

Приложение
к приказу № 180
от «23» июня 2025 года
Министерства здравоохранения
Республики Узбекистан

**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ, ГЕМАТОЛОГИИ, ИММУНОЛОГИИ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО
НОЗОЛОГИИ
«ОСТРЫЙ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ»**

ТАШКЕНТ 2025



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор НЦГМЦЛОГИ МЗ РУз

Д.И. Полатова

2025 год

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО
НОЗОЛОГИИ
«ОСТРЫЙ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ»

ТАШКЕНТ 2025

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «ОСТРЫЙ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ»

1. Вводная часть

Острый промиелоцитарный лейкоз – это клональное злокачественное новообразование, в основе которого лежит дефект, стволовых клеток различного уровня, либо поражение клеток-предшественников.

МКБ-10		МКБ-11	
Код	Название	Код	Название
C92.4	Острый промиелоцитарный лейкоз	2A60.0	Острый миелоидный лейкоз с устойчиво выявляемыми генетическими аномалиями ОПЛ - (острый промиелоцитарный лейкоз)
A82.0	https://icd.who.int/		https://icd.who.int/

2) Дата разработки и пересмотра протокола; - 2025 год, дата пересмотра по мере появления новых ключевых доказательств. Все поправки к представленным рекомендациям будут опубликованы в соответствующих документах.

- Ответственное учреждение по разработке данного клинического протокола и стандарта: НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ, ГЕМАТОЛОГИИ, ИММУНОЛОГИИ

3) Список основных авторов, дополнительного коллектива авторов:

Полатова Ж.Ш. - д.м.н., профессор, директор Республиканского научно практического медицинского центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПМЦДОГИ)

Махамдалиева Г.З. к.м.н., главный гематолог Республики Узбекистан заведующий отделением трансплантации, Республиканский научно-практический медицинский центр гематологии (РНПМЦГ) МЗ РУз; Узбекистан, г. Ташкент

Бергер И.В. - к.м.н., заместитель главного врача, Республиканский научно-практический медицинский центр гематологии (РНПМЦГ) МЗ РУз; Узбекистан, г. Ташкент

Ибрагимова С. З. - д.м.н., заведующая 1-й онкогематологией Республиканского научно практического медицинского центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПМЦДОГИ)

Еримбетова И. О. - заведующая 3-й онкогематологией Республиканского научно практического медицинского центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПМЦДОГИ)

Арипова Н.Б. - заведующая 2-й онкогематологией Республиканского научно практического медицинского центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПМЦДОГИ)

Бабаханова Н.Н. – к.м.н., врач-гематолог 1-й онкогематологии Республиканского научно практического медицинского центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПМЦДОГИ)

Ризаева Ф.А. – к.м.н., врач-гематолог 1-й онкогематологии Республиканского научно практического медицинского центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПМЦДОГИ)

Нигматов Х.К. – врач-гематолог 3-й онкогематологии Республиканского научно практического медицинского центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПМЦДОГИ)

Абдуллаев М.М. - врач-гематолог 2-й онкогематологии Республиканского научно практического медицинского центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПМЦДОГИ)

Муратова М.Д – врач-гематолог приемного покоя Республиканского научно практического медицинского центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПМЦДОГИ)

Алмедова Н.Н. – заведующая дневным отделением Республиканского научно практического медицинского центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПМЦДОГИ)

Абдурахманова Н.Н. – врач-трансфузиолог Республиканского научно практического медицинского центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПМЦДОГИ)

Маматкулова Д.Ф. – к.м.н., врач-гематолог консультативной поликлиники Республиканского научно практического медицинского центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПМЦДОГИ)

Киличева Г.Х. – к.м.н., врач физиотерапевт при РСНПМЦ Гематологии

Иноятов Х.П. – к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии «Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников при” МЗ РУз

Садиев З.Р. – детский гематолог, главный специалист Самаркандской области, заведующий отделением онкогематологии Детского Многопрофильного Медицинского Центра МЗ РУз

Рахматова Н.Н. - детский гематолог, главный специалист Бухарской области, заведующий отделением онкогематологии Детского Многопрофильного Медицинского Центра МЗ РУз

Игамбердиева М. З. - детский гематолог, главный специалист Андижанской области, заведующий отделением онкогематологии Детского Многопрофильного Медицинского Центра МЗ РУз; Узбекистан;

- Рецензенты

- 1. Махмудова А.Д.** - д.м.н., заместитель директора по научной работе Республиканский научно-практический медицинский центр гематологии (РНПМЦГ) МЗ РУз
- 2. Мустафаев Т.К.** – к.м.н., врач-онколог НПМЦДОГИ МЗ РУз, консультант МЗ по детской онкологии

- Дата 21.04.2025 __ протокол обсуждения Ученого Совета № 4 __

- Пользователи протокола: гематологи, онкологи, онкогематологи, педиатры, семейные врачи, организаторы здравоохранения, преподаватели, студенты, клинические ординаторы, магистранты медицинских ВУЗов.

- Категория пациентов: пациенты с острым миелоидным лейкозом дети до 18 лет.

- ШКАЛА ОЦЕНКИ КЛАССОВ РЕКОМЕНДАЦИЙ

КЛАСС	ОПРЕДЕЛЕНИЕ	ПРОВЕДЕНИЕ
-------	-------------	------------

I	Конкретные методы лечения / тестирования / лечения / лечения доказаны или общеприняты, а потенциальные выгоды ясны и значительно выше потенциального риска.	Рекомендуется
II	Интенсивность данных и / или мышления различия или операция эффективности / рискованному балансу / балансу риска, которые противоречат преимуществам конкретного лечения / тестирования / лечения / вмешательства.	Согласно цели
IIa	Большинство данных / мнения показывают преимущества / эффективность.	
IIb	Данные / Не очень убеждены в преимуществах / эффективности данных / мнений.	С крайней осторожностью

Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Уровни достоверности доказательств	
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Шкала оценки уровней достоверности доказательств для профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств

Уровни достоверности доказательств	
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии

	случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций

Уровни убедительности рекомендаций	
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Оглавление

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «ОСТРЫЙ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ».....	5
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ «ОСТРЫЙ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ»	43

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ «ОСТРЫЙ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ»	57
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО НОЗОЛОГИИ «ОСТРЫЙ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ».....	61

- Сокращения, используемые в протоколе:

АЛТ	аланин-аминотрансфераза
АСП	аспарагиназа
АСТ	аспартат-аминотрансфераза
ВД-метотрексат	высокодозный метотрексат
ВД-цитарабин	высокодозный цитарабин
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВКР	винкристин
ВР	высокий риск
ВП-16	вепезид
в/в	внутривенно
в/м	внутримышечно

ГВР	группа высокого риска
ГСрР	группа среднего риска
ГСтР	группа стандартного риска
ДНР	даунорубицин
Д	день протокола
Доксо	доксорубицин
ЕД	единица (мера)
и/т	интратекально
ИФА	иммуноферментный анализ
ИФО	ифосфамид
КМП	костномозговая пункция
ЛДГ	лактат дегидрогеназа
МРБ	минимальная резидуальная болезнь
МРТ	магнитно-резонансная томография
6-МП	меркаптопурин
ОЛ	острый лейкоз
ОЛЛ	острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ	острый промиелоцитарный лейкоз
ОПН	острая почечная недостаточность
ОАМ	общий анализ мочи
п/о	перорально
ПЦР	полимеразно-цепная реакция
СОЛ	синдром острого лизиса опухоли
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ТГ	тиогуанан
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХПН	хроническая почечная недостаточность
ЦНС	центральная нервная система
ЦФМ	циклофосфамид
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография
МРБ	минимальная резидуальная болезнь

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

- **Введение: Острый промиелоцитарный лейкоз** – это клональное злокачественное новообразование, в основе которого лежит дефект, стволовых клеток различного уровня, либо поражение клеток-предшественников.
- **Полная ремиссия** – отсутствие клинических проявлений заболевания при наличии 5% бластных клеток в костном мозге при нормальном соотношении других ростков кроветворения и отсутствии экстрамедуллярных проявлений.
- **Молекулярная ремиссия** – это полная клинико-гематологическая ремиссия при отсутствии в костном мозге исходно определявшихся молекулярных маркеров острого лейкоза.

- **Рецидив** – это появление морфологически выявляемых бластных клеток с лейкоз ассоциированным иммунофенотипом после периода, в течение которого идентифицировать опухолевые клетки цитологическими методами не представлялось возможным. Костномозговой рецидив – обнаружение в костном мозге 25% и более опухолевых лимфобластов, без одновременного поражения ЦНС и/или другого экстрамедулярного поражения после констатации ремиссии. ЦНС-рецидив (нейрорецидив) – появление лимфобластов в ликворе при цитологическом исследовании, а также неврологическая симптоматика, не связанная с другими заболеваниями и повреждениями. При внутричерепном образовании на КТ/МРТ и при отсутствии бластных клеток в ликворе, крови и костном мозге, для диагностирования изолированного рецидива ЦНС необходимо получить гистологическое подтверждение или провести однофотонную эмиссионную КТ головного мозга. В костном мозге число опухолевых бластных клеток должно составлять менее 5%. Тестикулярный рецидив – изолированный рецидив яичка диагностируется при появлении одно- или двустороннего безболезненного яичка и значительного увеличения его плотности при пальпации при наличии в костном мозге $\leq 5\%$ опухолевых лимфобластов и отсутствии поражения ЦНС и требует гистологического подтверждения.
- **Комбинированные рецидивы:** сочетание двух и более поражений различной локализации. При комбинированных рецидивах костный мозг считается пораженным при наличии 5% и более опухолевых лимфобластов.
- **Поздний рецидив** – рецидив, возникший через полгода и более после окончания поддерживающей терапии.
- **Ранний рецидив** – рецидив, зарегистрированный ранее, чем через полгода от момента окончания поддерживающей терапии, но позднее 18 месяцев от начала терапии.
- **Очень ранний (сверхранний) рецидив** – рецидив, развившийся в срок до 18 месяцев от начала терапии.
- **Молекулярный рецидив** – это появление исходно определявшихся молекулярных маркеров острых лейкозов в двух повторных анализах (проведенных с коротким интервалом времени) на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии.
- **Минимальная остаточная болезнь (МОБ; minimal residual disease – MRD)** наличие остаточных лейкоэмических клеток у пациента в ремиссии, не выявляемых рутинными морфологическими методами, но определяемых при помощи высокочувствительных лабораторных технологий (ПЦР в реальном времени и/или многоцветной проточной цитометрией).
- **Бессобытийная выживаемость (event-free survival – EFS)** – рассчитывается от даты начала лечения до любого «отрицательного» события или даты последней явки больного. Под «отрицательным» событием понимают рецидив, смерть по любой причине, развитие второй опухоли или рефрактерность (отсутствие полной ремиссии в сроки, определенные протоколом терапии).
- **Общая выживаемость (overall survival – OS)** – рассчитывается от даты начала лечения до смерти пациента по любой причине. Пациентов, судьба которых неизвестна, цензурируют в тот момент, когда было известно, что они живы.
- **Индукция** – это период начального лечения, целью которого является максимально быстрое и существенное сокращение опухолевой массы и достижение полной ремиссии, называется периодом индукции.
- **Консолидация** – второй этап терапии, направленный на закрепление достигнутого противоопухолевого эффекта. Задачей этого периода является по возможности еще большее уменьшение числа остающихся после индукции лейкоэмических клеток.
- **Поддерживающая терапия** – это длительная цитостатическая терапия в небольших дозах, направленная на уничтожение возможного остаточного опухолевого клона. Морфологическим субстратом заболевания являются неопластически трансформированные клетки, обладающие способностью к подавлению нормального

гемопоза и инфильтрирующие костный мозг, постепенно вытесняя и угнетая нормальные ростки кроветворения. В процессе лейкозной трансформации бласты постепенно утрачивают необходимость в стромальной поддержке (становятся строма-независимыми) и заселяют органы, которые принимали участие в гемопозе на различных стадиях эмбриогенеза. Дальнейшая опухолевая прогрессия приводит к тому, что бласты могут поражать практически любой орган.

1. Определение: Острый промиелоцитарный лейкоз a (APL, AML FAB M3, with and w/o t(15;17)/ PML/RARA) – это клональное злокачественное новообразование, в основе которого лежит дефект, стволовых клеток различного уровня, либо поражение клеток-предшественников. Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ, бывшая классификация FAB — M3) в настоящее время классифицируется по ВОЗ как «Острый миелоидный лейкоз с рецидивирующими генетическими аномалиями». Дети с ОПЛ имеют хорошие показатели выживаемости, если достигают ремиссии. Клиническая картина ОПЛ характеризуется быстро возрастающим риском кровотечения из-за часто выраженных нарушений коагуляции и тромбоцитопении [6]. Наивысший риск для этих пациентов приходится на первые несколько дней после постановки диагноза, поскольку большинство смертей (35%)

происходили в результате осложнений кровотечения с признаками диссеминированного внутрисосудистого свертывания или сепсиса в более ранних исследованиях. Раннее лечение ретиноидами (полностью транс-ретиноевая кислота, АТРА) в исследованиях AML-BFM

93/98/04 смогло уменьшить эти осложнения [7, 8]. Недавние исследования у взрослых показали,

что комбинированная терапия с АТРА и триоксидом мышьяка (АТО) приводит к очень хорошим терапевтическим результатам и показателям выживаемости, в то время как побочные эффекты и токсичность были значительно снижены [9]. Опыт с детьми и подростками с APL подтверждает эти данные [10]. Соответственно, рекомендуется лечить APL комбинацией АТРА и АТО у детей и подростков. У пациентов с высоким риском APL (определяемым как $\geq 10 \times 10^9$ лейкоцитов/л) циторедукция дополнительно выполняется с индукционной химиотерапией. Кроме того, можно продемонстрировать высокую значимость минимальной остаточной болезни и молекулярной ремиссии при APL, так что консолидационная терапия и возможные интенсификации терапии в основном основаны на терапевтическом ответе. То же самое относится к возникновению молекулярного рецидива.

3. Клиническая классификация: Морфологическая классификация ОМЛ предложена франко-американо-британской группой FAB (French-American-British cooperative group)

M0	Острая недифференцируемая лейкемия. Характерные морфологические особенности бластных клеток отсутствуют
M1	Острая миелоидная лейкемия без созревания. Некоторые бластные клетки содержат азурофильные гранулы, палочки Ауэра или и то, и другое
M2	Острая миелоидная лейкемия с парциальным созреванием. Многие бластные клетки содержат азурофильные гранулы и палочки Ауэра
M3	Острая промиелоцитарная лейкемия. Гипергранулированные промиелоциты с множественными палочками Ауэра
M4	Острая миеломоноцитарная лейкемия. Бластные клетки несут признаки, характерные для клеток моноцитарного и гранулоцитарного ряда
M5a	Острая моноцитарная лейкемия без созревания
M5b	Острая моноцитарная лейкемия с парциальным созреванием
M6	Эритролейкемия, болезнь Ди Гульельмо. Эритробласты составляют более 50% всех

	ядросодержащих клеток костного мозга, миелобласты – более 30% клеток незритроидных ростков
M7	Острая мегакариобластная лейкемия. Мегакариобласты составляют более 30% всех ядросодержащих клеток костного мозга

Пересмотренная классификация ВОЗ миелоидных новообразований и острых лейкозов

- Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) и родственные новообразования
- ОМЛ с повторяющимися генетическими аномалиями
 - ОМЛ с t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1
 - ОМЛ с inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11
 - **ОМЛ (промиелоцитарный) с PML-RARA**
 - ОМЛ с t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A
 - ОМЛ с t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214
 - ОМЛ с inv(3)(q21.3q26.2) или t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM
 - ОМЛ (мегакариобластный) с t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1
 - Предварительная форма: ОМЛ с BCR-ABL1
 - ОМЛ с мутированным NPM1
 - ОМЛ с биаллельными мутациями СЕВРА
 - Предварительная форма: ОМЛ с мутированным RUNX1
- ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией
- Миелоидные новообразования, связанные с терапией
- ОМЛ, неуточненные
 - ОМЛ с минимальными признаками дифференцировки
 - ОМЛ без признаков созревания
 - ОМЛ с признаками созревания
 - Острый миеломоноцитарный лейкоз
 - Острый монобластный/моноцитарный лейкоз
 - Чистый (истинный) эритроидный лейкоз
 - Острый мегакариобластный лейкоз
 - Острый базофильный лейкоз
 - Острый панмиелоз с миелофиброзом
- Миелоидная саркома
- Миелоидные пролиферации, связанные с синдромом Дауна
 - Преходящий аномальный миелопоэз
 - Миелоидный лейкоз, ассоциированный с синдромом Дауна

Клиническая картина

Длительность анамнеза заболевания от момента появления первых клинических признаков до морфологической верификации диагноза составляет от нескольких недель до нескольких месяцев. Клиническая картина определяется степенью нарушения функций костного мозга (анемия, геморрагический синдром и развитие инфекций различной степени тяжести) и наличием опухолевой массы (органомегалия, большое количество опухолевых клеток в периферической крови, лимфаденопатия и поражение средостения,

ЦНС, кожи, яичек, лейкоцитарная инфильтрация сетчатки). В некоторых случаях наблюдается развитие болевого синдрома, связанного с поражением костей.

