часа. Старт инфузии перед началом циклофосфана и 6 часов после циклофосфана	•							
дни	1	2	3	4	5	6	7	8

На фоне химиотерапии проведение гипергидратации согласно опыту клиники.
Введение винбластина только внутривенное.

КЛАССИЧЕСКАЯ БЛОК-СХЕМА



Р-рандомизация
 НАО-нет адекватного ответа

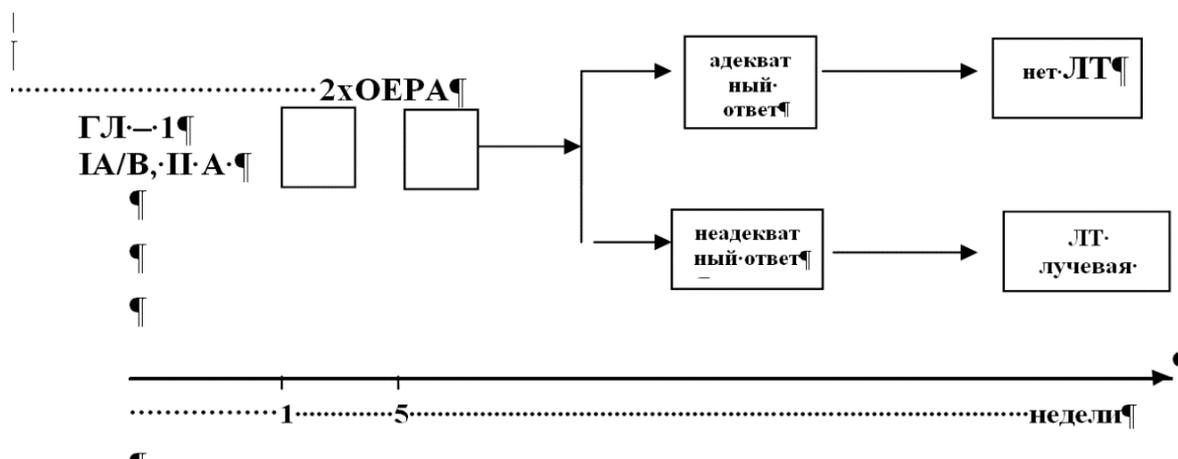
АО-адекватный ответ

ЛТ-лучевая терапия

Н ЛТ – нет лучевой терапии

ГРУППА ЛЕЧЕНИЯ – 1 (ГЛ-1)

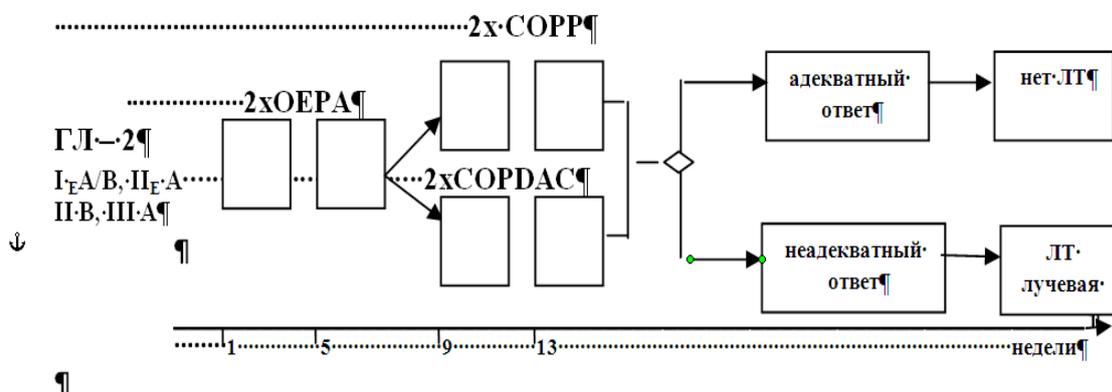
Все пациенты получают 2 цикла ОЕРА. Дети с адекватным хорошим ответом на терапию не получают дальнейшего лечения. Дети с плохим ответом на терапию получают дополнительный курс лучевой терапии. ЛТ должна начаться не позднее 35 дня после последней дозы ПХТ второго цикла ОЕРА.



ГРУППА ЛЕЧЕНИЯ – 2 (ГЛ-2)

В зависимости от ответа на лечение, от общего состояния ребенка лечение проводится по двум альтернативным режимам: 2 цикла ОЕРА + 2 цикла СОРР (девочки) или 2 цикла ОЕРА + 2 цикла СОРДАС (мальчики), где прокарбазин заменен на дакарбазин (в связи с выраженной гонадотоксичностью).

Дети с адекватным хорошим ответом на терапию не получают дальнейшего лечения. Дети с плохим ответом на терапию получают дополнительный курс лучевой терапии. ЛТ должна начаться не позднее 14 дня после последней дозы преднизолона четвертого цикла ПХТ (112 день лечения).

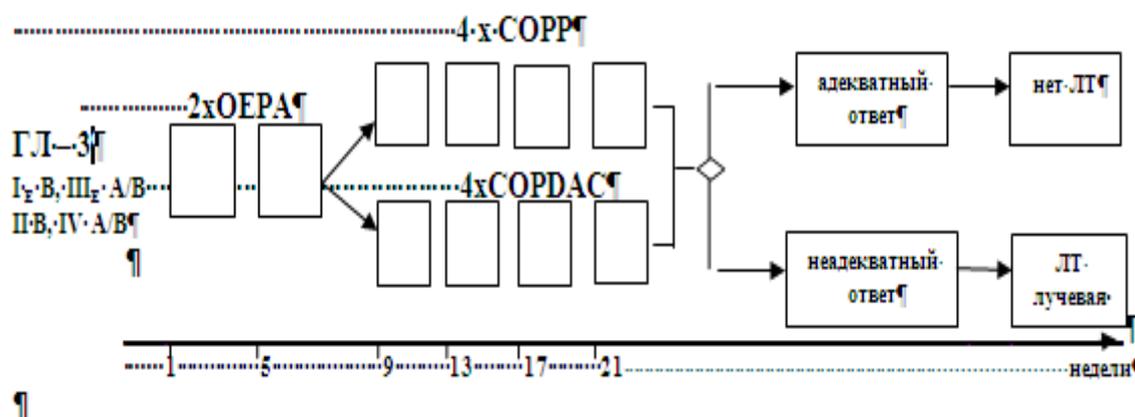


ГРУППА ЛЕЧЕНИЯ – 3 (ГЛ-3)

В зависимости от ответа на лечение, от общего состояния ребенка лечение проводится по двум альтернативным режимам: 2 цикла ОЕРА + 4 цикла СОРР

(девочки) или 2 цикла ОЕРА + 4 цикла СОРДАС(мальчики), где прокарбазин заменен на дакарбазин (в связи с выраженной гонадотоксичностью).

Дети с адекватным хорошим ответом на терапию не получают дальнейшего лечения. Дети с плохим ответом на терапию получают дополнительный курс лучевой терапии. ЛТ должна начаться не позднее 14 дня после последней дозы преднизолона шестого цикла ПХТ (168 день лечения).



