

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

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РЕДКИХ ОПУХОЛЕЙ (РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ) У ДЕТЕЙ

1. Содержание:

Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9	1
Дата разработки протокола	1
Пользователи протокола	1
Категория пациентов	1
Шкала уровня доказательности	1
Определение	2
Классификация	2
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	3
Показания для госпитализации	8
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	8
Диагностика и лечение на стационарном уровне	8
Медицинская реабилитация	-
Паллиативная помощь	26
Сокращения, используемые в протоколе	22
Список разработчиков протокола	22
Конфликта интересов	22
Список рецензентов	22
Список использованной литературы	23

2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
С 73	Злокачественное новообразование щитовидной железы	-	-

3. Дата пересмотра протокола: 2016 год.

4. Пользователи протокола: ВОП, семейный врач, педиатр, детские онкологи, радиологи, эндокринологи, врачи скорой и неотложной медицинской помощи.

5. Категория пациентов: дети.

6. Шкала уровня доказательности:

Оценка на степень доказательности приводимых рекомендаций.

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

Рак щитовидной железы – злокачественное узловое образование, способное образовываться из эпителия особых характеристик, фолликулярного или парафолликулярного (С-клеток) типа. Они естественным образом образуются в щитовидной железе.

Примечание*: Злокачественные опухоли щитовидной железы составляют встречающееся значительно реже, чем у взрослых, составляет, тем не менее от 1 до 3 % от общего количества и до 8—15 % злокачественных солидных опухолей головы и шеи в детском возрасте.

8. Классификация и стадирование:

Международная гистологическая классификация опухолей щитовидной железы

Эпителиальные опухоли:	
1.	Доброкачественные:
а)	фолликулярная аденома
б)	прочие
2.	Злокачественные:
а)	фолликулярный рак
б)	папиллярный рак
в)	плоскоклеточный рак
г)	недифференцированный рак:
-	веретенноклеточная форма
-	гигантоклеточная форма
-	мелко клеточная форма
с)	медуллярный рак
Н Не эпителиальные опухоли:	
1.	Доброкачественные:
а)	Фибросаркома
б)	Прочие
2.	Злокачественные:
Смешанные опухоли:	
1.	Карциносаркома
2.	Злокачественная гемангиоэндотелиома
3.	Злокачественные лимфомы
4..	Тератомы
Вторичные опухоли	
Не классифицируемые опухоли	
Опухолоподобные поражения	

Международная классификация по системе TNM

T	первичная опухоль.
Tis	преинвазивная карцинома (carcinoma in situ)
TX	недостаточно данных для оценки первичной опухоли
TO	первичная опухоль не определяется
T1	опухоль <1 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы
T2	опухоль >1 см, но <4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы
T2	опухоль более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы.
T3	опухоль более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы
T4	опухоль любого размера, распространяющаяся за пределы капсулы щитовидной железы.
Все категории подразделяются на:	
а)	солитарную опухоль
б)	многофокусную опухоль (классификация по наибольшему узлу).
N	Наличие или отсутствие регионарных метастазов (лимфатические узлы шеи и верхнего средостения).

NX	недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов
N0	нет регионарных метастазов.
N1	имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами
N1a	поражены лимфатические узлы на стороне опухоли.
N1b	поражены лимфатические узлы шеи с обеих сторон, срединные или на противоположной стороне либо медиастинальные лимфатические узлы.
M	наличие или отсутствие отдаленных метастазов
pTNM	является гистологическим подтверждением рака щитовидной железы.

Клиническая классификация по стадиям

I стадия	одиночная опухоль, не прорастающая в капсулу, не вызывающая деформации или ограничение смещаемости железы. Регионарные л/узлы не определяются.
II А стадия	одиночная опухоль, вызывающая деформацию железы, или множественные опухоли без признаков прорастания капсулы железы. Смещаемость железы не нарушена. Регионарные л/узлы не определяются.
II Б стадия	опухоль той или меньшей степени распространенности при наличии смещаемых регионарных метастазов на стороне поражения.
III А стадия	одиночная опухоль или множественные опухоли, прорастающие в капсулу щитовидной железы. Смещаемость железы ограничена. Возможно сдавление трахей, пищевода, парез или паралич возвратных нервов. Регионарные метастазы не определяются.
III Б стадия	опухоль той или меньшей степени распространения с двусторонними смещаемыми, одно- или двусторонними ограниченно смещаемыми или контралатеральными регионарными метастазами.
IV А стадия	опухоль прорастает в окружающие анатомические структуры и органы. Щитовидная железа не смещается. Регионарные метастазы не определяются.
IV Б стадия	опухоль той же степени местного распространения с любыми вариантами регионарного метастазирования или опухоль меньшей степени местного распространения с несмещаемыми регионарными метастазами, или опухоль любой степени местного распространения с клинически определяемыми отдаленными метастазами.

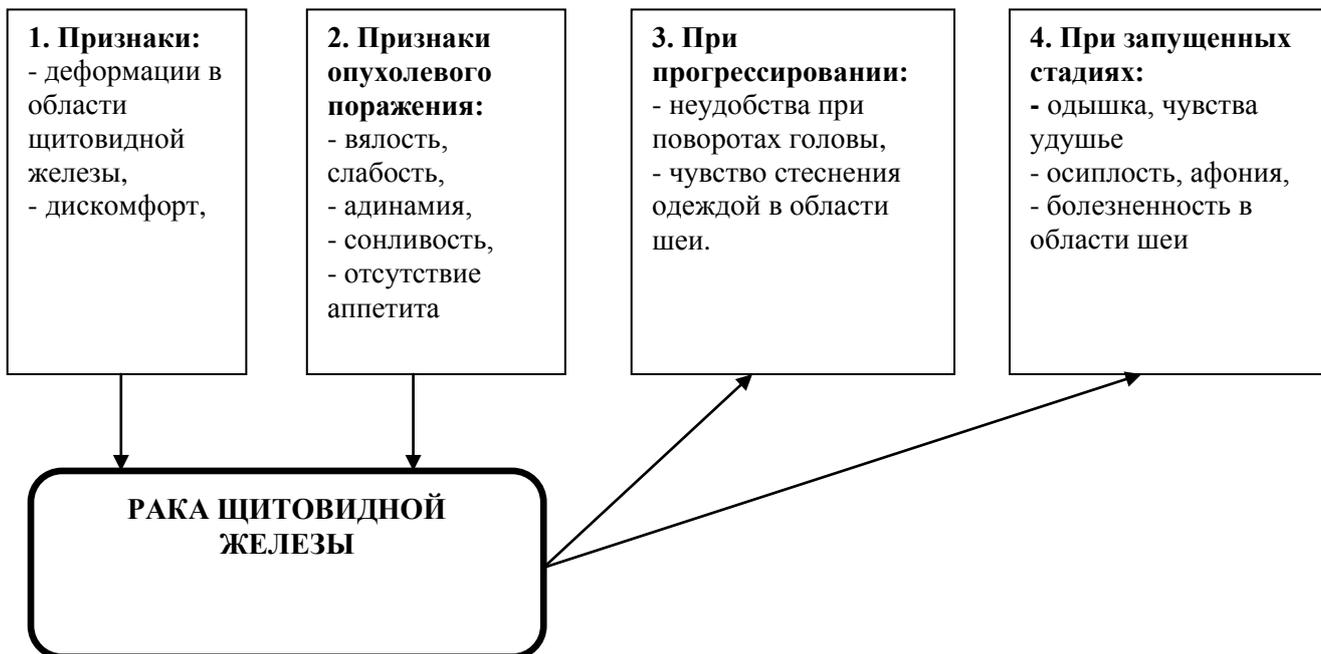
Группы риска

- Низкая группы риска: Стадия I T1, N0, M0
Стадия II T2, N0, M0
- Группа высокого риска: III стадия T3, N0, M0 или T1-3, N1, M0
IV стадия T4, N0-3, M0 или T1-4, N2-N3, M0 или T1-4, N0-3, M1