Клиническая симптоматика развёрнутой стадии ОПЛ складывается из пяти основных синдромов: гиперпластического, геморрагического, анемического, интоксикационного, инфекционных осложнений.

Гиперпластический синдром связан с распространением бластных клеток в лимфатические узлы и паренхиматозные органы и проявляется умеренным и безболезненным увеличением лимфоузлов, печени и селезёнки (30-50%). У ¼ больных наблюдается увеличение миндалин, аденоидов, внутрибрюшных лимфоузлов и лимфоузлов средостения с симптомами сдавления. Появляются кожные лейкозные инфильтраты (лейкемиды) в виде красновато-синеватых бляшек. Известны случаи значительного увеличения почек в результате лейкоцитарной инфильтрации, при этом клинические симптомы поражения почек могут отсутствовать. Редким осложнением является инфильтрация миокарда и выпотной перикардит при обструкции путей лимфооттока между эндокардом и эпикардом. Нарушения со стороны дыхательной системы могут быть связаны с увеличенным тимусом или лимфоузлами средостения, лейкоцитарной инфильтрацией лёгочной ткани или кровоизлияниями в неё. Иногда сложно дифференцировать эти осложнения с инфекционным процессом.

Геморрагический синдром связан как с тромбоцитопенией, так и с внутрисосудистым тромбозом (особенно при гиперлейкоцитозе) и наблюдается у 50-60% больных. Геморрагические проявления весьма вариабельны: от мелкоочечных и мелкопятнистых одиночных высыпаний на коже и слизистых оболочках до обширных кровоизлияний и профузных кровотечений – носовых, маточных, желудочно-кишечных, почечных и др. Кровоизлияния очень часто сопровождаются неврологическими нарушениями, острыми расстройствами мозгового кровообращения.

Для **интоксикационного и анемического синдромов** характерны слабость, вялость, головные боли, бледность кожных покровов, снижение аппетита.

Инфекционные процессы, наблюдаемые у 80-85% больных ОПЛ, являются грозным, трудно купируемым осложнением. Наиболее многочисленна группа инфекционных осложнений бактериального происхождения (70-80%), включая пневмонии, сепсис, гнойные процессы. Тяжёлые инфекционные осложнения вирусного и грибкового генеза наблюдаются реже: соответственно у 4-12 и 18-20% больных. В последнее время уменьшилась роль стафилококковой инфекции и возросло значение грамотрицательной флоры. Грибковые инфекции обнаруживают тенденцию к увеличению. Вирусные инфекции стали протекать тяжелее, участились случаи цитомегаловирусной инфекции, герпеса. Лихорадка обычно связана с наличием инфекции, особенно у детей с глубокой нейтропенией (менее 500/мкл).

Частым симптомом при ОПЛ являются оссалгии и артралгии. Лейкоцитарная надкостница и суставной капсулы, инфаркты костей и опухолевое увеличение объёма костного мозга приводят к появлению болей. Боли и отёки суставов могут быть приняты за симптомы ревматоидного артрита или других заболеваний.

Диагностика

Жалобы и анамнез

Жалобы на слабость, недомогание в течение нескольких месяцев, повышение температуры тела, боли в костях и/или суставах, бледность, кровоточивость слизистых полости рта, носа, другие виды кровотечений, увеличение периферических лимфатических узлов, увеличение размеров живота, боли в животе, затруднённое носовое дыхание, одышку. При нейролейкозе – головные боли, рвота, судороги. При орхите – одно- или двухстороннее увеличение яичек, безболезненное.

Физикальное обследование

5С Физикальное обследование складывается из следующих: оценка выраженности анемического, геморрагического, гиперпластического синдромов, инфекционного статуса, неврологического статуса.

Лабораторные исследования

- **ОАК** – в периферическом анализе крови могут отмечаться анемия, тромбоцитопения, ускорение СОЭ. В лейкоцитарной формуле - лимфоцитоз, бласты. Между бластными клетками и зрелыми гранулоцитами почти нет промежуточных форм, что отражает провал в кроветворении – лейкемическое зияние. Как правило, отмечается гипорегенераторная нормохромная анемия и тромбоцитопения.
- **Биохимический анализ крови** – увеличение уровня креатинина, мочевины, мочевой кислоты, гиперкалийемия, гипопропротеинемия. При наличии септических очагов может наблюдаться повышение уровня С-реактивного белка, увеличение ЛДГ, калий, фосфор могут повышаться при лизисе опухоли, кальций снижается, возможно повышение уровня мочевины, креатинина (при почечной недостаточности, остром лизисе опухоли).
- **Коагулограмма** – гипокоагуляция за счет первой фазы гемостаза, обусловленная тромбоцитопенией.
- **Цитологическое исследование миелограммы** – обнаруживается гиперклеточный костный мозг, с суженными ростками нормального кроветворения и инфильтрацией бластными клетками от 25% до тотального замещения костного мозга опухолью. Морфологическое сходство злокачественных лимфобластов и нормальных клеток-предшественников требует определения процентного соотношения лимфобластов в мазках костного мозга.

- **Цитохимическое исследование бластных клеток:**

Миелопероксидаза	положительная
Судан чёрный (окраска на липиды)	отрицательный
Хлорацетат эстераза	отрицательная
PAS-реакция (реакция на гликоген)	положительная, крупно-гранулярная
Неспецифическая эстераза	отрицательная
Кислая фосфатаза	может быть и положительной, и отрицательной

- **Иммунофенотипирование бластных клеток** – для определения клеточной принадлежности бластной популяции и прогноз заболевания (важно для выбора терапии). Использование панели моноклональных антител к кластерам дифференцировки и определение процентного соотношения их экспрессии в бластной популяции позволяет указать к какой (Т- или В-) линии относится лейкемический клон у данного больного.

- **Ликворограмма** – перед началом циторедуктивной профазы, при проведении люмбальной пункции оценивается степень давления спинномозговой жидкости, прозрачность и цвет ликвора. Проводится биохимическое исследование ликвора на количества белка, сахара и хлоридов. Морфологическое исследование ликвора включает оценку клеточности ликвора (в норме ликвор клеток не содержит), определение всех типов имеющихся клеток. При подозрении на поражение ЦНС обязательным условием является приготовление цитопрепарата на citoцентрифуге.
- **Цитогенетическое исследование** (стандартное, D-FISH), и молекулярно-генетические – для оценки состояния хромосомного аппарата (количество хромосом и их структурные изменения – транслокации, инверсии, делеции).
- **МРБ** – на наличие остаточных лейкоэмических клеток у пациента в ремиссии (определение высокого уровня МРБ после индукции ремиссии или перед поддерживающей терапией коррелирует с плохим прогнозом).
- **Общий анализ мочи** – отмечается гематурия.

Инструментальные исследования

- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства – для оценки размеров инфильтрированных паренхиматозных органов, увеличение лимфоузлов брюшной полости, наличие свободной жидкости в брюшной полости.
- УЗИ увеличенных лимфоузлов – для оценки количества, структуры и размеров лимфоузлов.
- УЗИ яичек, мошонки – для оценки размеров, структуры яичек, наличие жидкости в мошонке.
- Рентгенография грудной клетки в 2-х проекциях – для выявления выпотного плеврита, инфильтрации в лёгком, опухоли средостения), оптимально – компьютерная томография грудной клетки.
- КТ брюшной полости – позволяет оценить размеры, структуру инфильтрированных паренхиматозных органов, увеличение лимфоузлов брюшной полости, наличие образований и свободной жидкости в брюшной полости.

5C Общий осмотр подразумевает оценку общего физического состояния, роста и массы тела, а также детальную оценку состояния всех органов и систем и неврологического статуса. Особое внимание следует обратить на документирование проявлений основного заболевания (описание всех групп увеличенных лимфоузлов с размерами, размеры печени и селезенки – в сантиметрах ниже края реберной дуги по среднеключичной линии, размеры яичек у мальчиков, наличие/отсутствие лейкоэмидов на коже) и выявление возможных очагов инфекции

5C Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- общий анализ крови (подсчет лейкоформулы, тромбоцитов в мазке);
- миелограмма

5C Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:

- общий анализ мочи;
- коагулограмма;
- группа крови и резус фактор;
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой

билирубин, креатинин, мочеви́на, АЛаТ, АСаТ, глюкоза, ЛДГ, Среактивный белок, щелочная фосфатаза);
ИФА на маркеры вирусных гепатитов;
ИФА на маркеры ВИЧ;
ИФА на маркеры вирусов герпес-группы;
ЭКГ;
УЗИ органов брюшной полости (печень, селезенка, поджелудочной железа, желчный пузырь, лимфатические узлы, почки), у девочек - малого таза;
рентгенография органов грудной клетки

Лабораторные исследования для верификации диагноза, оценки прогностических факторов и общего состояния пациента, проводимые на стационарном уровне:
общий анализ крови (подсчет лейкоформулы, тромбоцитов в мазке);
миелограмма;
цитохимическое исследование бластных клеток (МПО, гликоген, альфа-НЭ, судан черный);
иммунофенотипирование «панель для острых лейкозов» методом проточной цитофлуориметрии;
стандартное цитогенетическое исследование;
исследование методом FISH и молекулярно-генетическое исследование;
HLA – типирование;
общий анализ мочи;
группа крови и резус фактор;
коагулограмма;
определение антитромбина III в плазме крови;
количественное определение уровня D - димеров в плазме крови;
биохимический анализ крови (белок, альбумин, АЛаТ, АСаТ, билирубин, щелочная фосфатаза, ГГТП, креатинин, мочеви́на, мочева́я кислота, электролиты, ЛДГ, глюкоза, С-реактивный белок, иммуноглобулин G, A, M);
проба Реберга;
ИФА на маркеры вирусных гепатитов;
ИФА на маркеры на ВИЧ.

Основным критерием острого миелобластного лейкоза является наличие более 20% бластов в костном мозге, определяемых по иммунологическим и цитохимическим характеристикам как лимфобласты.

Дифференциальный диагноз

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Острый лимфобластный лейкоз	Гиперпластический, анемический, геморрагический синдромы, симптомы интоксикации	Цитохимическое исследование бластных клеток Имунофенотипирование бластных клеток	При ОПЛ реакция на миелопероксидазу положительная Экспрессия антигенов, характерных для ОПЛ
Миелодиспластический синдром	Гиперпластический, анемический, геморрагический	Исследование миелограммы	При ОПЛ трансформация костного мозга бластными клетками

	синдромы, симптомы интоксикации		> 20%. При МДС дисплазия ростков кроветворения, бласты <20%
Приобретенная апластическая анемия	Анемический, геморрагический синдромы, симптомы интоксикации	Исследование миелограммы	При ОПЛ костный мозг клеточный, мономорфный, бластная метаплазия. При ПАА костный мозг малоклеточный, ростки кроветворения угнетены, но костный мозг полиморфный, бластные клетки 5%
Инфекционный мононуклеоз	Лимфопролифера- тивный синдром, лимфоцитоз, моноцитоз	Исследование миелограммы. ИФА и ПЦР на вирус Эбштейн-Барра	При ОЛЛ трансформация костного мозга на 25% бластными клетками. При инфекционном мононуклеозе позитивные IgM, IgG, DNA-EBV
Солидные опухоли	Метастатическое поражение костного мозга	Исследование миелограммы	Наличие специфических раковых клеток при солидных опухолях и бластная трансформация костного мозга $\geq 20\%$ при ОПЛ

Лечение

Цели и методы лечения ОПЛ у детей:

- эрадикация лейкемического клона;
- восстановление нормального кроветворения;
- достижение длительной бессобытийной выживаемости.

Тактика лечения: заключается в достижении ремиссии посредством проведения высокодозной полихимиотерапии с последующим возможным проведением ТГСК. Пациенты с острым промиелоцитарным лейкозом имеют высокий риск осложнений, связанных с кровотечением при первоначальной диагностике. Никакой люмбальной пункции при постановке диагноза!

Немедикаментозное лечение

- Режим и уход за пациентом с целью минимализации риска инфекционных осложнений: изолированные (боксовые) палаты; ламинарный поток воздуха.
- Диета: Стол №11 (и другие по показаниям) (низко бактериальная пища; усиленное питание – высококалорийная диета с полуторным по сравнению с возрастными нормами количеством белков, витаминизированная, богатая минеральными веществами; при

назначении глюкокортикоидов рацион обогащают продуктами, содержащими много солей калия и кальция).

- при агранулоцитозе туалет полости рта пороновыми щетками, полоскания антисептиками;
- уход за центральным катетером (смена катетера по леске запрещается);
- личная гигиена (правильная обработка рук – мытье исключительно жидким мылом, дальнейшая обработка рук антисептическими растворами);
- изоляция инфекционных больных в палаты с отрицательным давлением.

Медикаментозное лечение

При МЗ варианте с подтвержденным транслокацией (15;17) PML-RARa лечится по протоколу АТО+АТРА+ХТ (арсеник триоксид + трансретиноевая кислота+химиятерапия). Рецидивные больные лечатся по отдельному протоколу для рецидивов. Терапия проводится в стационарных условиях.

Лечение включает:

- элементы химиотерапии по протоколу AML-BFM- 2004 и AML-BFM-2019 (Германия);
- профилактика нейтролейкоза;
- симптоматическая терапия.

Группы риска

- Стандартный риск (СР): начальное количество лейкоцитов < 10 000/мкл
- Высокий риск (ВР): начальное количество лейкоцитов \geq 10 000/мкл

- Предполагаемый диагноз ставится с помощью характерной морфологии с гипергрануляцией и пучками Ауэра и подтверждается специфической цитогенетикой t(15;17)(q22;q21) — соответственно, слияние гена PML/RARA или других слияний RARA. В случае морфологически подозреваемого ОМЛ МЗ терапия
- должна быть начата — даже если генетические анализы еще не завершены.
- Исключения
- Небольшая часть пациентов с APL (<5%) имеют варианты с различными партнерами слияния RARA; некоторые не реагируют на АТРА. АТРА-резистентные подтипы включают следующее: ZBTB16-RARA (ранее PLZF-RARA, t(11; 17)(q23; q21)) и ген слияния STAT5B-RARA (в котором нормальная хромосома 17 обнаруживается с помощью обычной цитогенетики). ZBTB16-RARA и STAT5B-RARA положительные APL также, вероятно, будут устойчивы к триоксиду мышьяка (АТО) [11, 12]. Эти подтипы, в частности, имеют в целом плохой долгосрочный прогноз. Рекомендация: следует определить партнеров слияния APL. В дополнение к цитогенетике необходимы FISH
- и молекулярная генетика. Пациенты с подтипами, устойчивыми к АТРА, должны быть повторно стратифицированы в группу промежуточного риска ОМЛ, как только будет обнаружен ген слияния STAT5B-RARA или ZBTB16-RARA. Лечение АТРА может быть продолжено. Также может быть рассмотрена ТГСК в CR1 с положительным по STAT5B-RARA APL [13]. Пациенты с геном слияния NPM-RARA должны получать длительный мониторинг MRD (сравнимый с пациентами с высоким риском) из-за повышенного риска рецидива [14].