Начало ПХТ:

Перед началом каждого цикла ПХТ необходима оценка следующих критериев:

- общее состояние удовлетворительное;
- лейкоциты больше $2,0 \times 10^9/\text{л}$;
- нейтрофилы больше $1000/\text{л}$;
- Тромбоциты – больше $80 \text{ тыс}/\text{м}^3$;
- нет противопоказаний к применению препаратов.

ОЕРА - преднизолон, винкристин, доксорубицин, этопозид

Преднизолон 60 мг/м ² /день через рот, разделен на 3 приема, дни с 1 по 15	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Винкристин 1,5 мг/м ² в/в, макс доза 2 мг, дни 1 +8 +15	•						•								•
Доксорубицин 40 мг/м ² 1-6 часовая инфузия, дни 1 +15	•														•
Этопозид 125 мг/м ² 1-2 часовая инфузия, дни с 1 по 5	•	•	•	•	•										
дни	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15

СОРР – преднизолон, прокарбазин, винкристин, циклофосфамид

Преднизолон 40 мг/м ² /день через рот, разделен на 3 приема, дни с 1 по 15	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
--	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

прокарбазин 100 мг/м ² день через рот, разделен на 2-3 приема, дни с 1 по 15	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Винкристин 1,5 мг/м ² в/в, макс доза 2 мг, дни 1 +8	•							•							
циклофосфамид 500 мг/м ² 60 мин. Инфузия, дни 1 +8 в/в гидротация глюкозо/солевыми растворами 3л/м ² за 24 часа. Старт инфузии перед началом циклофосфана и 6 часов после циклофосфана	•							•							
дни	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15

После каждого цикла имеется перерыв в лечении с 16 по 28 дни. Следующий цикл начинается на 29 день. Чтобы максимально уменьшить токсичность к мочеполовому тракту назначить с уропротекторной целью Месну при каждом назначении Циклофосфана.

СОРДАС - преднизолон, дакарбазин, винкристин, циклофосфамид

Преднизолон 40 мг/м ² /день через рот, разделен на 3 приема, дни с 1 по 15	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
дакарбазин 250 мг/м ² 15- 30 мин инфузия, дни с 1 по 3	•	•	•												
Винкристин 1,5 мг/м ² в/в, макс доза 2 мг, дни 1 +8	•							•							
циклофосфамид 500 мг/м ² 60 мин. Инфузия, дни 1 +8 в/в гидротация глюкоза/солевые растворы 3л/м ² за 24 часа. Старт инфузии перед началом циклофосфана и 6 часов после циклофосфана	•							•							
дни	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15

При рецидиве Лимфомы Ходжкина (лимфогранулематоз) у детей: Большинство рецидивов при лимфоме Ходжкина (ЛХ) развивается в течение первых 3-х лет после достижения ремиссии, однако, возможно их появление и через много лет.

Для успешной терапии рецидива ЛХ необходимо учитывать следующие критерии: сроки возникновения рецидива - при развитии в течение первого года рецидив считается ранним, начальную химиотерапию, дозы и зоны предшествующего облучения.

Общая схема терапии рецидива ЛХ включает:

- индукция (циторедукция);
- консолидация 1 (химиотерапия или высокодозная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК);
- консолидация 2 (лучевая терапия).

Благоприятными считаются поздние рецидивы, рецидивы у пациентов, получивших неинтенсивную первичную химиотерапию, а также локальные рецидивы. Для их терапии используется интенсивная химиотерапия (4-6 циклов) с последующей лучевой терапией на пораженные области.

Благоприятными считаются поздние рецидивы, рецидивы у пациентов, получивших неинтенсивную первичную химиотерапию, а также локальные рецидивы. Для их терапии используется интенсивная химиотерапия (4-6 циклов) с последующей лучевой терапией на пораженные области.

Худший прогноз имеют ранние рецидивы, рецидивы после программной химиотерапии и экстранодальные рецидивы. В этих случаях проводится интенсивная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК и лучевой терапией.

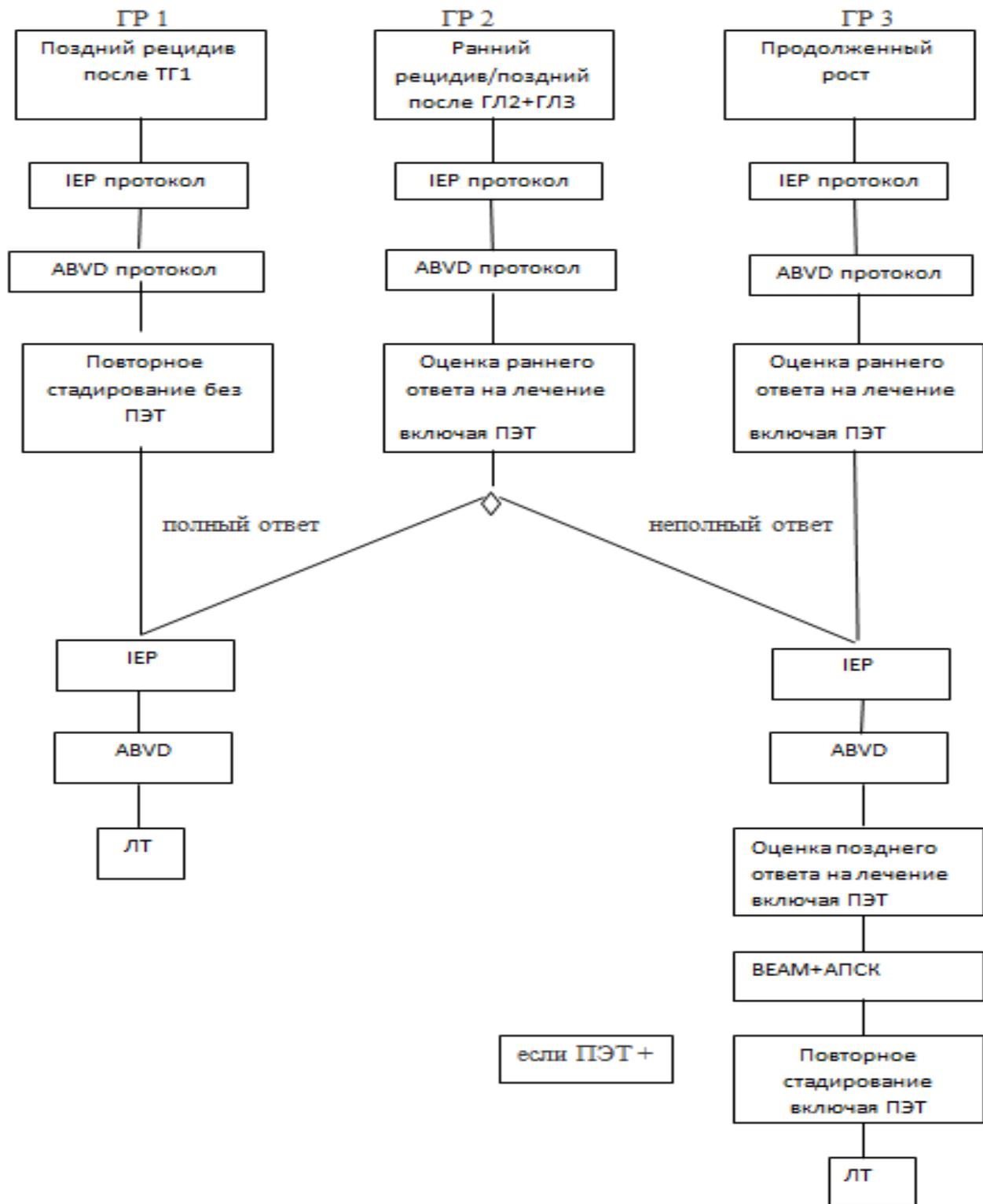
В первой линии терапии рецидивов ЛХ используются комбинации IEP, ABVD, CEP и др., с последующей консолидацией DEXA-BEAM (не более 4 циклов). Необходимо учитывать принципы синдрома острого лизиса опухоли при распространенном рецидиве. Перед началом блока показатели клиренса креатинина должны быть в пределах возрастных норм.