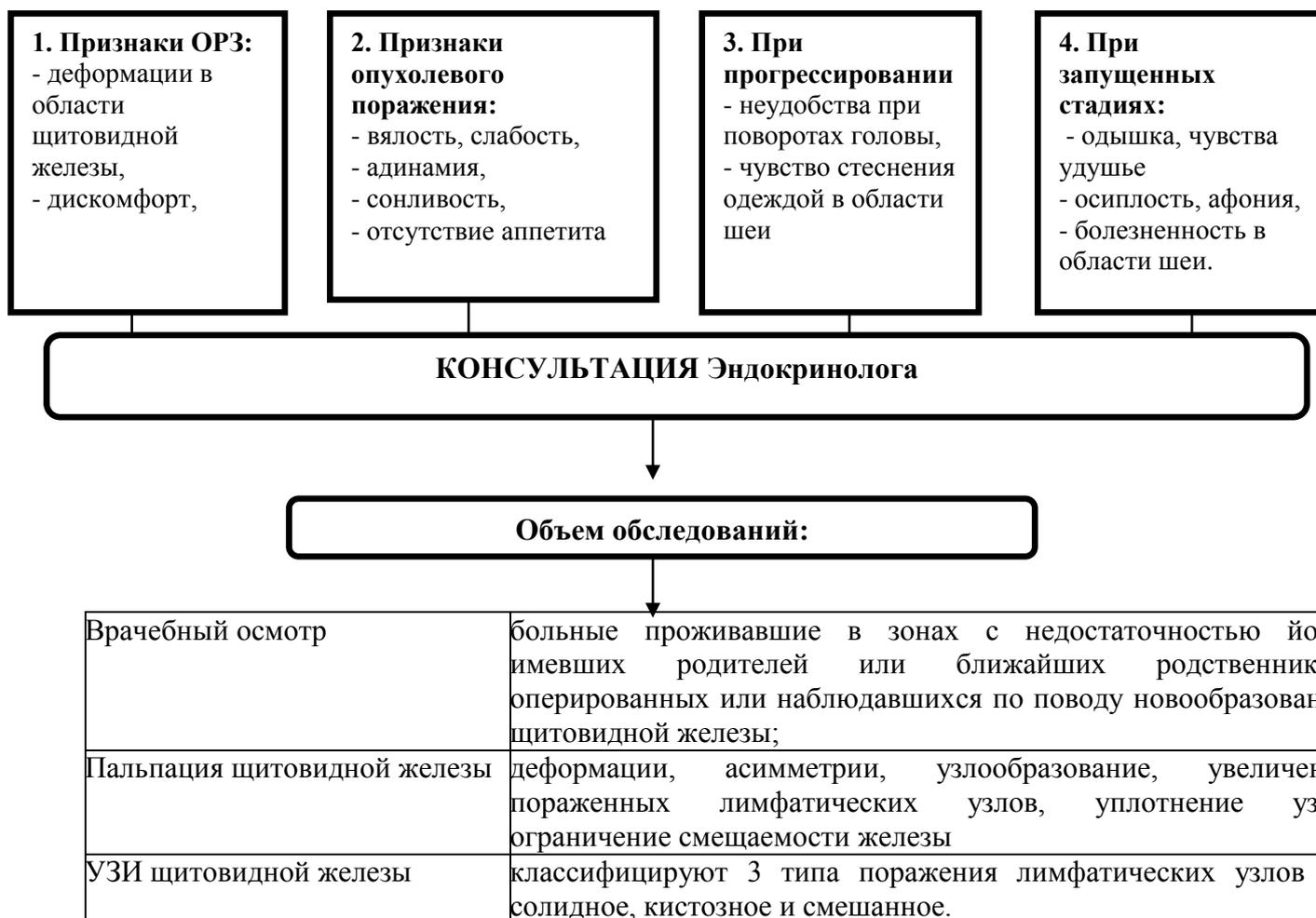
9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

1) Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез:



Физикальное обследование: осмотр общего состояния (выявление симптомов).



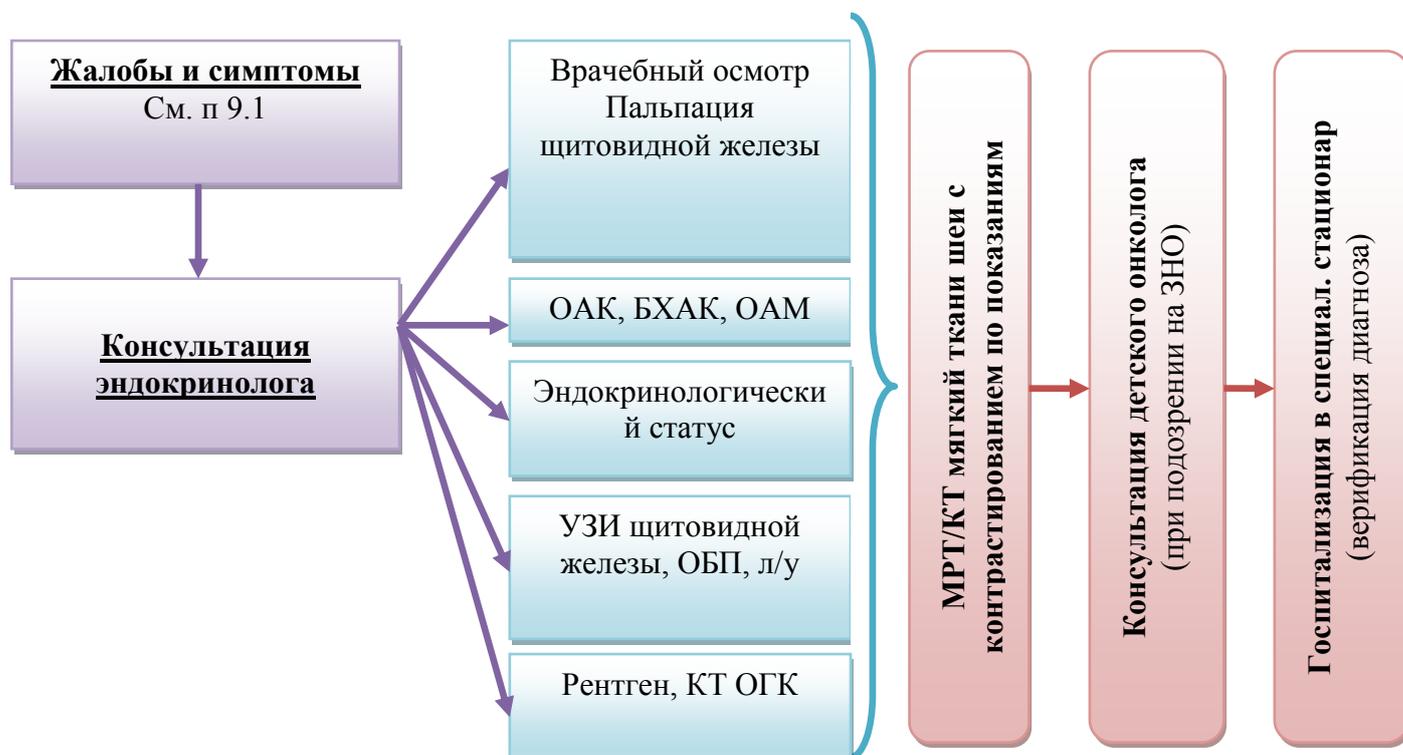
Лабораторные исследования:

- общий анализ крови (развернутый) – проводится в целях профилактики. *Количество эритроцитов, гемоглобина, цветового показателя заметно понижается;*
- общий анализ мочи - проводится в целях профилактики;
- биохимический анализ крови (общий белок, билирубин, мочевины, глюкоза, тимоловая проба, ЛДГ, С-реактивный белок) - проводится в целях профилактики;
- анализ крови на гормоны (ТТГ, св Т3, св Т4, АТТГО, АТТГ, антитела к рецепторам ТТГ, тиреоглобулин, кальцитонин) – с целью дифференциации;

Инструментальные исследования:

- в более сложных случаях необходимо применение рентгеновской томографии и компьютерной томографии которые имеют большое диагностическое значение;
- по показаниям – КТ или МРТ мягкий ткани шеи с контрастированием;
- ультразвуковое исследование щитовидной железы, ОБП и периферических лимфоузлов используется для выявления вторичных изменений в регионарных шейных лимфатических узлах;
- Пункционная биопсия всех опухолевых очагов, доступных для пункции, с последующим цитологическим исследованием,
- Сцинтиграфия щитовидной железы с ^{99m}Tc, (детям в возрасте старше 1года),
- Рентгенография областей скелета, где отмечено повышенное накопление технеция.

Диагностический алгоритм:



2) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

<i>Признаки заболевания</i>	<i>Рак щитовидной железы</i>	<i>Аутоиммунный тиреоидит</i>	<i>Лимфома Ходжкина</i>
Наличие припухлости в области шеи	Припухлость выражена умеренно, несимметричная	Припухлость выраженная, симметричная	Припухлость предсталена конгломератом лимфоузлов
Чувство удушья и затруднения дыхания	Не выражена	Выражена	Не выражена
Болезненность мягких тканей шеи	Отсутствует	Не характерна	Характерна умеренная болезненность

4) Тактика лечения: Купирование признаков интоксикации, проведение симптоматической терапии и стабилизация общего состояния.

Немедикаментозное лечение:

- Режим постельный - в острый период заболевания, и рисках по геморрагическому синдрому;
- Диета по тяжести состояния пациента: стол №11.

Медикаментозное лечение (по показаниям, в зависимости от степени тяжести заболевания):

- Противосудорожная (карбамазепин, депакин, конвулекс, фенобарбитал);
- анальгезирующая терапия (парацетамол, ибупрофен, кетопрофен, трамадол, морфин);
- заместительная терапия (эритроцитарная взвесь, тромбоконцентрат, плазма свежезамороженная, альбумин человека 10% и 20%).

Перечень основных лекарственных средств: смотрите выше пункт медикаментозное лечение.

Перечень дополнительных лекарственных средств: нет.

- **Алгоритм действий при неотложных ситуациях: (ИВБДВ):** смотри руководство ВОЗ по ведению наиболее распространенных заболеваний в стационарах первичного уровня адаптированное к условиям РК, ВОЗ 2012год.

К неотложным отнесены признаки, для которых существует международный консенсус:

- затрудненное дыхание, тяжелое респираторный дистресс;
- центральный цианоз;
- признаки шока (время наполнения капилляров ногтевого ложа - более 3 сек, слабый учащенный пульс);
- кома или судороги;
- тяжелое обезвоживание (летаргия, запавшие глаза, медленное расправление кожной складки).

Дети, имеющие хотя бы одну из перечисленных признаков, требующих немедленного лечения для предупреждения смертельного исхода. При отсутствии неотложных признаков осуществляется поиск детей, имеющих т.н. приоритетные признаки - симптомы, указывающие на высокий риск смертельного исхода:

- видимое тяжелое истощение;
- возраст - менее 2 месяцев;
- отек обеих стоп;
- резкая бледность ладоней;
- летаргическое состояние, постоянная раздражительность и беспокойство
- любой респираторный дистресс;

Ребенок, срочно направлен в стационар с другого медицинского учреждения.