- Микрогранулярный вариант (ОМЛ М3v) — это морфологически определяемая особая форма ОПЛ, которая преимущественно связана с повышенным количеством лейкоцитов. Характер заболевания при этом ОПЛ является гематологической чрезвычайной ситуацией, которая требует немедленной диагностической оценки и специальных терапевтических мер. Анамнез и физикальное обследование (в частности, с учетом тенденции к кровотечению)
- Анализ крови и дифференциальный анализ крови
- Аспират костного мозга с
- Морфологией, цитологией и цитохимией
- Иммунофенотипированием
- FISH: расщепление RARA и/или t(15;17) с геном слияния (PML/RARA) или иммунофлуоресценцией (PML)
- ПЦР PML/RARA (и других партнеров слияния, см. выше)
- Традиционный цитогенетический анализ
- Статус коагуляции с Квиком, АЧТВ, фибриногеном, D-димером
- Дополнительные обследования в соответствии с рекомендациями регистра ОМЛ BFM 2019 для всех пациентов с ОМЛ
- Важно: ЭКГ и эхокардиограмма
- Первая люмбальная пункция (диагностическая и лечебная) рекомендуется на 10-й день, когда риск кровотечения снизится.
- **Диагностика/мониторинг MRD**
- Определение гена слияния PML-RARA должно быть выполнено из костного мозга (КМ) и периферической крови (ПК), поскольку — до сих пор — прогностическая значимость в начале заболевания более надежна из костного мозга.
- Следует получать только костный мозг с ЭДТА, чтобы избежать взаимодействий во время количественной ПЦР.
- Обследования во время курса (к-ПЦР в реальном времени): костный мозг с ЭДТА (5 мл) перед каждым блоком терапии до 112-го дня, затем перед 4-м и после 5-го цикла с АТО. После этого следует собирать 10 мл КМ с ЭДТА каждые 3 месяца. Обследования следует проводить до 12-го месяца у пациентов с ПР и до 18-го месяца у пациентов с НР.
- В случае ненадлежащего качества/репрезентативности костного мозга следует повторить взятие пробы КМ.
- Транскрипт PML-RARA отслеживается с помощью RQ-PCR. В случае сохранения молекулярного маркера MRD (RQ-PCR +) PML/RARA после 112 дня результаты необходимо подтвердить во втором контроле. Если положительный результат подтверждается, свяжитесь с исследовательским центром; эти пациенты считаются пациентами с высоким риском. Для достижения MRD-негативности рекомендуется интенсивная терапия. Если бласты или MRD сохраняются, следует рассмотреть аллогенную трансплантацию стволовых клеток.
-
- **Терапия**
- Пациенты с острым промиелоцитарным лейкозом лечатся вне протокола ОМЛ. Обе группы риска получают 7 курсов АТРА и 4 курса АТО после полной ремиссии. Таким образом, в целом пациенты получают 9 курсов АТРА и 5 курсов АТО с момента постановки

диагноза до окончания лечения. Для пациентов HR рекомендуется дополнительный начальный блок химиотерапии. АТРА и АТО приводят к дифференциации промиелоцитов, а не к разрушению клеток [16] [17]. Это, в свою очередь, приводит к раннему улучшению параметров коагуляции. АТРА также связана с высокими показателями ремиссии без химиотерапии, но не может привести к излечению FAB М3 сама по себе. Гиперлейкоцитоз (необходимо рассмотреть антипролиферативную терапию цитарабином или гидроксимочевинной) и синдром дифференциации, который часто возникает в результате АТРА и АТО, являются решающими побочными эффектами терапии АТРА и АТО и должны быть приняты во внимание. Результаты с АТРА и АТО у взрослых пациентов с SR по сравнению с АТРА в сочетании с химиотерапией улучшили долгосрочный результат и снизили токсичность [18].

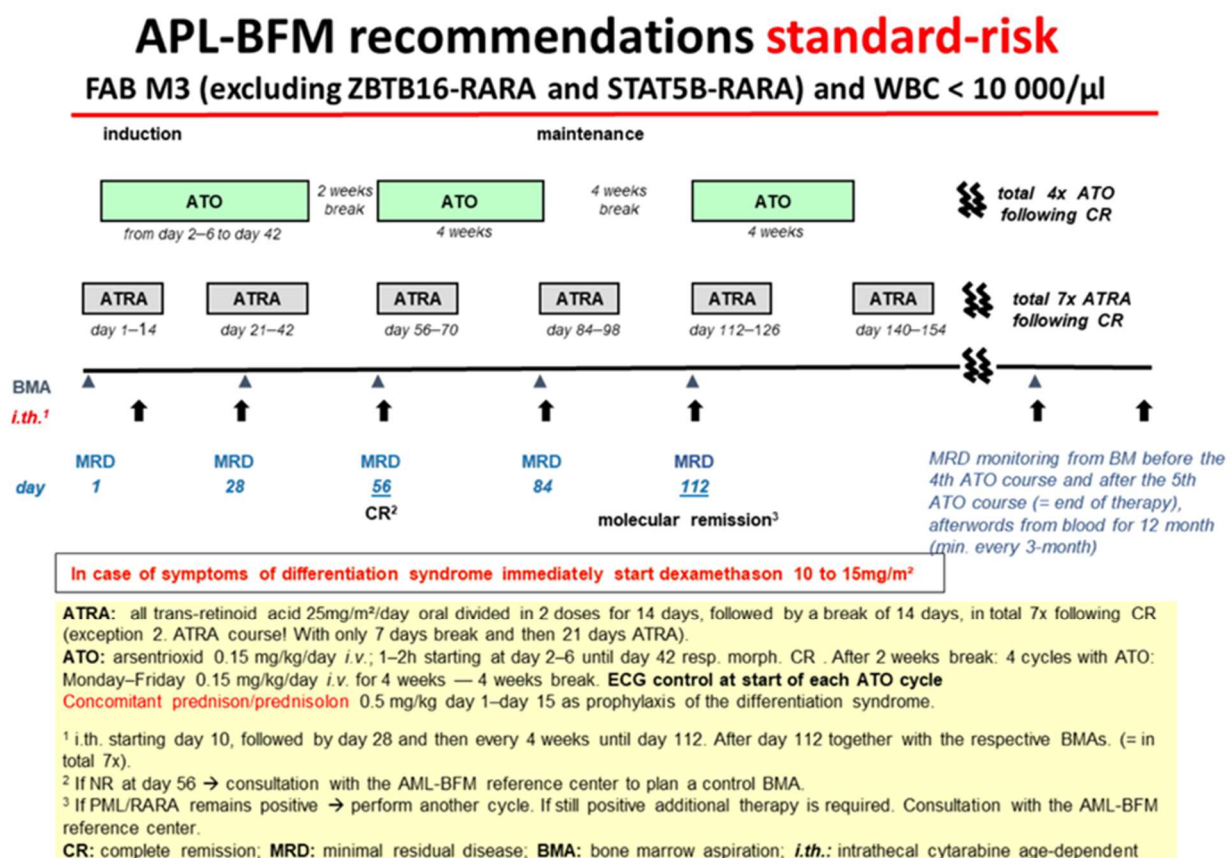
Первичная терапия АТО рекомендуется как минимум до 42-го дня или до тех пор, пока периферическая кровь не будет свободна от бластов. Это часто совпадает с моментом морфологической ремиссии (аспирация костного мозга для подтверждения полной ремиссии выполняется после 2-недельного перерыва в терапии на 56-й день). Кроме того, рекомендуется 1-недельный перерыв АТРА (25 мг/м²/день) после первых 14 дней и последующие перерывы на 2 недели .

Исследовательская группа AML-BFM, V1.0_19.07.2019 (фармакокинетические исследования, которые показывают, что прерывистое введение АТРА предотвращает развитие толерантности) [19]. Первичная люмбальная пункция противопоказана из-за риска кровотечения. Начиная с 10-го дня (или после снижения количества бластов) рекомендуется семь интратекальных применений цитарабина (в дозе, зависящей от возраста). Более подробную информацию см. в графиках инфузий (приложение, глава 6). Побочные эффекты триоксида мышьяка включают, как уже упоминалось ранее, синдром дифференциации. Наиболее важными дополнительными побочными эффектами являются лейкоцитоз (начинайте гидроксимочевину с WBC > 5,0x10⁹ /л) и удлиненные интервалы QT. Обычно наблюдаются изменения ЭКГ с удлиненными интервалами QT и сдвигами электролитов, особенно калия и магния. Значения калия должны быть выше 4 ммоль/л, а значения магния должны быть выше 1,8 мг/дл; поэтому ЭКГ следует контролировать перед каждым курсом АТО и один раз в неделю во время введения АТО. Терапию прекращают при появлении токсичности 3 степени, особенно той, которая включает удлиненные интервалы QT, синдром дифференцировки, гепатотоксичность и псевдоопухоль мозга. Дополнительные потенциальные побочные эффекты включают сухость кожи (эритему), периферическую невропатию, гипергликемию и кожные реакции, усталость, боль в суставах (артралгию), повышение уровня трансаминаз (гипертриглицеридемию) и тератогенные эффекты.

а) Стандартная группа риска

Сразу после постановки диагноза FAB М3 или FAB М3v (вариант) АТРА следует назначать перорально в дозе 25 мг/м²/день, разделенной на 2 разовые дозы, во время еды. В исследованиях фармакокинетики и развития толерантности, прерывистая терапия, по-видимому, полезна. До достижения ремиссии 14 дней лечения с последующим 7-дневным перерывом, затем 21 день лечения. После достижения морфологической полной ремиссии прерывистый цикл меняется на 14 дней АТРА с последующим 14-дневным перерывом. Всего пациенты должны получить 7 курсов АТРА. Дополнительная терапия триоксидом мышьяка (АТО) должна начинаться между 2-м и 6-м днем после постановки диагноза:

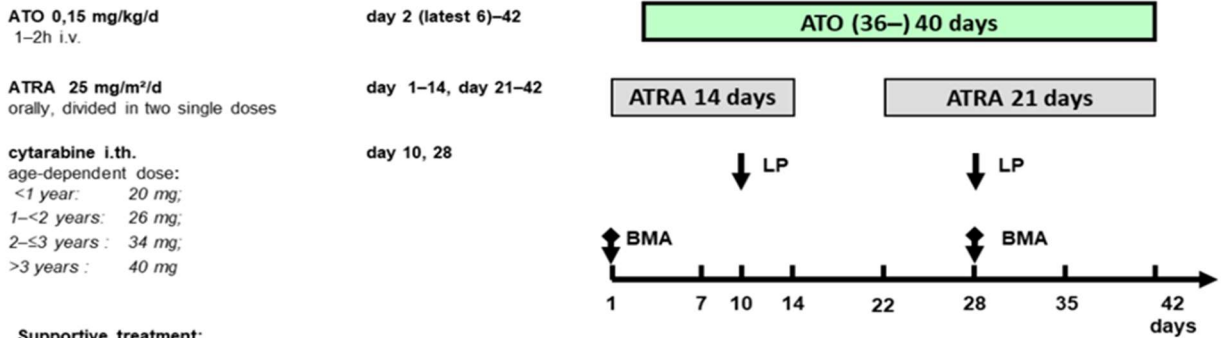
Триоксид мышьяка (АТО) Trisepox® следует вводить в дозе 0,15 мг/кг/день (1-2 ч. внутривенной инфузии) до 42-го дня. Морфологическая ремиссия ожидается между 28-м и 56-м днем. Терапия АТРА/АТО часто приводит к гиперлейкоцитозу; поэтому рекомендуется профилактическое лечение преднизолоном/преднизолоном (0,5 мг/кг) между 1-м и 15-м днем. Если наблюдается синдром дифференциации, лечение АТРА и АТО следует прекратить и рекомендуется терапия цитарабином или гидроксимочевинной. Рекомендуется лечение дексаметазоном в дозе 10–15 мг/м²/день в течение не менее 3 дней. Терапия поражения ЦНС: В целом рекомендуется 7 курсов цитарабина интратекально в дозах, зависящих от возраста. В начале лечения рекомендуется интратекальное лечение на 10-й и 28-й день, а затем с интервалом в 4 недели до 112-го дня (т. е. 5 раз). После 112-го дня проводятся последние две интратекальные терапии вместе с соответствующими аспирациями костного мозга (перед 4-м и после 5-го цикла АТО).



AML-BFM study group; version 03/2019

APL-BFM recommendations **standard-risk** FAB M3 (excluding ZBTB16-RARA and STAT5B-RARA) and WBC < 10 000/ μ l

ATRA + ATO initial cycle



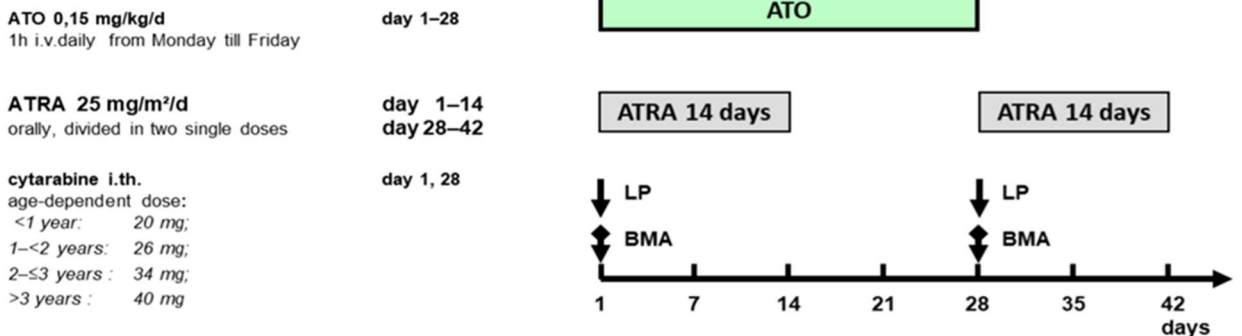
Supportive treatment:

Concomitant prednisolone/prednisolon 0.5 mg/kg day 1–day 15 as prophylaxis of the differentiation syndrome.
If WBC >5,000/ μ l start with hydroxyurea (2x20–40mg/kg/day).
If WBC >10,000/ μ l: add cytarabine (40mg/m²/day).