Перед началом второй линии ПХТ необходима оценка следующих критериев:

- общем удовлетворительном состоянии пациента, нет противопоказаний к применению препаратов;
- лейкоцитах более 2000/мл;
- гранулоцитах более 500/мл;
- тромбоцитах более 80000/мл.

Показанием для проведения ауто-ТГСК является принципиальная чувствительность опухоли к высокодозной химиотерапии. Для проведения ауто-ТГСК необходимо осуществить мобилизацию и забор периферических стволовых клеток и (или) костного мозга. Забор периферических стволовых клеток проводится после 2-го или 3-го курса терапии в зависимости от достижения ремиссии. При поражении костного мозга в случаях недостигнутой ремиссии осуществляется забор только ПСК.

СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ EuroNet-PHL-C1 ДЛЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ



IEP – ифосфамид, этопозид, преднизолон, месна (уромитексан)
 Перед началом курса IEP клиренс креатинина должен быть в пределах нормы. Однако при тяжелых интеркуррентных заболеваниях, таких как, лихорадка выше 38 градусов, пневмония, подозрение на сепсис, ветряная оспа, опоясывающий лишай, герпес химиотерапия должна быть прервана.

препарат	форма выпуска	сут. доза	количество дней
ифосфамид *	порошок лиофилизированный для приготовления р-ра для внутривенных инфузий, 500 мг	2000 мг/м ² 22 час инфузия	с 1 по 5
этопозид	р-р инъекционный для в/в введений 100 мг/5 мл	125 мг/м ² в/в 1-2-х часовой инфузией	с 1 по 5
Преднизолон	1 табл.5 мг	100 мг/м ² на 3 приема	с 1 по 5
Месна (Уромитексан)	400 мг раствор для внутривенных инъекций	700 мг/м ² в/в струйно	1
Месна (Уромитексан)	400 мг раствор для внутривенных инъекций	2000 мг/м ² в/в 24 часа	с 1 по 7

Данная терапия должна продолжаться до или после 22 дня от начала цикла.

Примечание*: Параллельно химиотерапии пациент должен получать гипергидратацию 2,5-3 л/м²/сут глюкозо-солевыми растворами. Назначать этот раствор со скоростью 3 л/м²/24 часа, за 3 часа до назначения первой дозы ифосфамида и продолжающейся т.е.24 часовая постгидратация.

С целью профилактики токсического действия на мочевые пути ифосфамида необходимо введение уромитексана (MESNA) при каждом введении цитостатика. После окончания инфузии ифосфамида в течение следующих 48 часов проводится форсирование диуреза + MESNA.

Для проведения ауто-ТГСК необходимо осуществить мобилизацию и забор периферических стволовых клеток и (или) костного мозга. Забор периферических стволовых клеток проводится после IEP терапии в зависимости от достижения ремиссии. При поражении костного мозга в случаях недостигнутой ремиссии осуществляется забор только ПСК.

Мобилизация ПСК проводится на фоне восстановления гемопоэза после проведенного курса ПХТ при достижении уровня лейкоцитов более 1000/мл назначаются колониестимулирующие факторы 10 мкг/кг п/к. На 3-ий день от начала стимуляции проводится забор костного мозга, на 5, 6, 7 дни от начала стимуляции - забор ПСК с подсчетом числа CD34+ клеток. Желательно суммарно получить в продукте афереза количество CD 34+ клеток не менее 2x10⁶/кг веса пациента. Критерием адекватности дозы ПСК для аутологичной трансплантации является количество мононуклеарных клеток (МНК) превышающее 4–8–108/кг, или количество CD34+ клеток более 5–108/кг. Полученная клеточная суспензия хранится до трансплантации при температуре -196°С в жидком азоте с использованием специального. оборудования для криорезервации.

По возможности после IEP блока терапия должна быть продолжена до 21 дня от начала цикла.

Протокол ABVD

Перед началом блока должно нормально функционировать сердце и легкие, мочевыделительная система.

Протокол ABVD – доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин

препарат	форма выпуска	сут. доза	дни
доксорубицин* (адриамицин)	порошок лиофилизированный для приготовления внутривенного инъекционного р-ра 20мг	25 мг/м ² 1-6 час инфузия	1,15
блеомицин	ампулах по 0,015 г (15 мг) с приложением ампул с растворителем (20 мл изотонического раствора натрия хлорида).	10 мг/м ² в/в струйно	1,15
винбластин	5 мг порошок для приготовления р-ра, для в/введения	6 мг/м ² в/в струйно	1,15
дакарбазин	лиофилизированный порошок для внутривенного введения 200 мг	375 мг/м ² 15-30 мин	1,15

При терапии рецидивов ЛХ используются комбинации IEP, ABVD, CEP и др., с последующей консолидацией DEXA-BEAM (не более 4 циклов).

Протокол DHAMР – дексаметазон, цитарабин, циспластин

препарат	форма выпуска	сут. доза	дни
дексаметазон	р-р для в/в введения 4 мг	24 мг/м ² в/в струйно на 3 введения	1-4
цитарабин	порошок для приготовления инъекционного р-ра для внутривенного введения 1000 мг	2х2000 мг/м ² в/в 3 часовая инфузия	2
циспластин	концентрированный раствор для приготовления инфузий 0,5 мг/мл 100мл фл.	100 мг/м ² в/в 24 часа	1

DHAP блок должен проводиться сразу после установки рецидива (в связи с чем необходимо при планировании терапии и во время форсированного диуреза учитывать возможность развития синдрома острого лизиса опухоли). Наряду с упомянутым выше критериями, перед началом DHAP блока, не должно существовать каких либо снижений слуха > СТС Grad. Кроме того показатели клиренса креатинина должны находиться в пределах нормы. Если перед началом этой химиотерапии существуют специфические противопоказания, то вместо DHAP блока назначается IEP- ABVD. Как альтернатива - можно заменить DEXA-BEAM.

