

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

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ОСТЕОГЕННАЯ САРКОМА (EURAMOS 1/ COSS)

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	3
Классификация	3
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	5
Показания для госпитализации	8
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	8
Диагностика и лечение на стационарном уровне	9
- хирургическое лечение	58
Медицинская реабилитация	-
Паллиативная помощь	66
Сокращения, используемые в протоколе	59
Список разработчиков протокола	60
Конфликта интересов	60
Список рецензентов	60
Список использованной литературы	61

2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
C40.0	ЗН лопатки и длинных костей верхней конечности	77.42	Биопсия плечевой кости
C40.1	ЗН коротких костей верхней конечности	77.45	Биопсия бедренной кости
C40.2	ЗН длинных костей нижней конечности	77.47	Биопсия большеберцовой и малоберцовой костей
C40.3	ЗН коротких костей нижней конечности	77.60	Локальное иссечение пораженного участка или ткани кости неуточненной локализации
C41.2	ЗН позвоночного столба	77.62	Локальное иссечение пораженного участка или ткани плечевой кости
C41.3	ЗН ребер, грудины, ключицы	77.65	Локальное иссечение пораженного участка или ткани бедренной кости
C41.4	ЗН костей таза, крестца и копчика	77.66	Локальное иссечение пораженного участка или ткани надколленика
		77.67	Локальное иссечение пораженного участка или ткани большеберцовой и малоберцовой кости
		77.72	Иссечение пораженной кости для имплантации
		77.75	Иссечение бедренной кости для имплантации
		77.76	Иссечение кости надколленика для имплантации
		77.77	Иссечение большеберцовой и малоберцовой кости для имплантации
		81.51	Полная замена пораженного сустава
		81.54	Полная замена коленного сустава
		81.80	Полная замена плечевого сустава
		84.07	Ампутация плечевой кости
		84.10	Ампутация нижней конечности, неуточненная иначе

3. Дата разработки/ пересмотра протокола: апрель 2016 год

4. Пользователи протокола: ВОП, педиатры, детские онкологи, детские хирурги, ортопеды, врачи скорой и неотложной медицинской помощи, врачи анестезиологи-реаниматологи, врачи реабилитологи.

5. Категория пациентов: дети.

6. Шкала уровня доказательности:

Соотношение между степенью убедительности доказательств и видом научных исследований

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результата
---	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
В	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.
С	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.
Д	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

7. Определение: **Остеогенная саркома** — это один из самых распространенных видов опухолей костной ткани, встречающихся у детей и подростков.

Примечание*: Наиболее частая первичная локализация таких опухолей - это дистальный отдел бедра и проксимальный отдел большеберцовой кости, и у 15-20% пациентов клинически устанавливается наличие метастазов во время диагностирования. [4, 7]

8. Классификация: ВОЗ - классификация остеосаркомы (2002г.) [2]

(основана на гистологическом исследовании):

- **Классическая:**
 - Хондробластическая;
 - Фибробластическая;
 - Остеобластическая.
- Телеангиэктатическая;
- Мелкоклеточная;
- Низкокачественная центральная;
- Вторичная;
- Параоссальная;
- Периостальная;
- Высококачественная поверхностная.

В зависимости от степени оссификации остеосарком, различают остеопластические, остеолитические или смешанные варианты опухоли.

TNM классификация и стадирование остеосаркомы согласно UICC (2010г.) [2]

T – первичная опухоль	N – регионарные лимфоузлы	M – отдалённые метастазы
TX - Первичная опухоль не может быть определена или не был определен	NX - Регионарные лимфоузлы не могут быть определены	MX - Наличие отдалённых метастазов не может быть определено или исследование

		не проводилось
Т0 - Нет признаков первичной опухоли	N0 - Нет регионарных метастазов в лимфоузлы	M0 - Отдалённые метастазы отсутствуют
T1 - Наибольший размер опухоли ≤ 8 см	N1 - Регионарные метастазы в лимфоузлы	M1 - Имеют место отдалённые метастазы
T2 - Наибольший размер опухоли > 8 см		M1a - В легких
T3 - Несколько несвязанных опухолей в первичной зоне поражения кости		M1б - Другие локализации

G: Гистопатологическая дифференцировка:

GX - Степень дифференцировки не может быть определена или исследование не проводилось.

G1 - Хорошо дифференцированная

G2 - Умеренно дифференцированная

G3 - Плохо дифференцированная

G4 - Недифференцированная

Группировка по стадиям (Оценка по данным Студий COSS)

Стадия	G	T	N	M
IA	G 1,2	T 1	N0	M0
IB	G 1,2	T 2	N0	M0
IIA	G 3,4	T 1	N0	M0
IIB	G 3,4	T 2	N0	M0
III	G 3,4	T 3	N0	M0
IVA	любая G	любая T	N0	M1a * Любая M
IVB	любая G	любая T	любая N	M1 б**

*M1a – легкие

**M1б – другие дистантные органы

9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

1) Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез: Ведущим проявлением болезни является боль в области пораженной кости, вначале проходящая, затем постоянная с увеличением ее интенсивности. По мере развития заболевания, в этой зоне выявляется, становясь все более заметной, припухлость. В зависимости от подтипа опухоли, мягкотканый

ее компонент может быть твердым или мягким. При быстром росте опухоли (что наблюдается у детей) может развиваться кахексия и прогрессирующая анемия. Возможны патологические переломы. Над опухолью иногда имеется сеть расширенных кровеносных сосудов. В некоторых случаях нарастает активность щелочной фосфатазы, что отражает интенсивность процессов костеобразования в опухоли. [4, 7, 8]

Физикальные обследования: врачебный осмотр (выявление симптомов).

- Положение пораженной конечности – щадящее (не наступает на больную ногу, не сгибает) – визуальная оценка;
- боль – характер боли – опрос;
- определение размера опухоли, измерение и описание тумора – осмотр, пальпация, измерение окружности конечности в области поражения и на здоровой ноге (для определения размера тумора – длина, ширина) сантиметровой лентой;
- местная температура, образование излияний – осмотр, пальпация (выявление гиперемии, сеть расширенных сосудов, горячая на ощупь, мягкая или плотная);
- подвижность в соседнем суставе – попытка согнуть ногу, в соседнем к месту поражения, суставе (в полном объеме, ограничение движений в суставе).

Лабораторные исследования:

- общий анализ крови - определение уровня лейкоцитов, лейкоцитарной формулы – возможен лейкоцитоз (признаки воспалительного процесса), лейкопения (на фоне проведения спец.лечения), сдвиги в лейкоформуле (нейтрофилез, нейтропения, лимфоцитоз, лимфопения и т.д.);
- общий анализ мочи – для выявления признаков нарушения функции почек (соли протеинурия, гематурия), исключения ИМВП (бактериурия, лейкоцитурия) перед началом лечения;
- определение уровня мочевины, креатинина, печеночных ферментов, щелочной фосфатазы и общего билирубина в сыворотке крови, общий белок, фракции– для выявления признаков недостаточности функций других органов, что имеет значение перед началом лечения;
- определение уровня щелочной фосфатазы в крови – возможно ее повышение, что отражает интенсивность процессов костеобразования в опухоли;
- микроэлементы – возможны дисэлеткролитные нарушения (гипонатриемия, гиперкалиемия, гипокльциемия) на фоне распада опухоли;
- СКФ - перед началом химиотерапии;
- коагулограмма – для исключения дискоагуляции перед началом спец.лечения, оперативным этапом.

Инструментальные исследования:

- Рентген кости (тумора) – это исследование позволяет заподозрить наличие остеосаркомы у пациента, а также выявляет наличие мягкотканного компонента, патологического перелома, определяет размеры опухоли, и оптимальный уровень проведения биопсии, выявление признаков разрушения коркового слоя (симптом «козырька», «треугольной шпоры»), «спикул» - признак прорастания в мягкие ткани;

- КТ опухоли – выявление более точной локализации опухоли, степени распространенности (интрамедуллярно, наличие мягкотканного компонента);
- Сцинтиграфия костей скелета и первичного опухоли – выявление накопления радиоактивного препарата в области первичной опухоли и метастатических очагов других костей;
- Рентген органов грудной клетки и КТ грудной клетки – для определения распространенности процесса. Выявление метастатического поражения легких определяет стадию процесса, имеет значение при последующем планировании лечения. (Около 10-20% детей при первичной диагностике имеют метастазы. Легкие - первая локализация в 90% всех метастазов.). Определение МТС поражения легких: Наличие на КТ ОГК 3 и более очагов ≥ 5 мм в диаметре или одиночный очаг более ≥ 1 см. Группа пациентов которая имеет меньшее по количеству или по размерам очаги относится к пациентам с «возможным» МТС поражением легких;
- Магнито-резонансная томография (МРТ) - наиболее точный метод контрастирования опухоли, выявляющий ее отношение к окружающим тканям, сосудисто-нервному пучку, а также позволяющий определить динамику процесса при проведении химиотерапии, ее эффективность и, соответственно, планировать объем операции;
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства, плевральных полостей, всех групп периферических лимфоузлов – для выявления распространенности процесса, определения состояния внутренних органов перед началом лечения, для исключения наличия свободной жидкости в полостях перед началом спец.лечения;
- ЭКГ, ЭХО-КГ – для определения состояния сердечно-сосудистой системы, учитывая кардиотоксичность химиопрепаратов;
- Аудиометрия – для ранней диагностики нарушений слуха (токсичность химиопрепаратов).

2) Диагностический алгоритм: (схема)



3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований*:

Признаки	Остеосаркома	Саркома Юинга	Острый гематогенный остеомиелит

Пик заболеваемости	В 60% случаев приходится на второе десятилетие жизни. Мальчики болеют чаще девочек (1,4:1)	Пик заболеваемости наблюдается 10 и 15 годами жизни ребенка. Несколько чаще болеют мальчики (1,5:1)	Пик заболеваемости приходится на 10 и 14 лет (60-80%). Дети младшего возраста (до 3-х лет) болеют значительно реже (10-30%). Чаще болеют мальчики (2:1)
Подверженные поражению (кости)	Длинные трубчатые кости, в 80% в зоне коленного сустава. Типичная локализация – зоны роста скелета.	Чаще длинные трубчатые кости. Бедренная кость (27%), кости таза (25%), реже позвоночник, череп, ребра, лопатка и др.	Длинные трубчатые кости (84%), среди них чаще бедренная, большеберцовая и плечевая кости.
локализация	Метафизарные зоны быстрорастущих костей	Диафиз с распространением на метафизы	Метафиз с распространением процесса на диафиз и через ростковую зону на эпифиз.
Изменения структуры пораженного участка кости	Опухоль располагается снаружи кости, не вызывает вначале реакции надкостницы и ее разрушения	Потеря четкости внутреннего контура коркового слоя с возникновением очагов деструкции без образования некроза и секвестрации	Очаги деструкции быстро сиваются с образованием обширных участков остеолита с некрозами и формирующимися секвестрами
Спикулы	обнаруживаются	Наблюдаются в 20-30% случаев	Отсутствуют
Изменения в мягких тканях пораженного сегмента конечности	Припухлость появляется и становится все более заметной в области пораженной кости по мере развития заболевания. В зависимости от подтипа опухоли, мягкотканый ее компонент может быть твердым или мягким	Локальная припухлость с максимальным увеличением размеров на уровне наиболее выраженной деструкции	Распространенное увеличение размеров мягких тканей, которое предшествует деструктивному процессу
Неспецифические маркеры	Может нарастать активность щелочной фосфатазы, что отражает	Повышение Сывороточной ЛДГ	Лейкоцитоз в ОАК

	интенсивность процессов костеобразования в опухоли		
--	----------------------------------------------------	--	--

4) Тактика лечения А [1,6]: догоспитальная симптоматическая терапия на этапе проведения диагностических мероприятий.

Немедикаментозное лечение: Режим и диета по тяжести состояния пациента.

- С учетом возможного развития септических осложнений на фоне миелоаблативной химиотерапии и лучевой терапии, режим предпочтителен палатный.

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

- Иммобилизация пораженной конечности (необходимо обеспечить надежную фиксацию, исключающую движения в поврежденной конечности путем фиксации бинтованием, наложением шин).

Медикаментозное лечение (в зависимости от степени тяжести заболевания): анальгезирующая, жаропонижающая, дезинтоксикационная, симптоматическая (см. пункт 12, настоящего КП) А [1].

Перечень основных лекарственных средств:

- Анальгетики наркотические, ненаркотические;
- Дезинтоксикационная (инфузия глюкозо-солевых растворов);
- Симптоматическая.

Перечень дополнительных лекарственных средств: нет.

Алгоритм действий при неотложных ситуациях:



Примечание*: ИВДВ - руководство ВОЗ 2012 года, по ведению наиболее распространенных заболеваний в стационарах первичного уровня, адаптированное к условиям РК.

Другие виды лечения – нет.

5) Показания для консультации специалистов:

- Консультация ортопеда – на этапе оперативного лечения;
- Консультация реаниматолога – выбор сосудистого доступа, катетеризация центральных вен, при необходимости перевода ребёнка в отделение реанимации, при необходимости проведения интенсивной терапии;

- Консультация кардиолога, хирурга, психиатра, гастроэнтеролога, невролога, ЛОР-врача, окулиста, нефролога, эндокринолога, пульмонолога, фтизиатр, инфекциониста, стоматолога, реабилитолога – по показаниям;
- Консультация диетолога – нарушение физического развития (по центильной таблице, ИМТ), непроизвольная потеря массы тела за последние 3 месяца, резкое снижение, либо отсутствие аппетита нарушением белково-энергетического обмена (контроль по лабораторным показателям), стрессовый фактор, тяжесть заболевания – обширная операция, осложнения, сепсис, пищевая аллергия, трудности при глотании, приеме пищи.
- Консультация психолога – обязательно всем детям (в связи с тяжестью течения заболевания).

6) Профилактические мероприятия: Специфических мероприятий по первичной профилактике заболевания нет.

Основные направления:

- улучшение экологической ситуации в регионах;
- онкопедиатрическая настороженность врачей общей лечебной сети;
- санитарно-просветительская работа с населением;
- профилактика послеоперационных, цитотоксических осложнений, симптомов ВЧД – сопроводительная терапия (антибактериальная, антиэметогенная, колониестимулирующая, дезинтоксикационная, дегидратационная, гормонотерапия, и т.д.).

7) Мониторинг состояния пациента:

- Консультация педиатра, хирурга, ортопеда, онколога и других узких специалистов – по показаниям;
- По показаниям рентгенография, КТ пораженного органа с контрастированием;
- Анальгетики - по показаниям (согласно бесплатному лекарственному обеспечению онкобольных);
- Госпитализация в специализированное отделение.

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

10. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:**

10.1 Показания для плановой госпитализации: Наличие клинических проявлений заболевания, верификация диагноза, направительная выписка с предварительными данными исследования.

10.2 Показания для экстренной госпитализации: нет.

При ухудшении общего 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.

11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ:

- 1) **Диагностические мероприятия:** сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, оценка объективного статуса (положение пораженной конечности, подвижность в соседнем суставе, выявление припухлости, местной гипертермии, болезненности в области поражения), измерение температуры тела и артериального давления, Рентген пораженной конечности (признаки патологического процесса, перелома).
- 2) **Медикаментозное лечение:** обезболивающая, жаропонижающая, дезинтоксикационная терапия (см. пункт №12, настоящего КП).
При необходимости госпитализация в ОДБ по месту жительства.

12. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

- 1) **Диагностические критерии на стационарном уровне: А [1, 2, 5, 6]**
Жалобы и анамнез, физикальное обследование: см. пункт №9, подпункт 1.
Лабораторные исследования: см. пункт №9, подпункт 1, также:
 - Цитологическая и/или гистологическая верификация диагноза.**Иструментальные исследования:** см. пункт №9, подпункт 1.
- 2) **Диагностический алгоритм: (схема)**



3) Перечень основных диагностических мероприятий:

Базовое обследование после оперативного лечения [1]

Орган	Инструментальные методы обследования	Функциональные методы обследования	Сроки
Первичный очаг и костные МТС	Р-графия в двух проекциях		В течение 2 недель после операции
Первичный очаг и костные МТС	МРТ с гадолинием. МРТ может быть невозможной если установлен внутренний протез		В течение 6 недель после операции

Базовое обследование во время химиотерапии [1]

Орган	Инструментальные методы обследования	Функциональные методы обследования	Сроки
-------	--------------------------------------	------------------------------------	-------

Первичный очаг и костные МТС	Rg-графия в двух проекциях		Каждые 16 недель
Первичный очаг и костные МТС	MPT с гадолинием.		По требованию, если имеются симптомы прогрессирования
Все тело		Сцинтиграфия костей скелета (добавить SPECT легких если есть подозрение на мтс легких)	Каждые 16 недель
Все тело		Сцинтиграфия Таллием	По требованию, если имеются симптомы прогрессирования
Все тело		FDG- ПЭТ (если возможно)	По требованию, если имеются симптомы прогрессирования
ОГК	КТ		Каждые 16 недель, если предыдущий снимок имеет признаки МТС, или раньше, по показаниям
ОГК	Rg -графия в двух проекциях		Каждые 2 месяца

Гистопатологическое исследование. Для морфологического исследования при помощи световой микроскопии, а также для иммунологического исследования необходимо предоставить достаточный опухолевый материал, зафиксированный в 10% формалине и помещённый в парафиновый блок.

Гистопатологический диагноз, установленный патологом по месту жительства, должен быть обязательно пересмотрен в референсной лаборатории. Для проведения молекулярно-биологических исследований образец ткани опухоли мозга должен быть заморожен без фиксации формалином.