AML-BFM study group; version 03/2019

APL-BFM recommendations Maintenance therapy

ATRA + ATO subsequent cycles



б) Группа высокого риска

В дополнение к рекомендациям по лечению с помощью ATRA и ATO у пациентов с SR, пациенты с критериями HR получают индукционную химиотерапию в первом цикле (см. ниже), а диагностика MRD продлевается до 18 месяцев после постановки диагноза. Цитарабин/L-DNR (ADx) рекомендуется в качестве индукции, как показано на рисунке. Если липосомальный даунорубин недоступен, его можно заменить идарубицином (см. альтернативный график). В качестве альтернативы можно рассмотреть гемтузумаб озогамин (GO) (3 мг/м²). Одновременное назначение химиотерапии у пациентов с APL высокого риска необходимо из-за повышенного риска гиперлейкоцитоза/лейкостазы из-за лечения с помощью ATRA. В общем, лейкаферез не следует проводить. Терапия ЦНС: в целом

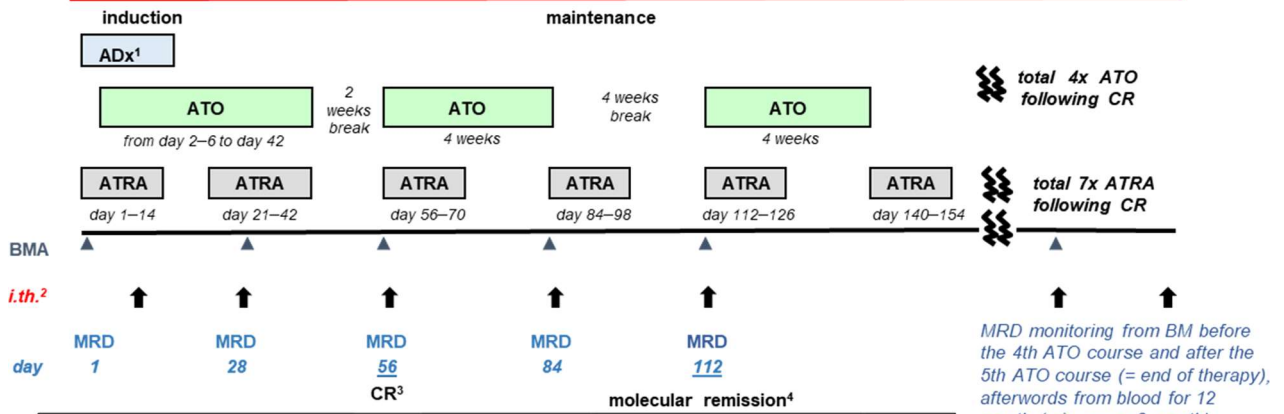
рекомендуется 7 курсов цитарабина интратекально в дозах, зависящих от возраста. В начале

лечения рекомендуется интратекальное лечение на 10-й и 28-й день, а затем с

интервалом в 4 недели до 112-го дня (т. е. 5 раз). После 112-го дня последние две интратекальные терапии проводятся вместе с соответствующими аспирациями костного мозга (перед 4-м и после 5-го цикла АТО).

APL-BFM recommendations **high-risk**

FAB M3 (excluding ZBTB16-RARA and STAT5B-RARA) and WBC ≥ 10 000/μl



In case of symptoms of differentiation syndrome immediately start dexamethason 10 to 15mg/m²

ADx: liposomal DNR 80 mg/m²/d i.v., day 3, 5, 7, cytarabine 100 mg/m²/d, permanent infusion for 48h and then cytarabine 100 mg/m² every 12h, 30min i.v.-infusion (12 administrations)

ATRA: all trans-retinoid acid 25mg/m²/day orally divided in 2 doses for 14 days, followed by a break of 14 days, in total 7x following CR (exception 2. ATRA course! With only 7 days break and then 21 days ATRA).

ATO: arsenitrioxid 0.15 mg/kg/day i.v.; 1–2h starting at day 2–6 until day 42 resp. morph. CR. After 2 weeks break: 4 cycles with ATO: Monday–Friday 0.15 mg/kg/day i.v. for 4 weeks—4 weeks break. **ECG control at start of each ATO cycle.**

Concomitant prednison/prednisolon 0.5 mg/kg day 1–day 15 as prophylaxis of the differentiation syndrome.

¹ If liposomal daunorubicin is not available it might be substituted by idarubicin (3x12mg/m²)

² i.th. starting day 10, followed by day 28 and then every 4 weeks until day 112. After day 112 together with the respective BMAs. (= in total 7x).

³ If NR at day 56 → consultation with the AML-BFM reference center.

⁴ If PML/RARA remains positive → perform another cycle. If still positive additional therapy is required. Consultation with the AML-BFM reference center.

CR: complete remission; **MRD:** minimal residual disease; **BMA:** bone marrow aspiration; **i.th.:** intrathecal cytarabine age-dependent

AML-BFM study group; version 03/2019

APL-BFM recommendations **high-risk**

FAB M3 (excluding ZBTB16-RARA and STAT5B-RARA) and WBC ≥ 10 000/μl

ATRA + ATO + ADx initial cycle

ATO 0,15 mg/kg/d day 2 (latest day 6)–42
1–2h i.v.

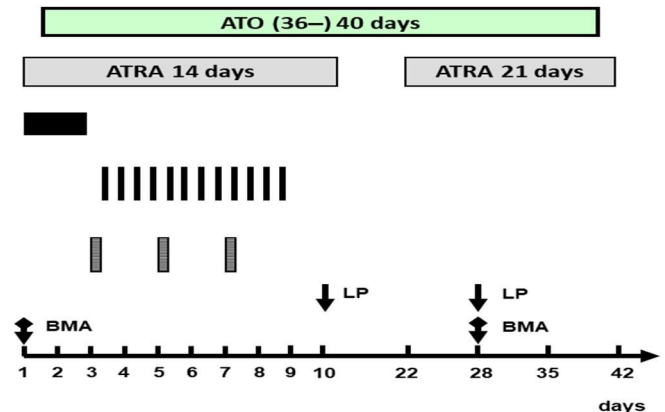
ATRA 25 mg/m²/d day 1–14
orally, divided in two single doses
day 21–42

cytarabine¹ 100 mg/m²/d day 1, 2
→ 100 mg/m²/d as a 24h infusion
→ 48h: from day 1 (morning) until day 3 (morning)

cytarabine¹ 100 mg/m² day 3–8
every 12h: 30min infusion
→ 12 applications
→ from day 3 (morning) to day 8 (evening)

L-DNR¹ 80 mg/m²/d day 3, 5, 7
120min infusion
→ before cytarabine

cytarabine i.th.² day 10, 28
age-dependent dose:
<1 year: 20 mg;
1–<2 years: 26 mg;
2–<3 years: 34 mg;
>3 years: 40 mg



¹ Different doses for infants! Infants ≤ 12 months or ≤ 10kg body weight: dose according to body weight.

² Intrathecal therapy in age-dependent doses on day 10 and day 28, LP in hyperleukocytosis ONLY after blast cell reduction

Supportive treatment:

Concomitant prednison/prednisolon 0.5 mg/kg day 1–day 15 as prophylaxis of the differentiation syndrome.

AML-BFM study group; version 03/2019

APL-BFM recommendations **high-risk**

WBC ≥ 10 000/μl, if liposomal daunorubicin is not available.
FAB M3 (excluding ZBTB16-RARA and STAT5B-RARA)

ATRA + ATO + Adx initial cycle

ATO 0,15 mg/kg/d day 2 (latest day 6)–42
1–2h i.v.

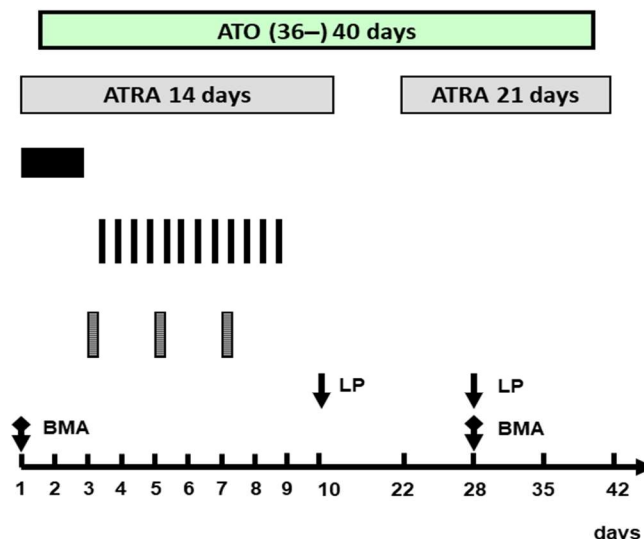
ATRA 25 mg/m²/d day 1–14
orally, divided in two single doses
day 21–42

cytarabine¹ 100 mg/m²/d day 1, 2
→ 100 mg/m²/d as a 24h infusion
→ 48h: from day 1 (morning) until day 3 (morning)

cytarabine¹ 100 mg/m² day 3–8
every 12h: 30 min infusion
→ 12 applications
→ from day 3 (morning) to day 8 (evening)

idarubicin¹ 12 mg/m²/d day 3, 5, 7
4h infusion
→ before cytarabine

cytarabine i.th.² day 10, 28
age-dependent dose:
<1 year: 20 mg;
1–<2 years: 26 mg;
2–<3 years: 34 mg;
>3 years: 40 mg



¹ Different doses for infants!

² Intrathecal therapy in age-dependent doses on day 10 and 28, LP in hyperleukocytosis ONLY after blast cell reduction

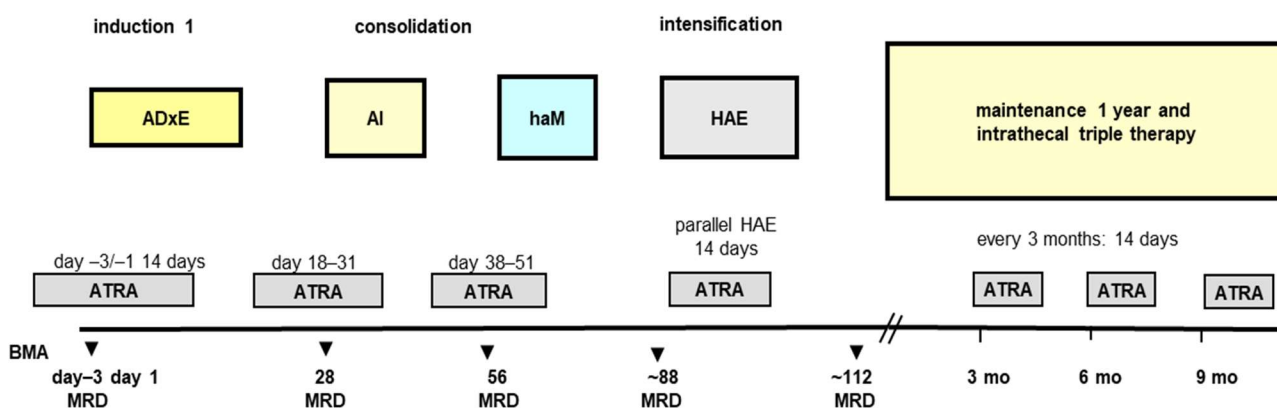
Supportive treatment:

Concomitant prednisolone/prednisolon 0.5 mg/kg day 1–day 15 as prophylaxis of the differentiation syndrome.

AML-BFM study group; version 03/2019

AML-BFM recommendation

FAB M3 if ATO is not available or for APL with detection of ZBTB16-RARA or STAT5B-RARA



In any case of symptoms of a differentiation syndrome (headache, dyspnea, fever, weight gain, hypotension, pulmonary infiltrates) immediately start dexamethason 10–15mg/m²!!

AML-BFM study group; version 03/2019

Циторедуктивная профаза:

Пациенты с высокой массой клеточной лейкемии (инициальный гиперлейкоцитоз более 50 x 10⁹/л, значительная органомегалия) получают предварительную обработку для

медленной циторедукции – тиогуанин (40 мг/м²/день перорально) и Цитарабин (40 мг/м²/день подкожно или внутривенно струйно). Дополнительно используется гидратация из расчета 3000-5000 мл/м², Аллопуринол с целью предотвращения гиперурикемии 10 мг/кг/сут, удельный вес мочи должен быть менее 1010, при недостаточном диурезе фуросемид 1-10 мг/кг, вначале никаких калиевых добавок в инфузию, защелачивать мочи добавлением раствора 3-4% соды, рН мочи поддерживать в пределах 7,0. Лабораторный контроль: калий, кальций, натрий, хлор, фосфат, мочевиная кислота, креатинин, мочевиная.

Если через 3 дня бласты не сокращаются, должна быть начата немедленно индукция терапи, где в дальнейшем при существующем риске кровотечения, возможно, в измененном виде, т.е. с половинной дозой Даунорубицина в индукции. В общем, длительность предварительного этапа не должна превышать 7 дней.

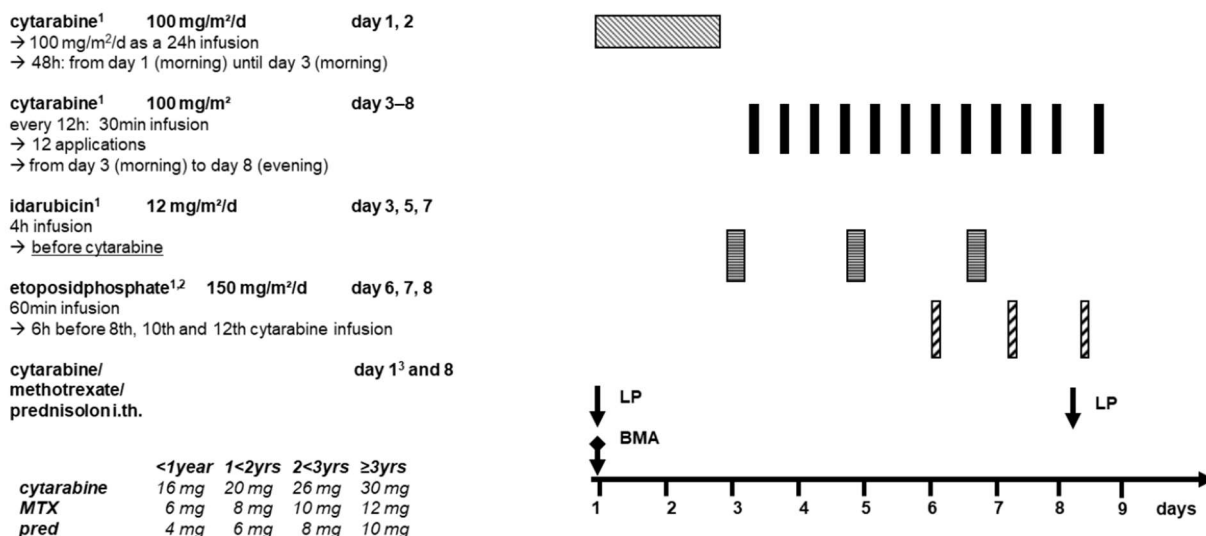
При гиперлейкоцитозе (>100.000) должны быть использованы заменное переливание или лейкоферез. Не должна проводится диагностическая люмбальная пункция, только после достаточного сокращения уровня лейкоцитов в крови.

Пациенты с тяжелыми инфекциями и нарушениями функции сердца также должны получить циторедуктивную профазу.

Протокол индукции АЕ в сочетании с АТРА и АТО для высокой группы риска и больных с отрицательным PML-RARa длится 8 дней и включает:

- цитарабин 100 мг/м²/день в виде длительной 48-часовой инфузии (с 1-го до 3-го дня);
- цитарабин 100 мг/м² каждые 12 часов в виде 30-минутной инфузии – всего 12 раз (с 3-го по 8-ой дни);
- этопозид 150 мг/м²/день в виде 1 часовой инфузии (в 6-ой, 7-ой и 8-ой дни);
- идарубицин 12 мг/м²/день в/в капельно за 4 часа в 3-ий, 5-ый, 7-ой дни;
- интратекально в 1-ый, 8-ой дни: цитарабин, метотрексат, преднизолон по возрастной дозировке (в схеме прилагается).
- Триоксид мышьяка (АТО) Trisenox® следует вводить в дозе 0,15 мг/кг/день (1-2 ч. внутривенной инфузии) до 42-го дня
- АТРА следует назначать перорально в дозе 25 мг/м²/день, разделенной на 2 разовые дозы, во время еды

Induction AIE



¹ Different doses for infants! Infants ≤ 12 months or ≤ 10kg body weight: dose according to body weight.

² The dose specification indicates the dose of etoposide, 100 mg etoposide correlates to 113.6 etoposide-phosphate; labeling of the study medication refers to the dose of etoposide (etopophos 100 mg).

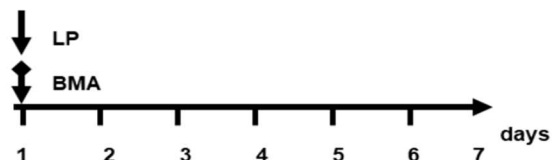
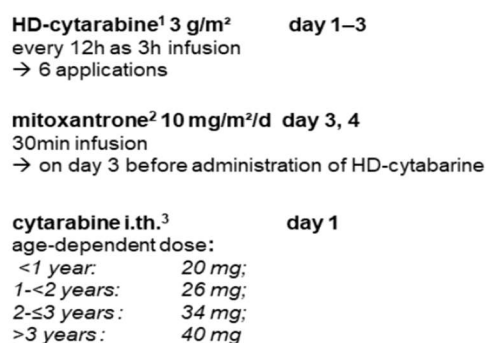
³ Intrathecal therapy in age-dependent doses on day 1, or with diagnostic LP, LP in hyperleukocytosis ONLY after blast cell reduction. Patients with primary CNS involvement i.th. at weekly intervals plus one additional time after cerebro-spinal fluid is clear and at least three times (day 1, 8 and 15).