При назначении DEXA-BEAM помимо вышеуказанных критериев, должны быть клиренс креатинина в пределах нормы и задокументированы нормально функционирующие сердце и легкие.

Протокол DEXA - BEAM – дексаметазон, кармустин, мелфалан, этопозид, цитозар

препарат	форма выпуска	сут. доза	дни
дексаметазон	табл 0,5 мг	12 мг/м ² /дн разделенный на 3 приема	1-10
кармустин	1 фл 100 мг для в/в инфузий	60 мг/м ² /дн 1 час инфузия	2
мелфалан	50 мг для в/в инфузий	20 мг/м ² /дн 15 минутная инфузия	3
этопозид	р-р инъекционный для в/в введений 100 мг/5 мл,	150 мг/м ² /дн 2 часовая инфузия	4-7
цитозар	раствор для внутривенного введения и эндолюмбального введения 100 мг	2x100 мг/м ² /дн 30 минутная инфузия	4-7

Протокол BEACOPP – преднизолон, блеомицин, доксорубицин, этопозид, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин

Перед началом блока должно нормально функционировать сердце и легкие, мочевыделительная система.

препарат	форма выпуска	сут. доза	дни
преднизолон	табл 5 мг	40 мг/м ² /день, разделенный на 3 приема пер ос	1-14
блеомицин	ампулах по 0,015 г (15 мг) с приложением ампул с растворителем (20 мл изотонического раствора натрия хлорида).	10 мг/м ² в/в струйно	8
доксорубицин (адриамицин)	порошок лиофилизированный для приготовления внутривенного инъекционного р-ра 20мг	25 (35*) мг/м ² /день 1-б часовая инфузия	1
этопозид	р-р инъекционный для в/в введений 100 мг/5 мл	100 (200*) мг/м ² /день 2 часовая инфузия	1-3
циклофосфамид	раствор для внутривенного введения 500 мг	650 (1200-1250*) мг/м ² /день 1 час инфузия	1
Винкристин	р-р инъекционный для в/в введений 1 мг/1 мл	1,4мг/м ² /день струйно, макс доза 2мг	8
Прокарбазин	Капсулы, 50мг	100мг/м ² /день, пер ос	1-14

Повтор каждые 3 недели.

* - режим высоких доз только при поддержке G-CSF

Данный режим также надежен и высокоэффективен у иммунокомпромитированных пациентов с ВИЧ

BEAM –кармустин, цитозар, этопозид, мелфалан

Схема BEAM относится к высокодозному режиму с аутотрансплантацией стволовых клеток. У пациентов с рестриктивной болезнью сердца, доза кармустина (BCNU) уменьшается до 1/3 или выбирается другой альтернативный режим. При ауто-ТГСК используют различные режимы кондиционирования, такие как BEAM, BEAM с эскалацией доз, CVB, DНАР, ТМ (тиотепа, мелфалан). Цикл начинать при:

- общем удовлетворительном состоянии пациента; перед началом кондиционирования должно быть отсутствие очагов инфекции, нормально функционировать сердце, легкие, мочевыделительная система, гепато-билиарная система, индекс Карновского (Ланского) > 70 (80), нормальная масса тела.
- лейкоцитах более 2000/мл;
- гранулоцитах более 500/мл;
- тромбоцитах более 80000/мл.

Миелоблативный режим кондиционирования BEAM

препарат	форма выпуска	сут. доза	дни
Кармустин*	1 фл 100 мг для в/в инфузий	300 мг/м ² /дн	день -7
Цитозар**	раствор для внутривенного введения и эндолюмбального введения 100 мг,	2x200 мг/м ² /дн	день -6, день -5, день -4, день -3
этопозид	р-р инъекционный для в/в введений 100 мг/5 мл,	200 мг/м ² /дн	день -6, день -5, день -4, день -3
мелфалан	50 мг для в/в инфузий	140 мг/м ² /дн	день -2
SCT			день 0

*в случае рестриктивной болезни легких доза кармустина (BCNU) может быть снижена до до 200 мг/м²/дн.;

**в/в, 2 введениями, 30 мин инфузии с 12 часовым интервалом;

***или этопофос (Etoporphos).

Трансфузия гемопоэтических стволовых клеток - см. КП аутоТГСК

• Лучевая терапия

Все поражённые узловые и внеузловые локализации (за исключением костного мозга) должны быть по окончании химиотерапии облучены (облучение вовлечённых регионов). Если после двух ОРРА- или ОЕРА-циклов на компьютерной томографии больше не выявляется легочное поражение, лёгкие можно исключить из облучения. Толерантная доза при расчёте на органы риска (например: лёгкие, печень, почки) учитывает возраст пациента, облучаемый объём органа, соответствующую химиотерапию и характер фракционирования.

Для регионов с хорошим сокращением объема опухоли под воздействием химиотерапии может применяться доза в 20-25 Гр, для локализации с худшим сокращением объема опухоли под действием химиотерапии и большим остаточным объемом опухоли – 30-35 Гр.

После проведения ТГСК проводится повторное стадирование включая ПЭТ. Лучевая терапия проводится на 50-54 день после ТГСК.

Применяется лучевая терапия с модулированной интенсивностью пучков (IMRT), управляемая изображениями Image Guided Radiotherapy (IGRT) и с модулированной интенсивностью дозы во время вращения (RapidArc) на высокоэнергетическом линейном ускорителе с мультилифтколлиматром и диагностическим оборудованием, интегрированным в ускоритель, которое позволяет точно позиционировать пациента во время процедуры. Для более точной фиксации пациента необходимо использовать специальные иммобилизирующие приспособления, термопластические маски либо жесткая фиксация головы и тела ребенка. Для точного определения степени распространения опухоли и планирования ЛТ необходимо выполнение МРТ до и после проведенного лечения. Необходимо минимизировать объем нормальной ткани, подвергающейся облучению в высокой дозе. Поэтому обязательным является компьютерное планирование лечения.

Объем облучения определяется согласно ICRU 50/62. Клинический объем облучения (CTV) включает размеры визуализируемой опухоли по данным МРТ и дополнительно + 0,5 см от края опухоли. Планируемый объем облучения (PTV) включает клинический (CTV) плюс дополнительный край в зависимости от точности техники облучения (например, 0,2-0,5 см при жесткой фиксации и 0,5-1,0 см при использовании обычной маски/шлема), и зависит от режимов визуализации, принятых в отделе. При расчете клинического объема облучения (CTV) необходимо учитывать анатомические границы.

Доза ЛТ изложена в отчете ICRU 50/62. По определению ICRU, референтная точка располагается в центре объема мишени (100%). Негомогенность дозы в пределах объема мишени не должна превышать границы толерантности 95%-107%.

Хирургическое лечение: нет.

Дозирование и приготовление препаратов для полихимиотерапии.