- пункционная биопсия для цитологической верификации опухоли - преимущественно проведение открытой биопсии для более точного гистологического подтверждения опухоли;
- иммуногистохимическое исследование для определения гистологического вида - исследование материала трепанобиопсии костного мозга иммуногистохимическим методом (стандарт-панель) для определения гистологического варианта;
- цитологическое исследование (увеличение размеров клетки вплоть до гигантских, изменение формы и количества внутриклеточных элементов, увеличение размеров ядра, его контуров, разная степень зрелости ядра и других элементов клетки, изменение количества и формы ядрышек);
- исследование гемограммы (лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, гемоглобин, лейкоформула) для выявления абсолютных противопоказаний к началу химиотерапии, мониторинг состояния на фоне проводимой спецтерапии, учитывая ее токсичность;

- определение времени свертываемости капиллярной крови при подозрении на нарушение гемостаза;
 - Коагулограмма 1 (протромбиновое время, фибриноген, тромбиновое время, АЧТВ, ПТВ по Квику), Коагулограмма 2 (РФМК, этаноловый тест, антитромбин III, агрегации тромбоцитов) – для выявления дискоагуляции, учитывая токсичность спецтерапии, перед оперативным вмешательством;
 - Исследование биохимических показателей крови (общий белок, альбумин и его фракции, общий билирубин, прямой и непрямой билирубин, трансаминазы, мочевины, креатинин, глюкоза, амилаза, тимоловая проба, С-реактивный белок, ЛДГ, фибриноген, калий, натрий, кальций) – для выявления нарушения функций со стороны внутренних органов, дисэлектролитных нарушений, учитывая токсичность спецтерапии, распад опухолевого процесса на фоне лечения;
 - определение группы крови, резус-фактора, общий анализ мочи, суточная моча на пробу Реберга, оценка функции щитовидной железы – по показаниям;
 - Рентген пораженной конечности в 2-х проекциях – это исследование позволяет определить наличие остеосаркомы у пациента, а также выявляет наличие мягкотканного компонента, патологического перелома, определяет размеры опухоли, и оптимальный уровень проведения биопсии, выявление признаков разрушения коркового слоя (симптом «козырька», «треугольной шпоры»), «спикул» - признак прорастания в мягкие ткани;
 - КТ опухоли – выявление более точной локализации опухоли, степени распространенности (интрамедуллярно, наличие мягкотканного компонента);
 - Сцинтиграфия костей скелета и первичного опухоли – выявление накопления радиоактивного препарата в области первичной опухоли и метастатических очагов других костей;
 - Рентген органов грудной клетки и КТ грудной клетки – для определения распространенности процесса. Выявление метастатического поражения легких определяет стадию процесса, имеет значение при последующем планировании лечения. (Около 10-20% детей при первичной диагностике имеют метастазы. Легкие - первая локализация в 90% всех метастазов).
- Определение МТС поражения легких: наличие на КТ ОГК 3 и более очагов ≥ 5 мм в диаметре или одиночный очаг более ≥ 1 см. Группа пациентов которая имеет меньше по количеству или по размерам очаги относится к пациентам с «возможным» МТС поражением легких;
- Магнито-резонансная томография (МРТ) - наиболее точный метод контрастирования опухоли, выявляющий ее отношение к окружающим тканям, сосудисто-нервному пучку, а также позволяющий определить динамику процесса при проведении химиотерапии, ее эффективность и, соответственно, планировать объем операции.
 - УЗИ органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства, плевральных полостей, всех групп периферических лимфоузлов – для выявления распространенности процесса, определения состояния внутренних органов перед началом лечения, для исключения наличия свободной жидкости в полостях перед началом спецлечения,

- Электрокардиографическое исследование (в 12 отведениях), эхокардиография – для выявления состояния сердечно-сосудистой системы, учитывая кардиотоксичность химиопрепаратов, перед планированием анестезиологического пособия;
- УЗИ плевры и плевральной полости, УЗИ брюшной полости, малого таза - на наличие свободной жидкости перед введением метотрексата;
- УЗИ мягких тканей, УЗИ гепатобилиопанкреатической области (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка), УЗИ почек для определения состояния внутренних органов, УЗИ периферических лимфоузлов (всех групп) – по показаниям;
- Неспецифическими маркерами опухоли служит повышение уровня щелочной фосфатазы (неблагоприятный прогностический критерий) или ЛДГ;
- Консультация анестезиолога – при выборе сосудистого доступа, катетеризации центральных вен Bravias, Nickman, установка порт-систем;
- Консультация ортопеда – при планировании оперативного вмешательства, в послеоперационном периоде,
- Определение сывороточного метотрексата для ранней диагностики осложнений на фоне проведения химиотерапии, определения длительности введения лейковорина.
- Аудиометрия – для раннего выявления нарушений слуха на фоне проводимой химиотерапии (в связи с токсичностью препаратов).

4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- Анализ спинно-мозговой жидкости – для выявления патологического процесса;
- Анализ пунктата костного мозга (ЖКМ, ИФТ, миелограмма);
- Определение гаммаглутамилтранспептидазы;
- УЗИ мошонки, УЗИ придаточных пазух носа, УЗИ щитовидной железы, УЗИ предстательной железы и яичек – по показаниям;
- ЭЭГ (рутинное), ЭЭГ (видеомониторирование трехчасовое) – при подозрении на поражение со стороны цнс, при судорогах;
- Определение времени кровотечения – при подозрении на нарушение гемостаза,
- ПЭТ КТ при подозрении на прогрессирование процесса;
- ИФА и ПЦР на маркеры гепатита В, С после проведения гемотрансфузий согласно приказу №501МЗРК (изменение и дополнение к приказу №666 «Об утверждении Номенклатуры, Правил заготовки, переработки, хранения, реализации крови и ее компонентов, а также Правил хранения, переливания крови, ее компонентов и препаратов» от 06.11.2009г., утвержденного приказом Министра МЗ РК от 26.11.2009г.),
- Исследование кала на копрологию, бактериальный посев кала – по показаниям;
- КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием, КТ головного мозга с контрастированием – по показаниям;
- Радиоизотопное сканирование скелета с помощью рентгена или сканирование зараженных областей с помощью МРТ для выявления патологического процесса;
- МРТ прочих органов с контрастированием при подозрении на патологический процесс;

- Консультация диетолога – для коррекции питания;
- Консультация кардиолога, невролога, пульмонолога, уролога, хирурга, гинеколога/онкогинеколога, эндокринолога и других узких специалистов по показаниям;
- Консультация реаниматолога - коррекция интенсивной терапии;
- Консультация физиотерапевта для проведения пассивной лечебной физкультуры
- Протеины: γ -глобулин и α -2-глобулин при нарушениях иммунного статуса;
- Бактериологические исследования (бакпосевы крови на бактериемию, на грибы, мазок из зева, носа, бак. посев мочи, бак. посев кала, бак. посев раны) при подозрении на инфекционный процесс, перед началом лечения для исключения инфекционных процессов;
- Микробиологическое исследование крови с определением чувствительности к антибиотикам при инфекционных, септических состояниях,
- Исследование кислотно-щелочного состояния, ИФА исследование на грибы рода кандиды, ИФА крови и мочи на вирус простого герпеса, ИФА крови и мочи на ЦМВ, ИФА крови и мочи на краснуха, ИФА крови и мочи на токсоплазмоз, ИФА крови и мочи на Эпштейна-Барра Ig M, ПЦР крови и мочи на вирус простого герпеса, ПЦР крови и мочи на ЦМВ, ПЦР крови и мочи на краснуха, ПЦР крови и мочи на токсоплазмоз, ПЦР крови и мочи на Эпштейна-Барра Ig M, определение кариотипа, цитогенетическое исследование на хромосомные абберации, бакпосев кала на дисбактериоз, квантифероновый тест – по показаниям;
- Хеликобактер тест при подозрении на Хеликобактер-ассоциированную инфекцию.

Дополнительные исследования в процессе терапии – по показаниям в зависимости от жалоб пациента и симптомов.

5) Тактика лечения А [1,2,3,6]: Базисной терапией является предоперационная химиотерапия с последующим оперативным этапом и послеоперационной химиотерапией.

Как и при других злокачественных опухолях у детей, терапию рекомендуется проводить в специализированных клиниках. Химиотерапия является необходимой из-за высокой частоты оккультной диссеминации и показана вследствие её доказанной эффективности. В предоперационном периоде можно уменьшить размер опухоли и тем самым облегчить и обезопасить проведение резекции. Лучевая терапия имеет только ограниченную эффективность. Широкая резекция / ампутация является общепринятым стандартным оперативным методом удаления и контроля первичной опухоли.

Немедикаментозное лечение: Режим по тяжести состояния пациента. Учитывая возможное развитие септических осложнений на фоне миелоаблативной химиотерапии и лучевой терапии режим предпочтителен палатный. Изолированные (боксовые) палаты (ламинарный поток воздуха, низко бактериальная пища);

- стол №11, стол №1Б, стол №5П, с учетом возраста стол №16 (до 3-х лет), №16Б при зондовом кормлении. В период миелоаблативной цитопении после курса химиотерапии рекомендуется диета с исключением свежих овощей и фруктов с

целью профилактики энтеропатий. Высококалорийная диета с исключением острых, жирных, жареных блюд, обогащенная белком.

- при агранулоцитозе туалет полости рта порононовыми щетками, полоскания антисептиками;
- уход за центральным катетером. Должны использоваться только центральные катетеры из тефлона. Применение катетеров из полиэтилена в силу их высокой тромбогенности и риска развития катетерной инфекции запрещается (смена катетера по леске запрещается).
- обязательна иммобилизация пораженной конечности
- правильная обработка рук;
- достаточное количество перчаток, масок, шприцев;
- изоляция инфекционных больных в палаты с отрицательным давлением;
- личная гигиена.

Медикаментозное лечение:

Перечень основных лекарственных средств:

Химиотерапия проводится по двум схемам следующими перпаратами:

- Доксорубицин (А);
- Цисплатин (Р);
- Метотрексат (М);
- Ифосфамид (I);
- Этопозид (Е);
- Месна (уромитексан).

Лечение остеогенной саркомы высокой степени злокачественности проводится согласно протоколу EURAMOS 1 который является суммарным протоколом, составленным из четырех ведущих исследовательских групп мира (COG, COSS, EORTC/MRC, SSG).

По протоколу EURAMOS 1 лечатся пациенты с резектабельной остеогенной саркомой высокой степени злокачественности верхних и нижних конечностей и аксиального скелета, локализованная или первично метастатическая. Протокол учитывает хороший прогностический эффект предоперационной ПХТ. Все пациенты получают стандартную индукционную ПХТ состоящую из 3 цитостатических агентов, которая включает в себя 2 цикла цисплатина и доксорубицина проводимую одновременно с 4 циклами высокодозного метатрексата (МАР). После восстановления после индукционной ПХТ проводится оперативное лечение. Выбор тактики адьювантной ПХТ зависит от гистологического ответа опухоли на лечение. Пациенты с хорошим ответом (< 10% жизнеспособной опухоли) на терапию получают АПХТ по двум альтернативным схемам: МАР или МАР в сочетании с пегилированным интерфероном альфа (**МАРifn**). Пациенты с плохим ответом на терапию (более 10% жизнеспособной опухоли) получают АПХТ по двум альтернативным схемам: МАР или МАРИЕ (дополнительное назначение этопозида и ифосфамида).

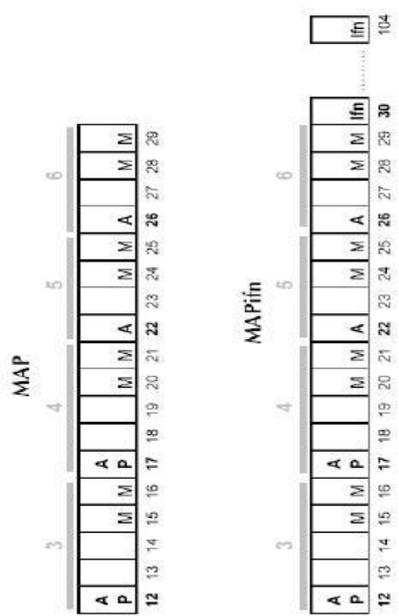
Общая схема протокола



MAP = доксорубин, цисплатин, метотрексат

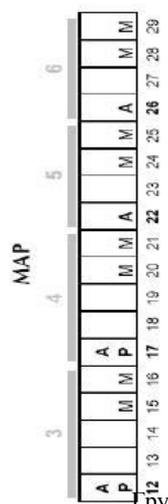
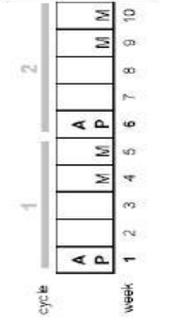
МАPIE = доксорубин, цисплатин, метотрексат, ифосфамид, этопозид

А= Доксорубин 37,5мг/м²/день
 1,2 дни
 Р = Цисплатин 60мг/м²/день 1,2
 дни
 М= Метотрексат 12 г /м²/день
 Е = Этопозид 100 мг/м²/день x
 5дней
 I = ифосфамид 2,8 мг/м²/день x 5
 дней
 i = ифосфамид 3 г/м²/день x 3 дня *ifn
 = пегилированный интерферон альфа
 2b 0,5 мкг/м²-1мкг/м² каждую неделю



Группа с хорошим ответом на лечение

Оценка
 ответа
 операция



Группа с плохим ответом на лечение



***Ветвь MAP с интерфероном является исследовательской, поэтому в данном протоколе она не будет применяться и у пациентов с плохим ответом на лечение будет использоваться ветвь MAPiE.**

Общая информация о лечении Индукция – по схеме MAP – все пациенты

Индукционная ПХТ проводится в течение 10 недель и состоит из 2 циклов AP и M (цисплатин-доксорубин и высокодозный метотрексат). По показаниям возможно проведение двух дополнительных циклов высокодозного метотрексата (максимально 6 циклов метотрексата) до оперативного лечения. Напротив, если индукционная ПХТ осложнилась мукозитом тяжелой степени тяжести и повышением уровня трансаминаз, возможно сокращение количества циклов метотрексата до 2 циклов (вместо четырех) до оперативного лечения.

Оперативное лечение – локальный контроль.

На 11 неделе лечения производится оперативное лечение. На данном этапе также производится оценка гистологического ответа на проведенную индукционную ПХТ (лечебный патоморфоз).

Примечание: Все дозы ПХТ рассчитываются на массу тела до оперативного лечения, не учитывая потерю массы тела при ампутации конечности.

Лучевая терапия

Проведение лучевой терапии не рекомендуется согласно EUROMOS 1.

Пациенты с хорошим гистологическим ответом (патоморфоз 3-4 степени) на лечение получают адъювантную ПХТ по двум альтернативным схемам: MAP (29 недель лечения) или MAP плюс пегилированный интерферон альфа – 2b (104 недель лечения).

Пациенты с плохим гистологическим ответом (патоморфоз 1-2 степени) на лечение адъювантную ПХТ по двум альтернативным схемам: MAP (29 недель лечения) или MAP плюс ифосфамид и этопозид (40 недель лечения).

Пациенты имеющие прогрессирование заболевания после получения или во время индукционной ПХТ получают постоперационную ПХТ по схеме MAPIE.

Общие положения курсов химиотерапии

1) Наименование курса: AP

Описание курса:

- Доксорубин (адриамицин) $37,5\text{мг}/\text{м}^2/\text{день}$ (общая доза $75\text{мг}/\text{м}^2/48$ часовая инфузия);
- Цисплатин $60\text{мг}/\text{м}^2/\text{день}$ в/в 24-х часовая инфузия - 1,2,3 дни

Продолжительность курса:

Недели 1, 6, 12, 17 (MAP, MAPifn)

1, 6, 12, 28 (MAPIE)

Обязательные анализы/измерения:

- Рост, вес и площадь поверхности тела;
- Клинический осмотр;
- Общий анализ крови и лейкоцитарная формула;
- Биохимический анализ крови (креатинин, мочевины, натрий, калий, кальций, магний, фосфат, щелочная фосфатаза, белок, бикарбонат, печеночная трансаминаза, билирубин);

- Свыше накопленной дозы доксорубицина 300 мг/м²: фракция выброса левого желудочка или фракция укорочения (эхокардиограмма и радионуклидное сканирование);
- Аудиометрия перед 3-м и 4-м циклом АР.

Минимальные требования:

Общее клиническое состояние, позволяющее провести химиотерапию.

Нейтрофилы $\geq 0,75 \times 10^9/\text{л}$

или лейкоциты $\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$

Тромбоциты $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$

Билирубин $\leq 1,25$ x верхняя граница нормы

СКФ ≥ 70 мл/мин/1.73м²

Сердечная деятельность ФУ $\geq 28\%$ или ФВ левого желудочка $\geq 50\%$ в последнем запланированном измерении

Слух < степени 2 при ≤ 2 кГц

Прием лекарственных препаратов:

Примечание: начать А-содержащие курсы химиотерапии с полной дозировкой, если не проводилось снижение дозировки при предыдущих А-содержащих курсах из-за гастроинтестинальной кардиотоксичности. В таких случаях следует продолжать курс А с уменьшенной дозой.

Доксорубицин 48 часов непрерывной в/в инфузии
= 37,5 мг/м²/день в течение 48-ми часовой непрерывной инфузии

Цисплатин 72 часа непрерывной в/в инфузии
или 4-х часовая инфузия (60 мг/м²) x 2 дня (COG)

Гидратация Достаточная гидратация обязательна, 3000мл/м²/день.

Поддерживающая терапия:

Г-КСФ	Г-КСФ рекомендован в том случае, если предыдущий цикл АР вызвал такие осложнения, как повышение температуры и нейтропению с сепсисом, не связанным с осложнениями катетеризации или пролонгированной госпитализацией (>7 дней). Начинать можно спустя минимум 24 часа после завершения химиотерапии. Продолжать, пока относительное содержание лейкоцитов не достигнет уровня $> 5,0 \times 10^9/\text{л}$.
Кардиопротекция	По мере возможности проводить пролонгированную непрерывную инфузию. Дексразоксан может применяться, если наблюдается 10% устойчивый спад в пределах нормы ФВ левого желудочка или ФУ

Модификация доз для курса АР:

Токсичность	Степень	Указания
Миелосупрессия	В 1-й день цикла Нейтрофилы $< 0,75 \times 10^9/\text{л}$ или Лейкоциты $< 2,0 \times 10^9/\text{л}$ Тромбоциты $< 75 \times 10^9/\text{л}$	Приостановить и повторить в течение 3-4 дней до тех пор, пока результаты не будут соответствовать критериям. При повторной паузе (>7 дней) применить Г-КСФ. Если пауза превышает 7 дней, несмотря на Г-КСФ, сократить цисплатин на 25%.