Протокол 2-й индукции – НАМ (для группы высокого риска и с транслокацией: протокол консолидации начинается с 21-го дня от начала терапии.

Протокол НАМ для больных с отрицательным PML-RARa длится 4 дня и включает:

- цитарабин 3 г/м² каждые 12 часов в виде 3-часовой инфузии – всего 6 раз (с 1-го по 3-ий дни);
- митоксантрон 10 мг/м²/день в виде 30-минутной инфузии (в 3-ий и 4-ый дни);
- интратекально в 1-ый день: цитарабин в возрастной дозировке. <1 года 20 мг; 1-<2 года 26 мг; 2-3 года 34 мг;>3 лет 40 мг.

2nd Induction HAM



¹ Reduced HD-cytarabine doses in infants (≤24months).

² Mitoxantrone: Different doses for infants! Infants ≤ 12 months or ≤ 10kg body weight: dose according to body weight.

³ There should be a 2–4-hour interval between the i.th. cytarabine administration and the beginning of the first HD-cytarabine administration.

Протокол AI для больных с отрицательным PML-RARa: начинается через 4 недели после начала AIE, в анализе крови: гранулоцитов >1000/мкл, тромбоцитов >80000/мкл:

- цитарабин 500 мг/м²/день с 1-го по 4-й дни (96 часов);
- идарубицин 7 мг/м², в 3-ий и 5-ый дни, в виде 1 часовой инфузии;
- интратекально в 1-ый, 6-ой дни: цитарабин, метотрексат, преднизолон по возрастной дозировке (в схеме прилагается).

Примечание: при ЦНС цитатабин, без введения метотрексат и преднизолона.

AI

cytarabine¹ 500 mg/m²/d day 1–4

→ 500 mg/m² as a 24h infusion

→ 96h: from day 1 (morning) until day 5 (morning)

idarubicin¹ 7 mg/m²/d day 3, 5

240min infusion

cytarabine/ day 1

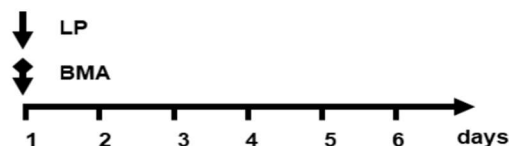
methotrexate/

prednisoloni.th.

age-dependent dose:

	<1year	1<2yrs	2<3yrs	≥3yrs
cytarabine	16 mg	20 mg	26 mg	30 mg
MTX	6 mg	8 mg	10 mg	12 mg
pred	4 mg	6 mg	8 mg	10 mg

¹ Different doses for infants! Infants ≤ 12 months or ≤ 10kg body weight: dose according to body weight.



Протокол консолидации hAM: начинается через 4 недели после AI/AI/2-CDA, в анализе крови: гранулоцитов >1000/мкл, тромбоцитов >80000/мкл.

- цитарабин 1 г/м² каждые 12 часов в виде 3-часовой инфузии – всего 6 раз (с 1-го по 3-ий дни); митоксантрон 10 мг/м²/день в виде 30-минутной инфузии (в 3-ий и 4-ый дни); интратекально в 1-ый день: цитарабин в возрастной дозировке: <1 года 20 мг; 1- <2 года 26мг; 2-3 года 34 мг; >3 лет 40 мг.

hAM

HD-cytarabine¹ 1 g/m² day 1–3

every 12h: as 3h infusion

→ 6 applications

mitoxantrone² 10 mg/m²/d day 3, 4

30min infusion

→ on day 3 before administration of HD-cytarabine

cytarabine i.th.³ day 1

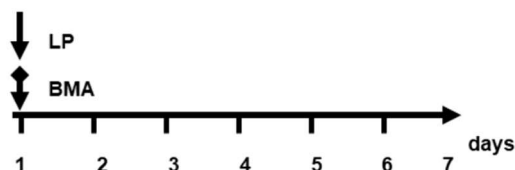
age-dependent dose:

<1 year: 20 mg;

1–<2 years: 26 mg;

2–≤3 years: 34 mg;

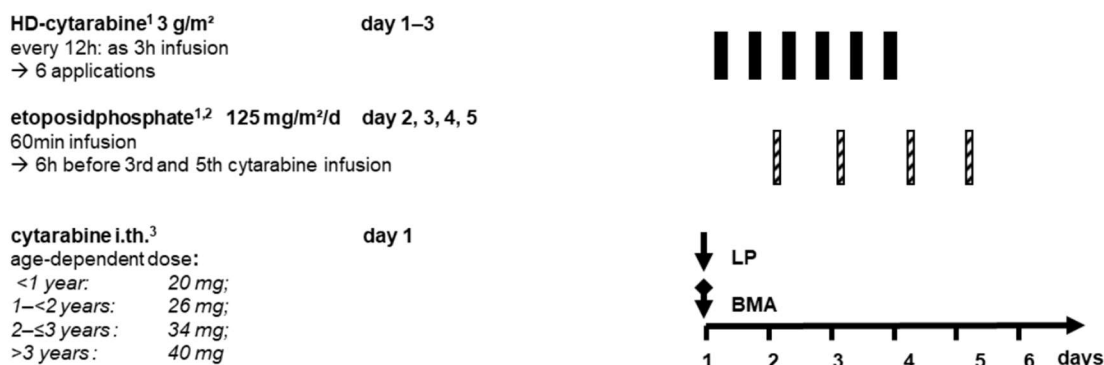
>3 years: 40 mg



Протокол интенсификации НАЕ для больных с отрицательным PML-RARa: получают все пациенты, кроме подлежащих к аллотрансплантации, начинается через 2-4 недели после hAM, в анализе крови: гранулоцитов >1000/мкл, тромбоцитов >80000/мкл. Протокол интенсификации длится 5 дней и включает:

- цитарабин 3 г/м² каждые 12 часов в виде 3-часовой инфузии – всего 6 раз (с 1-го по 3-ий дни)
- этопозид 125 мг/м²/день в виде 60-минутной инфузии (во 2-ой, 3-ий, 4-ый и 5-ый дни)
- интратекально в 1-ый день: цитарабин в возрастной дозировке: <1 года 20 мг; 1-<2 года 26 мг; 2-3 года 34 мг; >3 лет 40 мг.

НАЕ



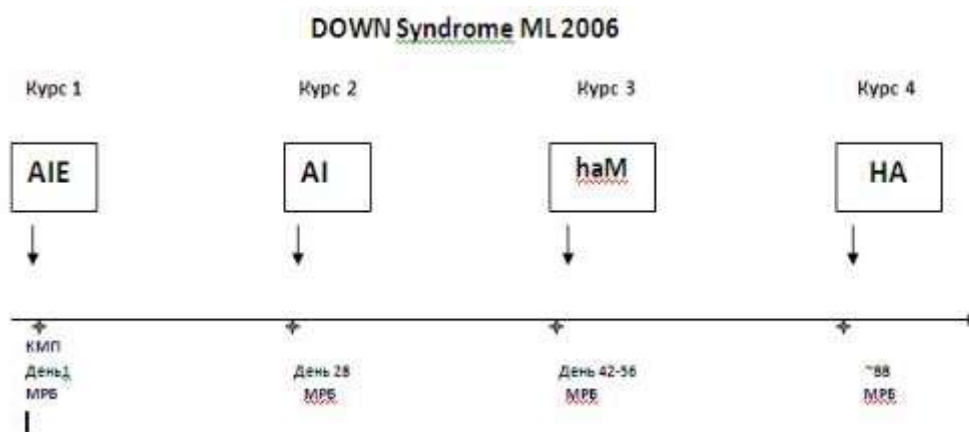
¹ Reduced HD-cytarabine doses in infants (≤ 24 months).

Etoposidphosphate: infants ≤ 12 months or ≤ 10 kg body weight: dose according to body weight.

² The dose specification indicates the dose of etoposide, 100 mg etoposide correlates to 113.6 etoposide-phosphate; labeling of the study medication refers to the dose of etoposide (etopophos 100 mg).

³ There should be a 2–4-hour interval between the i.th. cytarabine administration and the beginning of the first HD-cytarabine administration.

При сопутствующем синдроме Дауна для больных с отрицательным PML-RARa: при ОМЛ - Протокол ML-DS 2006.



Сопроводительные мероприятия при лечении больных с острым лейкозом

Перечень основных лекарственных средств

Антинеопластические и иммуносупрессивные лекарственные средства:

- даунорубицин 20 мг, порошок лиофилизированный для приготовления внутривенного инъекционного раствора;
- липосомальный даунорубицин 50 мг, порошок лиофилизированный для приготовления внутривенного инъекционного раствора;
- цитарабин 100 мг, порошок для приготовления инъекционного раствора для внутривенного введения, эндолюмбального введения, с растворителем;
- цитарабин 1000 мг, порошок для приготовления инъекционного раствора для внутривенного введения;
- этопозид 100 мг/5 мл, раствор инъекционный для внутривенных введений;
- кладрибин, раствор для инъекций 10 мг/10 мл;
- митоксантрон, концентрат для приготовления раствора 10 мг в 5 мл, 20 мг/10 мл, 25 мг/12,5 мл, 30 мг/15 мл;
- идарубицин 5 мг, раствор для внутривенных введений;
- метотрексат 10 мг, раствор инъекционный для интратекального введения;
- преднизолон, раствор для инъекций 30 мг;
- меркаптопурин 50 мг в таблетках;
- тиогуанин 40 мг в таблетках;
- третионин 10 мг в капсулах.

Поддерживающая терапия с профилактикой поражения ЦНС:

- меркаптапурин 40 мг/м²/день перорально в течение 1 года.
- цитарабин 40 мг/м²/день подкожно 4 дня подряд, каждые 28 дней, в течение 1 года.
- интратекально: цитарабин, метотрексат, преднизолон по возрастной дозировке (в схеме прилагается), в 1-ый, 15-ый, 29-ый, 43-ий дни.

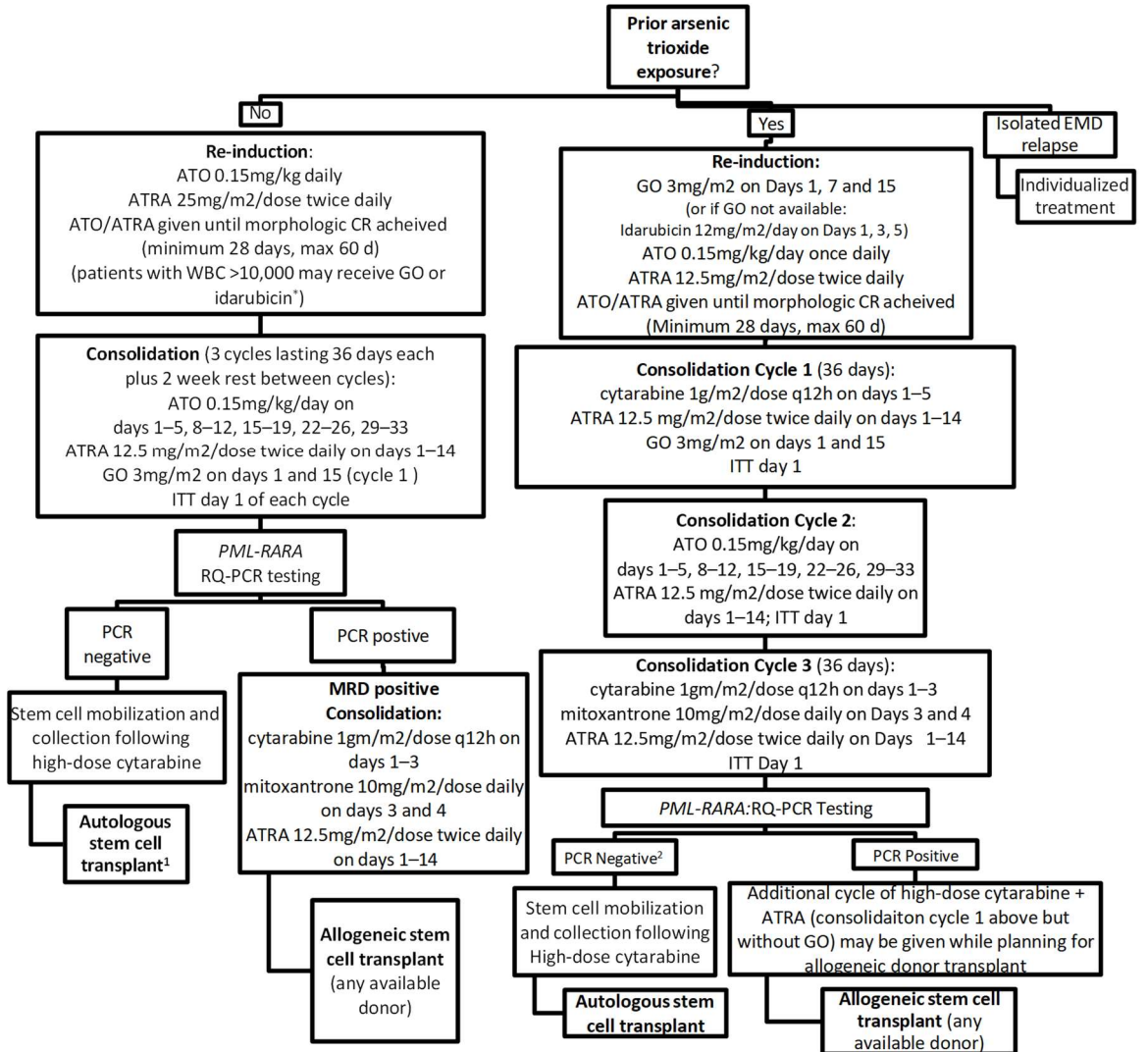
Примечание: при поражении ЦНС интратекально цитарабин в возрастной дозировке 4 недели.