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

Обязателен врачебный контроль приготовленных сестрой для парентерального введения цитостатических препаратов. Для уменьшения вероятности ошибки и облегчения контроля все препараты для парентерального применения должны разводиться в соответствии с требованиями, представленными в специальной таблице разведений. Парентеральное введение таких препаратов, как винкристин

и даунорубицин (рубомидин), и пункция периферических вен для этого должны производиться врачом или опытной сестрой в обязательном присутствии врача. Такие препараты как дексаметазон, преднизолон в период нахождения больного в отделении должны приниматься ребёнком только в присутствии дежурной медсестры.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

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

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

Профилактика синдрома острого лизиса опухоли

- Аллопуринол - 10 мг/кг в сутки в 2-3 приема (max – 500 мг/сутки) в течение 3 - 8 дней.
- Инфузионная терапия:
- Объем = 3000-5000 мл/м²/сутки.
- 5% раствор глюкозы ↔ 0,9% раствор NaCl = 1 : 1.
- Удельная плотность мочи < 1010.
- Контроль баланса жидкостей. Баланс: количество выделенной мочи = количество введенной жидкости – потери жидкости с дыханием, с потоотделением, по дренажам – при наличии асцита/плеврита
- Контрольное взвешивание 1-2 раза в сутки, у детей младшего возраста 4р/сут
- При недостаточном мочеиспускании - лазикс 1-10 мг/кг в сутки внутривенно или инфузией, при необходимости - допамин 3-5 мкг/кг/мин .
- Инициальная инфузия не должна содержать калия, желательна умеренная гипокалиемия (3-3,5 ммоль/л)
- защелачивание мочи: р-р соды (NaHCO₃) 40 - 80 ммоль/л добавить к постоянной инфузии (или 100-200 ммоль/м²/сутки параллельной инфузией).
- Регулирование необходимого объема NaHCO₃ соответственно рН мочи
- значение рН мочи=7,0 является идеальным! - сохраняется достаточная растворимость мочевой кислоты и ксантина и отсутствует опасность образования фосфорнокальциевых конкрементов.
- Лабораторный контроль каждые 6-12-24 часа: биохимический анализ крови - Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺, мочевая кислота, креатинин, мочевины, белок, альбумин.

Гиперурикемия:

- увеличить объем инфузии до 5000 мл/м²/сутки.
- стабилизировать рН мочи на уровне = 7,5 при нормальном содержании фосфатов в крови и на уровне = 7,0 при повышенной концентрации фосфатов в крови. Однако постоянно держать рН мочи на уровне 7,5 нельзя в связи с опасностью кристаллизации гипоксантина.

- При появлении в доступности разбурказы последняя назначается всем больным перед началом циторедуктивной фазы.

Гиперкалиемия - при $K > 6$ ммоль/л:

- подготовить пациента к гемодиализу

- как неотложное мероприятие: глюкоза - 1г/кг + инсулин 0,3 Е/кг инфузией свыше 30 минут: это приводит только к перераспределению K^+ внутрь клетки, а через 2 - 4 часа уровень K^+ возвращается к исходному. Следовательно, получается только выигрыш времени для подготовки к гемодиализу.

- при ЭКГ-изменениях: глюконат кальция 10% - 0,5 - 1(-2) мл/кг внутривенно медленно (опасность брадикардии) + Р-р $NaHCO_3$ - 2 ммоль/кг внутривенно медленно струйно.

- при $K > 7$ ммоль/л: - гемодиализ! если есть техническая возможность

Гиперфосфатемия ($P^{++} > 1,5 \mu\text{mol/l}$ или 3 мг/100 мл)

- увеличить объем инфузии до 5000 мл/м²/сутки.

- рН мочи не должен быть более 7,0!

- назначить aluminiumhydroxid - 0,1 г/кг р.о. (для связывания фосфатов пищи).

- при гипокальциемии - введение кальция показано только при развитии симптомов гипокальциемии (из-за выпадения в осадок фосфата кальция). Глюконат кальция 10% - 0,5 - 1 (- 2) мл/кг внутривенно, медленно (мониторировать из-за опасности брадикардии).

- если фосфат > 10 мг/100 мл (5 $\mu\text{mol/l}$) или фосфат кальция $> 6,0$ ммоль/л - срочно! гемодиализ!

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

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

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

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

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

УЗИ: обструкция мочевыводящих путей?

инфильтрация почек?

Лабораторный контроль: K^+ , Ca^{++} , мочевая кислота, фосфат;

моча: кристаллы уратов, кристаллы фосфата кальция;

терапия: гемодиализ, самое позднее при подъёме $K^+ > 6$ mmol/L.

Показания к гемодиализу

• $K^+ > 7$ mmol/L или подъём > 6 mmol/L несмотря на достаточную инфузионную терапию и диуретики;

• фосфат > 10 мг/100 мл (5 ммоль/л) или продукт $Ca \times P > 6,0$ ммоль/л

- отделение мочи менее 50 мл/м² в час несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме 130-200 мл/м² в час
- двусторонняя высокая или полная обструкция мочевыводящих путей

Профилактика и лечение инфекционных осложнений

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

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

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

Профилактика инфекций

- котримоксазол для профилактики пневмоцистной пневмонии 3 раза в неделю (понедельник, вторник, среда) в один прием в дозе 5 мг/кг по триметоприму или 20 мг/кг по сульфаметоксазолу per os – в течение всего периода лечения. Закончить не позднее чем через месяц после окончания протокола. Во время проведения курсов, содержащих метотрексат, препарат не дается;
- уход за ротовой полостью: 6-10 раз в день полоскание полости рта дезинфицирующими растворами, предназначенные для обработки слизистой ротовой полости. Тщательный, но щадящий уход за зубами и деснами; ограничение использования даже мягких зубных щёток; отдавать предпочтение ротовому душу; при тромбоцитопении или ранимых слизистых использование зубных щёток должно быть исключено, вместо этого необходима дополнительная обработка рта вяжущими средствами;
- профилактика запоров и пареза кишечника: необходимо уделять самое пристальное внимание ежедневной дефекации; при запорах лактулёза per os 5-15 мл x 3 раза в день (или другие слабительные препараты). Очистительная клизма - в исключительных случаях, особенно у больных в состоянии аплазии;
- дезинфекция кожи: ежедневное мытье под душем или обтирание водным раствором хлоргексидина, обработка мацераций и повреждений раствором бетадина;
- при появлении признаков стоматита – к базовой терапии необходимо добавить флюконазол 4-5 мг/кг в день (в день введения винкристина не дается) и Ацикловир 250 мг/м² x 3 раза в день в/в;
- при появлении дефектов слизистой полости рта: исключить использование зубных щёток;
- при развитии распространённого некротического стоматита показана системная противогрибковая и антибактериальная (а/б) терапия;
- при открытых повреждениях не использовать гексидин (Hexidin), (Гексорал) - тормозит заживление;