Фебрильная нейтропения с/без зарегистрированным инфицированием	Все случаи 4 степени, уделить внимание степени 3	Добавить Г-КСФ. Последующие случаи, несмотря на Г-КСФ: снизить дозировку цисплатина на 25%.																		
- Мукозит - Острая боль в животе - Диарея - Тифлит	Мукозит или тифлит 4 степени или повторный мукозит 3 степени	Остановить до нормализации и снизить последующий прием доксорубина до 60мг/м ² /курс.																		
Острота слуха	≥ степени 2	Прервать цисплатин, если тугоухость достигает 2 кГц или ниже.																		
Кардиотоксичность	ФВ левого желудочка < 50% или ФУ < 28%	Повторить эхограмму или радионуклидную ангиографию (MUGA) через неделю. Если эхограмма и MUGA в пределах нормы, продолжать химиотерапию. Если ФВ левого желудочка не нормализуется, исключить доксорубин.																		
Нефротоксичность	Креатинин сыворотки крови > 1,5 x baseline или КСФ < 70мл/мин/1,73 м ²	Прекратить на одну неделю. Если нет улучшений почечной функции, исключить цисплатин и давать только доксорубин. Возобновить цисплатин в следующих курсах, если КСФ ≥ 70 мл/мин/1,73 м ² .																		
Гепатотоксичность	Повышенный билирубин	Уменьшить доксорубин следующим образом: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Концентрация</th> <th>%</th> <th>ДОЗЫ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 – 21 мкмоль/л</td> <td>(0 -1,24 мл/дл)</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>22 – 35 мкмоль/л</td> <td>(1,25-2,09 мл/дл)</td> <td>75%</td> </tr> <tr> <td>36 – 52 мкмоль/л</td> <td>(2,1 -3,05 мл/дл)</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>53 – 86 мкмоль/л</td> <td>(3,06-5,0 мл/дл)</td> <td>25%</td> </tr> <tr> <td>> 87 мкмоль/л</td> <td>(> 5,0 мл/дл)</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table>	Концентрация	%	ДОЗЫ	0 – 21 мкмоль/л	(0 -1,24 мл/дл)	100%	22 – 35 мкмоль/л	(1,25-2,09 мл/дл)	75%	36 – 52 мкмоль/л	(2,1 -3,05 мл/дл)	50%	53 – 86 мкмоль/л	(3,06-5,0 мл/дл)	25%	> 87 мкмоль/л	(> 5,0 мл/дл)	0%
Концентрация	%	ДОЗЫ																		
0 – 21 мкмоль/л	(0 -1,24 мл/дл)	100%																		
22 – 35 мкмоль/л	(1,25-2,09 мл/дл)	75%																		
36 – 52 мкмоль/л	(2,1 -3,05 мл/дл)	50%																		
53 – 86 мкмоль/л	(3,06-5,0 мл/дл)	25%																		
> 87 мкмоль/л	(> 5,0 мл/дл)	0%																		
Нейропатия	Степень 1 ≥ степени 2	Уменьшить цисплатин на 25% для всех последующих курсов Не применять цисплатин во всех последующих курсах																		

2) Наименование курса: М

Описание курса: Метотрексат 12 г/м²

График курса: Недели 4, 5, 9, 10, 15, 16, 20, 21, 24, 25, 28, 29 (MAP, MAPifn)

4, 5, 9, 10, 15, 19, 23, 27, 31, 35, 39, 40 (МАРІЕ)

Обязательные измерения/анализы:

- Рост, вес и площадь поверхности тела
- Клинический осмотр
- Общий анализ крови и лейкоцитарная формула
- Биохимический анализ крови (креатинин, мочеви́на, натрий, калий, кальций, магний, фосфат, щелочная фосфатаза, белок, бикарбонат, печеночная трансаминаза, билирубин)
- Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)
- Значение рН мочи

Минимальные требования:

- общее клиническое состояние, позволяющее провести химиотерапию, включая мукозит \leq степени ;
- отсутствие серьезных выпотов или другого «третьего пространства»;
- нейтрофилы $\geq 0,25 \times 10^9/\text{л}$;
- или лейкоциты $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$;
- тромбоциты $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$;
- билирубин $\leq 1,25$ x верхняя граница нормы;
- трансаминаза может быть любое значение при отсутствии других причин печеночной дисфункции;
- СКФ ≥ 70 мл/мин/1,73²;
- значение рН мочи $> 7,0$ непосредственно перед МТХ;
- наблюдение возможность мониторинга уровня МТХ в сыворотке.

Прием лекарственных препаратов:

Метотрексат	4-х часовая инфузия
Гидратация	Должен вводиться соответствующий раствор с электролитами и бикарбонатом для поддержания диуреза и алкализации. Продолжать, пока уровень МТХ в сыворотке не достигнет безопасной отметки, согласно групповой врачебной практике (обычно $<0,1$ мкмоль/л или $<0,2$ мкмоль/л).
Значение рН мочи	Значение рН мочи должно достигнуть отметки >7 до начала инфузии МТХ и должно поддерживаться, пока уровень сыворотки не станет безопасным, согласно групповой врачебной практике (обычно $<0,1$ мкмоль/л или $<0,2$ мкмоль/л).

Поддерживающая терапия во время проведения курса М:

Уровни МТХ в сыворотке: должны измеряться спустя 24 часа после начала курса МТХ, затем ежедневно, пока уровень не достигнет безопасного показателя согласно групповой врачебной практике (обычно $<0,1$ мкмоль/л или $<0,2$ мкмоль/л).

Лейковорин в качестве средства экстренной терапии: должен применяться спустя 24 часа после инфузии МТХ и продолжаться, пока уровень МТХ в сыворотке не

достигнет безопасной отметки согласно групповой врачебной практике (обычно <0,1 мкмоль/л или <0,2 мкмоль/л).

Доза лейковорина: 15 мг/м², в\в струйно – 12 введений через каждые 6 часов.

Токсический эффект метотрексата – рекомендации по лечению

NB! Токсичность и замедленная экскреция метотрексата может представлять серьезную угрозу для каждого пациента, принимающего большие дозы метотрексата.

Тяжелая интоксикация требует немедленного вмешательства.

Руководства по использованию метотрексата, составленные всеми исследовательскими группами, включают в себя обеспечение достаточной гидратации и алкализации мочи, периодического измерения уровня метотрексата в сыворотке и применение лейковорина. Согласно требованиям всех групп, доза лейковорина должна выбираться в соответствии с уровнем метотрексата и степенью клинической интоксикации. Все руководства содержат номограммы, которые помогают скорректировать дозу лейковорина в конкретных ситуациях. Все группы допускают такие альтернативные подходы, как непрерывная 24-х часовая инфузия лейковорина или карбоксипептидазы G₂ по усмотрению исследователя в случаях со значительным замедлением экскреции метотрексата или тяжелой клинической интоксикацией. В подобных случаях следует связаться с соответствующей базой проведения испытаний. У пациентов с тяжелым отравлением метотрексатом может наблюдаться почечная недостаточность, печеночная дисфункция и миелосупрессия. Также у больных с замедленной экскрецией метотрексата наблюдается повышение уровня МТХ (> 0,1 мкМ) и уровня сывороточного креатинина на протяжении 21 дня и более.

Карбоксипептидаза G₂ (Вораксаз[™], Глукарпидаз) – эффективный препарат для лечения тяжелой и угрожающей жизни интоксикации метотрексатом. Его применение у пациентов с острыми почечными расстройствами, возникшими после использования МТХ, всегда должно рассматриваться на ранних стадиях лечения. Подробности о показаниях к применению, поставках и использовании указаны в Приложении А.5. [1]

Предполагается, что у пациентов, получающих большие дозы метотрексата, может развиваться гипертрансаминаземия и реже гипербилирубинемия. Данные проявления могут длиться вплоть до двух недель после инфузии и не являются причиной прекращения приема лекарства. Если устойчивая гипербилирубинемия и/или гипертрансаминаземия 3 или 4 степени держится дольше 3 недель, нужно прекратить прием МТХ, если не выявлено других причин их появления.

Модификация доз для курса М:

Обратите внимание, что уменьшение доз не предусмотрено.

Токсичность	Степень	Указания
Миелосупрессия	В 1 день цикла Нейтрофилы < 0,25 x 10 ⁹ /л или WBC < 1,0 x 10 ⁹ /л Plts < 50 x 10 ⁹ /л	Приостановить до восстановления согласно групповой практике (см. Приложение В.6).
- Мукозит - Сильная боль в	Мукозит 3-4 степени или диарея после МТХ	Корректировка дозировки лейковорина. Памятка: исключить

животе - Диарея - Тифлит	Если продолжается > 1 недели и присутствует на 29-й день цикла MAP	лекарства, мешающие экскреции. Исключить метотрексат в 29-й день (только в этом цикле) и перейти к следующему циклу (или операции).
Нефротоксичность	Скорость клубочковой реакции GRF < 70 мл/мин/1.73 м ²	Приостановить до восстановления. Если нет улучшений почечной функции в течение 1 недели, исключить МТХ и перейти к следующему циклу. Если наблюдаются улучшения, можно возобновить МТХ. (Пациенты, получающие только А, продолжают получать доксорубицин).
Атипичный биохимический показатель функции печени (БПФП)	Спровоцированный не МТХ Завышенный БПФП Предположительно вызванный МТХ (вплоть до 3-х недель после МТХ) Билирубин > 1,25 x верхняя граница нормы	Приостановить на 1 неделю. Давать, если АЛТ < 10 x верхняя граница нормы. Предполагается, что у пациентов, получающих большие дозы метотрексата, может развиваться гипертрансаминаземия и реже гипербилирубинемия. Данные проявления могут длиться вплоть до двух недель после инфузии и не рассматриваются как причина для прекращения приема лекарства. Если устойчивая гипербилирубинемия держится дольше 3 недель, нужно прекратить прием МТХ

3) Наименование курса: IE

Описание курса:

Ифосфамид 4 часовая в/в инфузия
= 2,8 г/м²/день × 5.

Этопозид 1 часовая в/в инфузия
= 100 мг/м²/день × 5.

График курса:

Недели 16, 24, 32 только MAPIE

Обязательные анализы/измерения:

- Рост, вес и площадь поверхности тела
- Клиническое исследование
- Полный анализ крови и лейкоцитарная формула

- Химический анализ крови (креатинин, мочеви́на, натрий, калий, кальций, магний, фосфат, щелочная фосфатаза, альбумин, бикарбонат, печеночная трансаминаза, билирубин)
- Измерение скорости клубочковой реакции (GFR)
- Анализ мочи тест-полосками на наличие крови до приема и минимум один раз в день во время приема ифосфамида
- Бикарбонат до и минимум один раз в день во время приема ифосфамида

Анализы по выбору

- Измерение ресорбции фосфата мочи (TmP/GFR) для оценки почечноканальцевой функции

Минимальные требования:

Основные клинические показатели, позволяющие проводить химиотерапию

Нейтрофилы	$\geq 0,75 \times 10^9/\text{л}$
Или лейкоцитарная формула	$\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$
Тромбоциты	$\geq 75 \times 10^9/\text{л}$
Билирубин	$\leq 1,25 \times \text{ULN}$
Скорость клубочковой реакции	$\geq 70 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$
Моча	отсутствие крови

Прием лекарственных препаратов:

Ифосфамид	4 часовая в/в инфузия = $2,8 \text{ г/м}^2/\text{день} \times 5$.
Этопозид	1 часовая в/в инфузия = $100 \text{ мг/м}^2/\text{день} \times 5$.
Месна	непрерывная в/в инфузия ($2,8 \text{ г/м}^2/\text{день} \times 5$) и инфузия продолжительностью мин. 12 часов после последней дозы ифосфамида (разрешена доза насыщения).
Гидратация	Достаточное восполнение жидкости в течение инфузии ифосфамида и в течение 12 часов после окончания инфузии ифосфамида

Поддерживающая терапия при проведении курса ИЕ:

Г-КСФ	Использование Г-КСФ после всех циклов ИЕ (ифосфамида и этопозида). Начало минимум спустя 24 часа после завершения химиотерапии.
достижения	Рекомендуемая продолжительность – до уровня лейкоцитов в крови $> 5,0 \times 10^9/\text{л}$.
Энцефалопатия: слабого	Иногда проявляется и варьируется на уровне от возбуждения до комы и эпилептического припадка.
низкий	Факторы риска – слабая почечная функция, альбумин и опухоли малого таза.

Модификации доз для ИЕ (ифосфамид и этопозид):

Токсичность	Степень	Действия
Миелосупрессия	В 1 день цикла абсолютное число нейтрофилов $< 0,75 \times 10^9/\text{л}$ или абсолютное содержание белых кровяных телец $< 2,0 \times 10^9/\text{л}$	Временная остановка и повторение спустя 3-4 дня. Отказ от полной дозы, в случае, если не было сокращения предыдущей дозы. Рассмотрите возможность сокращения, если цикл отложен на более, чем 7 дней, не смотря на Г-КСФ (сокращение дозы на 20%, при пропуске последнего дня цикла)
Фебрильная нейтропения после предыдущего приема ИЕ	Степень 4 Степень 3 требует рассмотрения	Сократить оба лекарственных препарата на 20%, напр., пропустить последний день цикла. При повторном приступе, отказаться от этопозида
- мукозит - острая боль в животе - диарея - тифлит	4 степень мукозита после предыдущего приема ИЕ повторная 3 степень воспаления слизистой оболочки полости рта	Сократить этопозид до 50%
Нефротоксичность - гломерулярная	Сывороточный креатинин $1,5 \times$ базовый уровень Или Скорость клубочковой реакции $\text{GFR} < 70$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$	Отложить прием на 1 неделю Если состояние почечной функции не улучшится, прекратить прием ифосфамида, проверить GFR и рассмотреть замену циклофосфамидом и месной, оба препарата по $500 \text{ мг}/\text{м}^2 \times 5$ дней
Нефротоксичность – тубулярная (по результатам GFR , сывороточного бикарбоната, необходимость электролитного замещения или TmP/GFR)	Степень 1 Степень 2 Степень $3/4$	Без изменений Рассмотреть возможность сокращения ифосфамида на 20%, пропустив последний день курса Прекратить прием ифосфамида. Рассмотреть возможность замены циклофосфамидом и месной, оба препарата по $500 \text{ мг}/\text{м}^2 \times 5$ дней
Неврологическая токсичность – эпилептические припадки	Степень 2 Степень 3 Степень 4	Рассмотреть прием антикольвунсантов (предпочтительно бензодиазипины) и/или прекратить прием ифосфамида в этом цикле. Продолжить следующие циклы с той же дозировкой Прекратить прием ифосфамида в этом цикле. Рассмотреть возможность приема ифосфамида с той же дозировкой в последующих циклах с применением противосудорожных препаратов Полностью отказаться от ифосфамида. Рассмотреть замену циклофосфамидом и месной, оба препарата по $500 \text{ мг}/\text{м}^2 \times 5$ дней

Неврологическая токсичность – периферийная нейропатия	≥ степень 2	Прекратить прием ифосфамида. Рассмотреть замену циклофосфамидом и месной, оба препарата по 500 мг/м ² × 5 дней
-------------------------------------------------------	-------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

4) Наименование курса: A1

Описание курса:

Доксорубицин	48-часовая непрерывная в/в инфузия = 37,5 мг/м ² /день, вводимый при 48-часовой непрерывной инфузии
Ифосфамид	4-часовая в/в инфузия = 3г/м ² /день × 3.

График курса:

Недели	20, 36 только МАРИЕ
--------	---------------------

Обязательные анализы/измерения:

- Рост, вес и площадь поверхности тела
- Клиническое исследование
- Полный анализ крови и лейкоцитарная формула
- Химический анализ крови (креатинин, мочевины, натрий, калий, кальций, магний, фосфат, щелочная фосфатаза, альбумин, бикарбонат, печеночная трансаминаза, билирубин)
- Свыше накопленной дозы доксорубицина 300 мг/м². Фракция выброса левого желудочка или фракция укорочения (эхокардиограмма или радиоизотопное сканирование)
- Измерение скорости клубочковой реакции (GFR)
- Анализ мочи тест-полосками на наличие крови до приема и минимум один раз в день во время приема ифосфамида
- Бикарбонат до и минимум один раз в день во время приема ифосфамида

Анализ по выбору

- Измерение ресорбции фосфата мочи (TmP/GFR) для оценки почечноканальцевой функции

Минимальные требования:

Основные клинические показатели, позволяющие проводить химиотерапию

Нейтрофилы	≥ 0,75 × 10 ⁹ /л
Или лейкоцитарная формула	≥ 2,0 × 10 ⁹ /л
Тромбоциты	≥ 75 × 10 ⁹ /л
Билирубин	≤ 1,25 × ULN
Сердечная функция	FS (фракция укорочения) ≥ 28% или LVEF (фракция выброса левого желудочка) ≥ 50% при последнем плановом измерении
Скорость клубочковой реакции	≥ 70 мл/мин/1,73 м ²
Моча	отсутствие крови

Прием лекарственных препаратов:

Примечание: начать А-содержащие курсы химиотерапии с полной дозировкой, если не проводилось снижение дозировки при предыдущих А-содержащих курсах из-за гастроинтестинальной или кардиотоксичности.

Доксорубин	48-часовая непрерывная в/в инфузия = 37,5 мг/м ² /день, вводимый при 48-часовой непрерывной инфузии
Ифосфамид	4-часовая в/в инфузия = 3г/м ² /день × 3.
Месна	непрерывная в/в инфузия (3г/м ² /день × 3) и инфузия продолжительностью минимум 12 часов после последней дозы ифосфамида (разрешена доза насыщения).
Гидратация	Достаточное восполнение жидкости во время инфузии ифосфамида и в течение как минимум 12 часов после окончания инфузии ифосфамида.