Неотложные виды лечения, которые могут быть востребованы в приемном покое:

- кислородотерапия;
- уход за ребенком в бессознательном состоянии (профилактика аспирации);
- инфузия при шоке, с тяжелыми нарушениями питания и при обезвоживании;
- введение антиконвульсантов при судорогах;
- борьба с гипертермией.

После проведения необходимых видов неотложной терапии, которыми должны обладать все сотрудники приемного отделения, проводится повторная оценка состояния ребенка, постановка диагноза и лечение основной проблемы. Инструкции и схемы действий в неотложных ситуациях, предложены в руководстве ИВБДВ, дают достаточный объем знаний для оказания экстренной помощи в стационарах первого уровня.

- другие виды лечения: не предусмотрено.

4) Показания для консультации специалистов:

- ЛОР врач, офтальмолог, невропатолог, эндокринолог – по показаниям.

5) Профилактические мероприятия: специфических мероприятий по первичной профилактике заболевания нет.

- Первичная профилактика:

- Онкопедиатрическая настороженность врачей общей лечебной сети;
- Санитарно просветительская работа с населением об онконастороженности;
- Своевременная консультация узких специалистов по показаниям (невролог, окулист).

- Вторичная профилактика:

- Регулярные профилактические осмотры у детского онкогематолога;
- профилактика и лечение послеоперационных, цитотоксических, постлучевых осложнений, симптомов ВЧД;
- Профилактика вирусных инфекций и сопутствующих заболеваний, их своевременное лечение.

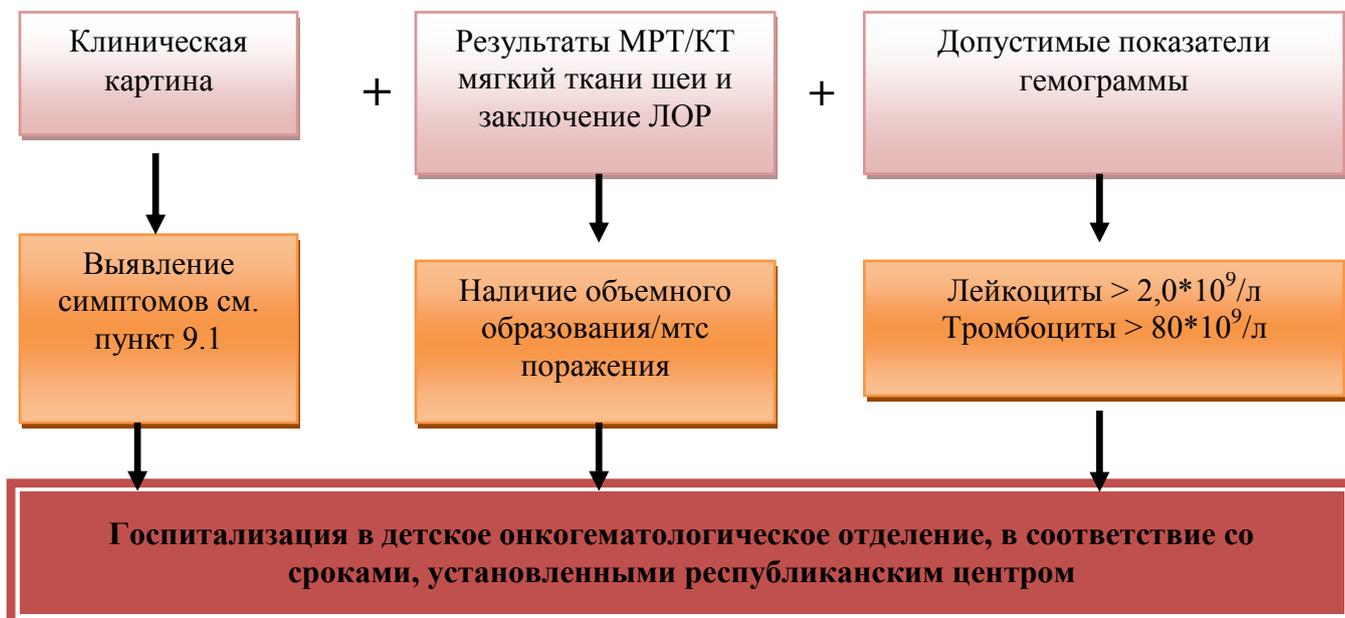
6) Мониторинг состояния пациентов: оценка опухоли в динамике, наличие интоксикационного синдрома.

7) Индикаторы эффективности лечения:

- своевременное выявление первичных случаев;
- своевременное направление в специализированное (онкогематологическое) отделение.

10. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

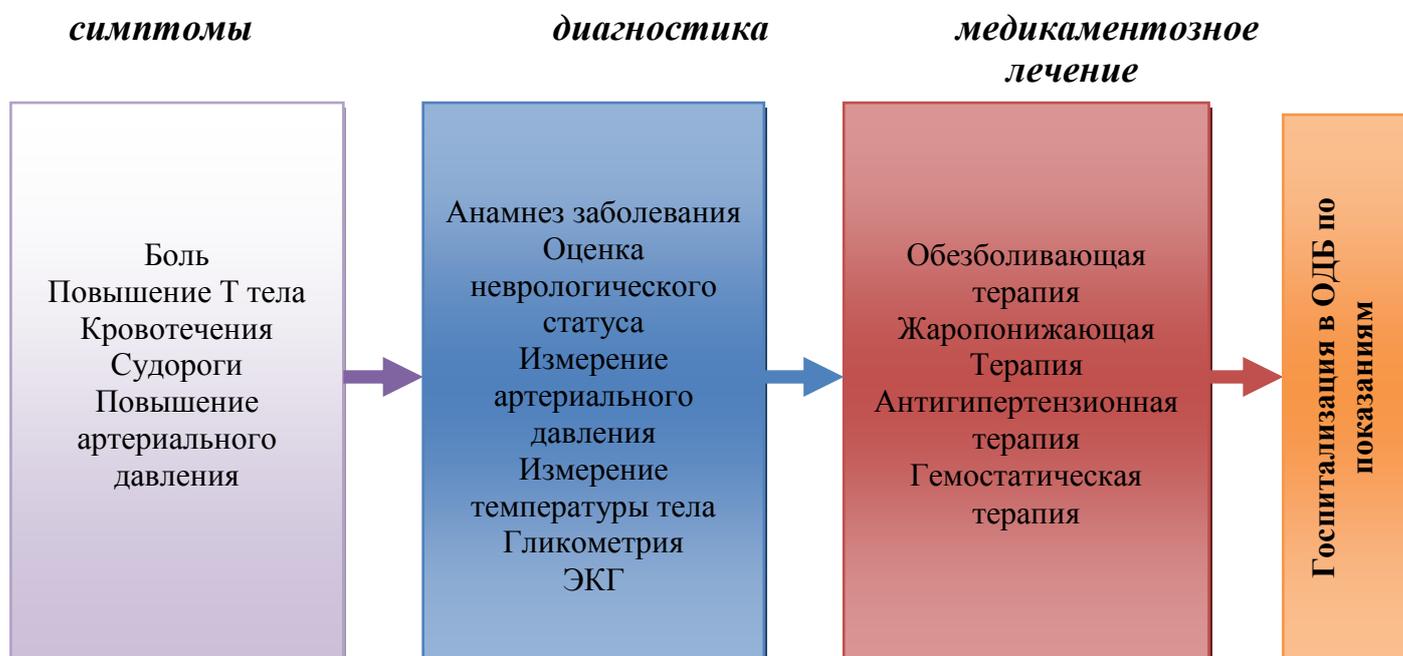
10.1 Показания для плановой госпитализации:



10.2 Показания для экстренной госпитализации: пациенты плановые.

В случае ухудшении общего состояния в перерывах между лечением (развитие цитопенического синдрома, глубокая анемия, геморрагический синдром, инфекционные осложнения), также паллиативные пациенты, для проведения симптоматической терапии госпитализируются в ОДБ по месту жительства.

11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ**:



12. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ**

1) Диагностические критерии на стационарном уровне:

Жалобы и анамнез, физикальное обследование, лабораторные исследования: смотрите пункт №9, также

- ОАК развернутый (лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, лейкоформула) перед проведением спецлечения;
- Коагулограмма 1 (протромбиновое время, фибриноген, тромбиновое время, АЧТВ, ПТВ по Квику) перед проведением спецлечения;
- 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, иммуноглобулины А, G, M, калий, натрий, кальций) перед проведением спец лечения;
- Определение группы крови и резус-фактора (не исключается проведение заместительной терапии);
- Общий анализ мочи, для оценки функции почек;
- Суточная моча на пробу Реберга (для оценки фильтрационной функции почек, перед проведением курсов химиотерапии).