- системное обезболивание вплоть до применения наркотических анальгетиков
- полоскание с обезболивающими растворами, осторожно у маленьких детей (опасность угнетения гортанного рефлекса и аспирации);
- при дефекте слизистой ануса регенерирующая терапия (свечи и мази). Профилактика запоров. Контроль за стулом;
- деконтаминация кишечника проводится по выбору стационара, возможен отказ от деконтаминации. Деконтаминация (превентивная терапия) рекомендуется при инициальных поражениях кишечника. Для селективной деконтаминации кишечника – ципрофлоксацин в дозе 20 мг/кг в сутки на весь период химиотерапии;
- для снижения риска тяжелых инфекционных осложнений в условиях медикаментозно-индуцированной цитопении показано своевременное назначение КСФ: после проведения высокодозной химиотерапии: G-CSF 5-10 мкг\кг\сутки, п.к. с 3-5-го дня после окончания курса ПХТ и до восстановления гемопоэза; при аплазии кроветворения во время септических осложнений; в посттрансплантационном периоде;
- ежедневная дезинфекция места пребывания больного с помощью дезинфекционных растворов, при наличии агранулоцитоза – ежедневная смена постельного и нательного белья;
- обязательно соблюдать личную гигиену всем, ухаживающим за больным – родителям и посетителям, мытье рук персонала при входе в палату (бокс).

Лечение инфекционных осложнений

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

Клинико-лабораторные мероприятия включают:

- определение С-реактивного белка в сыворотке в динамике количественным методом;
- ✓ повторные бактериологические исследования:
 - культура крови из катетера (аэробы, анаэробы, грибы), забор крови из периферической вены не рекомендуется
 - бактериологическое исследование очагов инфекции
 - посев мочи из средней порции струи (количество и культура микроорганизмов, а также наличие *Candida albicans*);
 - рентгенография грудной клетки недостаточна, объективная оценка возможна только при КТ исследовании;
 - ультразвуковое исследование органов брюшной полости при наличии абдоминальной;

- симптоматики или увеличении печени и селезенки, по показаниям КТ, инвазивные исследования;

Антибактериальная терапия

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

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

Смена антибиотиков с учетом чувствительности выделенной флоры

Адекватная инфузионная терапия с коррекцией электролитов и альбумина, заместительная терапия.

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

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

При обоснованном подозрении или документации системной грибковой инфекции следует применить внутривенную терапию Амфотерицином В. Стартовая доза - 0,5 мг/кг в 1-ый день, на следующий день - полная терапевтическая доза - 1 мг/кг в день однократно. При применении Амфотерицина В необходимо контролировать функцию почек и делать

биохимический анализ крови (электролиты, креатинин). Необходима постоянная коррекция калия до нормальных величин. Во время инфузии Амфотерицина В, а также в течение примерно 3-4 часов после инфузии могут наблюдаться реакции на введение препарата в виде лихорадки, потрясающего озноба, тахикардии, которые купируются промедолом и анальгетиками. При нарушении функции почек необходимо применять вориконазол, кансидас, липидные формы амфотерецина В.

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

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

Коррекция антимикробной терапии – по результатам микробиологических исследований.

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

Профилактика поражений ЖКТ

Рекомендуется при проведении блоков ПХТ: либо H₂ – блокаторы (фамотидин, ранитидин), либо ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопразол). В перерывах ПХТ антацидную терапию применять только при наличии клинических показаний.

Энтеральное и парентеральное питание у детей

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

Причиной нутритивных проблем у онкологических пациентов:

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

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

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

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

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

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

При развитии антибиотик ассоциированной диареи используются лактобактерии, бифидумбактерии.

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

- **Адекватная анальгезия:** смотрите Приложение 1, настоящего КП.
- При выраженной нейротоксичности вследствие применения винкристина и винбластина (периферическая нейропатия, парестезии, онемение конечностей, атония кишечника, иногда протекающая с картиной кишечной непроходимости, периферические невриты и полиневриты с болевым синдромом, атаксия, арефлексия, мышечная слабость) используются глютаминовая кислота, мильгамма, церебролизин;
- При назначении адриамицина максимально допустимая кумулятивная доза не должна превышать 400 мг/м²;
- При применении этопозида возможны выраженные аллергические реакции (озноб, лихорадка, бронхоспазм, кожные сыпи). Для купирования данных симптомов могут быть использованы глюкокортикоиды;
- При применении блеомицина и кармустина могут быть явления легочной токсичности, сопровождаемые интерстициальным пульмонитом с кашлем и одышкой, что необходимо учитывать при специфическом поражении легочной ткани;
- При использовании высоких доз циклофосфана, голоксана для профилактики геморрагического цистита обязательно назначение уромитексана.
- При применении ломустина (CCNU) возможны тошнота, рвота, нарушение функции печени и почек. Основная и наиболее тяжелая токсичность связана с кумулятивным характером подавления функции костного мозга с развитием длительной аплазии кроветворения, что требует тщательного соблюдения правил противоинфекционной профилактики.

- Другие виды лечения:

- Гемопозитические колонии стимулирующие факторы (Г-КСФ)
После ТГСК с дня «+4» назначается Г-КСФ в дозе 5 (10) мкг/кг/день подкожно или внутривенно до момента восстановления лейкоцитов $>5,0 \times 10^9/л$.
- Профилактика геморрагического цистита
Месна (уромитексан) - общая доза - 180% от дозы циклофосфамида. Режим введения: непосредственно перед началом введения циклофосфамида 80% от дозы циклофосфамида быстрой инфузией, 100% от дозы циклофосфамида вводят

постоянной 22-ти часовой инфузией с момента начала инфузии циклофосфана. Разводить на 5% р-ре глюкозы.

Гиперинфузия с защелачиванием 4 л/м² + лазикс каждые 6 часов. Режим принудительный мочеиспусканий – каждые 2 часа в течение суток при введении циклофосфамида.

12.6 Показания для консультации специалистов:

Специалист	Показание
офтальмолог	Наличие сопутствующего заболевания со стороны глаз или осложнения на фоне химиотерапии
невропатолог	наличие неврологической симптоматики, нарушение функции органов малого таза, развитие осложнений на фоне химиотерапии.
пульмонолог	дыхательная недостаточность, при развитии воспалительных процессов со стороны органов дыхания, сопутствующие заболевания органов дыхания.
кардиолог	наличие сопутствующего заболевания со стороны сердечно сосудистой системы, развитие осложнения во время химиотерапии.
хирург	для планирования и проведения оперативного лечения, биопсия отдаленных метастазов, развитие сопутствующей острой хирургической патологии
эндокринолог	при трилатеральной ретинобластоме, поражение ЦНС с признаками нарушения гормонального статуса, развитие осложнения во время химиотерапии;
гастроэнтеролог	наличие сопутствующего заболевания, развитие осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта во время химиотерапии;
анестезиолог	выбор сосудистого доступа, катетеризация центральных вен, установка длительно-стоящих катетеров, перед оперативным вмешательством;
радиолог	перед лучевой терапией;
диетолог	коррекция питания у пациентов с кахексией на фоне запущенного заболевания, при проведении химиотерапии;
генетик	наследственная форма заболевания;
ЛОР	проверка слуха перед началом химиотерапии, развитие осложнений со стороны ЛОР-органов;
реаниматолог	необходимость коррекции интенсивной терапии
физиотерапевт	для проведения пассивной лечебной физкультуры;
инфекционист	наличие сопутствующей патологии, развитие осложнений на фоне химиотерапии;
нефролог	развитие осложнения или сопутствующая патология со стороны почек;
нейрохирург	сопутствующее заболевание, развитие осложнений на фоне химиотерапии, планирование оперативного лечения при поражении зрительного нерва, когда есть показание для проведения совместного оперативного вмешательства с офтальмологами
фтизиатр	наличие/подозрение сопутствующего специфического заболевания;
При необходимости возможна консультация других специалистов в зависимости от клинического случая.	