Поддерживающая терапия при проведении курса Аi:

Г-КСФ	Рекомендуется применять Г-КСФ после всех Аi циклов. Начало минимум спустя 24 часа после завершения химиотерапии. Рекомендуемая продолжительность – до достижения уровня лейкоцитов в крови $> 5,0 \times 10^9/\text{л}$.
Энцефалопатия	Иногда проявляется и варьируется на уровне от слабого возбуждения до комы и эпилептического припадка.
Факторы и опухоли	риска – слабая почечная функция, низкий альбумин малого таза.
Кардиопротекция	по возможности применяйте пролонгированную непрерывную инфузию. Декстразоксан может быть использован, если наблюдается 10% спад при нормальной области значений фракции выброса левого желудочка или если наблюдается подобный спад при нормальной области значений фракции укорочения

Модификации доз для Аi:

Токсичность	Степень	Действие
Миелосупрессия	В 1 день цикла абсолютное число нейтрофилов $< 0,75 \times 10^9/\text{л}$ или абсолютное содержание белых кровяных телец $< 2,0 \times 10^9/\text{л}$ тромбоциты $< 75 \times 10^9/\text{л}$	Временная остановка и повторение спустя 3-4 дня. Отказ от полной дозы, в случае, если не было сокращения предыдущей дозы. При повторной временной остановке используйте Г-КСФ
Фебрильная нейтропения после предыдущего Аi	Степень 4 Требует рассмотрения при степени 3	При проявлении несмотря на Г-КСФ, сократить ифосфамид до 6г/м ² , пропустив последний день цикла

- Мукозит - Сильная боль в животе - Диарея - Тифлит	4 степень мукозита после Ai или AP или повторная 3 степень мукозита	Отложить до устранения симптомов и снизить последующую дозу доксорубина до 60 мг/м ² /цикл Примечание: если предыдущие сокращения дозировки доксорубина были другими при проявлении кардиотоксичности или 4 степени мукозита, обратиться в СІ.
Кардиотоксичность	фракция выброса левого желудочка (LVEF) < 50% или фракция укорочения ≤ 28%	Повторить эхокардиограмму или радионуклидную ангиографию через одну неделю. Если эхокардиограмма или радионуклидная ангиография в пределах нормы, продолжить химиотерапию. Если фракция выброса левого желудочка не нормализовалась, отказаться от дальнейшего использования доксорубина
Гепатотоксичность	Повышенный билирубин	Сократить доксорубин по следующей схеме: Концентрация %дозировка 0-21 μмоль/л (0-1,24 мг/дл) 100% 22-35 μмоль/л (1,25-2,09 мг/дл) 75% 36-62 μмоль/л (2,1-3,05 мг/дл) 50% 53-86 μмоль/л (3,06-5,0 мг/дл) 25% > 87 μмоль/л (>5,0 мг/дл) 0%
Нефротоксичность - гломерулярная	Сывороточный креатинин 1,5 × базовый уровень Или Скорость клубочковой реакции GRF < 70 мл/мин/1,73 м ²	Отложить прием на 1 неделю Если состояние почечной функции не улучшится, прекратить прием ифосфамида, проверить GRF и рассмотреть замену циклофосфамидом и месной, оба препарата по 500 мг/м ² × 5 дней для последующих циклов
Нефротоксичность – тубулярная (по результатам GFR, сывороточного бикарбоната, необходимость электролитного замещения или TmP/GFR)	Степень 1 Степень 2 Степень 3/4	Без изменений Снизить дозировку ифосфамида до 6 г/м ² (пропустив последний день цикла) Прекратить прием ифосфамида. Рассмотреть возможность замены циклофосфамидом 500 мг/м ² × 3 дня
Кровоизлияние, мочеполовое – мочево-пузырь (наличие крови в моче) – исключить вагинальное кровотечение, и если оно является микроскопическим, по возможности провести микроскопическое	Положительный результат анализа мочи тест-полосками до приема ифосфамида Микроскопическая во время приема ифосфамида в более чем 2 случаях	Исключить другие причины; двойная дозировка месны +/- увеличить восполнение потери жидкости Дополнительно дать двойную разовую дозу в 600 мг/м ² , затем непрерывная инфузия двойной дозы. Если состояние не улучшается, прекратить прием ифосфамида и обратиться в СІ Прекратить прием ифосфамида, продолжить

исследование	≥ 2 степень	введение двойной дозы месны и восполнять потери жидкости в течение 24 часов после ифосфамида. Возможно, потребуется проведение цистоскопии; Обратиться в CL, если по общим критериям терминологии побочных явления степень 3 или 4
Неврологическая токсичность – спутанность сознания или угнетенный уровень сознания	Степень 2	Без изменений, если симптомы не носят стойкий и тяжелый характер. Для последующих циклов снизить дозировку ифосфамида до 6 г/м^2 (пропустив последний день цикла). Если токсичность проявляется в дальнейшем, прекратить прием ифосфамида. Рассмотреть возможность замещения циклофосфамидом и месной, оба препарата по 500 мг/м^2 в течение 3 дней.
	Степень 3	Прекратить прием ифосфамида в этом цикле. В следующем цикле снизить дозировку ифосфамида до 6 г/м^2 (пропустив последний день цикла). Если неврологическая токсичность проявляется в дальнейшем, прекратить прием ифосфамида. Рассмотреть возможность замещения циклофосфамидом и месной, оба препарата по 500 мг/м^2 в течение 3 дней.
	Степень 4	Полностью прекратить прием ифосфамида. Рассмотреть возможность замещения циклофосфамидом и месной, оба препарата по 500 мг/м^2 в течение 3 дней.

5) Наименование курса: А

Описание курса:

Доксорубин (адриамицин) = $37,5 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ вводится при 48-часовой непрерывной инфузии

График курса:

Недели 22, 26 MAP и MAPifn только

Обязательные анализы/измерения:

- Рост, вес и площадь поверхности тела
- Клиническое исследование
- Полный анализ крови и лейкоцитарная формула
- Химический анализ крови (креатинин, мочевины, натрий, калий, кальций, магний, фосфат, щелочная фосфатаза, альбумин, бикарбонат, печеночная трансаминаза, билирубин)
- Свыше накопленной дозы 300 мг/м^2 . Фракция выброса левого желудочка или фракция укорочения (эхокардиограмма или радиоизотопное сканирование)

Минимальные требования:

Основные клинические показатели, позволяющие проводить химиотерапию

Нейтрофилы	$\geq 0,75 \times 10^9/\text{л}$
Или лейкоцитарная формула	$\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$
Тромбоциты	$\geq 75 \times 10^9/\text{л}$
Билирубин	$\leq 1,25 \times \text{ULN}$
Сердечная функция	FS (фракция укорочения) $\geq 28\%$ или LVEF (фракция выброса левого желудочка) $\geq 50\%$ при последнем плановом измерении

Прием лекарственных препаратов:

Примечание: начать А-содержащие курсы химиотерапии с полной дозировкой, если не проводилось снижение дозировки при предыдущих А-содержащих курсах из-за гастроинтестинальной токсичности. В случае проявления токсичности продолжить курс А с предыдущей сниженной дозировкой.

Доксорубицин 48-часовая непрерывная инфузия
= $37,5 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ вводится при 48-часовой непрерывной инфузии

Гидратация Дополнительного восполнения потери жидкости не требуется

Поддерживающая терапия при проведении курса А:

Г-КСФ рассмотреть необходимость использования Г-КСФ, если он уже использовался в предыдущих AP циклах.

Кардиопротекция по возможности применяйте пролонгированную непрерывную инфузию. Дексразоксан может быть использован, если наблюдается 10% спад при нормальной области значений фракции выброса левого желудочка или 10% снижение при нормальной области значений фракции укорочения

Модификации доз для А:

Токсичность	Степень	Действие
Миелосупрессия	В 1 день цикла абсолютное число нейтрофилов $< 0,75 \times 10^9/\text{л}$ или абсолютное содержание белых кровяных телец $< 2,0 \times 10^9/\text{л}$ тромбоциты $< 75 \times 10^9/\text{л}$	Временная остановка и повторение спустя 3-4 дня. Отказ от полной дозы, в случае, если не было сокращения предыдущей дозы. При повторной временной остановке используйте Г-КСФ
Фебрильная нейтропения	Степень 4 Требует рассмотрения при степени 3	Добавить Г-КСФ. Если приступы продолжаются, несмотря на прием Г-КСФ, снизить дозировку доксорубицина до $60 \text{ мг/м}^2/\text{цикл}$
Мукозит - Сильная боль в животе	4 степень мукозита после AP	Приостановить до нормализации и снизить последующую дозу доксорубицина до $60 \text{ мг/м}^2/\text{цикл}$

- Диарея - Тифлит	Повторная 3 степень мукозита	Примечание: если предыдущие сокращения дозировки доксорубицина были другими при проявлении кардиотоксичности или 4 степени мукозита, обратиться в СІ.
кардиотоксичность	фракции выброса левого желудочка (LVEF) < 50% или фракция укорочения ≤ 28%	Повторить эхокардиограмму или радионуклидную ангиографию через одну неделю. Если эхокардиограмма или радионуклидная ангиография в пределах нормы, продолжить химиотерапию. Если фракция выброса левого желудочка не нормализуется, отказаться от дальнейшего использования доксорубицина.
гепатотоксичность	Повышенный билирубин	Сократить доксорубицин по следующей схеме: Концентрация %дозировка 0-21 μмоль/л (0-1,24 мг/дл) 100% 22-35 μмоль/л (1,25-2,09 мг/дл) 75% 36-62 μмоль/л (2,1-3,05 мг/дл) 50% 53-86 μмоль/л (3,06-5,0 мг/дл) 25% > 87 μмоль/л (>5,0 мг/дл) 0%

б) Наименование курса: ifn

Описание курса:

Пегилированный интерферон α-2b 0,5-1,0 μг/кг подкожно раз в неделю.

График курса:

Раз в неделю с 30-й недели (или нормализации проявлений токсичности после проведения MAP) до 104 недели. Только MAPинтерферон.

Мониторинг:

Как минимум каждые 2 недели в течение 8 недель, впоследствии 1-2 раза в месяц.

Обязательные анализы/измерения:

- Вес пациента;
- Клиническое обследование, особое внимание уделить психоневрологическому обследованию;
- Полный анализ крови и лейкоцитарная формула;
- Химический анализ крови (креатинин, мочеви́на, натрий, калий, кальций, магний, фосфат, щелочная фосфатаза, альбумин, бикарбонат, печеночная трансаминаза, билирубин);
- Анализ функции щитовидной железы;

Минимальные требования:

Основные клинические показатели, позволяющие проводить химиотерапию:

Гемоглобин	≥8,0 г/дл;
Нейтрофилы	≥0,75×10 ⁹ /л;
Или лейкоцитарная формула	≥2,0×10 ⁹ /л;
Тромбоциты	≥75×10 ⁹ /л;
Билирубин	≤1,5×ULN;
Креатинин	≤1,5×ULN;

Общее состояние

индекс общего состояния по шкале Карнофски ≥ 60 , ВОЗ ≤ 2 (возраст ≥ 16 лет), индекс общего состояния по шкале Ланского ≥ 60 (возраст < 16 лет).

Прием лекарственных препаратов:

Еженедельная подкожная инъекция

Начальная доза 0,5 $\mu\text{г}/\text{кг}/\text{нед.}$ (макс. доза 50 $\mu\text{г}$) за 4 недели, при хорошей переносимости (гриппоподобный синдром степени < 2 , при других видах токсичности степени не выше 1), Тогда увеличение дозировки до 1,0 $\mu\text{г}/\text{кг}/\text{нед.}$ (макс. доза 100 $\mu\text{г}$).

Поддерживающая терапия при проведении курса ifn:

Ожидается, что системные симптомы, такие как повышение температуры, озноб, головная боль, будут особо сильно проявляться в первые несколько недель лечения. Рекомендуются предварительный прием ацетаминофена/парацетамола (250-1000 мг, который назначают за 30-60 мин до каждой дозы пегилированного интерферона α -2b (ifn).

Модификации доз для ifn:

Токсичность	Степень	Действие
Повышение температуры, озноб, утомляемость, головная боль, т.д.	Любая	Улучшение может наступить при продолжительном лечении. Лечение парацетамолом/ацетаминофеном, при тяжелой степени – НПВП, при условии, что число тромбоцитов не изменяется
гемоглобин	≥ 3 степень	Хронический и симптоматический. Снизить дозировку. При отсутствии облегчения в течение 4 недель, прекратить прием интерферона.
Лейкоциты	≥ 3 степень	Снизить дозировку. При отсутствии облегчения в течение 4 недель, прекратить прием интерферона.
Тромбоциты	≥ 2 степень	Снизить дозировку. При отсутствии облегчения в течение 4 недель, прекратить прием интерферона.
Нефротоксичность - креатинин	Степень 2	Снизить дозировку. При отсутствии облегчения в течение 4 недель, прекратить прием интерферона. Прекратить прием.
	≥ 3 степень	
Нейротоксичность, включая колебания настроения	≥ 2 степень	Снизить дозировку. При отсутствии облегчения в течение 4 недель, прекратить прием интерферона. Провести психиатрическую экспертизу. Возможно, необходимо прекратить прием лекарства
	Любые колебания настроения	
Кардиотоксичность, напр. аритмия	Степень 2	Снизить дозировку. При отсутствии облегчения в течение 4 недель, прекратить прием интерферона. Прекратить прием.
	≥ 3 степень	

Гепатотоксичность – билирубин	Степень 3	Снизить дозировку. При отсутствии облегчения в течение 4 недель, прекратить прием интерферона.
	Степень 4	Прекратить прием.
Желудочно-кишечная, напр., рвота или диарея	Степень 2 на протяжении более 2 недель или ≥ 3 степень	Снизить дозировку. При отсутствии облегчения в течение 4 недель, прекратить прием интерферона.
Дисфункция щитовидной железы	Любая	Оценить состояние работы щитовидной железы и провести соответствующее лечение. Продолжить прием интерферона под контролем.

3) Подробные схемы назначения химиотерапии по неделям лечения, в зависимости от ответа на лечение

Схема назначения МАР (1 – 10 недели), все пациенты:

- Доксорубин: в/в инфузия более 48 часов - 1-2 дни (1 и 6 недель лечения).

Доза: $37,5 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ (общая доза $75 \text{ мг/м}^2/48$ часовая инфузия)

Избегать экстравазации.

Гидратация: 3000
мл/м²/день.

Кардиопротекция: Дексразоксан назначается при снижении левожелудочковой фракции выброса больше чем на 10%. При использовании кардиопротектора, доксорубин назначается в виде 15 минутной инфузии в 1,2 дни 1 и 6 недель лечения, после которого немедленно назначается дексразоксан.

- Цисплатин: в/в 24-х часовая инфузия - 1,2,3 дни (1 и 6 недель лечения).

Доза: $60 \text{ мг/м}^2/\text{день}$.

- Метотрексат: в/в 4-х часовая инфузия - 1 день (4,5,9 и 10 недель лечения).

Доза: $12 \text{ г/м}^2/\text{день}$ (максимальная доза 20г).

Гидратация: должна проводиться адекватная гидратация с электролитами и бикарбонатом, чтобы поддерживать диурез более 80% от общего объема инфузии и достаточную алкализацию. Данная терапия должна проводиться пока уровень сывороточного метотрексата не достигнет $< 0.1 \mu\text{mol/L}$ ($1 \times 10^{-7} \text{ M}$).

рН мочи: уровень рН мочи должен быть выше 7 до назначения метотрексата и держаться на данном уровне пока уровень сывороточного метотрексата не достигнет $< 0.1 \mu\text{mol/L}$ ($1 \times 10^{-7} \text{ M}$).

Инфузия лейковорина: производится после 24 часов после введения метотрексата и продолжается до достижения уровня сывороточного метотрексата менее $0,1 \mu\text{mol/L}$ ($1 \times 10^{-7} \text{ M}$).

Доза лейковорина: 15 мг/м^2 , в\в струйно – 12 введений через каждые 6 часов.

Факторы роста:

Назначение миелоидных факторов роста рекомендуется при наличии лихорадки и нейтропении с неассоциированным с катетеризацией сепсисом после введения доксорубина/цисплатина (более 7 дней). Назначать 24 часа спустя после

последнего введения химиопрепарата. При ежедневном назначении продолжать пока уровень лейкоцитов не достигнет $\geq 5000/\mu\text{L}$ и отменяется за 2 дня до начала следующего цикла ПХТ.

По показаниям возможно проведение двух дополнительных циклов высокодозного метотрексата (максимально 6 циклов метотрексата) до оперативного лечения, если резектабельность опухоли сомнительная.

Напротив, если индукционная ПХТ осложнилась мукозитом тяжелой степени тяжести и повышением уровня трансаминаз, возможно сокращение количества циклов метотрексата до 2 циклов (вместо четырех) до оперативного лечения.

Схема MAP, циклы 1-2, все пациенты:

Каждый цикл длится 5 недель. Данная схема лечения производится на 1-5 и 6-10 неделях MAP терапии.

Схема назначения MAP для пациентов с хорошим и плохим гистологическим ответом (циклы 3 и 4)

- Доксорубин: в/в более 48 часов - 1-2 дни (12 и 17 недель лечения). Доза: $37,5\text{мг}/\text{м}^2/\text{день}$ (общая доза $75\text{мг}/\text{м}^2/48$ часовая инфузия) Избегать экстравазации.

Гидратация: $3000\text{мл}/\text{м}^2/\text{день}$.

Кардиопротекция: Дексразоксан назначается при снижении левожелудочковой фракции выброса больше чем на 10%. При использовании кардиопротектора доксорубин назначается в виде 15 минутной инфузии в 1,2 дни 1 и 6 недель лечения, немедленно после которого назначается дексразоксан.

- Цисплатин: в/в 24-х часовая инфузия - 1,2,3дни (12 и 17 недель лечения). Доза: $60\text{мг}/\text{м}^2/\text{день}$

- Метотрексат: в/в 4-х часовая инфузия - 1 день (15,16,20 и 21 недель лечения).

Доза: $12\text{г}/\text{м}^2/\text{день}$ (максимальная доза 20г)

Гидратация: должна проводиться адекватная гидратация с электролитами и бикарбонатом, чтобы поддерживать диурез более 80% от общего объема инфузии и достаточную алкализацию. Данная терапия должна проводиться пока уровень сывороточного метотрексата не достигнет $< 0.1\mu\text{mol}/\text{L}$ ($1 \times 10^{-7}\text{M}$).

pH мочи: уровень pH мочи должен быть выше 7 до назначения метотрексата и держаться на данном уровне пока уровень сывороточного метотрексата не достигнет $< 0.1\mu\text{mol}/\text{L}$ ($1 \times 10^{-7}\text{M}$).

Инфузия лейковорина: производится после 24 часов после введения метотрексата и продолжается до достижения уровня сывороточного метотрексата менее $0,1\mu\text{mol}/\text{L}$ ($1 \times 10^{-7}\text{M}$).

Факторы роста:

Назначение миелоидных факторов роста рекомендуется при наличии лихорадки и нейтропении с неассоциированным с катетеризацией сепсисом после введения доксорубина/цисплатина (более 7 дней). Назначать 24 часа спустя после последнего введения химиопрепарата. При ежедневном назначении продолжать пока уровень лейкоцитов не достигнет $\geq 5000/\mu\text{L}$ и отменяется за 2 дня до начала

следующего цикла ПХТ.

Схема назначения МАР для пациентов с хорошим и плохим гистологическим ответом (циклы 3 и 4):

Каждый цикл длится 5 недель. Данная схема лечения производится на 12-16 и 17-21 неделях МАР терапии.

Схема назначения МАР для пациентов с хорошим и плохим гистологическим ответом (циклы 5 и 6)

рН мочи: уровень рН мочи должен быть выше 7 до назначения метотрексата и держаться на данном уровне пока уровень сывороточного метотрексата не достигнет

- Доксорубин: в/в более 48 часовой инфузии - 1-2 дни (22 и 26 недель лечения). Доза: $37,5 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ (общая доза $75 \text{ мг/м}^2/48$ часовая инфузия)

Избегать экстравазации.

Гидратация: $3000 \text{ мл/м}^2/\text{день}$.

Кардиопротекция: Дексразоксан назначается при снижении левожелудочковой фракции выброса больше чем на 10%. При использовании кардиопротектора доксорубин назначается в виде 15 минутной инфузии в 1,2 дни 1 и 6 недель лечения, немедленно после которого назначается дексразоксан.