2) Перечень основных диагностических мероприятий:

1. эндоскопическое исследование носоглотки (эпифарингоскопия)- позволяет детально обследовать все стенки носоглотки, выявить направление роста опухоли и провести прицельную биопсию;

2. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование опухоли (или пересмотр готовых микро-, и блокпрепаратов) - 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.*

4. Цитогенетическое исследование опухоли, Fish диагностика – для определения группы риска, соответственно выбор метода лечения;

5. Проведение радиоизотопных исследований с цитратным комплексом Ga-67 - помогает не только в установлении диагноза и определении степени местной распространенности новообразования, но, являясь препаратом тропным к лимфоидной ткани, позволяет выявить метастатическое поражение лимфатических узлов. Кроме того, степень накопления радиофармпрепарата может служить дифференциально-диагностическим критерием при таких новообразованиях, как рабдомиосаркома, лимфосаркома и юношеская ангиофиброма, которые довольно часто поражают носоглотку и стоят в первом дифференциальном ряду при диагностике рака носоглотки у детей;

6. МРТ головы с контрастированием - для определения инициальной стадии, для определения ответа на терапию и статуса ремиссии, обусловленных терапией;

7. КТ головного мозга с контрастированием (если МРТ недоступно или невыполнимо)- для определения динамики ответа на терапию;
8. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, УЗИ органов малого таза, УЗИ плевральных полостей, УЗИ периферических лимфоузлов (при их диаметре больше 2,0 см или прогрессивном увеличении) – по показаниям;
9. Рентгенография обзорная органов грудной клетки (в одной/двух проекциях), рентгенография обзорная брюшной полости (в одной/двух проекциях) – по показаниям;
10. ЭКГ - для исключения сопутствующей патологии, ввиду высокой кардиотоксичности цитостатиков;
11. Консультация окулиста, консультация невропатолога - по показаниям;
12. Консультация анестезиолога – для выбора сосудистого доступа, катетеризация центральных вен Braviac, Nickman, установка порт-систем;

3) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- ЭхоКГ – ввиду высокой кардиотоксичности цитостатиков;
- анализ пунктата костного мозга (ЖКМ, ИФТ, миелограмма) при цитопении;
- определение гаммаглутамилтранспептидазы – по показаниям, для оценки гепатотоксичности, при патологии печени и желчевыводящих путей, на фоне приема цитостатиков;
- КТ органов грудной клетки с контрастированием;
- определение времени кровотечения – при геморрагическом синдроме;
- определение времени свертываемости капиллярной крови – при геморрагическом синдроме;
- коагулограмма 2 (РФМК, этаноловый тест, антитромбин III, агрегации тромбоцитов);
- КТ ПЭТ – для оценки метастатического поражения;
- аудиограмма – для исключения осложнений, на фоне приема цитостатиков группы Платины;
- ИФА на гепатиты В, С, при положительном результате ПЦР на гепатиты В, С, согласно приказу №501 МЗ РК от 26 июля 2012года приложение №3 «Правила хранения, переливания крови, ее компонентов и препаратов» (изменение и дополнение к приказу №666 МЗ РК от 06 ноября 2009года Приложение №3).
- бактериологические исследования (крови на бактериемию, на грибы, мазок из зева, носа, мочи, кала, раны), квантифероновый тест, исследование кала на копрологи, бактериальный посев кал, бак посев кала на дисбактериоз – при длительной диарее на фоне приема цитостатиков;
- консультация радиолога - выбор и тактика этапа лучевой терапии;
- биопсия лимфоузлов, с последующей гистологической верификацией;
- сцинтиграфия костей скелета при болях и внешних изменениях костей и суставов – по показаниям;
- протеины: γ -глобулин и α -2-глобулин (при увеличении или дефиците общего белка);
- микробиологическое исследование крови с определением чувствительности к

антибиотикам – при подозрении на септический процесс, для подбора адекватной комбинации антибиотиков;

- исследование кислотно-основного состояния – для определения метаболических и респираторных нарушений;
- 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 краснуху, 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 краснуху, ПЦР крови и мочи на токсоплазмоз, ПЦР крови и мочи на Эпштейна-Барра Ig M, определение кариотипа, цитогенетическое исследование на хромосомные aberrации, ПЦР HBV-ДНК, при подозрении на гепатит, aHCV IgM, a-Hbc core-IgM, HBeAg, Дельта гепатит, Хелик тест – по показаниям;

6. Тактика лечения: Проведение курсов химиотерапии, на фоне адекватной сопроводительной терапией, со своевременной оценкой ответа на проводимую терапию.

Немедикаментозное лечение:

- Режим палатный (полупостельный) – ввиду риска развития септических осложнений, на фоне миелоаблативной химиотерапии и лучевой терапии.
- Диета: Стол №11, стол №1Б, стол №5П.

Усиленное питание – высококалорийная диета с полуторным по сравнению с возрастными нормами количеством белков, витаминизированная, богатая минеральными веществами; при назначении глюкокортикоидов рацион обогащают продуктами, содержащими много солей калия и кальция.

- Хирургическое лечение:

Основным методом лечения рака щитовидной железы у детей является хирургический. Подход к решению вопроса об объеме хирургического вмешательства зависит от стадии заболевания, локализации и количества узлов в щитовидной железе, темпов роста и гистологического строения новообразования. Все операции при раке щитовидной железы проводятся экстракапсулярно. Минимальным объемом вмешательства следует считать гемитиреоидэктомию (ГТ). При проведении операции необходим широкий доступ для адекватной ревизии всей щитовидной железы и зон регионарного метастазирования. Обязательно контролируется ход возвратного нерва до его вступления в гортань. Верхний гортанный нерв может быть поврежден при высоком расположении верхнего полюса щитовидной железы во время перевязки верхней щитовидной артерии. В таком случае в послеоперационном периоде имеются проблемы с глотанием жидкой пищи из-за потери чувствительности в области надгортанника.

Так, всем детям с I стадией заболевания выполняются гемитиреоидэктомия. Опухоль располагается в одной из долей щитовидной железы, и ее размеры обычно не превышают 1,5 см.

У большинства больных со II стадией рака щитовидной железы объем проводимых оперативных вмешательств шире, что связано с большим распространением опухоли и наличием регионарных метастазов. Большинству

пациентов проводится гемитиреоидэктомия с резекцией перешейка (ГТРП) щитовидной железы, а также ГТРП и фасциально-футлярное иссечение лимфатических узлов и клетчатки (ФФИЛК) шеи на стороне поражения.

При III стадии хирургическое лечение проводится в объеме субтотальной резекции щитовидной железы с ФФИЛК с одной или с обеих сторон шеи. При наличии отдаленных метастазов всем больным выполняются тиреоидэктомия с последующим лечением радиоактивным йодом.

Органосохранные операции проводятся только больным с высококодифференцированными формами рака щитовидной железы, имеющими стадию по TNM T1aN0M0. Во всех остальных случаях осуществляется тиреоидэктомия с последующей радиойодаблацией и супрессивной гормональной терапией левотироксином. Кроме того, необходимо проводить иссечение центральной (преларингеальной, претрахеальной и паратрахеальной) клетчатки шеи, при гистологическом исследовании которой у 10—20 % больных могут быть обнаружены скрытые метастазы

- **Медикаментозное лечение:**

В послеоперационном периоде детям назначают тиреоидные гормоны с целью гормональной коррекции, а также для подавления продукции тиреотропного гормона гипофиза, стимулирующего опухолевый рост.

Всем детям с IV стадией заболевания требуется проведение комбинированного лечения, включающего операцию (радикальную или нерадикальную) и лечение радиоактивным йодом. Радиоактивный йод назначают из расчета 50—100 мКи с интервалом в 3—6 мес. Максимальная суммарная доза составляет 200—500 мКи.

При папиллярном и недифференцированном раке щитовидной железы возможно проведение ПХТ по схеме:

1. Доксорубин 60мг/м² –1 день
2. Винкристин 1,5мг/м² –1 день
3. Блеомицин 30мг/м² –1 день

Химиотерапия проводится до 5-6 циклов с интервалами 3 недели, на фоне сопроводительной терапии.

15.4. Проведение дистанционной лучевой терапии показано только в случае прорастания опухоли в прилежащие органы (трахея, пищевод). Предоперационная ДЛТ проводится в режиме стандартного фракционирования (2Гр) до СОД 40Гр за 4 недели с последующей операцией через 2-3 недели. Послеоперационная ДЛТ проводится с 10-14 дня после нерадикальной операции до СОД 50-66 Гр. после её окончания через 2-3 недели показана радиойодтерапия.

Инфузионная поддержка

Адекватная гидратация (3 л/м² в сутки) растворами 5% глюкозы и натрия гидрохлорида 0,9% (1:1) с добавлением необходимых электролитов должна быть обеспечена во время химиотерапии. Мониторинг артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, массы тела и диуреза является обязательным; введение диуретиков должно быть необходимым в случаях отека или гипертонии.

Противорвотная терапия

Противорвотные мероприятия являются одной из важных составных частей сопроводительного лечения при проведении ХТ злокачественных опухолей у детей. Противорвотные препараты классифицируются по принципу точки приложения действия или принадлежности к фармакологической группе. Соответственно можно выделить несколько групп препаратов с противорвотным действием: антигистаминные, антогонисты серотонина, нейрокинаина, допамина, холинолитики и фенотиазины, кортикостероиды и др.

- Блокаторы серотониновых рецепторов (5HT₃) – ондасетрон (зофран, латран, эмесет), гранисетрон (китрил)
- Антогонисты NK₁ – апрепитант (эменд)
- Бензодиазепины (снимают тревогу, улучшают переносимость рвоты) – лоразепам, мидозалам
- Глюкокортикоиды – дексаметазон (обладает слабым собственным противорвотным эффектом, но потенцирует действие антиэметиков и улучшает переносимость рвоты)
- Антигистаминные – димедрол.

Отсроченная рвота является более серьезной проблемой, рекомендации по ее лечению представлены в таблице.