12.7 Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

- декомпенсированное состояние пациента,

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

12.8 Индикаторы эффективности лечения.

Эффективность лечения оценивается после окончания 2 курсов химиотерапии. При недостаточном эффекте целесообразно изменить схемы химиотерапии, замена отдельных препаратов или схемы лечения препаратами альтернативного блока, применяемых при возникновении резистентности и рецидивов заболевания. Критериями оценки эффективности проведенного лечения является регрессия процесса.

Оценка ответа опухоли на лечение:

С – стабилизация процесса.

ЧР – частичная регрессия.

ПР – полная регрессия.

П – прогрессирование

12.9 Дальнейшее ведение:

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

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

Диспансеризация детей с ЛХ Схема обследований

Обследования	1-й год Первое обследование начинается после 6 недель после проведенной химиотерапии	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год	6-й год
Клинический осмотр и физикальное обследование	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	1 раз в год	Индивидуально
ОАК	1 раз в нед. 3 мес.	1 раз в нед 3 месяца	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес.	
После ЛТ средостения и/или легких: функция внешнего дыхания	1 раз в год	индивидуально				
УЗИ органов брюшной полости	1 раз в 3 месяца	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	
МРТ пораженного	1 раз в 6 мес.	1 раза в	1 раз в	По	По	

региона		год	год	показаниям	показания м
КТ в случае поражения легких рентген отдельно	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	Индивидуально		
После ЛТ шеи: гормоны щитовидной железы	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
ЭКГ/ЭхоКГ	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
ФДГ-ПЭТ	По показаниям специалистов Республиканского уровня				
Осмотр на Республиканском уровне	1 раз в 3 мес.)	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год

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

14. Паллиативная помощь: смотрите Приложение 1, настоящего КП.

15. Сокращения, используемые в протоколе:

ЛХ	Лимфома Ходжкина
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ИГХ	иммуногистохимия
КМ	костный мозг
КТ	компьютерная томография
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛП	люмбальная пункция
МРТ	магнитнорезонансная томография
ПЭТ	позиционноэмиссионная томография
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ТГ	терапевтическая группа
ТГСК	трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФГДС	фиброгастродуоденоскопия
ЦМВ	цитомегаловирус
ЦНС	центральная нервная система
АРА-С	арабиносид (цитозар)
G-CSF	гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
Pred	Преднизолон
ЛТ	Лучевая терапия
ПХТ	Полихимиотерапия

16. Список разработчиков:

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

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

18. Список рецензентов:

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

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

20. Список использованной литературы (необходимы ссылки на валидные исследования на перечисленные источники в тексте протокола).

1. Клинический протокол Лимфомы Ходжкина EuroNet-PaediatricHodgkin'sLymphomaGroup-EuroNet (**EuroNet-PHL-C1**), педиатрическая исследовательская группа «Лимфомы Ходжкина».
2. Bodis S, Kraus MD, Pinkus G, et al. Clinical presentation and outcome in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1997 Sep; 15(9):3060-6
3. Borg-Grech A, Radford JA, Crowther D, et al. A comparative study of the nodular and diffuse variants of lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1989 Sep; 7(9):1303-9.
4. Dörffel W, Luders H, Ruhl U, Albrecht M, Marciniak H, Parwaresch R, Potter R, Schellong G, Schwarze EW, Wickmann L. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Padiatr.* 2003 May-Jun;215(3):139-45.)
5. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood.* 2003; 101: 4285-4289.
6. Feugier P, Labourye E, Djeridane M et al. Comparison of initial characteristics and long term outcome of Lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma patients at clinical stage IA and IIA prospectively treated by brief anthracycline-based chemotherapies plus extended high dose irradiation. *Blood.* 2004;104: 2675-2681.
7. Franklin J, Tesch H, Hansmann ML, et al. Lymphocyte predominant Hodgkin's disease: pathology and clinical implication. *Ann Oncol.* 1998; 9 Suppl 5:S39-44.
8. Gobbi PG, Broglia C, Merli F, et al. Vinblastine, Bleomycin, and Methotrexate Chemotherapy plus irradiation for patients with Early-stage, Favorable Hodgkin Lymphoma. *Cancer.* 2003; 98: 2393-2401.

9. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol*. 1999 Dec;17(12):3835-49.)
10. Karayalcin G, Behm FG, Gieser PW, Kung F, Weiner M, Tebbi CK, Ferree C, Marcus R, Constine L, Mendenhall NP, Chauvenet A, Murphy SB. Lymphocyte predominant Hodgkin disease: clinicopathologic features and results of treatment--the Pediatric Oncology Group experience. *Med Pediatr Oncol*. 1997 Dec;29(6):519-25.
11. Mauz-Koerholz C, Gorde-Grosjean S, Hasenclever D, Shankar A, Doerffel W, Wallace H, Schellong G, Robert A, Koerholz D, Oberlin O, Hall GW and Landman-Parker J. Resection Alone In 58 Children With Limited Stage Lymphocyte Predominant Hodgkin's Lymphoma – Experience from the European network group on paediatric Hodgkin's lymphoma EuroNet-PHL Group. *Cancer* 2007 110:179-85.
12. Nachman JB, Sposto R, Herzog P, et al. Randomized Comparison of low-dose Involved-Field Radiotherapy and no Radiotherapy for children with Hodgkin's disease Who achieve a complete Response to chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 3765-3771.
13. Nogova L, Reineke T, Josting A, et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma –Comparison of outcomes. *Eur J Haematol* 2005;75 (Suppl 66): 106-110.
14. **HODGKIN'S LYMPHOMA WORKING GROUP EuroNet-PHL-C1 Version 2009-11-17 incl.**
15. 1st, 2nd & 3rd amendment p of 208
16. **HODGKIN'S LYMPHOMA WORKING GROUP EuroNet-PHL-LP1 final version, 2011-06-29**

Приложение 1
Клинического протокола
диагностики и лечения
Лимфома Ходжкина

Паллиативная помощь

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

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

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

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

3. **Цель оказания паллиативной помощи** – улучшение качества жизни.

4. **Тактика оказания паллиативной помощи:**

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

Немедикаментозное лечение:

режим по тяжести состояния пациента.