- Метотрексат: в/в 4-х часовая инфузия - 1 день (24,25,28 и 29 недель лечения). Доза: $12 \text{ г/м}^2/\text{день}$ (максимальная доза 20г)

Гидратация: должна проводиться адекватная гидратация с электролитами и бикарбонатом, чтобы поддерживать диурез более 80% от общего объема инфузии и достаточную алкализацию. Данная терапия должна проводиться пока уровень сывороточного метотрексата не достигнет $< 0.1 \text{ }\mu\text{mol/L}$ ($1 \times 10^{-7} \text{ М}$).

рН мочи: уровень рН мочи должен быть выше 7 до назначения метотрексата и держаться на данном уровне пока уровень сывороточного метотрексата не достигнет $< 0.1 \text{ }\mu\text{mol/L}$ ($1 \times 10^{-7} \text{ М}$).

Инфузия лейковорина: производится после 24 часов после введения метотрексата и продолжается до достижения уровня сывороточного метотрексата менее $0,1 \text{ }\mu\text{mol/L}$ ($1 \times 10^{-7} \text{ М}$).

Доза лейковорина: 15 мг/м^2 , в/в струйно – 12 введений через каждые 6 часов.

Факторы роста:

Назначение миелоидных факторов роста рекомендуется при наличии лихорадки и нейтропении с неассоциированным с катетеризацией сепсисом после введения доксорубина/цисплатина (более 7 дней). Назначать 24 часа спустя после последнего введения химиопрепарата. При ежедневном назначении продолжать пока уровень лейкоцитов не достигнет $\geq 5000/\mu\text{L}$ и отменяется за 2 дня до начала следующего цикла ПХТ.

Схема назначения МАР для пациентов с хорошим и плохим гистологическим ответом (циклы 5 и 6):

Каждый цикл длится 5 недель. Данная схема лечения производится на

22-25 и 26-29 неделях MAP терапии.

Схема назначения МАРИЕ для пациентов с плохим гистологическим ответом

Перед началом терапии уровень Нв должен быть выше 80г/л, нейтрофилов ANC $\geq 750/\mu\text{L}$, лейкоцитов $\geq 2000/\mu\text{L}$, тромбоцитов $\geq 75,000/\mu\text{L}$.

• Доксорубин: в/в 48 часов - 1-2 дни (12 и 28 недель лечения).

Доза: $37,5\text{мг}/\text{м}^2/\text{день}$ (общая доза $75\text{мг}/\text{м}^2/48$ часовая инфузия) Избегать экстравазации.

Гидратация: $3000\text{мл}/\text{м}^2/\text{день}$.

Кардиопротекция: Дексразоксан назначается при снижении левожелудочковой фракции выброса больше чем на 10%. При использовании кардиопротектора доксорубин назначается в виде 15 минутной инфузии в 1,2 дни 1 и 6 недель лечения, немедленно после которого назначается дексразоксан.

• Цисплатин: в/в 24-х часовая инфузия - 1,2,3 дни (12 и 28 недель лечения). Доза: $60\text{мг}/\text{м}^2/\text{день}$

• Метотрексат: в/в 4-х часовая инфузия - 1 день (15 и 31 недель лечения).

Доза: $12\text{г}/\text{м}^2/\text{день}$ (максимальная доза 20г)

Гидратация: должна проводиться адекватная гидратация с электролитами и бикарбонатом, чтобы поддерживать диурез более 80% от общего объема инфузии и достаточную алкализацию. Данная терапия должна проводиться пока уровень сывороточного метотрексата не достигнет $< 0.1\ \mu\text{mol}/\text{L}$ ($1 \times 10^{-7}\text{M}$).

pH мочи: уровень pH мочи должен быть выше 7 до назначения метотрексата и держаться на данном уровне пока уровень сывороточного метотрексата не достигнет $< 0.1\ \mu\text{mol}/\text{L}$ ($1 \times 10^{-7}\text{M}$).

Инфузия лейковорина: производится после 24 часов после введения метотрексата и продолжается до достижения уровня сывороточного метотрексата менее $0,1\ \mu\text{mol}/\text{L}$ ($1 \times 10^{-7}\text{M}$).

Доза лейковорина: $15\text{мг}/\text{м}^2/\text{доза}$, в/в струйно – 12 введений через каждые 6 часов.

Факторы роста:

Назначение миелоидных факторов роста рекомендуется при наличии лихорадки и нейтропении с неассоциированным с катетеризацией сепсисом после введения доксорубина/цисплатина (более 7 дней). Назначать 24 часа спустя после последнего введения химиопрепарата. При ежедневном назначении продолжать пока уровень лейкоцитов не достигнет $5000/\mu\text{L}$ и отменяется за 2 дня до начала следующего цикла ПХТ.

Схема назначения МАРИЕ для пациентов с плохим гистологическим ответом (циклы 4,6 и 8)

Перед началом терапии уровень Нв должен быть выше 80г/л, нейтрофилов ANC $\geq 750/\mu\text{L}$, лейкоцитов $\geq 2000/\mu\text{L}$, тромбоцитов $\geq 75,000/\mu\text{L}$.

• Ифосфамид: в/в 4-х часовая инфузия - 1-5 дни (16,24 и 32 недель лечения).

Доза: $2,8\text{г}/\text{м}^2/\text{день}$

- **Месна:** в/в 24-х часовая инфузия - 1-5 дни (16,24 и 32 недель лечения). Доза: 2,8 г/м²/ день, также Месна может быть назначена 3-4 отдельными дозами, в течение 12 часов после введения ифосфамида.

- **Этопозид:** в/в 1 часовая инфузия - 1-5 дни (16,24 и 32 недель лечения). Доза: 100мг/м² /день

- **Метотрексат:** в/в 4-х часовая инфузия - 1 день (19,27 и 35 недель лечения).

Доза: 12 г/м²/день (максимальная доза 20г)

Гидратация: должна проводиться адекватная гидратация с электролитами и бикарбонатом, чтобы поддерживать диурез более 80% от общего объема инфузии и достаточную алкализацию. Данная терапия должна проводиться пока уровень сывороточного метотрексата не достигнет < 0.1 μmol/L (1x10⁻⁷ M).

рН мочи: уровень рН мочи должен быть выше 7 до назначения метотрексата и держаться на данном уровне пока уровень сывороточного метотрексата не достигнет < 0.1 μmol/L (1x10⁻⁷ M).

Инфузия лейковорина: производится после 24 часов после введения метотрексата и продолжается до достижения уровня сывороточного метотрексата менее 0,1 μmol/L (1*10⁻⁷ M).

Доза лейковорина: 15 мг/м²/доза, в\в струйно – 12 введений через каждые 6 часов.

Факторы роста: назначение миелоидных факторов роста рекомендуется при наличии лихорадки и нейтропении с неассоциированным с катетеризацией сепсисом после введения ифосфамида/этопозида (более 7 дней). Назначать 24 часа спустя после последнего введения химиопрепарата. При ежедневном назначении продолжать пока уровень лейкоцитов не достигнет 5000/μL и отменяется за 2 дня до начала следующего цикла ПХТ.

Схема назначения МАРИЕ для пациентов с плохим гистологическим ответом (цикл МАi)

Перед началом терапии уровень Нв должен быть выше 80г/л, нейтрофилов ANC ≥ 750/μL, лейкоцитов ≥ 2000/ μL, тромбоцитов ≥ 75,000/μL.

- **Доксорубин:** в/в, 48 часовая инфузия - 1-2 дни (20 недели лечения).

Доза: 37,5мг/м²/день (общая доза 75мг/м²/48 часовая инфузия)

Избегать экстравазации.

Гидратация: 3000 мл/м²/день.

Кардиопротекция: Дексразоксан назначается при снижении левожелудочковой фракции выброса больше чем на 10%. При использовании кардиопротектора доксорубин назначается в виде 15 минутной инфузии в 1,2 дни 1 и 6 недель лечения, немедленно после которого назначается дексразоксан.

- **Ифосфамид:** в/в 4-х часовая инфузия - 1,2,3 дни (20 недели лечения). Доза: 3 г/м²/день

- **Месна:** в/в 24-х часовая инфузия - 1,2,3 дни (20 недели лечения). Доза: 3 г/м²/день

Также Месна может быть назначена 3-4 отдельными дозами, в течение 12 часов после введения ифосфамида.

- Метотрексат: в/в 4-х часовая инфузия - 1 день (23 недели лечения). Доза: 12 г/м²/день (максимальная доза 20г).

Гидратация: должна проводиться адекватная гидратация с электролитами и бикарбонатом, чтобы поддерживать диурез более 80% от общего объема инфузии и достаточную алкализацию. Данная терапия должна проводиться пока уровень сывороточного метотрексата не достигнет < 0.1 μmol/L (1x10⁻⁷ M).

рН мочи: уровень рН мочи должен быть выше 7 до назначения метотрексата и держаться на данном уровне пока уровень сывороточного метотрексата не достигнет < 0.1 μmol/L (1x10⁻⁷ M).

Инфузия лейковорина: производится после 24 часов после введения метотрексата и продолжается до достижения уровня сывороточного метотрексата менее 0,1 μmol/L (1*10⁷ M).

Доза лейковорина: 15 мг/м²/доза, в\в струйно – 12 введений через каждые 6 часов.

Факторы роста: назначение миелоидных факторов роста рекомендуется при наличии лихорадки и нейтропении с неассоциированным с катетеризацией сепсисом после введения препаратов (более 7 дней). Назначать 24 часа спустя после последнего введения химиопрепарата. При ежедневном назначении продолжать пока уровень лейкоцитов не достигнет ≥ 5000/μL и отменяется за 2 дня до начала следующего цикла ПХТ.

Схема назначения МАРИЕ для пациентов с плохим гистологическим ответом (цикл МАi)

Каждый цикл длится 4 недели. Данная схема лечения производится на 20-23 неделях МАРИЕ терапии.

Схема назначения МАРИЕ для пациентов с плохим гистологическим ответом (цикл МАi)

Перед началом терапии уровень Нв должен быть выше 80г/л, нейтрофилов ANC ≥ 750/μL, лейкоцитов ≥ 2000/ μL, тромбоцитов ≥ 75,000/μL.

- Доксорубин: в/в 48 часовая инфузия- 1-2 дни (36 недели лечения).

Доза: 37,5мг/м²/день (общая доза 75мг/м²/48 часовая инфузия).

Избегать экстравазации.

Гидратация: 3000 мл/м²/день.

Кардиопротекция: Дексразоксан назначается при снижении левожелудочковой фракции выброса больше чем на 10%. При использовании кардиопротектора доксорубин назначается в виде 15 минутной инфузии в 1,2 дни 1 и 6 недель лечения, немедленно после которого назначается дексразоксан.

- Ифосфамид: в/в 4-х часовая инфузия - 1,2,3 дни (36 недели лечения). Доза: 3 г/м²/день

Факторы роста: назначение миелоидных факторов роста рекомендуется при наличии лихорадки и нейтропении с неассоциированным с катетеризацией

сепсисом после введения доксорубина/цисплатина (более 7 дней). Назначать 24 часа спустя после последнего введения химиопрепарата. При ежедневном назначении продолжать пока уровень лейкоцитов не достигнет $\geq 5000/\mu\text{L}$ и отменяется за 2 дня до начала следующего цикла ПХТ.

- **Месна:** в/в 24-х часовая инфузия - 1,2,3 дни (36 недели лечения). Доза: $3 \text{ г/м}^2/\text{день}$

Также Месна может быть назначена 3-4 отдельными дозами, в течение 12 часов после введения ифосфамида.

- **Метотрексат:** в/в 4-х часовая инфузия - 1 день (39 и 40 недели лечения). Доза: $12 \text{ г/м}^2/\text{день}$ (максимальная доза 20г)

Гидратация: должна проводиться адекватная гидратация с электролитами и бикарбонатом, чтобы поддерживать диурез более 80% от общего объема инфузии и достаточную алкализацию. Данная терапия должна проводиться пока уровень сывороточного метотрексата не достигнет $< 0.1 \mu\text{mol/L}$ ($1 \times 10^{-7} \text{ M}$).

рН мочи: уровень рН мочи должен быть выше 7 до назначения метотрексата и держаться на данном уровне пока уровень сывороточного метотрексата не достигнет $< 0.1 \mu\text{mol/L}$ ($1 \times 10^{-7} \text{ M}$).

Инфузия лейковорина: производится после 24 часов после введения метотрексата и продолжается до достижения уровня сывороточного метотрексата менее $0,1 \mu\text{mol/L}$ ($1 \times 10^{-7} \text{ M}$).

Главные условия и правила контроля над применением ДОКСОРУБИЦИНА/ЦИСПЛАТИНА (АР)

Условия /Предпосылки для начала проведения блока терапии

Необходимо согласие пациента, отсутствие беременности, хорошее общее состояние, отсутствие мукозита, признаков заражения, или, по меньшей мере, отсутствие повышенной температуры в течение 3-х дней после перенесенной инфекции. Должно пройти не менее чем 2 дня после введения препарата G-CSF	
Картина крови	Лейкоциты $\geq 2.000 /\mu\text{l}$ или нейтрофил $\geq 750 /\mu\text{l}$ Тромбоциты $\geq 75.000 /\mu\text{l}$
Сердце	Эхокардиография или FS $\geq 28\%$ или Радионуклидная вентрикулография LVEF $\geq 50\%$
Почки	Клиренс по креатинину $\geq 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (ECC)
Печень	Билирубин $\leq 1,25 \times \text{Norm}$
Аудиограмма	Потеря слуха $< 30 \text{ dB}$ при 2 kHz

Доксорубин следует вводить строго внутривенно. Рекомендован центральный венозный катетер. В случае, если применяется непрерывная инфузия Доксорубина через периферийные вены, то концентрация препарата не должна превышать $1 \text{ mg}/40 \text{ ml}$. В случае необходимости место введения препарата необходимо менять несколько раз. Дополнение гепарина к раствору доксорубина из-за взаимодействия следует в любом случае **исключить!**

Коррекция дозы из-за предшествовавшей токсичности:

Показания	Степень тяжести	Назначение
-----------	-----------------	------------

Фебрильная нейтропения	Опасно для жизни, например септический шок, в случае необходимости °3	Назначить Г-КСФ. В повторных случаях, несмотря на Г-КСФ: уменьшить дозу Цисплатина на 25%.
Мукозит (а также тяжелые абдоминальные жалобы, диарея, тифлит)	некрозы тканей, обильное спонтанное кровотечение (некроз кишечника)	В случае необходимости приостановить и после этого уменьшить дозу доксорубицина на 60 мг/м ²
Функция сердца	В случае, если FS (ЭХОКГ) (Fractional Shortening) ≤28% или, в случае, если доля выброса конечно- диастолического объема кровотока <50%-радионуклидная вентрикулография	Через одну неделю необходимо проверить ЭХОКГ сердца. Если не нормализуется, доксорубицин следует отменить!
Почки: гломерулярная функция	Креатинин >1,5 x базовое значение Или Клиренс по креатинину <70 ml/min/1.73m ²	На одну неделю приостановить применение препарата. В случае, если нет улучшения: отказ от цисплатина. Если позднее СКФ >70 ml/min/1.73m ² , то цисплатин может быть применен в последующих блоках.
Слух	>30dB при ≤2 kHz	Цисплатин в дальнейшем не применять
Периферийная нейротоксичность	Имеет место При повторном	Дозу цисплатина следует в последующих блоках уменьшить на 25%. Цисплатин больше не применять
Печень	Концентрация билирубина 22-35 μol/l (1.25-2.09 mg/dl) 36-52 μol/l (2.1-3.05mg/dl) 53-86 μol/l (3.06-5.0 mg/dl) > 87 μol/l (> 5.0 mg/dl)	Доза DOX в %: 75% 60% 25% 0%

Контроль над лечением:

- Жесткий контроль жизненных знаков (при необходимости монитор), жидкостный баланс
- Регулярный контроль картины крови, показателей печени и почек, электролитов сыворотки

Главные условия и правила контроля над применением ВЫСОКОДОЗНОГО МЕТОТРЕКСАТА (М)

Условия /Предпосылки для начала проведения блока терапии

Необходимо согласие пациента, отсутствие беременности, хорошее общее состояние, отсутствие мукозита, признаков заражения, или, по меньшей мере, отсутствие повышенной температуры в течение 3-х дней после перенесенной инфекции. Должно пройти не менее чем 2 дня после введения препарата G-CSF (Гранулоцитарный коллоние-стимулирующий фактор -Г-КСФ).

Картина крови	Лейкоциты ≥ 1.000 /μ Или нейтрофил ≥ 250 / μ l
	Тромбоциты ≥ 50.000/ μ l
Почки	Нет задержки мочеиспускания, Креатинин, мочевины – N, статус мочи в зависимости от возраста нормальный. Клиренс по креатинину ≥70

	мл/мин/1, 1.73 м ² (Номограмма, ЕСС) Моча рН > 7.0 непосредственно после применения метотрексата.
Печень	Билирубин ≤ 1,25 x Norm

Другие функции органов без изменений. Ни в коем случае не допускается, например плеврит.

Коррекция дозы из-за предшествовавшей токсичности. NB! Ни в коем случае не уменьшать дозу

Показания	Степень тяжести	Назначение
Мукозит (а также: тяжелые абдоминальные жалобы, диарея, тифлит)	По 5-ти бальной системе 3-4 балла	Скорректировать дозу лейковорина Rescue
Почки	СКФ < 70 мл/мин/1.73м ²	Приостановить применение метотрексата до полной нормализации. В случае, если не нормализовалось: отказ от МТХ и применить терапию следующего блока.
Печень	Билирубин > 1,5 x верхнего показателя Трансаминазы	Если наблюдается стойкая билирубинемия на протяжении более 3-х недель, метотрексат отменить. Если после применения МТХ они существенно повышены, это не является показателем исключительной токсичности

Контроль над лечением

- рН контроль в каждом случае мочеиспускания. Строгая алкализация мочи. В случае, если рН мочи < 7,5, сразу вводить дополнительно бикарбонат натрия 30 mval/m² растворить в 0.5 mval/ml бидистиллята, как КИ примерно на 5-10 мин.
- Строгий контроль жидкостного баланса с весом, фуросемид (15 мг/м² в/в) только при необходимости.
- После приема МТХ: регулярный контроль рН мочи, картины крови, сыворотки, МТХ-уровней, билирубина, показателей почек, электролитов сыворотки

Лейковорин-Rescue: ПРАВИЛЬНОЕ ПРОВЕДЕНИЕ ТЕРАПИИ ЯВЛЯЕТСЯ ЖИЗНЕННО ВАЖНЫМ!