Методика по ведению поздней (отсроченной) рвоты при цитотоксической ХТ

День терапии после окончания ХТ	Препарат	Дозировка
2 - 5	Метоклопрамид плюс	0,5 – 1 мг/кг в/в или р.о. каждые 4 часа x 3 дозы
	Дексаметазон или	8 мг
	Ондасетрон плюс	8 мг
	Дексаметазон	8 мг

Общие принципы противорвотной терапии:

- обеспечить ребенку спокойную обстановку
- избегать ароматной пищи и других резких запахов
- питье с невыраженным вкусом и охлажденной
- терапия должна начинаться до проведения ХТ
- быть продолжительной, индивидуализированной для каждого больного в зависимости от длительности и интенсивности ХТ, возраста и психологического статуса
- продолжительность противорвотной терапии зависит от программы ХТ, ожидаемого отсроченного эффекта и восприимчивости больного
- с появлением блокаторов серотониновых рецепторов лечение рвоты может ограничиваться назначением одного из этих препаратов.

Гранулоцитарный колониостимулирующий фактор (G-CSF)

КСФ – класс гликопротеинов, которые стимулируют пролиферацию и созревание и активируют функцию гемопоэтических клеток. Для клинического применения одобрены человеческий гранулоцитарный КСФ (Г-КСФ) и гранулоцитарно – макрофагальный (ГМ-КСФ). Около 20 лет гемопоэтические

факторы роста используются в практике онкологии/гематологии, для предупреждения и /или лечения цитопении, индуцированной ХТ.

Рекомендации Американского общества клинических онкологов к показанию КСФ

- Наличие нейтропении, обусловленной злокачественным заболеванием
- Сниженный костно – мозговой резерв (состояние после облучения таза, позвоночника)
- Наличие сопутствующей иммуносупрессии
- Активная инфекция до начала ХТ

При интенсивной химиотерапии необходимой при лечении опухолей Юинга поддерживающая терапия G-CSF предпочтительнее, чем редукция доз препаратов. Рекомендуемая доза G-CSF – 5 – 10 мкг/кг в день в виде подкожной инъекции или в/в. Г-КСФ отменяется при стойком повышении числа гранулоцитов >5000/мкл.

Трансфузионная поддержка

В связи с риском развития реакции трансплантат против хозяина для всех пациентов, получающих химиотерапию (особенно в случаях высокодозной терапии), все компоненты крови должны подвергаться облучению непосредственно перед трансфузией. Все компоненты крови должны быть биобезопасными, СЗП обязательно карантинизированная или вирусинактивированная, тромбоконцентрат вирусинактивированный, эритроцитарная масса лейкофилтрованная. Показания к переливанию компонентов крови должны проводиться согласно приказа МЗ РК по гемотрансфузиям.

Профилактика и лечение инфекционных осложнений

Инфекционные осложнения являются основной причиной гибели больных в период проведения полихимиотерапии. Период высокодозной терапии является самым опасным, т.к. в это время длительная (более 10 дней) нейтропения и, соответственно, связанные с ней инфекционные осложнения, практически неизбежны.

С целью профилактики пневмоцистной пневмонии - Котримоксазол (бисептол, бактрим, септрим) 3 раза в неделю в один прием в дозе 5 мг/кг по триметоприму или 20 мг/кг по сульфаметоксазолу per os – в течение всего периода лечения обязательно.

- Уход за ротовой полостью: 6-10 раз в день полоскание полости рта дезинфицирующими (например, водным раствором хлоргексидина 0,05%, или раствором Braunol, или Betaisodon, или Гексорал, или Йодиол (Повидон-йод) в разведении 1:20-1:40, или Стопангин) капофол, раствор октенидол, октенисепт.
- Противогрибковая терапия (флуконазол, вариканазол, каспофунгин,): назначаются для профилактики и лечения по чувствительности с высевом флоры *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, аспергелез.
- Тщательный, но щадящий уход за зубами и деснами; ограничение использования даже мягких зубных щёток; рекомендуется 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: возникновение запоров и пареза кишечника благоприятствует росту бактерий и грибов в толстом кишечнике и инвазии их в слизистые, особенно при повреждении последних цитостатиками. Следовательно, необходимо уделять самое пристальное внимание ежедневной дефекации и обеспечить у больного пластичный кал. При запорах: лактулёза per os (или другие слабительные препараты), если возможно - очистительная клизма. Дезинфекция кожи: ежедневное мытье под душем или обтирание водным раствором хлоргексидина, обработка мацераций и повреждений раствором бриллиантовой зелени.

При появлении признаков стоматита: к базовой терапии необходимо добавить дифлюкан (Флюконазол) 4-5 мг/кг 1 раз в день per os в течение 3-5 дней.

При появлении дефектов слизистой полости рта:

- Исключить использование зубных щёток.
- При развитии распространённого грибкового стоматита показана, системная терапия флуконазолом 5 мг/кг в течение 5-7 дней;
- При открытых повреждениях не использовать гексидин (Hexidin), (Гексорал), т.к. он тормозит деятельность фибробластов.
- Полоскание с обезболивающими растворами, например Маалокс-суспензия/Ксилокаин 2%/р-р пантенола 2% 1:1:1.
- При подозрении на герпетическое поражение (сильные боли+гиперемия) - ацикловир 750 мг/м² в день в три приёма в/в капельно в течение часа 5-7 дней.
- При распространённых воспалениях/некрозах дёсен - противоанаэробные антибиотики (метронидазол, клиндамицин в комбинации с пиприлом).

Примечание*: Необходима ежедневная дезинфекция места пребывания больного с помощью дезрастворов при наличии агранулоцитоза – ежедневная смена постельного и нательного белья. Обязательна личная гигиена родителей и посетителей, мытье рук персонала при входе в палату (бокс). Наличие в палатах воздухоочистителей.

Диагностика и лечение инфекционных осложнений

Лихорадкой у больного с нейтропенией (нейтрофилов < 500/мкл) считается однократное повышение базальной температуры тела > 38,5⁰С или несколько подъемов (3 - 4 раза в сутки) до 38⁰С. Принимая во внимание высокий риск фатального исхода у больного с инфекцией, лихорадку у такого пациента с нейтропенией, развившую в ходе миелосупрессивной полихимиотерапии, следует расценивать как наличие инфекции, что требует немедленного начала эмпирической антибактериальной терапии и проведения обследования с целью уточнения характера инфекции.

Диагностические мероприятия при лихорадке включают следующие обследования:

- осмотр места стояния катетера, оценка длительности его нахождения и его функционирования (проходимость в обе стороны и пр.)
- определение содержания С-реактивного белка и/или прокальцитонина в динамике количественным методом;
- многократные бактериологические исследования:

- культура крови (аэробы, анаэробы, грибы), при этом забор крови производится из катетера и периферической вены,
- мазки из ануса, носоглотки, иногда из поражений кожи,
- моча из средней порции струи (количество и культура микроорганизмов, а также наличие *Candida albicans*),
- копрокультура;
- определение антител к Herpes Simplex и цитомегаловирусу (Ig M);
- выявление вирусов из различных мест повреждения, мочи, кала;
- рентгенография грудной клетки, компьютерная томография лёгких и КТ и/или МРТ исследование органов брюшной полости, головного мозга и придаточных пазух для выявления очагов инфекции;
- диагностическая люмбальная пункция (при необходимости).

Терапия

Предложено много инициальных антибактериальных режимов: стартовая комбинация, как правило, состоит из сочетания: аминогликозид+азилуреидопенициллин (пиперациллин-пиприл, азлоциллин - секуропен или мезлоциллин), либо тикарциллин с клавулоновой кислотой + аминогликозид, либо цефтриаксон/цефтазидим (фортум)/цефоперазон + аминогликозид.

Использование гентамицина в большинстве случаев не показано, так как флора к нему, как правило, уже устойчива. Возможна также монотерапия карбапенемами (тиенам, имипенем+циластатин) или максипимом. Использование комбинации амоксициллин или ампициллин+гентамицин возможно лишь в редких случаях неосложнённой "домашней" инфекции, протекающей без признаков выраженной интоксикации и нарушения общего состояния больного, и при полной уверенности чувствительности флоры к данной комбинации. Применение "старых" цефалоспоринов, таких как цефамезин и клафоран, в силу их узкого спектра действия и наличия к ним природной резистентности у синегнойной палочки, не показано.

При стойкой нейтропении, наличии бактериальной инфекции и риске развития септического шока с целью пассивной иммунизации рекомендуется назначение иммуноглобулина G человеческого (Октагам) из расчета 0,2 – 0,4 мг/кг, в/в капельно.

Стартовая комбинация антибиотиков

При выборе стартовой комбинации антибиотиков необходимо:

1. Учитывать результаты повторных бактериологических исследований в данной клинике у других пациентов.
2. Учитывать длительность текущей нейтропении, предшествующий курс химиотерапии.
3. Учитывать инфекционный анамнез больного, предшествующие курсы антибиотиков и их эффективность.
4. Учитывать наряду с появлением лихорадки все остальные клинические данные:

а) поражение лёгких и/или длительно стоящий катетер с лихорадкой после промывания и/или не просто лихорадка, а потрясающие ознобы. В этих случаях необходимо включать ванкомицин уже в стартовую комбинацию;

б) клиника энтероколита с диареей + выраженная интоксикация и/или тяжёлый мукозит с воспалительными изменениями дёсен → терапия первой линии метронидазол+ пиперациллин или имипенем+циластатин;

в) поражение рта и/или характерная сыпь и/или наличие друз грибов в моче и/или характерные очаги в печени и селезёнке при сонографии → амфотерицин В 1 – 1,5 мг/кг/сут.;

г) гипотония и нестабильная гемодинамика → немедленно цефтазидим+амикацин (+ванкомицин) или имипенем+циластатин+амикацин (+ванкомицин) (+метронидазол) и т.д., что в значительной степени зависит от опыта лечащего врача;

5. Должна быть назначена адекватная инфузионная терапия с коррекцией электролитов и альбумина и заместительная терапия.