Рекомендации по терапии рецидивов при остром промиелоцитарном лейкозе

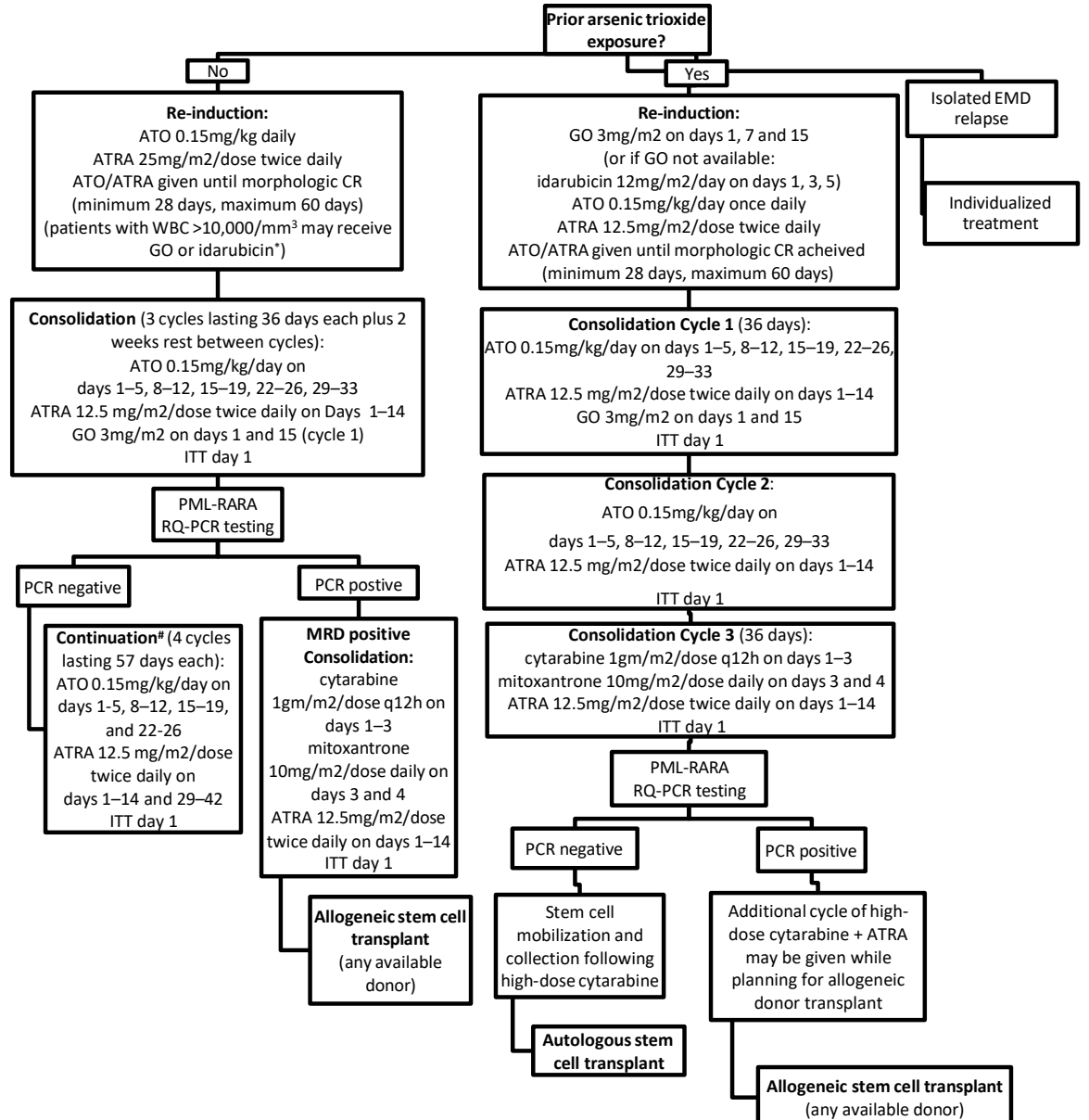
Острый промиелоцитарный лейкоз в настоящее время считается излечимым заболеванием. Молекулярным эквивалентом t(15;17) является ген слияния PML/RARA, обнаруженный примерно у 98% всех пациентов с МЗ. Рецидивы редки и поддаются излечению. Различают открытые, морфологически распознаваемые рецидивы и молекулярные рецидивы. Гематологический рецидив: более 5% промиелоцитарных бластов/атипичных промиелоцитов в костном мозге. Молекулярный рецидив: повторные появления транскрипта слияния PML-RARA после как минимум 2 отрицательных анализов RQ-PCR, обнаруженные в двух последовательных исследованиях костного мозга и подтвержденные в двух независимых лабораториях Рефрактерный APL: морфологическое, цитогенетическое и/или молекулярно-генетическое обнаружение персистенции APL. В отличие от других молекулярных маркеров AML, обнаружение перестройки PML/RARA имело прогностическое значение после завершения индукционной и консолидационной терапии (более трех блоков химиотерапии, 5% пациентов затем были отрицательными, риск рецидива был высоким при положительном результате ПЦР и изначальном повышенном количестве лейкоцитов [$> 10 \times 10^9/\text{л}$]) [20]. Это относится к 112-му дню во время терапии ATRA + АТО. Также известно, что

повторное появление этого маркера после предыдущего отрицательного результата ПЦР может предсказать рецидив в течение следующих трех месяцев [9]. Итальянские исследования (GIMEMA/PETHEMA) смогли показать, что шансы на выживание были явно выше, когда терапия рецидива была начата после молекулярного рецидива по сравнению с терапией, начатой после гематологического рецидива (92% против 44%) [21]. На основании этих данных рекомендуется, чтобы пациенты проходили лечение при обнаружении молекулярного рецидива. Следовательно, диагностику MRD костного мозга у пациентов с APL следует проводить каждые 3 месяца в течение общей продолжительности 12 месяцев (SR) или 18 месяцев (HR). Подозрение на молекулярный рецидив должно быть подтверждено последовательными аспирациями в течение 14 дней в двух независимых лабораториях. Лечение рецидива зависит от времени рецидива (ранний рецидив <18 месяцев, поздний рецидив 18–36 месяцев и очень поздний рецидив >36 месяцев после постановки диагноза) и лечения, полученного при первоначальном диагнозе (химиотерапия плюс ATRA или ATRA/ATO). При раннем рецидиве можно рассмотреть аллогенную или аутологичную ТСК — в зависимости от ответа на лечение (ATRA/ATO [+GO]+химиотерапия). При позднем рецидиве (>3 лет после постановки диагноза) рекомендуется лечение с помощью ATRA/ATO [22]. Очень поздний рецидив (>3 лет после первоначального диагноза). Рекомендуется лечение в соответствии с рекомендациями для APL «de novo». Если ПЦР положительная после 3 блоков химиотерапии, необходимо рассмотреть алло-ТСК.

Treatment algorithm for relapsed pediatric APL that occurs <18 months from initial diagnosis [22]



Treatment Algorithm for Relapsed pediatric APL that occurs 18-36 Months from Initial Diagnosis [22]



Перечень дополнительных лекарственных средств

Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов:

- ондансетрон, раствор для инъекций 8 мг/4 мл, таблетки 8 мг;
- трописетрон, раствор для в/в инъекций 5 мг/5 мл, капсулы по 5 мг;
- трамадол для в/в введения 5% 1 мл, трамадол таблетка для приема внутрь 50 мг;
- филграстим раствор для инъекций 0,3 мг/мл, зарегистрирован;
- дексаметазон капли глазные.

Антибактериальные средства:

- азитромицин, таблетка/капсула, 500 мг; порошок лиофилизированный для приготовления раствора для в/в инфузий, 500 мг;
 - амикацин, порошок для инъекций, 500 мг/2 мл или порошок для приготовления раствора для инъекций, 0,5 г;
 - амоксициллин/клавулановая кислота, таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 1000 мг; порошок для приготовления раствора для в/в и в/м введения 600 мг;
 - ванкомицин, порошок/лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения 500 мг;
 - гентамицин, раствор для инъекций 80мг/2мл 2мл;
 - имипинем, циластатин порошок для приготовления раствора для инфузий, 500 мг/500 мг;
 - левофлоксацин, раствор для инфузий 500 мг/100 мл; таблетка 500 мг;
 - ципрофлоксацин, раствор для в/в введения 100мг/10 мл.
 - линезолид, раствор для инфузий 2 мг/мл;
 - меропенем, лиофилизат/порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг, 1000 мг;
 - офлоксацин, таблетка, 400 мг; раствор для инфузий 200 мг/100 мл;
 - пиперациллин, тазобактам порошок для приготовления раствора для инъекций 4,5 г;
 - тикарциллин/клавулановая кислота, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий 3000 мг/200 мг;
 - цефепим, порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг, 1000 мг;
 - цефоперазон+сульбактам, порошок для приготовления раствора для инъекций 2:
 - ципрофлоксацин, раствор для инфузий 200 мг/100 мл, 100 мл; 500 мг;
 - эритромицин, таблетка 250 мг.
 - эртапенем лиофилизат, для приготовления раствора для в/в и в/м инъекции 1 г
 - цефтриаксон, порошок лиофилизированный для приготовления инъекционного раствора для в/в введения 250 мг;
 - нетилмицин, раствор для инъекций 50 мг, 2 мл для в/в введения;
 - цефтазидим, порошок для приготовления инъекционного раствора для в/в введения 1000 мг;
 - метронидазол, раствор для в/в инфузий 100 мл – 500мг, таблетки 25 0мг;
- ### **Противогрибковые лекарственные средства:**
- амфотерицин В, лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекции, 50 мг/флакон;
 - вориконазол, порошок для приготовления раствора для инфузий 200 мг/флакон; таблетка, 50 мг;
 - итраконазол, капсулы 100 мг;

- каспофунгин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг;
- икафунгин, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 50 мг;
- флуконазол, капсула/таблетка 150 мг; раствор для инфузий 200 мг/100 мл;
- позаконазол, раствор для приема внутрь.

Противовирусные лекарственные средства:

- ацикловир, крем для наружного применения 5%-5,0; таблетка 200 мг; порошок для приготовления раствора для инфузий, 250 мг;
- ганцикловир, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 мг;
- осельтамивир, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 12 мг/мл

Лекарственные средства, применяемые при пневмоцистозе:

- сульфаметоксазол/триметоприм, концентрат для приготовления раствора для инфузий (80мг+16мг)/мл, 5 мл; таблетка 480 мг;

Дополнительные иммуносупрессивные лекарственные средства:

- дексаметазон, раствор для инъекций 4 мг/мл 1 мл;
- преднизолон, раствор для инъекций 30 мг/мл 1 мл; таблетка, 5 мг;
- иммуноглобулин человеческий IgG, раствор для внутривенного введения 10% 2 г/20мл и 5 г/50мл;

Растворы, применяемые для коррекции нарушений водного, электролитного и кислотно-основного баланса, парентерального питания:

- альбумин, раствор для инфузий 10 % - 100 мл, 20 % - 100 мл;
- вода для инъекций, раствор для инъекций 5 мл;
- декстроза, раствор для инфузий 5% - 250 мл, 500 мл;
- декстроза, раствор для инъекций 40% - 10 мл, 20 мл;
- калия хлорид, раствор для внутривенного введения 40 мг/мл, 10 мл.
- кальция глюконат, раствор для инъекций 10%, 5 мл;
- кальция хлорид, раствор для инъекций 10% 5мл;
- магния сульфат, раствор для инъекций 25% 5 мл;
- маннитол, раствор для инъекций 15%-200,0;
- натрия хлорид, раствор для инфузий 0,9% - 250 мл, 500 мл;
- натрия хлорид, калия хлорид, натрий уксуснокислый раствор для инфузий во флаконе 200 мл, 400 мл;
- натрия хлорид, калия хлорид, натрия ацетат раствор для инфузий 200 мл, 400 мл;
- натрия хлорид, калия хлорид, натрия гидрокарбонат раствор для инфузий 400 мл;
- L-аланин, L-аргинин, глицин, L-гистидин, L-изолейцин, L-лейцин, L-лизина гидрохлорид, L-метионин, L-фенилаланин, L-пролин, L-серин, L-треонин, L-триптофан, L-тирозин, L-валин, натрия ацетат тригидрат, натрия глицерофосфата пентигидрат, калия хлорид, магния хлорид гексагидрат, глюкоза, кальция хлорид дигидрат, оливкового и бобов соевых масел смесь эмульсия д/инф.: контейнеры трехкамерные 2 л;
- гидроксипропилкрахмал (пентакрахмал), раствор для инфузий 6% 500 мл;
- комплекс аминокислот, эмульсия для инфузий, содержащая смесь оливкового и соевого масел в соотношении 80:20, раствор аминокислот с электролитами, раствор декстрозы, с общей калорийностью 1800 ккал 1 500 мл трехсекционный контейнер;
- нутрикомп* 500 мл в контейнерах.

Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови:

- гепарин, раствор для инъекций 5000 МЕ/мл - 5 мл, гель в тубе 100000 ЕД 50 г.
- губка гемостатическая, размер 7*5*1;
- губка гемостатическая рассасывающаяся, размер 8*3.

Другие лекарственные средства:

- простой инсулин, раствор для в/в введения;
- алюминия гидроксида+магния гидроксид, для приема внутрь;
- аскорбиновая кислота, раствор для в/в введения 5% 2 мл;
- ипратропия бромид+фенотерол, раствор для ингаляций;
- пиридоксин, раствор для в/в введения 50 мг;
- дексаметазон, капли глазные 0,1% 8 мл;
- ацетазоламид, таблетки для приема внутрь;
- диклофенак, таблетки 25 мг для приема внутрь;
- этамзилат, таблетки для приема внутрь;
- этамзилат, для в/в введения 2 мл;
- цетиризин, сироп для приема внутрь;
- каптоприл, таблетка 12,5 мг;
- фамотидин, 10 мг для в/в введения;
- кетопрофен, раствор для инъекций 100 мг/2 мл, таблетки 100 мг для приема внутрь;
- лактулоза, сироп 667 г/л по 500 мл;
- лидокаин, раствор для инъекций, 2% по 2 мл;
- метронидазол, гель стоматологический 20 г;
- омепразол, капсула 20 мг, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 40 мг;
- пантопрозол, для приема внутрь 20 мг;
- ацетоминофен, таблетка для приема внутрь 200 мг;
- повидон-йод, раствор для наружного применения 1 л;
- сальбутамол, раствор для небулайзера 5 мг/мл-20 мл;
- спиронолактон, капсула 100 мг;
- хлоропирамин, таблетки;
- трамадол, раствор для инъекций 100 мг/2 мл – после регистрации;
- трамадол, таблетки 50 мг;
- фуросемид, раствор для инъекций 1% 2 мл, таблетки;
- хлоргексидин, раствор 0,05% 100 мл;
- хлоропирамин, раствор для инъекций 20 мг/мл 1 мл;
- метоклопрамид, таблетки для приема внутрь;
- аллопуринол, таблетки для приема внутрь 100 мг;
- 4% натрия гидрокарбонат, раствор для в/в введения 200 мл;
- метамизол натрия, для внутривенного введения 50% 1 мл;
- дифенгидрамин, для внутривенного введения 10мг/1 мл.

Хирургическое вмешательство: нет.

Постановка порт-системы

Показания: при проведении многократной инфузионной химиотерапии с целью постоянного доступа к центральной вене. Не требует постоянной катетеризации центральной вены (которая имеет ряд осложнений, в т.ч. пневмо-гемоторакс, пункция артерии, инфекционные осложнения и др.).

Противопоказания: общие для проведения оперативного вмешательства в целом дачи наркоза, инфекционные процессы в области установки порт-системы.

Метод проведения: под общим обезболиванием в асептических условиях, после обработки операционного поля, выполняют укол иглой в центральную вену, затем в иглу заводят тонкий металлический проводник, по которому вводят специальный катетер. Выполняют небольшой разрез кожи и устанавливают порт под кожу, затем соединяют порт и установленный в вену катетер. Разрез ушивают несколькими косметическими швами.

Другие виды лечения: нет.

Показания для консультации специалистов:

- консультация психолога – на этапе поддерживающей терапии и по показаниям;
- консультация радиолога – на этапе проведения лучевой терапии;
- консультация невропатолога – при подозрении на нейролейкоз, другую патологию нервной системы.

Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

- угнетение сознания;
- резкое нарушение жизненно важных функций: гемодинамики, дыхания, глотания, вне зависимости от состояния сознания;
- судорожный синдром;
- развитие ОПН при синдроме острого лизиса опухоли;
- некупируемый геморрагический синдром.

Индикаторы эффективности лечения:

- ответ на терапию после протокола индукции – количество бластов в миелограмме менее 5%;
- летальность (на индукции, в ремиссии);
- количество инфекционных осложнений;
- количество геморрагических осложнений;
- количество гемотранфузионных осложнений;
- количество осложнений от диагностических процедур.

Дальнейшее ведение

Лекарственные препараты и схемы при проведении ПТ.

Дозы препаратов подбираются индивидуально. Ориентиром для модификации дозы служит уровень лейкоцитов, отражающий системную экспозицию к препарату. Стандартной рекомендацией является поддержание абсолютного числа лейкоцитов в диапазоне

$2,0-3,0 \times 10^9/\text{л}$. Следует избегать чрезмерно интенсивной терапии, приводящей к миелосупрессии и, как следствие, к перерывам в терапии.

После окончания интенсивного курса полихимиотерапии проводится поддерживающая терапия в течение 12 месяцев.

Схема поддерживающей терапии при ОПЛ для больных с отрицательным PML-RARa (на площадь тела 1 м^2):

- меркаптопурин $50 \text{ мг}/\text{м}^2$ ежедневно внутрь: давать ежедневно orally один раз в день одной дозой вечером в 18.00 (на голодный желудок: за 1 час до еды или через 2 часа после

еды) в зависимости от уровня лейкоцитов. Вместе с молоком не давать, запивать кипячёной водой.