Правило	Начало: Ровно через 24 часа после прохождения МТХ.
	Лейковорин 4 x 15 мг/м ² в день.
	После: через каждые 6, 12, 18, 24 часа
	Продолжение в течение 3 дней (12 доз)
МТХ-уровень	При рвоте: та же самая доза с интервалом в 6 часов в/в.
	Время забора: пиковые уровни в конце прохождения лечения (рекомендовано), 24 ч., 48 ч., при необходимости 72 ч. И далее до уровня < 0,2 ммоль/л
	Показатели: 24ч. ≤ 8,5 ммоль/л; 48ч. ≤ 1 ммоль/л; 24- & 48- значения жизненно важные и обязательные!

Данные по лейковорин – реску при замедленном выделении МТХ [1]

При обычном ходе уровня, что соответствует полю «15мг лейковорина» на диаграмме, реску проводится согласно протоколу в виде 15мг/м² лейковорина через каждые 6 часов в течение 2-х дней.

Если уровни МТХ лежат в диапазоне между «15 мг реску» и «30 мг реску»

продолжительность увеличивается до 5 – 7 дней.

Начиная со значений в области «30 мг реску» и выше, лейковорин всегда делается в течение 7 дней через каждые 3 часа.

При снижении уровня МТХ дозы реску также можно соответствующим образом уменьшать, а ниже уровня «30 мг реску» опять давать через каждые 6 часов.

При клинических признаках токсичности приведенные здесь значения реску увеличиваются в 2-4 раза. Это относится также и к клинической токсичности при нормальном ходе уровня, когда она может возникнуть вследствие инфекций и других воспалений.

Главные условия и правила контроля при применении Высокодозного ИФОСФАМИДА/ЭТОПОЗИДА (IE)

Условия /предпосылки для начала проведения блока терапии:

Рандомизация в группе МАРИЕ, согласие пациента, отсутствие беременности, хорошее общее состояние, отсутствие мукозита, признаков заражения, или, по меньшей мере, отсутствие повышенной температуры в течение 3-х дней после перенесенной инфекции. Должно пройти не менее чем 2 дня после введения препарата G-CSF (Гранулоцитарный коллоние-стимулирующий фактор -Г-КСФ).

Почки / мочевыводящие пути	Клиренс по креатинину	≥70 мл/мин/1, 1.73 m ² (Номограмма, ECC)
	Тубулярная функция	Достаточно (например TmP/GFR)
	Мочевыводящие пути / уротелии	Без гематурии, нет задержек мочеиспускания
Печень	Билирубин	≤1,25 x верхний показатель нормы
ЦНС	без патологии ЦНС	

Коррекция дозы из-за предшествовавшей токсичности

Показания	Степень тяжести	Назначение
Фебрильная нейтропения или Инфекция после IE-блока	опасно для жизни, например Септический шок	Ифосамид&этопозид уменьшить дозу на 20%, это значит, вместо 5-ти дней только 4 дня.
Мукозит (а также: тяжелые абдоминальные жалобы, диарея, тифлит) после IE-блока	некроз тканей, спонтанное кровотечение, опасное для жизни), в др. случае °3	Уменьшение дозы этопозид на 50%.
Почки: гломерулярная функция	Креатинин >1,5 x базовое значение Или Клиренс по креа <70 ml/min/1.73m ²	На одну неделю приостановить применение IEблока. В случае, если нет улучшения: отмена ИФО, при необходимости заменить циклофосфамидом 500 мг/м ² x 5 d.
Почки: тубулярная функция	3 балла (мягкий, реверсивный)	В случае необходимости ифосамид&этопозид

	4 балла(ирреверсивный/необратимый, длительная замена)	уменьшить дозу на 20%, это значит, вместо 5-ти дней только 4 дня.
		Отмена IFO, при необходимости заменить циклофосфамидом 500 мг/м ² x 5 d.
Гематурия	Стикс позитивный перед применением IFO ≥ 2 x микрогематурия наряду с IFO	Удвоить дозу МЕСНА МеснаBolus 600 мг/м ² , далее Месна –DI удвоенной дозировкой. Если наблюдается персистентность – IFO – отмена.
	Макрогематурия, интервенци	Отмена IFO, Месна –DI удвоенной дозировкой.
Нейротоксичность(изменения в сознании, судорожные припадки)	4 балла	ОТМЕНА IFO! При необходимости заменить циклофосфамидом (см. выше.)

Контроль над лечением:

- Жесткий контроль жизненных знаков (при необходимости монитор), жидкостный баланс.
- При приеме ифосфамида: как минимум ежедневно проверять содержание мочевины в крови, BGA (SerumBicarbonat).
- Регулярный контроль картины крови, показателей печени и почек, электролитов сыворотки.
- G-CSF после все IE-циклов. Начало через 24 часа после проведения химиотерапии.

Главные условия и правила контроля над применением ДОКСОРУБИЦИНА/ИФОСФАМИДА (Ai)

Условия /Предпосылки для начала проведения блока терапии

Рандомизация в группе МАРИЕ. Необходимо согласие пациента, отсутствие беременности, хорошее общее состояние, отсутствие мукозита, признаков заражения, или, по меньшей мере, отсутствие повышенной температуры в течение 3-х дней после перенесенной инфекции. Должно пройти не менее чем 2 дня после введения препарата G-CSF(Гранулоцитарныйколлоние-стимулирующий фактор - Г-КСФ).

Картина крови	Лейкоциты ≥ 2.000 /μ или нейтрофил ≥ 750 / μ l	
	Тромбоциты ≥ 75.000/ μ l	
Сердце	Эхокардиография или	FS ≥ 28% или
	Радионуклиднаявентрикулография	LVEF ≥ 50%
Почки	Клиренс по креатинину ≥ 70 ml/min/l, 1.73 m ² (ECC)	
	Тубулярная функция достаточная (например TmP/GFR)	
	Мочевыводящие пути / уротелии без гематурии, нет задержек мочеиспускания	
Печень	Билирубин ≤ 1,25 x норма	

Доксорубин следует вводить строго внутривенно. Рекомендован центральный венозный катетер. В случае, если применяется непрерывная инфузия Доксорубина через периферийные вены, то концентрация препарата не должна превышать 1 mg/40 ml. В случае необходимости место

введения препарата необходимо менять несколько раз.

Коррекция дозы из-за предшествовавшей токсичности

Показания	Степень тяжести	Назначение
Фебрильная нейтропения	опасно для жизни, например, септический шок	Уменьшить дозу ифосфамида на $6\text{г}/\text{м}^2$, что означает применение в течение только 2-х дней вместо 3-х
Мукозит (а также тяжелые абдоминальные жалобы, диарея, тифлит)	некрозы тканей, обильное спонтанное кровотечение или опасное для жизни.	В случае необходимости приостановить и после этого уменьшить цикл доксорубина на $60\text{мг}/\text{м}^2$
Функция сердца	В случае, если FS (Fractional Shortening) $\leq 28\%$ (ЭХОКГ) или, в случае, если доля выброса конечно- диастолического объема кровотока $< 50\%$ РНВ-радионуклидная вентрикулография.	Через одну неделю необходимо проверить эхо сердца или РНВ. Если не нормализуется, доксорубин следует отменить!
Почки: гломерулярная функция Почки: тубулярная функция	Креатинин $> 1,5$ x базовое значение <i>Или</i> Клиренс по креа $< 70\text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 3 балла (мягкий, реверсивный) 4 балла (необратимый, длительный) замена	На одну неделю приостановить применение Аi-блока. Если без улучшений: отмена IFO, вместо этого, если есть необходимость, циклофосфамид $500\text{ мг}/\text{м}^2 \times 3\text{ d}$. При необходимости уменьшить дозу ифосфамида на $6\text{ г}/\text{м}^2$ (см. выше) Отказ от IFO, вместо этого, если есть необходимость, циклофосфамид $500\text{ мг}/\text{м}^2 \times 3\text{ d}$.
Гематурия	Стикс позитивный при IFO ≥ 2 x микрогематурия при IFO Больше 2 баллов (Макрогематурия, интервенция)	Удвоить дозу МЕСНА Месна Volus $600\text{ мг}/\text{м}^2$, далее Месна – DI удвоенной дозировкой. Если наблюдается персистентность – IFO – отмена. Отмена IFO, Месна – DI удвоенной дозировкой.
Периферийная нейротоксичность	4 балла	ОТМЕНИТЬ IFO! При необходимости, заменить на циклофосфамид (см. выше)
Печень	Концентрация билирубина $22-35\text{ }\mu\text{ol}/\text{l}$ ($1.25-2.09\text{ mg}/\text{dl}$) $36-52\text{ }\mu\text{ol}/\text{l}$ ($2.1-3.05\text{ mg}/\text{dl}$) $53-86\text{ }\mu\text{ol}/\text{l}$ ($3.06-5.0\text{ mg}/\text{dl}$) $> 87\text{ }\mu\text{ol}/\text{l}$ ($> 5.0\text{ mg}/\text{dl}$)	Доза DOX в %: 75% 50% 25% 0%

- Жесткий контроль жизненных знаков (при необходимости монитор), жидкостный баланс
- При приеме ифосфамида: ежедневно производить забор крови для определения уровня мочевины, при необходимости, BGA (Serum Bicarbonat)

- Регулярный контроль картины крови, показателей печени и почек, электролитов сыворотки

Осложнения, связанные с проведением химиотерапии:

- Доксорубин – местное раздражение с образованием некроза при в/в применении. Тошнота, рвота в первые дни применения. Депрессия костного мозга и стоматит максимум на 10 день, нарушение сна, выпадение волос. Кардиотоксичность: нарушения сердечного ритма (начиная с общей дозы 450 мг/м²) кардиомиопатия. Последствие кардиомиопатии – общая сердечная недостаточность, нередко со смертельным исходом. При снижении сократительной функции миокарда менее 28% - отказ от введения доксорубина.

- Высокодозный метотрексат – тошнота, рвота, гепатотоксичность, повышение трансаминаз. Нефротоксичность, плевриты (пункция с выделением экссудата). Стоматит на 10-й день после введения, депрессия костного мозга в ди с 7-го по 14-й, слабо выраженная и быстропроходящая. Анорексия, дерматит.

Признаки опасной токсичности МТХ:

- стоматит, дерматит, жар, возобновление рвоты на 4-й день после введения МТХ
- в 1-й день рН значение мочи упало ниже 6,0

- в первые дни после дачи МТХ концентрация креатинина повысилась более, чем на 50% от исходного значения

- сывороточный уровень МТХ через 24 часа превышает 10 мкмоль/л (до 20 мкмоль/л), через 48 часов – 2 мкмоль/л и через 72 часа – 0,2 мкмоль/л.

- Цисплатин – тошнота, рвота в течение 72 часов после введения. Нефротоксичность – восстановление иногда 2-3 недели. Противопоказаны аминогликозидные антибиотики. Нейротоксичность имеет кумулятивный характер, проявляется в свисте в ушах, потере слуха в верхнем диапазоне частот, является частично обратимой. Периферическая нейропатия – редко.

- Ифосфамид - тошнота, рвота, выпадение волос, миелоподавление зараживает грануло- и лимфопоз. Нефротоксичность – геморрагический цистит.

Главным условием при назначении химиотерапии является адекватная сопроводительная терапия:

Венозный доступ. Рекомендована установка центрального венозного катетера с двойным входом, по возможности ПОРТ, Хикман катетеры. Промывка катетеров урокиназой.

Антиэметики. Всем пациентам должна быть назначена адекватная антиэметическая терапия.

Нейтропения. Всем пациентам должна быть назначена адекватная антибактериальная терапия. Используются антибиотики широкого спектра действия в соответствии с мировыми стандартами. Учитывая использование нефротоксичных препаратов, амингликозиды должны назначаться с осторожностью.

Миелоидные факторы роста (колониестимулирующий фактор):

Назначение миелоидных факторов роста рекомендуется при наличии лихорадки и нейтропении с неассоциированным с катетеризацией сепсисом после введения цитостатиков (более 7 дней). Назначать 24 часа спустя после последнего введения химиопрепарата. При ежедневном назначении продолжать пока уровень лейкоцитов не достигнет $\geq 5000/\mu\text{L}$ и отменяется за 2 дня до начала следующего цикла ПХТ.

Pneumocystis carinii:

Профилактика пневмоцистной инфекции рекомендована даже если риск заражения данной инфекцией у пациентов невелика. Триметаприм/Сульфаметаксазол (TMP/SMX) не следует назначать одновременно с высокодозным метотрексатом. Сульфаниламиды конкурентно связывают активные центры связывающие метотрексат и этим самым увеличивают уровень свободного метотрексата в сыворотке, этим самым увеличивая его токсичность. Также оба препарата имеют одинаковую токсичность.

Препараты магния: Рекомендована поддерживающая терапия препаратами магния с начала первого цикла с назначением цисплатина и продолжающаяся 3 месяца после окончания химиотерапии. Внутривенное введение препаратов магния в составе гидратационной терапии во время назначения цисплатина и ифосфамида.

Пост-цисплатиновая гидратация с D5W $\frac{1}{2}$ NS + 10 mEq KCl/L + 20mEq MgSO₄/L на 125 mL/m²/час

После окончания терапии – поддерживающая терапия Mg такими препаратами как:

Магния оксид (2 caps/m² - 7 mEq /140 mg капс) или Магния глюконат (6 таб /m² – 2,2 mEq/500mg таб) или Маалокс №1 (2 таб/m² - 7 mEq/таб)

Перечень дополнительных лекарственных средств – по сопроводительной терапии:

- препараты для профилактики синдрома острого лизиса опухоли;
- для инфузионной терапии используются глюкозо-солевые растворы;
- препараты для коррекции электролитных нарушений;
- диуретики;
- профилактика инфекционных осложнений;
- профилактика и лечение грибковых осложнений;
- антибактериальная терапия (возможна монотерапия, либо комбинация антибактериальных препаратов, в зависимости от тяжести инфекционных осложнений);
- препараты энтерального и парентерального питания;
- антацидные средства;
- анальгетики;
- антиэметики.

Перечень применяемых дополнительных лекарственных средств зависит от осложнений, возникающих на фоне проведения химиотерапии. Ниже приведена сопроводительная терапия при наиболее часто встречающихся осложнениях.

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСЛОЖНЕНИЯХ, возникающих на фоне проведения химиотерапии.

Синдром острого лизиса опухоли (СОЛО).

При разрушении опухолевых клеток образуются;

- продукты окисления пуриновых оснований ксантин, гипоксантин и мочевая кислота, калий, фосфат.

1. Аллопуринол тормозит распад ксантина и гипоксантина до мочевой кислоты путем ингибирования ксантиноксидазы, снижая образование уратов в сыворотке крови.

2. Ксантин и гипоксантин более растворимы, чем мочевая кислота, однако при превышении порога растворимости также могут кристаллизоваться в почечных канальцах и собирательных трубочках. Фосфат, соединяясь с кальцием, образует фосфат кальция и выпадает как в почечных канальцах, так и в концевых капиллярах тканей, следствием чего являются гипокальциемия, олиго/анурия и тканевые некрозы.

3. В щелочной среде растворимость ксантина и мочевой кислоты намного выше, чем в кислой, однако щелочная среда благоприятствует выпадению в осадок фосфата кальция. Кроме того при $pH > 7,5$ может кристаллизоваться гипоксантин. Следовательно, перезащелачивание мочи тоже может благоприятствовать выпадению продуктов клеточного распада.

4. При повышении уровня мочевой кислоты и/или калия, и/или фосфатов, и/или креатинина перед началом циторедуктивной терапии, их нормализация должна быть проведена немедленно, начало противоопухолевой терапии не должно откладываться более чем на 24 часа.

5. Главным мероприятием в процессе коррекции метаболических показателей является инициирование и поддержание высокого диуреза - 100-250 мл/м²/ час., если этого удастся добиться, то метаболические нарушения бывают редко.

6. Если адекватного диуреза, несмотря на достаточный объём инфузии и применение различных мочегонных средств (лазикс, маннитол, альбумин при гипоальбуминемии, допамин 2,5 мкг/кг/мин) добиться не удастся, должны быть своевременно сделаны все необходимые приготовления к гемодиализу. Причиной олиго-/анурии в этом случае является распространённое опухолевое поражение почек и/или обструкция опухолью (лимфомой) нисходящих мочевых путей, либо развитие спонтанной тяжёлой уратной или кальциево-фосфатной нефропатии, либо комбинация этих патологических состояний.

7. Гиперкалиемия является наиболее опасным осложнением синдрома острого лизиса опухоли (СОЛО). Если после проведения профилактических/терапевтических мероприятий уровень калия повышается или при предшествующей гиперкалиемии не происходит его быстрого снижения, угрожающее состояние может развиваться в течение ближайших часов.

Профилактика синдрома острого лизиса опухоли

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

2. Инфузионная терапия:

- Объем = 3000-5000 мл/м²/сутки;
- 5% раствор глюкозы ↔ 0,9% раствор NaCl = 1 : 1;
- Удельная плотность мочи < 1010;

Контроль баланса жидкостей: 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.

3. Лабораторный контроль каждые 6-12-24 часа: биохимический анализ крови - Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺, мочевая кислота, креатинин, мочевины, белок, альбумин.

1. 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 разбурिकाзы последняя назначается всем больным перед началом циторедуктивной фазы.

2. 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 NaHCO₃ - 2 ммоль/кг внутривенно медленно струйно.

при K⁺>7 ммоль/л: - гемодиализ, при технической возможности.

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

- увеличить объем инфузии до 5000 мл/м²/сутки;
- рН мочи не должен быть более 7,0;

- назначить aluminium hydroxid - 0,1 г/кг per os (для связывания фосфатов пищи);
- при гипокальциемии - введение кальция показано только при развитии симптомов гипокальциемии (из-за выпадения в осадок фосфата кальция). Глюконат кальция 10% - 0,5 - 1 (- 2) мл/кг внутривенно, медленно (мониторировать из-за опасности брадикардии);
- если фосфат > 10 мг/100 мл (5 μ моль/л) или фосфат кальция > 6,0 ммоль/л – срочное проведение гемодиализа;

4. Гипокальциемия: 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 гипомагниемии: коррекция магния - 0,2 - 0,8 мэкв/кг в сутки длительной внутривенной инфузией (25% раствор сернокислой магнeзии 0,1-0,4 мл/кг в сутки).

5. 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, в частности K^+ , при ожидании “выполнения” такого определения может привести к летальному исходу. Диурез должен оцениваться только вместе с объёмом реально вводимой жидкости.

- УЗИ почек: обструкция мочевыводящих путей, инфильтрация почек;
- Лабораторный контроль: K^+ , Ca^{++} , мочеваья кислота, фосфат
- моча: кристаллы уратов, кристаллы фосфата кальция;
- терапия: гемодиализ, самое позднее при подъёме $K^+ > 6$ mmol/L.