Эффективность стартовой антибактериальной терапии положено оценивать через 24-36 часов для того, чтобы судить о её достаточности, однако всегда необходим повторный с интервалами 8-12 часов детальный осмотр такого больного с оценкой стабильности гемодинамики и степени интоксикации, появления новых инфекционных очагов. Антибактериальная терапия продолжается до разрешения нейтропении.

Системная грибковая инфекция

Для профилактики противогрибковой инфекции назначается со стартовых противогрибковых препаратов, таких как флуконазол, интраконазол. В настоящее время возможности противогрибковой терапии резко увеличились в связи с появлением новых противогрибковых препаратов (вориконазол, гризеофульвин, каспофунгин).

Необходимо с осторожностью относиться к применению препарата итраконазол (и, возможно, вориконазол) в начале терапии, так как в периоде индукции, а в дальнейшем и в реиндукциях больные получают винкристин. Их комбинация вызывает резкое усиление нейротоксичности винкрестина с развитием паралитического илеуса, атонии мочевого пузыря и т.д. В связи с этим применение итраконазола (орунгала), а возможно и вориконазола, параллельно с винкрестином является противопоказанным.

Вирусные инфекции

При продолжительной нейтропении, появлении повторных эпизодов лихорадки, и/или соответствующей симптоматике (например, при наличии глубоких язвенных поражений слизистой рта) необходимо учитывать возможность вирусной инфекции (Herpes Simplex, ветряная оспа, опоясывающий лишай). При наличии клинических проявлений назначается ацикловир 30 мг/кг в день в три приема внутривенно капельно за 1 час в течение 5 дней (минимально) до появления корочек на последних везикулах. В том случае, когда имеется значительное некротически-язвенное поражение слизистой полости рта и, пациент предъявляет жалобы на

сильные боли во рту, отказывается из-за этого от приема пищи, необходимо обязательное обезболивание вплоть до применения наркотических анальгетиков.

Другие инфекции

При развитии симптомов пневмоцистного поражения легких (*Pneumocystis carinii*) доза котримоксазола - 20 мг/кг/день по триметоприму, вводится 2 раза в день внутривенно капельно.

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

При развитии мягкотканых очагов - целлюлита, особенно в перианальной области, тифлита, синуситов в комплекс лечения добавить противоанаэробные препараты (например, метронидазол 7,5-10 мг/кг на одно введение в 3 приема внутривенно капельно), либо Тиенам.

ТАКТИКА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ (согласно приказу №501 МЗ РК от 26 июля 2012года приложение №3 «Правила хранения, переливания крови, ее компонентов и препаратов» (изменение и дополнение к приказу №666 МЗ РК от 06 ноября 2009года Приложение №3))

Трансфузия тромбомассы

Тактика трансфузии тромбомассы должна быть различна при:

- неосложненной тромбоцитопении
- тромбоцитопении при наличии различных осложнений - инфекции, язвенные поражения ЖКТ, открытые раны
- 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 тромбомассы при тромбоцитопении при отсутствии осложнений программного лечения проводится только при наличии геморрагического синдрома или тромбоцитах < 10 000/мкл.

Количество переливаемой тромбомассы - 1 доза на 10 кг веса (1 доза -0,5 - 0,7 x 10¹¹ 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 тромбомасса переливается также если тромбоцитов менее 30 тыс/мкл (по установкам стационара)

Трансфузия эритромассы

Гемоглобин необходимо поддерживать на уровне > 80 г/л. При риске массивных кровотечений (эзофагит, желудочно-кишечные кровотечения) необходимо поддерживать Нв > 100 г/л. При наличии дыхательной недостаточности уровень гемоглобина должен превышать 110 г/л. Доза переливаемой эритромассы – 10-20 мл/кг. Можно рассмотреть возможность использования эритропоетина.

Энтеральное и парентеральное питание у детей

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

Причиной нутритивных проблем у онкологических пациентов:

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

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

Энтеральное питание показано детям, которые потеряли больше 10% массы тела, также пациентам с большими опухолевыми «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.

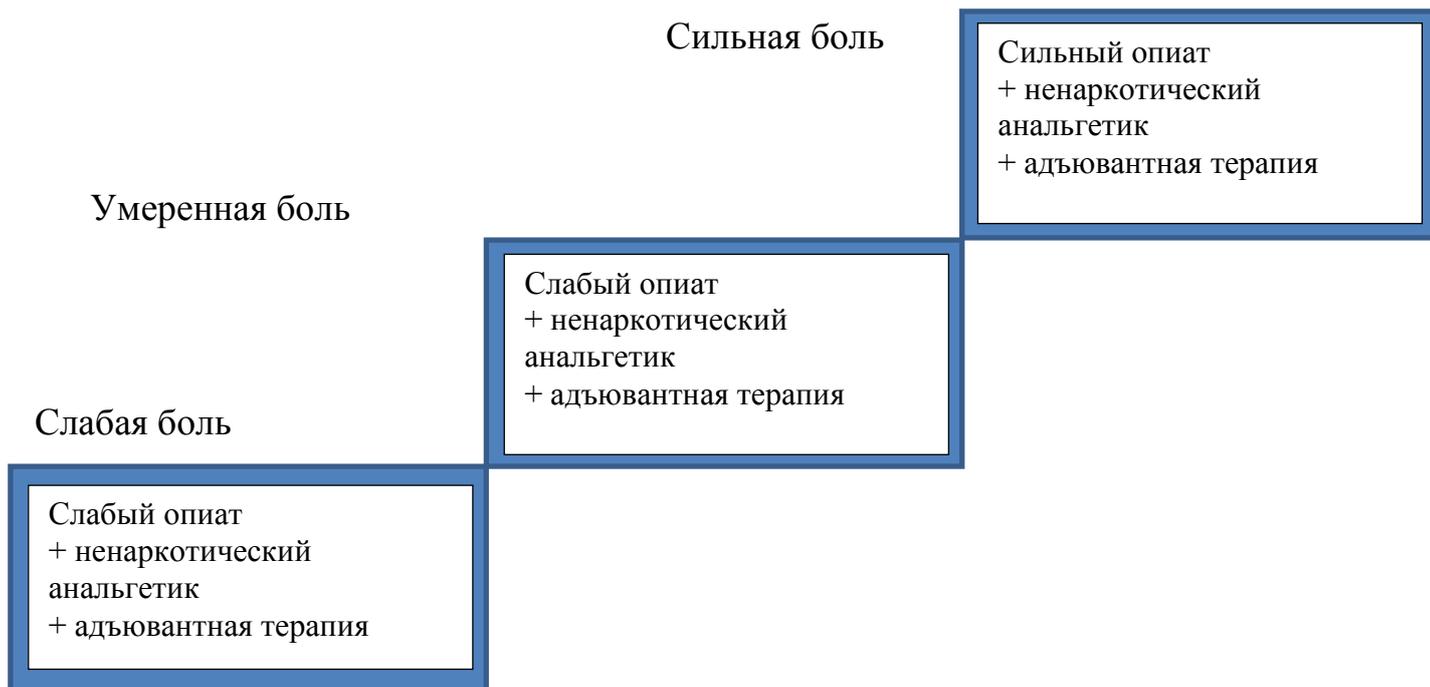
Выбор и назначение парентерального питания, проводится коллегиально с диетологами, реаниматологами и онкологами.

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 (ацетоминофен) 20мг/кг

Умеренная боль – слабый опиат:

Кодеин 0,5-1мг/кг, Промедол 0,1мл/год жизни

От слабой до умеренной боли:

Трамадол 1-2мг/кг,

Сильная боль – сильные опиаты:

Морфин 0,08-0,2мг/кг,

Коанальгетики:

- кортикостероиды (Дексаметазон 4-20мг*4р/сутки)
- антидепрессанты (Амитриптилин 0,2-0,5мг/кг)
- противосудорожное средство (Карбамазепин 5-20мг/кг)
- спазмолитическое средство (Дротаверин 20-40мг*3р/сутки)
- НПВС (Ибупрофен 5-10мг/кг)

Адьювантная терапия

Контроль за побочными эффектами:

- слабительное (натрия пикосульфат по 2,5-10мг/сутки)
- противорвотное (Галоперидол 0,025-0,05мг/кг/сутки)

Психотропные препараты:

- транквилизаторы (Диазепам 3-5мг/кг)
- антидепрессанты (Амитриптилин 0,2-0,5мг/кг)

Хирургическое лечение: нет.

Другие виды лечения: нет.

7) Показания для консультации специалистов:

Показания для консультации узких специалистов:

- консультация диетолога - коррекция питания;

- консультация физиотерапевта - для проведения пассивной лечебной физкультуры;
- консультация хирурга - для планирования и проведения оперативного лечения по показаниям;
- консультация психолога - нейропсихологическое тестирование и качество жизни;
- консультация нейрохирурга – для решения вопроса о проведении оперативного этапа и при неисправности шунтирующей системы;
- консультация ЛОР, реаниматолога, кардиолога, пульмонолога, инфекциониста, нефролога, уролога, эндокринолога, фтизиатра, гинеколога/онкогинеколога, гастроэнтеролога – по показаниям.