- цитарабин 40 мг/м²/день по четыре дня один раз в месяц подкожно.
- меркаптопурин (таблетки по 50,0 мг) 50 мг/м² = X мг.

Уровень лейкоцитов	% дозы меркаптопурина	Доза меркаптопурина на м ²	Таблетки
Менее 1,0 x 10 ⁹ /л	0 %	мг	не давать, отмена препарата
1,1 – 2,0 x 10 ⁹ /л	50 %	мг	таб.
2,1 – 3,0 x 10 ⁹ /л	100 %	мг	таб.
Более 3,1 x 10 ⁹ /л	до 150 %	мг	таб.

Поддерживающее лечение проводится в амбулаторных условиях. Во время поддерживающей терапии необходимо контрольное обследование каждые 3 месяца, которое проводится в зависимости от состояния больного в амбулаторных или стационарных условиях. При наличии аплазии кроветворения с инфекционными или геморрагическими осложнениями длительность госпитализации удлинится более 7 дней и проводится соответствующая симптоматическая терапия.

Перерасчёт площади тела необходимо производить каждые 3 месяца.

**Объем и частота обследования детей с ОПЛ в ремиссии
(диспансеризация детей с ОЛ, проводимая по месту жительства)**

	Периоды ремиссии (мес)				
	1-6 мес	6-12 мес	12-24 мес	24-36 мес	Более 60 мес
Контрольный осмотр гематолога	1 раз в мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
ОАК	1 раз в 2 нед.	1 раз в 2 нед.	1 раз в мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.
Лейкоциты	1 раз в нед.	1 раз в нед.	1 раз в нед.	-	-
Биохимический анализ крови	1 раз в мес	1 раз в мес	1 раз в мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
ОАМ	1 раз в мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес	1 раз в год
УЗИ брюшной полости	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год	1 раз в год
ЭКГ	1 раз в мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес*	по показаниям
УЗИ сердца	1 раз в 3 мес	по показаниям	-	-	-
HBsAg и anti/HCV	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	по показаниям	
Невропатолог	1 раз в год		-	1 раз в год	1 раз в год
Кардиолог	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
Окулист	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
Психолог	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год	по показаниям	
эндокринолог	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	по показаниям
иммунный статус	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год	по показаниям	
ПЦР, ИФА на гепатиты	по показаниям				
Миелограмма	по показаниям				
Люмбальная пункция	по показаниям				
R-гр. органов грудной клетки	по показаниям				

Целью обеспечения преемственности и правильного этапного лечения при выписке ребенка из больницы в районную поликлинику должно направляться медицинское заключение с указанием формы заболевания, проведенного и рекомендуемого лечения, гематологических данных, отражающих динамику заболевания (гемограммы и миелограммы, полученные при поступлении в стационар и перед выпиской). Поликлиническое лечение детей, страдающих лейкозом, должно проводиться с применением всего необходимого объема лечебных мероприятий (цитостатические препараты, симптоматические средства) под постоянным контролем лечащего врача, заведующего отделением и врача-гематолога.

Со дня установления диагноза ОЛ ребенку необходимо оформить пособие по инвалидности. Областные департаменты здравоохранения должны обеспечивать право бесплатного проезда во всех видах транспорта больному и сопровождающему лицу до места стационарного лечения и наблюдения. Необходимо строгое соблюдение гарантированного права больных онкопатологией на бесплатное лечение с предоставлением в поликлинике по месту жительства бесплатного рецепта на дорогостоящие цитостатические препараты поддерживающей терапии

Вопросы охранительного режима являются одним из важнейших звеньев в организации амбулаторного лечения и диспансеризации детей, больных лейкозом. Им противопоказаны инсоляция, УВЧ-терапия, горячие ванны и другие тепловые, физиопроцедуры.

Таким детям противопоказано применение с лечебной целью лекарственных средств, обладающих побочным действием на кроветворение, свертывающую систему крови (нестероидные противовоспалительные препараты, антикоагулянты, биостимуляторы); физические, умственные переутомления. Профилактические прививки этому контингенту детей следует проводить только 6 месяцев спустя после полной отмены цитостатической терапии, так как в условиях вторичного иммунодефицитного состояния способность к формированию достаточно выраженного иммунного ответа ослаблена.

Забота об эмоциональном состоянии больного ребенка входит в круг лечебных мероприятий. Ребенок, больной лейкозом, не должен догадываться о характере заболевания. В детских садах, в школе дети, больные лейкозом, должны быть окружены особым вниманием и заботой воспитателей, учителей, сверстников. Однако, широкая известность о характере заболевания у того или иного ребенка нежелательна, поскольку это создает нездоровую атмосферу вокруг ребенка и мешает ему чувствовать себя полноценным участником окружающей жизни.

В декретированные сроки (раз в квартал) дети с ОЛ обследуются в дневном стационаре при высокоспециализированном медицинском учреждении.

Организация оказания медицинской помощи

Первичная медико-санитарная помощь включает в себя мероприятия по профилактике, диагностике, лечению заболеваний крови, кроветворных органов, злокачественных новообразований лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, медицинской реабилитации и формированию здорового образа жизни. При подозрении у пациента ОМЛ врач -педиатр участковый, врач общей практики (семейный врач) или иные врачи-специалисты в сроки, установленные законодательством, направляют пациента на консультацию в медицинскую организацию (гематологический кабинет, клинико - диагностическое отделение гематологии) для оказания первичной специализированной медико -санитарной помощи, в которой проводятся основные диагностические мероприятия с целью уточнения и верификации диагноза, в том числе, с использованием

специализированных манипуляций (пункция костного мозга, трепанобиопсия костного мозга).

В случае невозможности проведения диагностических исследований пациент направляется в иную медицинскую организацию, которая оказывает профильную медицинскую помощь пациентам с гематологическими заболеваниями для установления диагноза и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами -гематологами и иными врачами-специалистами в условиях стационара круглосуточного пребывания и включает в себя профилактику, диагностику, лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию, которая оказывается медицинскими организациями, имеющими необходимую материально-техническую базу, наличие высококвалифицированных специалистов и лицензию на осуществление медицинской деятельности.

На данном уровне оказания медицинской помощи пациентам с ОМЛ, тактика обследования и лечения, а также определение целесообразности госпитализации устанавливается врачами-гематологами с привлечением, в случае необходимости иных врачей-специалистов. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается всеми участниками и вносится в медицинскую документацию пациента.

При выявлении или подозрении на ОМЛ в ходе оказания скорой медицинской помощи пациента направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с гематологическими/онкологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Показания для госпитализации в стационар (планово):

- Первично при подозрении на злокачественное заболевание крови для проведения диагностического этапа
- Необходимость проведения очередного этапа терапии (кроме поддерживающей терапии).

Показания для госпитализации в стационар (экстренно):

- Первично при подозрении на злокачественное заболевание крови для проведения первичного лечения.
- Любое ухудшение состояния пациента, развитие осложнений, требующих проведения экстренной терапии в условиях стационара
- Подозрение на рецидив заболевания/развитие второй опухоли

Показания к выписке пациента из медицинской организации

- Окончание этапа терапии при условии отсутствия инфекционных и токсических осложнений, системных нарушений, требующих терапии в условиях стационара
- Окончание интенсивной терапии при сохранении клинико-гематологической ремиссии.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО
НОЗОЛОГИИ «ОСТРЫЙ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫЙ
ЛЕЙКОЗ»**

МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

Пациентам с ОПЛ рекомендовано проводить любое оперативное вмешательство или проведение инвазивной процедуры под прикрытием заместительной терапии (если оно требуется тромбоциты менее 50×10^9 , нейтропения IV степени, анемия IV степени).

- 1) **цель проведения процедуры или вмешательства:** устранение осложнений основного заболевания, либо другой патологии требующей хирургического вмешательства.
- 2) **противопоказания к процедуре или вмешательству:**
- Противопоказания к проведению процедуры согласно протоколам того профиля по которому планируется вмешательство
- 3) **показания к процедуре или вмешательству** – развившееся осложнение требующее незамедлительного или планового хирургического вмешательства
- 4) **требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство;**
Специалист должен обладать дипломом ВОП и специализацией по направлению, по которому планируется вмешательство. Хирургическое лечение пациентов с омл проводится после консультации с врачом гематологом перед процедурой.
- 5) **перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:**
 - Общий анализ крови.
 - Определение группы крови и резус фактора
 - Общий анализ мочи.
 - Биохимический анализ крови.
 - Коагулограмма.
 - Маркеры гепатитов.
 - Обследование на ВИЧ инфекцию, RW.
- 6) **требования к проведению процедуры или вмешательства:** процедура должна проводиться в специализированном учреждении/ многопрофильном стационаре/гематологическом центре в специально выделенном помещении, предназначенном для проведения подобных процедур.
- 7) **требования к подготовке пациента** (описание процесса подготовки пациента к проведению процедуры или вмешательство), а также непосредственная методика проведения процедуры (вмешательства);
Пациентом первичным ОмЛ и рецидивом заболевания требуется заместительная гемокомпонентная терапия по показаниям после консультации гематолога.
- 8) **индикаторы эффективности процедуры или вмешательства:**
- устранение осложнения, приведшего к хирургической процедуре или хирургическому вмешательству.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА

- 1) У авторов протоколов отсутствует конфликт интересов;
- 2) данные экспертов (специалистов республики и зарубежных стран);

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ
ПО НОЗОЛОГИИ «ОСТРЫЙ
ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ»**

ТАШКЕНТ 2024

Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Подход к реабилитации и диспансерное наблюдение пациентов с ОПЛ. Диспансерное наблюдение включает систематические осмотры и целенаправленное лабораторное и инструментальное обследование, направленное на оценку статуса ремиссии основного заболевания и возможных осложнений, связанных с перенесенной полихимиотерапией.

Специальных методов реабилитации при ОПЛ не существует.

- Рекомендуется проведение реабилитации при возникновении осложнений после завершения программы терапии ОПЛ в рамках соответствующих нозологий

Объем и частота обследования детей с ОПЛ в ремиссии (диспансеризация детей с ОЛ, проводимая по месту жительства)

	Периоды ремиссии (мес)				
	1-6 мес	6-12 мес	12-24 мес	24-36 мес	Более 60 мес
Контрольный осмотр гематолога	1 раз в мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
ОАК	1 раз в 2 нед.	1 раз в 2 нед.	1 раз в мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.
Лейкоциты	1 раз в нед.	1 раз в нед.	1 раз в нед.	-	-
Биохимический анализ крови	1 раз в мес	1 раз в мес	1 раз в мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
ОАМ	1 раз в мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес	1 раз в год
УЗИ брюшной полости	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год	1 раз в год
ЭКГ	1 раз в мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес*	по показаниям
УЗИ сердца	1 раз в 3 мес	по показаниям	-	-	-
HBsAg и anti/HCV	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	по показаниям	
Невропатолог	1 раз в год		-	1 раз в год	1 раз в год
Кардиолог	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
Окулист	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
Психолог	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год	по показаниям	
эндокринолог	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	по показаниям
иммунный статус	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год	по показаниям	
ПЦР, ИФА на гепатиты	по показаниям				
Миелограмма	по показаниям				
Люмбальная пункция	по показаниям				

VI. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Первичная профилактика ОПЛ невозможна в связи с низкой базовой заболеваемостью и неустановленными причинами болезни.

Профилактика рецидива заболевания основана на полном выполнении протокола терапии первой линии и выполнении ТГСК и проведении регулярного динамического наблюдения • Рекомендуется в течение поддерживающей терапии выполнение общего (клинического) анализа крови 1 раз в месяц.

Рекомендуется после окончания терапии наблюдение врачом-гематологом и/или врачом-педиатром по месту жительства с выполнением необходимого объема обследований со следующей периодичностью:

Пациенты, получившие ТКМ, наблюдаются согласно рекомендациям трансплантационного центра.

Пациенты без ТКМ: 1) общий (клинический) анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы 1 раз в месяц первые 3 мес., затем 1 раз в 6 мес в течение 5 лет

2) молекулярно-биологическое исследование крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1), определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови через 6 месяцев после окончания химиотерапии

3) анализ крови биохимический общетерапевтический с оценкой - альбумина, АЛТ, АСТ, ЛДГ, билирубина (общего и прямого), мочевины и креатинина, ферритина 1 раз в год в течение 5 лет

4) ЭКГ и эхокардиография 1 раз в год в течение 5 лет 5) КТ/МРТ зон экстрамедуллярных очагов через 6 мес. от окончания химиотерапии

Хирургическое вмешательство должно проводиться обосновано, учитывая имеющееся осложнение с учетом польза/риск жизни пациента.

Дальнейшее ведение проводится на стационарном или на амбулаторном уровне в многопрофильной клинике по месту жительства.

Х. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

- 1) У авторов протоколов отсутствует конфликт интересов;
- 1) данные экспертов (специалистов республики и зарубежных стран);
 - Обзоры мета-анализов, рандомизированных проспективных контролируемых перекрестных клинических исследований.
 - Обзоры опубликованных исследований случай-контроль или когортных исследований.
 - Систематические обзоры с таблицами доказательств.;
- 3) Пересмотр протокола рекомендован через 5 лет после его разработки или при наличии новых методов с уровнем доказательности);

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
ПОМОЩИ ПО НОЗОЛОГИИ
«ОСТРЫЙ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ»**

ТАШКЕНТ 2024г

МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ:

Немедикаментозное лечение:

Режимы 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).

3) *Медикаментозное лечение:*

4) *Паллиативная помощь при анорексии/кахексии*

- 5) При гастростазе и раннем насыщении – прокинетики: метоклопрамид перорально, в/м или в/в (дозировка детям в возрасте от рождения до 12 лет по 0,1 мг/кг 2-3 раза в день; детям в возрасте старше 12 лет при массе тела до 60 кг по 5 мг*3 раза в день; детям в возрасте старше 12 лет при массе тела свыше 60 кг по 10 мг*3 раза в день).
- 6) При анорексии с прекахексией или кахексией – метилпреднизолон 5-15 мг в сутки или дексаметазон 2-4 мг в сутки курсами по 5-7 дней перорально.
- 7) Энтеральное питание у «паллиативных больных».
- 8) Основная энергетическая потребность у детей зависит от возраста: 0-6 мес. 115 ккал/кг/сут, от 7-12 мес. 105 ккал/кг/сутки, от 1-3 года 100 ккал/кг/сутки, от 4-10 лет 85 ккал/кг/сутки, от 11-14 лет 60 ккал/кг/сутки для мальчиков и 48-50 ккал/кг/сутки для девочек, 15-18 лет 42 ккал/кг/сутки (для мальчиков), 38 ккал/кг/сутки (для девочек), «нормальная» потребность в белках 0,6-1,5 г/кг/сутки, потребность в жирах 2-4 г/кг/сутки (35-50% от общего калоража), потребность в углеводах 2-7 г/кг/сутки (40-60% от общего калоража). Расчет диеты проводит врач.

Паллиативная помощь при пролежнях, распадающихся наружных опухолях.

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

Профилактика пролежней:

специальные матрасы;

оборудование и приспособления (подъемники или специальные ремни) для перемещения лежачего больного;

профилактика травмирования кожи (осторожно снимать одежду и пр.);

устранение предрасполагающих факторов (уменьшение или отмена стероидов, оптимизация питания);

профилактика болевого синдрома при перевязке;

косметические приемлемые для ребенка повязки, документирование времени накладывания и снятия повязки.

При распадающихся злобных злокачественных опухолях – местно для устранения запаха повязка с активированным углем, кало- и мочеприемники, метронидазол местно, мед и сахар местно; для помещения – освежители воздуха, ароматические масла.

Особенности паллиативного лечения:

Боль при смене повязки/пластыря – быстродействующие анальгетики (ненаркотические или наркотические), местные анестетики; боль присутствует все время – регулярный прием анальгетиков.