6. 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 необходимо провести (по возможности):

- бактериологическое исследование экссудатов;
- 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

Профилактика инфекций:

- котримоксазол (бисептол, бактрим, септрим) 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 любыми дезинфицирующими растворами (например, водным раствором хлоргексидина 0,05% или раствором Braunol, Gel Clair, Betaisodon, Гексорал, Йодинол (Повидон-йод) в разведении 1:20-1:40, или Стопангин), Кафасол,
- 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 Дифлюкан (Флюконазол) 4-5 мг/кг в день и Ацикловир 250 мг/м² x 3 раза в день в/в (или Валтрекс в дозе 500 мг/м² x 2 раза внутрь).

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, например Лидокаин 2% / р-р пантенола 2% 1:1:1; Gel Clair, осторожно у маленьких детей (опасность угнетения гортанного рефлекса и аспирации);

При дефекте слизистой ануса регенерирующая терапия (свечи и мази).
Профилактика запоров, контроль стула.

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 профилактики грибковых инфекций:
- нистатин - детям до 3-х лет по 500 тыс. ЕД. 4 раза в день;
- детям старше 3-х лет 1 млн. ЕД 4 раза в день на весь период химиотерапии, возможно также назначение дифлюкана (флюконазол) по 5 мг/кг per os;

Для снижения риска тяжелых инфекционных осложнений в условиях медикаментозно-индуцированной цитопении:

Показано своевременное назначение КСФ:

- после проведения высокодозной химиотерапии: граноцит (филграстим) или неупоген 5 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 дез.растворов, при наличии агранулоцитоза – ежедневная смена постельного и нательного белья

Обработка кожи (душ, обтирание влажными салфетками)

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);
- Рентген, КТ органов грудной клетки – для исключения патологического процесса в органах дыхательной системы;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости при наличии симптомов дисфункции со стороны желудочно-кишечного тракта;

- при симптоматике и/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-лактамы широкого спектра с высокой «антисинегнойной» активностью в сочетании с амикацином. Приемлемы следующие сочетания: цефтазидим+амикацин, тазоцин+амикацин или цефепим+амикацин, монотерапия, учитывая высокий риск поражения слизистых и бактериемии, должна быть редким исключением;

при выборе стартовой комбинации антибиотиков необходимо учитывать:

- результаты повторных бактериологических исследований в данной клинике у других пациентов, длительность текущей нейтропении;
- предшествующий курс химиотерапии, инфекционный анамнез больного, предшествующие курсы антибиотиков и их эффективность;
- наряду с появлением лихорадки все остальные клинические данные: артериальная гипотензия, нестабильная гемодинамика → немедленно меропенем (или имипенем/циластатин) +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 20 мг/кг в сутки, возможно назначение метронидазола;
- тяжелый стоматит с воспалительными изменениями дёсен → пенициллин, клиндамицин в сочетании с бета-лактамом или меропенем (имипенем);
- характерная сыпь и/или наличие друз грибов в моче и/или характерные очаги в печени и селезенке при сонографии → амфотерицин (фунгизон), вориконазол, кансидас;
- при инфекции мягких тканей (кроме промежности) рассматривается вопрос о назначении линезолида (Зивокс).

Смена антибиотиков с учетом чувствительности выделенной флоры.

Эффективность стартовой антибактериальной терапии оценивать через 72 часа, однако всегда необходим повторный с интервалами 8-12 часов детальный осмотр 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 (*Pneumocystis carinii*) (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.

Профилактика поражений ЖКТ

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

ТАКТИКА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Трансфузия тромбоцитарной массы

Тактика трансфузии тромбоцитарной массы должна быть различна:

- при неосложненной тромбоцитопении,
- при тромбоцитопении при наличии различных осложнений - инфекции, язвенные поражения ЖКТ, открытые раны,
- при тромбоцитопении при необходимости выполнения различных инвазивных манипуляций: катетеризация с целью постановки центрального катетера, проведение люмбальных пункций, биопсий. Для проведения костно-мозговых пункций (подвздошные кости) ограничений нет.

Трансфузия тромбоцитарной массы при тромбоцитопении при отсутствии осложнений программного лечения проводится только при наличии геморрагического синдрома или тромбоцитах $< 10\ 000/\text{мкл}$.

Количество переливаемой тромбоцитарной массы - 1 доза на 10 кг веса (1 доза - $0,5 - 0,7 \times 10^{11}$ тромбоцитов).

В случае бактериального сепсиса в период аплазии кроветворения показано переливать препараты тромбоцитов при их снижении в крови ниже 30 тыс/мкл. При необходимости выполнения инвазивных манипуляций тромбоцитарная масса переливается также если тромбоцитов менее 30 тыс/мкл (по установкам стационара)

Трансфузия эритроцитарной массы

Гемоглобин необходимо поддерживать на уровне > 80 г/л. При риске массивных кровотечений (эзофагит, желудочно-кишечные кровотечения) необходимо поддерживать $Hb > 100$ г/л. При наличии дыхательной

недостаточности уровень гемоглобина должен превышать 110 г/л. Доза переливаемой эритроцитной массы – 10-20 мл/кг. Можно рассмотреть возможность использования эритропоэтина.

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 диарея;
- 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.

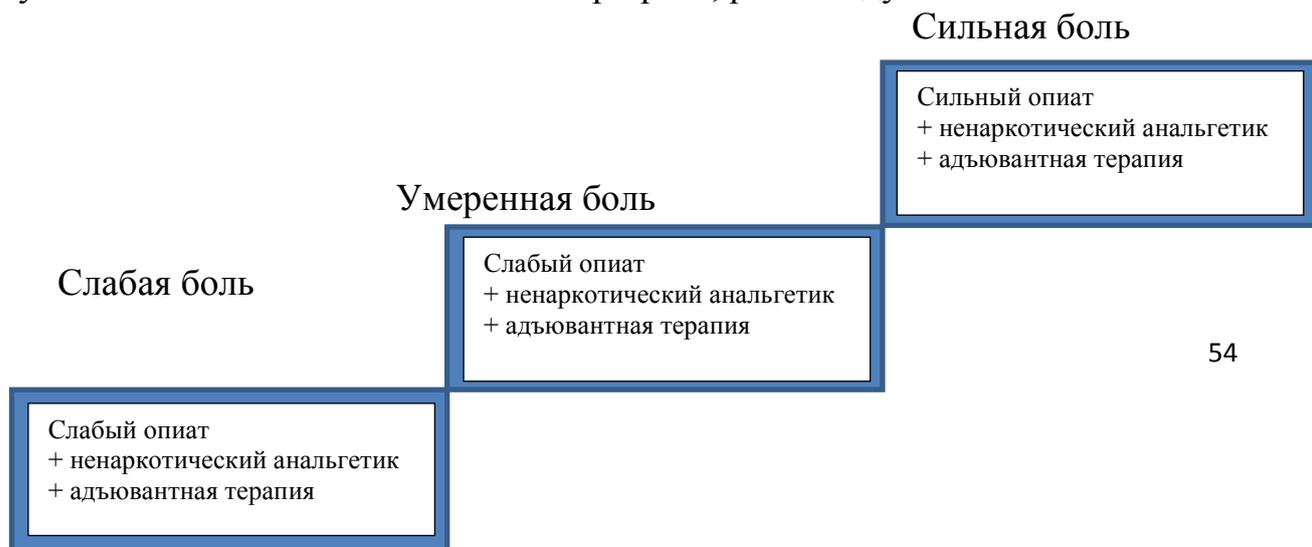
Выбор и назначение парентерального питания, проводится коллегиально с диетологами, реаниматологами и онкологами. Используются жировые эмульсии, смеси аминокислот, углеводы.

При развитии антибиотик ассоциированной диареи используются лактобактерии, бифидумбактерии.

Адекватная анальгезия:

Для купирования болевого синдрома используются разные подходы.

Трехступенчатая система обезболивания при раке, рекомендуемая ВОЗ.



Слабая боль – ненаркотические анальгетики/коанальгетики:

Парацетамол, Аспирин, Анальгин.

Умеренная боль – слабый опиат:

Кодеин, Промедол.

От слабой до умеренной боли:

Трамадол, Просидол.

Сильная боль – сильные опиаты:

Морфин, МСТ континус.

Коанальгетики:

- кортикостероиды (Дексаметазон);
- антидепрессанты (Амитриптилин);
- противосудорожное средство (Карбамазепин);
- спазмолитическое средство (Дротаверин).
- НПВС (Ибупрофен).

Адьювантная терапия: Контроль за побочными эффектами:

- слабительное (Гутгалакс);
- противорвотное (Галоперидол).

Психотропные препараты:

- снотворные средства (Родедорм);
- транквилизаторы (Диазепам);
- антидепрессанты (Амитриптилин).

Коррекция токсичности химиопрепаратов

- Инфузионная терапия: глюкоза 5% и NaCl 0,9% 3000 мл на м², коррекция электролитов, контроль диуреза во время курсов высокодозной ПХТ.
- Для предотвращения развития стероидного гастрита и язвы – назначаются антацидные препараты (альмагель, маалокс), в тяжелых случаях развития эрозивного поражения – возможно назначение короткого курса H₂-блокаторов (ранитидин, фамотидин) или сайтотека в возрастных дозах.
- Купирование тошноты, рвоты, связанной с применением прокарбазина, циклофосфана, высоких доз цитозара, с помощью антиэметиков: НТ5 – антагонисты ондасетрон (зофран, эмесет) 0,45 мг/кг в сутки, гранисетрон (китрил) 0,04 мг/кг в сутки, трописетрон (навобан) 0,2 мг/кг в сутки.
- При выраженной нейротоксичности вследствие применения винкристина и винбластина (периферическая нейропатия, парестезии, онемение конечностей, атония кишечника, иногда протекающая с картиной кишечной непроходимости, периферические невриты и полиневриты с болевым синдромом, атаксия, арефлексия, мышечная слабость) используются глютаминовая кислота, мильгамма, церебролизин.
- При назначении адриамицина максимально допустимая кумулятивная доза не должна превышать 400 мг/м².

- При применении этопозида возможны выраженные аллергические реакции (озноб, лихорадка, бронхоспазм, кожные сыпи). Для купирования данных симптомов могут быть использованы глюкокортикоиды.
- При использовании высоких доз циклофосфана, голоксана для профилактики геморрагического цистита обязательно назначение уромитексана.

Перечень лечебных мероприятий:

- биопсия для гистологической верификации диагноза;
- неоадьювантная химиотерапия;
- хирургическое лечение;
- адьювантная химиотерапия.

Хирургическое вмешательство, с указанием показаний для оперативного вмешательства, согласно приложению 1 к настоящему КП.

Другие виды лечения:

- обязательна иммобилизация пораженной конечности;
- при агранулоцитозе туалет полости рта порононовыми щетками, полоскания антисептиками;
- уход за центральным катетером, должны использоваться только центральные катетеры из тефлона, применение катетеров из полиэтилена в силу их высокой тромбогенности и риска развития катетерной инфекции запрещается. Смена катетера по леске запрещается;
- правильная обработка рук;
- достаточное количество перчаток, масок, шприцев;
- изоляция инфекционных больных в палаты с отрицательным давлением;
- личная гигиена.

6) Показания для консультации специалистов: Консультация узких специалистов по показаниям (см. пункт 9).

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

<i>Орган/системная ошибка</i>	<i>Параметры поступления в педиатрическое ОРИТ</i>			
Дыхательная система	30% увелич ЧД, SatO2 <92% на воздухе, CXR and clinical signs		Показания к НИВЛ	
Тяжелый сепсис	Гемодинамические нарушения в соответствии с возрастными нормами (пороговые значения)			
		Diastolic BP	Systolic BP	Heart Rate
	Младенцы	53 mmHg	72 mmHg	180
	Дошкольники	53 mmHg	78 mmHg	160
	Школьники	57 mmHg	83 mmHg	140
	подростки	66 mmHg	90 mmHg	125
Неврология	ШКГ <12 or > 3; судороги			
ОПН	Задержка жидкости, олигурия, электролитные нарушения, ПЗТ			
Печеночная недостаточность	Тяжелая гипокоагуляция, заместит процед, печен энцефлопатия			

8) Индикаторы эффективности лечения:

Оценка эффективности лечения по рекомендации ВОЗ, 1977 г и COSS, 1996 г.

Критериями эффективности проведенного лечения является адекватный хороший

ответ на терапию, регрессия опухолевого процесса, стабильные отсутствие рецидива основного процесса и отсутствие метастазирования в другие органы.

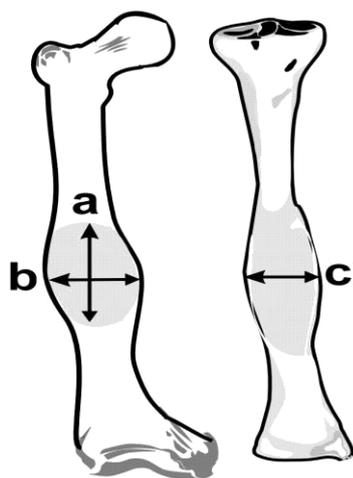
Критерии ответа опухоли на специализированное лечение у пациентов с солидными опухолями

Присутствие по меньшей мере одного очага, у которого можно измерить как минимум одно измерение длиной не менее 20мм. Для спиральной КТ, очаг должен быть не менее 10мм. Специалист может оценивать ответ на терапию до 10 очагов.

Методика определения объема первичной опухоли.

Объем опухолевого очага (V) высчитывается по формуле определения объема тел эллипсоидной формы. Впервые данная методика вычисления объема опухолевых масс была предложена при определении группы риска у больных с саркомой Юинга. В настоящее время эта же формула использована и в протоколе европейской группы COSS (1996 г.):

$$V = \frac{4}{3} \pi \times \frac{a}{2} \times \frac{b}{2} \times \frac{c}{2} = a \times b \times c \times 0,52$$



π - константа, равная 3,14

a - размер опухоли по длиннику

b - передне-поперечный размер опухоли

c - боковой размер опухоли

Полный ответ (Complete Response (CR)): Полное исчезновение всех видимых очагов.

Частичный ответ (Partial Response (PR)): Уменьшение объема опухоли не менее чем на 30% от объема первичной опухоли.

Стабилизация процесса (Stable Disease (SD)): Недостаточно данных для установления прогрессирования заболевания.

Прогрессирование заболевания (Progressive Disease (PD)): Увеличение размеров первичной опухоли не менее чем на 20% с клиническими проявлениями, характерными для прогрессирования заболевания, такими как наличие болевого синдрома, признаки воспаления, повышение уровня щелочной фосфатазы. Интервал между обследованиями должен быть не менее 3 недель.

Появление одного или более новых очагов.

9) Дальнейшее ведение: график мероприятий последующего наблюдения:

Участвующие организации будут проводить наблюдение за всеми пациентами бессрочно, на вопрос проявления рецидивов и выживаемости, независимо от

нарушения протокола. Ниже приведено минимальное руководство по определению времени контрольных посещений на основании результатов диагностической биопсии для систематизации установленных случаев рецидивов или развития болезни. Срок рецидива будет определен после подтверждения признаков его проявления либо рентгенологически, либо клинически.

Исходя из целей исследования, пациенты будут наблюдаться еще как минимум 5 лет после окончания лечения. Нижеперечисленные исследования возможно проводить в условиях дневного стационара в специализированных онкогематологических отделениях.

Обследование после окончания лечения [1]

	1 год	2 год	3 -4 год	5-10 лет
Клинический осмотр	1 раз в 3 месяца	1 раз в 3 месяца	1 раз в 4 месяца	1 раз в 6 месяцев
Рентгенография органов грудной клетки	1 раз в 3 месяца	1 раз в 3 месяца	1 раз в 4 месяца	1 раз в 6 месяцев
КТ органов грудной клетки	1 раз в 6 месяцев	1 раз в год	1 раз в год	По показаниям
Рентгенография пораженной области в 2-х проекциях	1 раз в 3 месяца	1 раз в 3 месяца	1 раз в 4 месяца	1 раз в 6 месяцев
МРТ пораженной области (если возможно)	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	По показаниям
УЗИ органов брюшной полости	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	По показаниям
Сцинтиграфия костей скелета	По показаниям	По показаниям	По показаниям	По показаниям
ПЭТ-КТ	При подозрении на прогрессирование процесса			
ОАК	1 раз в 6 месяцев	1 раз в 6 месяцев	1 раз в год	По показаниям
ОАМ	1 раз в 3 месяца	1 раз в 6 месяцев	1 раз в год	По показаниям
Б/х крови	1 раз в 6 месяцев	1 раз в год	1 раз в год	По показаниям
Клиренс по эндогенному креатинину	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	По показаниям
ЭКГ	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	По показаниям
ЭХО-КГ	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	По показаниям

- Посещения клиники после завершения курса химиотерапии

Год 1-2 каждые 6 недель-3 месяца

Год 3-4 каждые 2-4 месяца

Год 5-10 каждые 6 месяца

В дальнейшем каждые 6-12 месяцев в соответствии с местной практикой

- Исследования во время последующих посещений
- Физический осмотр во время каждого посещения;
- Рентген грудной клетки во время каждого посещения;

- Рентген первичного очага опухоли каждые 4 месяца до окончания 4-го года наблюдения.

КТ-сканирование грудной клетки опционально, однако если рентген показывает метастазы или не дает однозначного результата, следует проводить его обязательно. В случае подозрения на метастазы в кости следует применять остеосцинтиграфию и неприцельный рентген; если картина не проясняется, требуется также провести КТ и/или МРТ.

При обнаружении рецидива любой локализации, необходимо провести полное диагностическое обследование (КТ-сканирование грудной клетки, остеосцинтиграфию, сканирование первичного очага опухоли).

Последующее наблюдение за проявлениями токсичностью и остаточными явлениями:

Комбинированная терапия остеосаркомы может быть связана с необратимыми изменениями сердечной, почечной, слуховой, репродуктивной функций, проблемами с ортопедическим аппаратом и другими отдаленными последствиями, включая вторичные злокачественные новообразования. Таким образом, следует проводить соответствующие дополнительные исследования с целью обеспечить оптимальный уход за пациентом. Во время периода последующего наблюдения ежегодно необходимо проводить следующие исследования выявленной токсичности в течение, как минимум, пяти лет:

- Биохимический анализ крови (креатинин, мочевины, натрий, калий, кальций, магний, фосфат, щелочная фосфатаза, альбумин, бикарбонат, печеночная трансаминаза, билирубин);
- Фракция выброса левого желудочка или фракция укорочения (эхокардиограмма или радиоизотопное сканирование).

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

14. ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ, согласно приложения 2 к настоящему КП.