8) 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, заместитель процед, печен энцефлопатия			

8) Индикаторы эффективности лечения:

- оценка эффективности лечения по рекомендации ВОЗ, 1977 г.;
- регрессия остаточной опухоли;
- отсутствие рецидива образования;
- стабилизация общего состояния.

Дальнейшее ведение: после окончания лечения необходимо регулярное обследование с целью выявления рецидивов или прогрессирования заболевания – КТ или МРТ с контрастированием. Нижеперечисленные исследования возможно проводить в условиях дневного стационара в специализированных онкогематологических отделениях.

13. Сокращения, используемые в протоколе:

- НФК – назофарингеокарцинома
- ЭКГ – электрокардиография
- ЭхоКГ – эхокардиография
- ЭБВ – Эпштейн – Барр вирус
- ИФН – β – интерферон бетта
- ВПГ – вирус простого герпеса
- ЛТ – лучевая терапия
- ГР – группа риска
- АД – артериальное давление
- ЧД – частота дыхания
- ХТ – химиотерапия
- ОЦК – объем циркулирующей крови
- ОАК – общий анализ крови
- ОАМ – общий анализ мочи
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ПХТ – полихимиотерапия
- ИФТ – иммунофенотипирование
- ИГХ – иммуногистохимия
- КТ – компьютерная томография
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- Nasopharynxkarzinoms - 2003 – GPOH – исследовательская педиатрическая группа

15. Список разработчиков протоколов:

1. Туктабаева Райгуль Рыскалиевна – детский онколог КФК «УМС» Национальный научный центр материнства детства»;
2. Нуржанова Гаухар Амангельдиевна – РГКП на ПХВ «Национальный центр педиатрии и детской хирургии» заведующая отделением онкологии №2;
3. Панов Руслан Геннадиевич – радиолог, «КазНИИОР»
4. Налгиева Фатима Хамзатовна – кандидат медицинских наук, врач радиолог, «Онкологический центр» акимата г. Астана;
5. Дюсембаева Назигуль Куандыковна – кандидат медицинских наук, АО «Медицинский университет Астана», доцент кафедры общей и клинической фармакологии.

16. Указание на отсутствие конфликтов: нет.

17. Список рецензентов: Боранбаева Риза Зулкарнаевна – доктор медицинских наук, директор РГКП на ПХВ «Научный центр педиатрии и детской хирургии» г.Алматы.

18. Список использованной литературы:

- 1) Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). Женева: ВОЗ; 1995. Т.1-2
- 2) Онкология: национальное руководство/под редакцией В.И.Чисова, М.И.Давыдова М: ГЭОТАР, 2008
- 3) Энциклопедия клинической онкологии под ред. Акад.М.И.Давыдова Москва 2004.
- 4) Руководство по детской онкологии под ред. Акад. Л.А.Дурнова Москва 2003.
- 5) Протокол по назофарингеальной карциноме NPC 2003.
- 6) Chen L, Tourvielle B, Burns GF, et al.: Interferon: a cytotoxic T lymphocyte differentiation signal. *Eur J Immunol* 1986; 16: 767-73.
- 7) Mertens R, Karstens JH, Ammon J, et al.: Bisherige Erfahrungen der Interferontherapie an 7 Patienten mit NPC. In: Wannemacher M, ed. *Nasopharynxtumoren*. München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1984; 188-93.
- 8) Mertens R, Granzen B, Lassay L, et al: Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence. *Cancer* 1997; 80: 951-9.
- 9) Serin M, Erkal HS, Elhan AH, et al.: Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31: 498-505.
- 10) Sahraoui S, Achari A, Benider A, et al.: Nasopharyngeal carcinoma in children under 15 years of age: a retrospective review of 65 patients. *Annals of Oncology* 1999; 10, 1499-502.
- 11) Meltem S, Erkal HS, Elhan A, et al.: Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence. *Med Ped Oncolog* 1998; 31: 498-505.
- 12) Uzel Ö, Özger S, Sahinler I, Turkan et al.: Nasopharyngeal carcinoma in childhood: Long-term results of 32 patients. *Radiotherapy Oncolog* 2001; 58: 137-41.
- 13) Wolden S, Steiherz P, Kraus DH, et al.: Improved long-term survival with combined modality therapy for pediatric nasopharynx cancer. *Int. J Rad Oncol* 2000; 48: 859-64.
- 14) Zubizarreta P, D`Antonio G, Gallo G, et al.: Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: A single-institution experience with combined therapy. *Cancer* 89, 2000; 690-95.
- 15) Johansen LV, Mestre M, Overgaard J: Carcinoma of the nasopharynx: Analysis of treatment results in 167 consecutively admitted patients. *Head Neck* 1992; 14: 200-7.
- 16) Lee AW, Law SC, Foo W, et al.: Nasopharyngeal carcinoma: Local control by megavoltage irradiation. *Br J Radiol* 1993; 66: 528-36.
- 17) Mesic JB, Fletcher GH, Goepfert H: Megavolt irradiation of epithel tumors of the nasopharynx. *International J Radiation Oncol Biolg, Phys* 1982; 7: 447-453.
- 18) Chiang J, Gloff CA, Yoshizawa CN, et al.: Pharmacokinetics of recombinant human interferon-beta in healthy volunteers and its effect on serum neopterin. *Pharm Res* 1993; 10: 567-72.
- 19) Aulitzky WE, Peschel C, Despres D, et al.: Divergent in vivo and in vitro antileukemic activity of recombinant interferon beta in patients with chronic myelogenous leukemia. *Ann Hematol* 1993; 67: 205-11.
- 20) Goodkin DE: Interferon beta-1b. *Lancet* 1994; 344: 1057-60.

- 21) Goldstein D, Sielaff KM, Storer B: Human biologic response modification by interferon in the absence of measurable serum concentrations: a comparative trial of subcutaneous and intravenous interferon- β serine. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1061-68
- 22) Treuner J, Niethammer D, Dannecker G, et al.: Successful Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma with Interferon. *Lancet* 1980; 12: 817-8.

1. Паллиативная помощь при прогрессировании назофарингиальной карциномы у детей.

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: смотрите пункт 6.

5. Немедикаментозное лечение:

- режим по тяжести состояния пациента.

I – строгий постельный;

II – постельный;

III – палатный (полупостельный);

IV – свободный (общий).

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

6. Медикаментозное лечение:

- **Перечень основных лекарственных средств с указанием формы выпуска (имеющих 100% вероятность применения):**

Паллиативная помощь при анорексии/кахексии:

При гастростазе и раннем насыщении – прокинетики: метоклопрамид перорально, в/м или в/в (дозировка детям в возрасте от рождения до 12 лет по

0,1мг/кг 2-3р/день; детям в возрасте старше 12 лет при массе тела до 60кг по 5мг*3р/день; детям в возрасте старше 12 лет при массе тела свыше 60кг по 10мг*3р/день).

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

Энтеральное питание у «паллиативных больных».

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

Расчет диеты проводит врач.

Факторы риска по развитию нарушения питания: неспособность принимать пищу в течении 4-7 дней и более; уменьшение массы тела на 5% за последний месяц и более 10% за последние полгода; анамнестические данные о недостаточном получении белка и калорий в течении длительного времени; псевдобульбарные и бульбарные расстройства; уменьшение мышечной массы, отеки и дряблость кожи.

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

Паллиативная помощь при пролежнях, распадающихся наружных опухолях.

Причины: малоподвижность, катаболическая направленность обмена веществ, уязвимость кожи к мацерации и ранениям.

Профилактика пролежней: специальные матрасы, оборудование и приспособления (подъемники или специальные ремни) для перемещения лежачего больного; профилактика травмирования кожи (осторожно снимать одежду и пр.); устранение предрасполагающих факторов (уменьшение или отмена стероидов, оптимизация питания); профилактика болевого синдрома при перевязках; 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, местно – метронидазол, мед и сахар; для помещения – освежители воздуха, ароматические масла.

Особенности паллиативного лечения:

Боль при смене повязки/пластыря – быстродействующие анальгетики (ненаркотические или наркотические), местные анестетики; при болях постоянного характера – регулярный прием анальгетиков (смотрите пункт 4).

Алгоритм ведения при пролежнях, распадающихся наружных опухолях:

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 – анальгетики или пенные повязки для заполнения.

Шаг №6. При зловонных распадающихся злокачественных опухолях – воздействовать на размер и внешний вид опухоли (иссечение краев, удаление путем хирургического вмешательства, радиотерапии, 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.

Паллиативная помощь при болевом синдроме

Принципы обезболивания – лечить причину, лежащую в основе (по возможности); определить тип боли (ноцицептивная, нейропатическая); использовать фармакологические и нефармакологические методы обезболивания; принимать во внимание психосоциальный стресс у ребенка; регулярно оценивать в динамике статус боли и ответ на лечение.

Нефармакологические методы обезболивания:

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

Фармакологические методы:

Анальгетики ненаркотические и наркотические:

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

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

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

Алгоритм обезболивания в паллиативной помощи у детей с онкологической патологией

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

Шаг №2. Слабые наркотические анальгетики (кодеин или трамадол) +

ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибупрофен, кеторолак) +/- адъвантные анальгетики.

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

Ненаркотические анальгетики

Парацетамол (ацетаминофен) внутрь, доза насыщения 20мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по 10-15мг/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 5-10мг/кг каждые 6-8 часов; максимум 4 дозы в сутки; детям в возрасте от 30 дней до 3 мес по 10мг/кг каждые 4-6 часов, максимум 4 дозы в сутки. Детям в возрасте 3-12мес и 1-12 лет по 10-15мг/кг каждые 4-6 часов, максимум 4 дозы в сутки, не более 1 г за один прием.