I – строгий постельный;

II – постельный;

III – палатный (полупостельный);

IV – свободный (общий).

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

Медикаментозное лечение:

• Паллиативная помощь при анорексии/кахексии

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

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

• Энтеральное питание у «паллиативных больных».

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

Расчет диеты проводит врач.

Факторы риска по развитию нарушения питания: неспособность принимать пищу в течении 4-7 дней и более; уменьшение массы тела на 5% за последний месяц и более 10% за последние полгода; анамнестические данные о

недостаточном получении белка и калорий в течении длительного времени; псевдобульбарные и бульбарные расстройства; уменьшение мышечной массы, отеки и сухость 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 эпинефрина 1:1000 местно; радиотерапия; использовать неадгезирующие и смоченные в изотоническом растворе натрия хлорида повязки.

- Паллиативная помощь при болевом синдроме

Принципы обезболивания – лечить причину, лежащую в основе (по возможности); определить тип боли (ноцицептивная, нейропатическая); использовать фармакологические и нефармакологические методы

обезболивания; принимать во внимание психосоциальный стресс у ребенка; регулярно оценивать в динамике статус боли и ответ на лечение.

Нефармакологические методы обезболивания:

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

Фармакологические методы:

Анальгетики ненаркотические и наркотические:

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

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

- Кортикостероиды (дексаметазон, преднизолон) при сдавлении нервных корешков и спинного мозга; антидепрессанты (амитриптилин) при боли, связанной с повреждением нервов; антиэпилептические препараты (габапентин, карбамазепин) при различных видах нейропатической боли; спазмолитики (гиосцин) при висцеральной боли, связанной с растяжением или коликами; мышечные релаксанты (диазепам, клонидин, баклофен) при дистонии/мышечных спазмах.

Алгоритм обезболивания в паллиативной помощи у детей с онкологической патологией:

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

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

Шаг №3. Сильные наркотические анальгетики (морфин или гидроморфин или фентанил или метадон) +/- ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибупрофен, кеторолак) +/- адьювантные анальгетики.

Ненаркотические анальгетики

Парацетамол (ацетаминофен) внутрь, доза насыщения 20 мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по 10-15 мг/кг каждые 4-6 часов; ректально доза насыщения 30 мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по 20 мг/кг каждые 4-6 часов; при печеночной и почечной недостаточности необходимо снижение дозы и увеличение интервала до 8 часов. У детей в возрасте от 1 до 29 дней по 5-10 мг/кг каждые 6-8 часов; максимум 4 дозы в сутки; детям в возрасте от 30 дней до 3 мес. по 10 мг/кг каждые 4-6 часов, максимум 4 дозы в сутки. Детям в возрасте 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 эквивалентности доз (доза морфина для п/к введения в 2 раза меньше дозы, принимаемой через рот; доза морфина для в/в введения в 3 раза меньше дозы морфина, принимаемый через рот).

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

Морфин короткого действия.

Стартовые дозы:

- Внутрь или ректально детям в возрасте 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 препарат постепенно на 1/3 каждые 3 дня.

Фентанил:

Дозу фентанила увеличивать до достижения обезболивающего эффекта.

Фентанил короткого (быстрого) действия.

Стартовая разовая доза:

- трансмукозально детям в возрасте 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 пластырях):

- «размер» (или доза) пластыря рассчитывается на основании эквивалентной суточной дозы перорального морфина: чтобы рассчитать дозу пластыря, нужно дозу морфина получаемого через рот, разделить на 3;
- После наклеивания пластыря необходимо около 12-24 час, чтобы достичь обезболивания;
- После первого наклеивания пластыря в течение 12-24 час. продолжается введение анальгетиков (например морфин каждые 4 часа).
- Доза фентанила увеличивается до достижения обезболивающего эффекта

Метадон:

Использование у детей, не принимающих наркотические анальгетики: стартовая доза внутрь, подкожно, в/в детям в возрасте 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 проводиться в условиях стационара и мониторинга дыхания и ЧСС в течении не менее 12 дней). Перевод на метадон с морфина проводится в условиях стационара при обязательном мониторинге и ЧСС не менее 12 дней.

Адьювантные анальгетики

Амитриптилин внутрь детям в возрасте от 2 до 12 лет 0,2-0,5 мг/кг (максимум 25 мг) на ночь (при необходимости можно увеличить дозу до 1 мг/кг*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 (перорально, трансбуккально, п/к, ректально) детям в возрасте 1-6 лет по 1 мг в сутки за 2-3 приема; детям в возрасте 6-14 лет по 2-10 мг в сутки за 2-3 приема. Используется при ассоциированной с болью тревоге и страхах.

Гиосцинабутилбромид (бускопан) детям в возрасте от 1 мес. до 2 лет – 0,5 мг/кг перорально каждые 8 часов; детям в возрасте 2-5 лет по 5 мг перорально каждые 8 часов, детям в возрасте 6-12 лет по 10 мг перорально каждые 8 часов.

Преднизолон по 1-2 мг/кг в день при умеренной нейропатической боли, боли в костях.

Дексаметазон при сильной нейропатической боли.

Кетамин: перорально или сублингвально детям в возрасте 1 мес.-12 лет стартовая доза 150 мкг/кг каждые 6-8 часов или «по требованию», при неэффективности постепенно увеличивать разовую дозу (максимум 50 мг); п/к или в/в длительная инфузия детям в возрасте старше 1 мес. – стартовая доза 40 мкг/кг в час, постепенно увеличивать до достижения обезболивания (максимально 100 мкг/кг в час).

Боль в конце жизни (в терминальной стадии болезни):

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

• Паллиативная помощь при компрессии спинного мозга:

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

Алгоритм паллиативного лечения:

Шаг №1. Дексаметазон (в возрасте до 12 лет 1-2 мг/кг в сутки с постепенным

снижением дозы до поддерживающей; в возрасте от 12-18 лет – 16 мг 4 раза в сутки с постепенным снижением дозы до поддерживающей).

Шаг №2. Обезболивание смотрите 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 диазепама ректально (раствор в микроклизме) или трансбуккально в дозе 0,5 мг/кг, мидозолам трансбуккально в дозе 0,5 мг/кг.

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

Шаг №4. Если в течение 5 мин судорожный приступ не купировался – вызвать скорую помощь (если ребенок находится дома), или мидозолам/диазепам п/к в дозе 0,5 мг/кг, или инфузия мидозолама 0,25-3 мг/кг/сутки п/к или внутривенно, начать с малой дозы и увеличивать каждые 4-6 часов по необходимости.

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

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

Алгоритм ведения судорог:

Шаг №1. Мидозолам в/в или п/к детям в возрасте от 1 мес. до 18 лет 100 мкг/кг; трансбуккально/ректально детям в возрасте от 1 мес. до 18 лет 200-500 мкг/кг (максимум 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 тировать, 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, прологаватый 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/ м² (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/ м², 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 (внутри или парентерально).

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

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

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