15. Сокращения, используемые в протоколе:

АР	Доксорубин Цисплатин
БАК	биохимический анализ крови
БСФ	биосоциальные функции
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ВПГ	вирус простого герпеса
ВП-шунт	вентрикулоперитонеальный шунт
ВСМП	высокоспециализированная медицинская помощь
ВЧД	внутричерепное давление
Г-КСФ	гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГЛТ	гиперфракционированная лучевая терапия
ЖКМ	жидкий костный мозг
ЗО	злокачественные бразования

ИВБДВ	интегрированное ведение болезней детского возраста
ИГХ	иммуногистохимическое исследование
ИФТ	иммунофенотипирование
ifn	Пегилированный интерферон
КТ	компьютерная томография
КЭК	Клиренс эндогенного креатинина
КСФ	Колонiestимулирующий фактор
КП	Клинический протокол
ЛДГ (LDH)	лактатдегидрогеназа
ЛТ	лучевая терапия
МАРИЕ	Метотрексат Доксорубин Цисплатин Ифосфамид Этопозид
МРТ	магнитно-резонансная томография
МТХ	метотрексат
МТС	метастазы
МАР	Метотрексат Доксорубин Цисплатин
НИИ	научно-исследовательский институт
НПВС	нестероидные противовоспалительные препараты
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
ОДБ	Областная детская больница
ОС	Остеогенная саркома
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ОСК	остеосканирование
ОПН	Острая почечная недостаточность
ПХТ	полихимиотерапия
ППТ	площадь поверхности тела
ПЦР	полимеразно-цепная реакция
ПЭТ	позиционно-эмиссионная томография
ПО	полный ответ
Р	рандомизация
СОЛО	Синдром развития острого лизиса опухоли
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХГЧ	хорионический гонадотропин
ЧО	частичный ответ
ЦНС	центральная нервная система
ЦМВ	цитомегаловирус
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЭБВ	Эпштейн-Барр вирус
Эхо-КГ	Эхокардиография
ЭКГ	электрокардиография
G-CSF	гранулоцитарный колонiestимулирующий фактор

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Туктабаева Райгуль Рыскалиевна – детский онколог ФКФ «УМС» «ННЦМД».
- 2) Ахметкалиева Айнур Сагатовна – заведующая отделом онкологии №2 ФКФ «УМС» «ННЦМД».
- 3) Жумадуллаев Бахрам Маликайдарович – заведующий отделением детской онкологии РГКП «НЦПиДХ».
- 4) Орловский Владислав Николаевич – заведующий отделом ортопедии №2 ФКФ «УМС» «ННЦМД».
- 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) Боранбаева Риза Зулкарнаевна – главный внештатный гематолог МЗ РК, директор РГКП «НЦПиДХ».

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) CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP, протокол EUROMOS 1, A Randomized Trial of the European and American Osteosarcoma Study Group to Optimize Treatment Strategies for Resectable Osteosarcoma Based on Histological Response to Pre-Operative Chemotherapy (IND# 12697).
- 2) Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 85:365-76, 1993
- 3) Varni JW, Burwinkle TM, Katz ER, et al: The PedsQL in pediatric cancer: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, AND Cancer Module. Cancer 94:2090-106, 2002 ;
- 4) A.Pizzo, G.Poplack, principles and practice of pediatric oncology, 6 edition, 907-909;
- 5) Gunter Henze, Heinz Weinberger, selected schedules in the therapy of childhood Cancers, 1 edition.
- 6) Руководство по детской онкологии. Москва, 2003. Л.А. Дурнов.
- 7) Справочник по химиотерапии злокачественных новообразований у детей. Душанбе, 2001. Л.А. Дурнов, Д.З. Зикирходжаев.
- 8) Противоопухолевая химиотерапия. Справочник под редакцией Н.И. Переводчиковой.
- 9) Детская онкология. Москва, 2002. Л.А. Дурнов, Г.В. Голдобенко.
- 10) Pediatric oncology. New York, 1981. Konrad P.N., Ertl J.E.

- 11) Лучевая терапия в детской онкологии. 1999. Эдвард К.Гальперин
- 12) Детская онкология. Санкт-Петербург, 2002. М.Б.Белогурова.
- 13) Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний , под редакцией Н.И.Переводчиковой, 2011.
- 14) Стандарты оказания специализированной помощи детям и подросткам с гематологическими и онкологическими заболеваниями у детей и подростков. Медпрактика-М, Москва, 2009.
- 15) Приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 27 декабря 2013 года № 759 «Об утверждении стандарта организации оказания медицинской реабилитации населению Республики Казахстан», Приказ министра здравоохранения Республики Казахстан от 14 ноября 2013 года № 657 «Об утверждении стандарта организации оказания паллиативной помощи населению Республики Казахстан» - доступны на сайте adilet.zan.kz

Приложение 1
Клинического протокола
диагностики и лечения
Остеогенная саркома

Описание оперативного и диагностического вмешательства

Название оперативного и диагностического вмешательства:

Биопсия, удаление опухоли, ампутация, эндопротезирование.

I. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

1. Цель проведения процедуры/вмешательства:

- для гистологического подтверждения диагноза;
- для полного удаления опухоли являющейся прогностически важным фактором;
- реконструкция (эндопротезирование) – для восстановления функции пораженной конечности, улучшение качества жизни ребенка.

2. Показания и противопоказания для проведения процедуры/ вмешательства:

Показания для проведения процедуры/ вмешательства:

- гистологическая верификация диагноза перед проведением специализированного лечения;
- цитологически или гистологически верифицированная остеогенная саркома;
- показания для операции с сохранением конечности:
 - операбельная опухоль с широкими краями;
 - возможное успешное восстановление;
 - осведомленность пациента о пользе/риске сохранения конечности.

Показания для ампутации:

- невозможность полного удаления опухоли без остаточных явлений болезни;

- обширное поражение нервно-сосудистого пучка;
- согласие пациента.

Противопоказания к процедуре/вмешательству:

- наличие у больного признаков неоперабельности и тяжелой сопутствующей патологии;
- обширные гематогенные метастазирования, диссеминированного опухолевого процесса;
- хронические декомпенсированные и/или острые функциональные нарушения дыхательной, сердечно – сосудистой, мочевыделительной системы, желудочно – кишечного тракта;
- аллергия на препараты, используемые при общем наркозе;
- обширные гематогенные метастазирования, диссеминированного опухолевого процесса.
- вовлечение в опухолевый процесс основного сосудисто-нервного пучка;
- патологические переломы;
- инфицирование тканей в зоне опухоли;
- обширное опухолевое поражение мышц.

3. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

Основные диагностические мероприятия: см. пункт 12 настоящего КП

Перечень дополнительных диагностических мероприятий: см. пункт 12 настоящего КП

Показания для консультации узких специалистов: см. пункт 12 настоящего КП

Методика проведения процедуры/вмешательства:

1. Биопсия: Диагноз остеосаркомы высокой степени должен быть подтвержден гистологически перед началом химиотерапии. Для того чтобы определить соответствующие методы биопсии и правильное обследование полученного материала, рекомендуется, чтобы биопсия проводилась в специализированных центрах. Открытая биопсия может проводиться для получения достаточного материала для гистологического исследования и дополнительных исследований. Биопсийный материал необходимо направить патологу без предварительной фиксации.

2. Окончательная операция: При остеосаркоме хирургическое вмешательство является предпочтительным методом лечения и полное хирургическое удаление всех пораженных участков.

2.1. Окончательная операция первичной опухоли

Операция по удалению первичной опухоли назначается спустя 11 недель после начала химиотерапии. Операция должна быть проведена в соответствии с классификацией Эннекинга (Эннекинг и др., 1980). Поскольку зачастую удается достичь этих границ без удаления поврежденной конечности, калечащая операция может быть необходима только в других случаях. Показание для сохранения конечности должно даваться с особой осторожностью, если клинические или соответствующие визуальные исследования показали низкую реакцию опухоли на

предоперационную химиотерапию. По возможности нужно избегать краевой и внутриячаговой операций и проводить их только в тех случаях, где невозможно достичь широких или радикальных краев. Так как несоответствующая операция может легко привести к местному рецидиву и смерти пациента, который мог быть вылечен другим путем, операции по удалению остеосаркомы должны проводиться только в специализированных центрах.

2.2. Руководство по проведению окончательной операции

Перед окончательной операцией рекомендованы следующие параметры:

Нейтрофилы $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$

Тромбоциты $> 80 \times 10^9/\text{л}$

При принятии решения, в частности, когда наблюдается низкая реакция на химиотерапию, при обнаружении обширного поражения мягкой ткани или прорастание опухоли в главный нервно-сосудистый пучок, необходимо консультация ведущих специалистов по хирургической службе.

2.3. Реконструкция после операции с сохранением конечности

Существует много видов реконструкции. Нужно помнить, что основной задачей хирурга является полное удаление опухоли с широкими краями. Нельзя пренебрегать данным принципом для того, чтобы облегчить реконструкцию конечности. Пациент заинтересован в том, чтобы реконструкция хорошо функционировала и не вызывала особых затруднений в использовании. В некоторых ситуациях ампутация может дать лучший и более предсказуемый результат, чем попытки реконструкции (например, дистальный отдел большеберцовой кости).

Нижеуказанные варианты реконструкции представляют стандартное лечение, но не исключают других вариантов:

Дистальный отдел бедра – в большинстве случаев использование эндопротеза дает хороший результат. Если опухоль поразила коленный сустав, должна быть проведена внутрисуставная резекция.

Проксимальный отдел большеберцовой кости – использование эндопротеза даст хороший результат, если реконструирован разгибательный аппарат. Лоскут икроножной мышцы должен быть задействован в реконструкции мягкой ткани.

Проксимальный отдел бедра – модульные эндопротезы хорошо функционируют. Из-за высокого риска смещения рекомендуется использовать большой однополярный или двуполярный наконечник.

Проксимальный отдел плечевой кости – варианты реконструкции включают в себя использование протеза, малоберцового трансплантата (васкулизованный) или ключицы (*claviculo pro humero*).

Таз – все хирургические реконструкции несут высокий риск и должны проводиться в соответствующем центре с квалифицированными специалистами.

Диафизарная опухоль – когда суставы могут быть сохранены выше и ниже опухоли в трубчатой кости, предпочтительна биологическая реконструкция с применением аллогенного или аутологического трансплантата (или обоих).

У маленьких детей с опухолью трубчатых костей доказана пригодность раздвижных эндопротезов, но существует высокий риск осложнений.

Родственники должны получить полную информацию о пользе/риске и неизбежности повторной операции в будущем. В таких случаях следует рассмотреть возможность ротационной пластической операции.

2.4. Операция по удалению тазовых и других аксиальных опухолей

Остеосаркомы, возникающие в осевом скелете (за исключением черепно-лицевых костей) и считающиеся операбельными, имеют право быть включенными в данный протокол. Последующее хирургическое лечение таких опухолей может включать ампутацию (передняя и задняя часть для плечевых и тазовых опухолей) или комплексную реконструкцию. Следует заранее рассмотреть выбранный подход, чтобы он обеспечил достаточную безопасность или, по крайней мере, возможность макроскопической резекции.

2.5. Операция по удалению первичных метастазов

Если в организме присутствуют первичные метастазы, необходимо их полное удаление вне зависимости от их количества и локализации, если лечение пациента направлено на выздоровление. Крайне рекомендуется провести резекцию пациентам, у которых предположительно или точно присутствуют легочные метастазы при первичном диагнозе. Предпочтительное время проведения операции по удалению первичных метастаз может быть назначено в период с 11 по 20 неделю (по протоколу), но также разрешается выбрать и другие даты по усмотрению лечащих врачей. Для лечения метастазов в легких крайне рекомендуется провести торакотомию с мануальным осмотром обоих легких, даже если визуализирующие исследования показали одностороннее поражение. Использование торакоскопических методов крайне не рекомендовано, так как они нечувствительны и могут спровоцировать интраоперационное распространение опухоли. Для того чтобы избежать осложнений, связанных с замедленной экскрецией метотрексата из-за появления плевральных выпотов в третьем пространстве, торакотомия должна сопровождаться введением не больших доз метотрексата, а других химиотерапевтических лекарств.

4. Индикаторы эффективности: уменьшение, либо отсутствие признаков остаточного процесса при постоперативном исследовании, улучшение качества жизни пациента.

Приложение 2
Клинического протокола
диагностики и лечения
Остеогенная саркома

Паллиативная помощь

Паллиативная помощь осуществляется согласно Приказу министра здравоохранения Республики Казахстан от 14 ноября 2013 года № 657 «Об утверждении стандарта организации оказания паллиативной помощи населению Республики Казахстан» в соответствии с подпунктом б) пункта 1 статьи 7 Кодекса Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года «О здоровье народа и системе здравоохранения» и подпункта 16) пункта 16 Положения о

Министерстве здравоохранения Республики Казахстан, утвержденного постановлением Правительства Республики Казахстан от 28 октября 2004 года № 1117.

1. Паллиативная помощь при Остеогенной саркоме.

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

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

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

3. Условия для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной помощи:

Паллиативная помощь (ПП) может оказываться на дому или в палате паллиативной помощи в хосписе/стационаре/доме ребенка/интернате.

Программы 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).

ПП делится на 2 группы: ПП на дому и ПП в стационаре. У детей предпочтительным считается оказание ПП на дому.

4.Тактика оказания паллиативной помощи: согласно Приказу министра здравоохранения Республики Казахстан от 14 ноября 2013 года № 657 «Об утверждении стандарта организации оказания паллиативной помощи населению Республики Казахстан»

5. Немедикаментозное лечение: режим, диета зависит от тяжести состояния пациента.

1. Энтеральное питание у «паллиативных больных».

Основная энергетическая потребность у детей зависит от возраста: от 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, от 15-18 лет 42 ккал/кг/сутки (для мальчиков), 38 ккал/кг/сутки (для девочек). «нормальная» потребность в белках 0,6-1,5г/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 течений 4-7 дней и более; уменьшение массы тела на 5% за последний месяц и более 10% за последние полгода; анамнестические данные о недостаточном получении белка и калорий в течении длительного времени;

псевдобульбарные и бульбарные расстройства; уменьшение мышечной массы, отеки и дряблость кожи.

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

2. 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 приемлимые 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 (ненакотические или наркотические), местные анестетики; боль присутствует все время – регулярный прием анальгетиков.

Алгоритм:

Шаг №1. Профилактика пролежней и протертостей.

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 – альгинаты 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 – повязка с алтгнатом кальция; раствор эпинефрина 1:1000 местно; радиотерапия; использовать неадгезирующие и смоченные в изотоническом растворе натрия хлорида повязки.

3. 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).

6. Медикаментозное лечение: Фармакологические методы:

Анальгетики ненаркотические и наркотические:

- Принципы использования: «через рот» - по возможности перорально, «почасам» - регулярно по графику до того, как возникнет боль (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 per os, доза насыщения 20 мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по 10-15 мг/кг каждые 4-6 часов; ректально доза насыщения 30мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по 20мг/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 30дней до 3 мес. по 10 мг/кг каждые 4-6 часов, максимум 4 дозы в сутки. Детям в возрасте от 3-12мес и от 1-12 лет по 10-15 мг/кг каждые 4-6часов, максимум 4 дозы в сутки, не более 1 г за один прием.

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

Слабые наркотические анальгетики

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

Трамадол внутрь per os детям в возрасте от 5-12 лет по 1-2 мг/кг каждые 4-6 часов (максимально стартовая доза по 50 мг*4р/сутки), увеличивать при необходимости до максимальной дозы по 3 мг/кг (или 100 мг) каждые 4 часа; детям в возрасте 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 эквивалентных 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 per os 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 1 мес. по 25 мкг/кг каждые 6 часов, детям в возрасте от 1-6 мес. по 100мкг/кг каждые 6 часов, детям в возрасте от 6 мес./-12 лет по 100мкг/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.-18лет по 20 мкг/кг в час (максимум 20/мг за 24 часа).

Увеличение разовой и суточной дозы:

- Вариант 1 – увеличить разовую дозу морфина для регулярного приема на 30-50% от предыдущей дозы.

- Вариант 2 – суммировать все дозы морфина за последние 24 часа и

разделить полученную сумму на 6, увеличить на это число каждую регулярную дозу, принимаемые каждые 4 часа, также необходимо увеличить дозу для купирования прорывной боли, так как увеличились регулярные дозы.

Морфин пролонгированного (длительного) действия (или медленно высвобождающийся морфин):

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

Расчет морфина для купирования прорывной боли:

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

Отмена морфина:

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

Фентанил

Дозу фентанила увеличивать до достижения обезболивающего эффекта.

Фентанил короткого (быстрого) действия.

Стартовая разовая доза:

- трансмукозально детям в возрасте 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 часов, чтобы достичь обезболивания;
- После первого наклеивания пластыря в течение 12-24 часов 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 5мг), 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 1мг/кг*2 раза в день); детям в возрасте от 12-18 лет 10-25 мг на ночь через рот (при необходимости можно увеличить до 75мг максимум).

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

Габапентин внутрь, детям в возрасте от 2-12 лет: день 1 по 10мг/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 от 12-18 лет: день 1 по 300 мг*1раза 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 от 1-6 лет по 1мг 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.

Гиосцина бутилбромид (бускопан) детям в возрасте от 1 мес. до 2 лет – 0,5мг/кг перорально каждые 8 часов; детям в возрасте от 2-5 лет по 5 мг перорально каждые 8 часов, детям в возрасте от 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 50мг); п/к или в/в длительная инфузия детям в возрасте старше 1 мес – стартовая доза 40мкг/кг в час, постепенно увеличивать до достижения обезболивания (максимально 100мкг/кг в час).

Боль в конце жизни (в терминальной стадии болезни):

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

4. 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».

5. Паллиативная помощь при судорогах:

Алгоритм ведения судорог:

Шаг №1. Правильная укладка ребенка, наблюдение за ним в течение 5 мин.

Шаг №2. Если судорожный приступ не прошел в течение 5 мин – введение диазепама ректально (раствор в микроклизме) или трансбуккально в дозе 0,5мг/кг, мидозолам трансбуккально в дозе 0,5мг/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.

6. 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 200-500мкг/кг (максимум 10мг); средняя доза для детей старше 10лет 10мг (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 0,3-0,5мг/кг (разовая доза).

Шаг №2. Фенобарбитал в/в в возрасте 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 в возрасте менее 1 мес 2,5-5 мг/кг в сутки, в возрасте от 1 мес до 18 лет 5-10мг/кг в сутки (максимум 1 г).

Дальнейшее ведение: согласно Приказу Министерства здравоохранения Республики **Казахстан** от 14 ноября 2013 года № 657 «Об утверждении стандарта организации оказания паллиативной помощи населению Республики Казахстан», при восстановлении БСФ, дети направляются на медицинскую реабилитацию.

Индикаторы эффективности:

- купирование болевого синдрома;

- создание комфортных условий для жизни;
- улучшение качества жизни пациента;
- обучение родственников, опекунов уходу за пациентом;
- восстановление БСФ.