или

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

Слабые наркотические анальгетики

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

или

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

Сильные наркотические анальгетики

Морфин:

- Начальные средние терапевтические дозы внутрь составляют детям в возрасте 1-12мес по 0,08-0,2мг/кг каждые 4 часа; детям в возрасте старше 12мес по 0,2-0,4мг/кг через рот каждые 4 часа (может быть назначен каждые 6-8 часов у новорожденных или при почечной/печеночной недостаточности).

- При переводе с перорального пути на другие – пользоваться правилами эквивалентности доз (доза морфина для п/к введения в 2 раза меньше дозы, принимаемой через рот; доза морфина для в/в введения в 3 раза меньше дозы морфина, принимаемый через рот).

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

Морфин короткого действия.

Стартовые дозы:

- Внутрь или ректально детям в возрасте 1-3 мес по 50мкг/кг каждые 4 часа, детям в возрасте 3-6мес по 100мкг каждые 4 часа, детям в возрасте 6мес-12лет по 200мкг/кг каждые 4 часа, детям в возрасте 12-18 лет по 5-10мг каждые 4 часа;
- Подкожно болюсно или в/в струйно (в течении минимум 5 мин) детям в возрасте до 1мес по 25мкг/кг каждые 6 часов, детям в возрасте 1-6мес по 100мкг/кг каждые 6 часов, детям в возрасте 6мес-12лет по 100мкг/кг каждые 4 часа (максиамально разовая старторвая доза 2,5мг), детям в возрасте 12-18лет по 2,5-5мг каждые 4 часа (максимально суточная доза 20 мг в сутки).
- Продолжительная подкожная или в/в инфузия со скоростью: детям в возрасте до 1 мес по 5 мкг/кг в час, детям в возрасте 1-6мес по 10мкг/кг в час, детям в возрасте 6мес-18лет по 20мкг/кг в час (максимум 20мг за 24 часа).

Увеличение разовой и суточной дозы:

- Вариант 1 – увеличить разовую дозу морфина для регулярного приема на 30-50% от предыдущей дозы, при неэффektivности.
- Вариант 2 – суммировать все дозы морфина за последние 24 часа и разделить полученную сумму на 6, увеличить на это число каждую регулярную дозу, принимаемые каждые 4 часа, также необходимо увеличить дозу для купирования прорывной боли, так как увеличились регулярные дозы.

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

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

Расчет морфина для купирования прорывной боли:

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

Отмена морфина:

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

Фентанил

Дозу фентанила увеличивать до достижения обезболивающего эффекта.

Фентанил короткого (быстрого) действия.

Стартовая разовая доза:

- трансмукозально детям в возрасте 2-18лет и с массой тела больше 10 кг по 15мкг/кг (увеличивать при необходимости до мксимальной дозы 400мкг)
- интраназально детям в возрасте 2-18 лет по 1-2мкг/кг (максиамльно стартовая доза 50мкг)
- внутривенно (медленно за 3-5мин) детям в возрасте до 1 года по 1-2мкг/кг каждые 2-4 часа; детям в возрасте после 1 года по 1-2мкг/кг каждые 30-60мин

- в/в длительная инфузия детям в возрасте до 1 года – начать со стартовой дозы струйно в/в 1-2мкг/кг (за 3-5 минут), затем поставить титровать со скоростью 0,5-1мкг/кг в час; детям в возрасте после 1 года – начать стартовой дозы струйно 1-2мкг/кг (за 3-55 минут), затем титровать со скоростью 1мкг/кг в час.

или

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 12-24ч, чтобы достичь обезболивания;
- После первого наклеивания пластыря в течении 12-24ч продолжается введение анальгетиков (например морфин каждые 4 часа).
- Доза фентанила увеличивается до достижения обезболивающего эффекта

или

Метадон

Использование у детей, не принимающих наркотические анальгетики: стартовая доза внутрь, подкожно, в/в детям в возрасте 1-12лет по 100-200мкг/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 5-7дней 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 12лет 0,2-0,5мг/кг (максимум 25 мг) на ночь (при необходимости можно увеличить дозу до 1мг/кг*2р/день); детям в возрасте 12-18 лет 10-25мг на ночь через рот (при необходимости можно увеличить до 75мг максимум).

Или

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

или

Габапентин внутрь, детям в возрасте 2-12 лет: день 1 по 10мг/кг однократно, день 2 по 10мг/кг*2р/день, день 3 по 10мг/кг*3р/день, поддерживающая доза по 10-20мг/кг*3р/день; в возрасте 12-18 лет: день 1 по 300мг*1р/д, день 2 по 300мг*2р/день, день 3 по 300мг*3р/день, максимальная доза по 800мг*3р/день. Отменять медленно в течение 7-14 дней, нельзя использовать у детей с психическими заболеваниями в анамнезе.

или

Диазепам (перорально, трансбуккально, п/к, ректально) детям в возрасте 1-6лет по 1мг в сутки за 2-3 приема; детям в возрасте 6-14лет по 2-10мг в сутки за 2-3 приема. Используется при ассоциированной с болью тревоге и страхах.

или

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

или

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

или

Дексаметазон при сильной нейропатической боли.

или

Кетамин: перорально или сублингвально детям в возрасте 1мес-12лет стартовая доза 150мкг/кг каждые 6-8часов 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).

При боли 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 аальгетиков вместе с седативными и противорвотными подкожно; фентаниловый пластырь.

Паллиативная помощь при компрессии спинного мозга

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

Алгоритм паллиативного лечения:

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

Шаг №2. Обезболивание см.пункт.№3

Паллиативная помощь при судорогах

Алгоритм ведения судорог:

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

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

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

Шаг №4. Если в течении 5 мин судорожный приступ не купировался – вызвать скорую помощь (если ребенок находится дома), или мидозолам/дциазепам п/к в дозе 0,5мг/кг, или инфузия мидозолама 0,25-3мг/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 30мин – лечение эпилептического

статуса в стационарных условиях.

Паллиативная помощь при судорогах в терминальной стадии болезни

Алгоритм ведения судорог:

Шаг №1. Мидозолам в/в или п/к детям в возрасте от 1 мес до 18 лет 100мкг/кг; трансбуккально/ректально детям в возрасте от 1 мес до 18 лет 200-500мкг/кг (максимум 10мг); средняя доза для детей старше 10 лет 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 0-18 лет 20мг/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 2,5-5мг/кг в сутки, в возрасте от 1 мес до 18 лет 5-10мг/кг в сутки (максимум 1 г).

Паллиативная помощь при тошноте/рвоте

При необходимости назначение двух противорвотных препаратов – оценить их сочетаемость.

Для воздействия на симпатическую нервную систему:

Метоклопрамид внутрь, в/м или в/в медленно или титровать, максимально суточная доза 500мкг/кг; доза детям в возрасте до 1 мес по 100мкг/кг 3-4 р/сутки (только внутрь или в/в); детям в возрасте 1мес-1 год (масса тела до 10кг) по 100мкг/кг (максимум 1 мг разовая доза) 2р/сутки; детям в возрасте 1-3 года (вес 10-14 кг) по 1мг 2-3 р/сутки; детям в возрасте 3-5 лет (масса тела 15-19кг) по 2мг 2-3р/сутки; детям в возрасте 5-9лет (масса тела 20-29кг) по 2,5мг*3р/день; детям в возрасте 9-15 лет (масса тела 30-60кг) по 5мг*3р/день; детям 15-18 лет (вес больше 60кг) по 10мг*3р/день.

Для воздействия на хеморецепторную триггерную зону, прологаватый мозг, блуждающий нерв:

Ондансетрон внутрь детям в возрасте 1-12 лет по 4мг 2-3р/день, детям в возрасте 12-18 лет по 8мг 2-3р/день, в/в титрование (более 20мин) или в/в струйно (более 5 мин) детям в возрасте 1-12 лет по 5мг/м² (максимальная разовая доза 8мг) 2-3р/день, детям в возрасте 12-18 лет по 8 мг 2-3р/день, рекомендуется назначать вместе со слабительными (способствует возникновению запоров). В среднем при тошноте/рвоте доза детям в возрасте 1-18 лет составляет 0,1-0,15мг/кг 2-3р/сутки.

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

Для воздействия на хеморецепторную триггерную зону:

Галоперидол внутрь детям в возрасте 12-18 лет по 1,5мг на ночь, увеличивая при необходимости до 1,5мг*2р/сутки (максимально по 5 мг*2р/сутки), продолженная подкожная или в/в инфузия детям в возрасте 1мес-12 лет стартовая доза 25мкг/кг/сутки (максимальная стартовая доза 1,5мг/сутки), дозу можно

увеличивать до максимальной 85мкг/кг/сутки, детям в возрасте 12-18 лет стартовая доза 1,5мг/сутки, возможно увеличение до 5мг/сутки.

Паллиативная помощь при кровотечении

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

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

Местное гемостатическое лечение:

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

Системное гемостатическое лечение: **Е-аминокапроновая кислота** детям стартовая доза 100мг/кг в 1-ый час, затем 33мг/кг/час; максимальная суточная доза 18г/м², в среднем для детей в возрасте до 1 года 3г/сутки; в 2-6 лет 3-6г/сутки, в 7-10 лет 6-9г; при острых кровопотерях: детям до 1 года 6г, 2-4 лет 6-9г, 5-8лет 9-12г, 9-10лет 18г, длительность лечения 3-14 дней.

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

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

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

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