Алгоритм:

Шаг №1: профилактика пролежней и притёртостей;

Шаг №2: при покраснении/мацерации – мази с цинком или пленочные пластыри;

Шаг №3: при изъязвлении кожи – гидроколлоидные пластыри;

Шаг №4: при инфицировании – гидрогели/пасты, убрать пораженные или отмирающие ткани; при целлюлите или гнойной инфекции – пероральные антибиотики с определением чувствительности; Шаг №5: при больших изъязвленных полостях – анальгетики ненаркотических групп 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.

Шаг №7: кровоточащая рана – раствор эпинефрина 1:1000 местно; радиотерапия; использовать неадгезирующие и смоченные в изотоническом растворе натрия хлорида повязки.

Паллиативная помощь при болевом синдроме

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

Нефармакологические методы обезболивания:

отвлекающие методы (тепло, холод, прикосновение/массаж), чрескожная электрическая стимуляция нервов, иглоукалывание, вибрация, ароматерапия;

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

Фармакологические методы:

Анальгетики ненаркотические и наркотические:

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

Анальгетики адъювантные 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 – детям до 6 лет в экстренных случаях) при различных видах нейропатической боли; спазмолитики (гиосцин) при висцеральной боли, связанной с растяжением или коликами; мышечные релаксанты при дистонии/мышечных спазмах.

Алгоритм обезболивания в паллиативной помощи у детей с онкологической патологией:

Шаг №1: ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибупрофен, +/- адъювантные анальгетики;

Шаг №2: слабые наркотические анальгетики (трамадол) + ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибупрофен,) +/- адъювантные анальгетики;

Шаг №3. сильные наркотические анальгетики (морфин или фентанил) +/- ненаркотические анальгетики (парацетамол, ибупрофен, +/- адъювантные анальгетики.

Ненаркотические анальгетики

Парацетамол (ацетаминофен) внутрь, доза насыщения 20 мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по 10-15 мг/кг каждые 4-6 часов; ректально доза насыщения 30 мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по мг/кг каждые 4-6 часов; при печеночной и почечной недостаточности необходим снижение дозы и увеличение интервала до 8 часов. У детей в возрасте от 1 до 29 дней по 5-10 мг/кг каждые 6-8 часов; максимум 4 дозы в сутки; детям в возрасте от 30 дней до 3 мес. по 10 мг/кг каждые 4-6 часов, максимум 4 дозы в сутки. Детям в возрасте от 3-12 мес. и от 1-12 лет по 10-15 мг/кг каждые 4-6 часов, максимум 4 дозы в сутки, не более 1 г за один прием.

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

Слабые наркотические анальгетики

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

Сильные наркотические анальгетики

Морфин – после регистрации в РК: начальные средние терапевтические дозы внутрь в возрасте от 1-12 мес. по 0,08-0,2 мг/кг каждые 4 часа; 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 – после регистрации в РК: стартовые дозы: внутрь или ректально в возрасте от 1-3 мес. по 50 мкг/кг каждые 4 часа, в возрасте от 3-6 мес. по 100 мкг каждые 4 часа, в возрасте от 6 мес.-12 лет по 200 мкг/кг каждые 4 часа, в возрасте от 12-18 лет по 5-10 мг каждые 4 часа; подкожно болюсно или в/в струйно (в течении минимум 5 мин) в возрасте до 1 мес. по 25 мкг/кг каждые 6 часов, в возрасте от 1-6 мес. по 100 мкг/кг каждые 6 часов, в возрасте от 6 мес.-12 лет по 100 мкг/кг каждые 4 часа (максимально разовая стартовая доза 2,5 мг), детям в возрасте от 12-18 лет по 2,5-5 мг каждые 4 часа (максимально суточная доза 20 мг в сутки); продолжительная подкожная или в/в инфузия со скоростью: в возрасте до 1 мес. по 5 мкг/кг в час, в возрасте от 1-6 мес. по 10 мкг/кг в час, в возрасте от 6 мес.-18 лет по 20 мкг/кг в час (максимум 20 мг за 24 часа); Увеличение разовой и суточной дозы: вариант 1 – увеличить разовую дозу морфина для регулярного приема на 30-50% от предыдущей дозы; вариант 2 – суммировать все дозы морфина за последние 24 часа и разделить полученную сумму на 6, увеличить на это число каждую регулярную дозу, принимаемые каждые 4 часа, также необходимо увеличить дозу для купирования прорывной боли, так как увеличились регулярные дозы.

Морфин пролонгированного (длительного) действия (или медленно высвобождающийся морфин): суточная доза равна суточной дозе морфина быстрого действия через рот; разовая доза морфина пролонгированного действия равна половине его суточной дозы, для купирования прорывной боли использовать морфин быстрого действия. Расчет морфина для купирования прорывной боли: если при регулярном приеме боль появляется между дозами морфина, расписанными «по часам», назначить дозу морфина для купирования прорывной боли; доза для купирования прорывной боли составляет 50-100% от той разовой, которая применяется каждые 4 часа, или рассчитывается как 1/6 от общей суточной дозы морфина, принимаемой в данный

момент; доза для купирования прорывной боли должна быть дана не ранее чем через 15-30 мин. от предыдущего приема препарата.

Отмена морфина: отмена приема препарата постепенно на 1/3 каждые 3 дня.

Фентанил: дозу фентанила увеличивать до достижения обезболивающего эффекта.

Фентанил короткого (быстрого) действия:

Стартовая разовая доза:

трансмукозально 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 в возрасте от 2-18 лет по 1-2 мкг/кг (максимально стартовая доза 50 мкг); в/в (медленно за 3-5 мин) 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 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; в возрасте после 1 года – начать стартовой дозы струйно 1-2 мкг/кг (за 3-5 минут), затем титровать со скоростью 1 мкг/кг в час.

Фентанил пролонгированного действия (в пластырях):

«размер» (или доза) пластыря рассчитывается на основании эквивалентной суточной дозы перорального морфина: чтобы рассчитать дозу пластыря, нужно дозу морфина, получаемого через рот, разделить на 3;

после наклеивания пластыря необходимо около 12-24 час, чтобы достичь обезболивания;

после первого наклеивания пластыря в течение 12-24 час. продолжается введение анальгетиков (например морфин каждые 4 часа);

доза фентанила увеличивается до достижения обезболивающего эффекта

Адьювантные анальгетики

Амитриптилин внутрь в возрасте от 2 до 12 лет 0,2-0,5 мг/кг (максимум 25 мг) на ночь (при необходимости можно увеличить дозу до 1 мг/кг*2 раза в день), в возрасте от 12-18 лет 10-25 мг на ночь через рот (при необходимости можно увеличить до 75 мг максимум).

Карбамазепин внутрь 5-20 мг/кг в сутки в 2-3 приема, увеличивать дозу постепенно, чтобы избежать побочных эффектов (детям до 6 лет в экстренных случаях).

Габапентин внутрь, в возрасте от 2-12 лет: день 1 по 10 мг/кг однократно, день 2 по 10 мг/кг*2 раза в день, день 3 по 10 мг/кг*3 раза в день, поддерживающая доза по 10-20 мг/кг*3 раза в день; в возрасте 12-18 лет: день 1 по 300 мг*1 раз в день, день 2 по 300 мг*2 раза в день, день 3 по 300 мг*3 раза в день, максимальная доза по 800 мг*3 раза в день. Отмена проводится медленно в течение 7-14 дней, не используются у детей с психическими заболеваниями в анамнезе.

Диазепам (перорально, трансбуккально, п/к, ректально) в возрасте от 1-6 лет по 1 мг в сутки за 2-3 приема; 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 в возрасте от 1 мес. до 2 лет – 0,5 мг/кг перорально каждые 8 часов; в возрасте 2-5 лет по 5 мг перорально каждые 8 часов, детям в возрасте 6-12 лет по 10 мг перорально каждые 8 часов.

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

Дексаметазон при сильной нейропатической боли.

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

Боль в конце жизни (в терминальной стадии болезни):

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

Паллиативная помощь при компрессии спинного мозга:

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

Алгоритм паллиативного лечения:

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

Шаг №2: обезболивание смотреть пункт «Паллиативная помощь при болевом синдроме».

Паллиативная помощь при судорогах:

Алгоритм ведения судорог:

Шаг №1: правильная укладка ребенка, наблюдение в течении 5 мин.

Шаг №2: если судорожный приступ не прошел в течении 5 мин – введение диазепама ректально (раствор в микроклизме) или трансбуккально в дозе 0,5 мг/кг карбамазепин (детям до 6 лет в экстренных случаях). Для детей в возрасте до 5 лет начальная доза 20-60 мг/сут с повышением на 20-60 мг каждые два дня, с 5 лет начальная доза составляет 100 мг/сут, с последующим повышением на 100 мг в неделю. Поддерживающая доза составляет 10-20 мг/кг массы тела/сут за 2-3 приема. Для обеспечения точного дозирования, до 5 лет, необходимо использовать жидкие пероральные лекарственные формы карбамазепина (детям до 6 лет в экстренных случаях).

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), диазепам п/к в дозе 0,5 мг/кг по показаниям.

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

Паллиативная помощь при судорогах в терминальной стадии болезни:

Алгоритм ведения судорог:

Шаг №1: карбамазепин – в возрасте до 5 лет начальная доза 20-60 мг/сут с повышением на

20-60 мг каждые два дня, с 5 лет начальная доза составляет 100 мг/сут, с последующим повышением на 100 мг в неделю. Поддерживающая доза для детей составляет 10-20 мг/кг массы тела/сут за 2-3 приема. Для обеспечения точного дозирования до 5 лет, необходимо использовать жидкие пероральные лекарственные формы карбамазепина (детям до 6 лет в экстренных случаях).

Шаг №2: фенобарбитал в/в возраст от 0-18 лет 20 мг/кг (максимум 1 г) однократно или в виде нагрузочной дозы, но не быстрее чем 1 мг/кг/мин; продолжительная в/в или подкожная инфузия возраст менее 1 мес. 2,5-5 мг/кг в сутки, в возрасте от 1 мес. до 18 лет 5-10 мг/кг в сутки (максимум 1 г).

Паллиативная помощь при тошноте/рвоте:

При необходимости назначение двух противорвотных препаратов – оценить их сочетаемость.

Для воздействия на симпатическую нервную систему:

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

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

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

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

Для воздействия на хеморецепторную триггерную зону:

Галоперидол внутрь, в возрасте от 12-18 лет по 1,5 мг на ночь, увеличивая при необходимости до 1,5 мг*2 раза в сутки (максимально по 5 мг*2 раза в сутки), продолженная подкожная или в/в инфузия в возрасте от 1 мес.-12 лет стартовая доза 25 мкг/кг/сутки (максимальная стартовая доза 1,5 мг/сутки), дозу можно увеличивать до максимальной 85 мкг/кг/сутки, в возрасте от 12-18 лет стартовая доза 1,5 мг/сутки, возможно увеличение до 5 мг/сутки.

Паллиативная помощь при кровотечении:

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

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

Местное гемостатическое лечение: аппликация эпинефрина 1:1000 (смочить марлю и наложить на рану или кровоточащую слизистую оболочку); гемостатические покрытия (губки, поликапрон) использовать непосредственно на место кровотечения; системное гемостатическое лечение: этамзилат от 10-15 мг/кг/сут, кратность применения – 3 раза/сут в равных дозах. При наружном применении стерильный тампон, пропитанный этамзилатом (в форме раствора для инъекций) накладывают на рану.

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

Карбамазепин – в возрасте до 5 лет начальная доза 20-60 мг/сут с повышением на 20-60 мг каждые два дня, с 5 лет начальная доза составляет 100 мг/сут, с последующим повышением на 100 мг в неделю. Поддерживающая доза составляет 10-20 мг/кг массы тела/сут за 2-3 приема. Для обеспечения точного дозирования до 5 лет, необходимо использовать жидкие пероральные лекарственные формы карбамазепина (детям до 6 лет в экстренных случаях).

Перечень дополнительных лекарственных средств

- Перечень дополнительных лекарственных средств
- Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов:
- ондансетрон, раствор для инъекций 8 мг/4 мл, таблетки 8 мг;
- трописетрон, раствор для в/в инъекций 5 мг/5 мл, капсулы по 5 мг;
- трамадол для в/в введения 5% 1 мл, трамадол таблетка для приема внутрь 50 мг;
- филграстим раствор для инъекций 0,3 мг/мл, зарегистрирован;
- дексаметазон капли глазные.
- Антибактериальные средства:
- азитромицин, таблетка/капсула, 500 мг; порошок лиофилизированный для приготовления раствора для в/в инфузий, 500 мг;
- амикацин, порошок для инъекций, 500 мг/2 мл или порошок для приготовления раствора для инъекций, 0,5 г;
- амоксициллин/клавулановая кислота, таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 1000 мг; порошок для приготовления раствора для в/в и в/м введения 600 мг;
- ванкомицин, порошок/лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения 500 мг;
- гентамицин, раствор для инъекций 80мг/2мл 2мл;
- имипинем, циластатин порошок для приготовления раствора для инфузий, 500 мг/500 мг;
- левофлоксацин, раствор для инфузий 500 мг/100 мл; таблетка 500 мг;
- ципрофлоксацин, раствор для в/в введения 100мг/10 мл.
- линезолид, раствор для инфузий 2 мг/мл;
- меропенем, лиофилизат/порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг, 1000 мг;
- офлоксацин, таблетка, 400 мг; раствор для инфузий 200 мг/100 мл;
- пиперациллин, тазобактам порошок для приготовления раствора для инъекций 4,5 г;
- тикарциллин/клавулановая кислота, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий 3000 мг/200 мг;
- цефепим, порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг, 1000 мг;
- цефоперазон+сульбактам, порошок для приготовления раствора для инъекций 2:
- ципрофлоксацин, раствор для инфузий 200 мг/100 мл, 100 мл; 500 мг;
- эритромицин, таблетка 250 мг.
- эртапенем лиофилизат, для приготовления раствора для в/в и в/м инъекции 1 г
- цефтриаксон, порошок лиофилизированный для приготовления инъекционного раствора для в/в введения 250 мг;
- нетилмицин, раствор для инъекций 50 мг, 2 мл для в/в введения;
- цефтазидим, порошок для приготовления инъекционного раствора для в/в введения 1000 мг;
- метронидазол, раствор для в/в инфузий 100 мл – 500мг, таблетки 250 мг;
- Противогрибковые лекарственные средства:
- амфотерицин В, лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекции, 50 мг/флакон;
- вориконазол, порошок для приготовления раствора для инфузий 200 мг/флакон; таблетка, 50 мг; итраконазол, капсулы 100 мг;
- каспофунгин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг;
- икафунгин, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 50 мг;
- флуконазол, капсула/таблетка 150 мг; раствор для инфузий 200 мг/100 мл;
- позаконазол, раствор для приема внутрь.
- Противовирусные лекарственные средства:

- ацикловир, крем для наружного применения 5%-5,0; таблетка 200 мг; порошок для приготовления раствора для инфузий, 250 мг;
- ганцикловир, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 мг;
- осельтамивир, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 12 мг/мл
- Лекарственные средства, применяемые при пневмоцистозе:
- сульфаметоксазол/триметоприм, концентрат для приготовления раствора для инфузий (80мг+16мг)/мл, 5 мл; таблетка 480 мг;
- Дополнительные иммуносупрессивные лекарственные средства:
- дексаметазон, раствор для инъекций 4 мг/мл 1 мл;
- преднизолон, раствор для инъекций 30 мг/мл 1 мл; таблетка, 5 мг;
- иммуноглобулин человеческий IgG, раствор для внутривенного введения 10% 2 г/20мл и 5 г/50мл;
- Растворы, применяемые для коррекции нарушений водного, электролитного и кислотно-основного баланса, парентерального питания:
- альбумин, раствор для инфузий 10 % - 100 мл, 20 % - 100 мл;
- вода для инъекций, раствор для инъекций 5 мл;
- декстроза, раствор для инфузий 5% - 250 мл, 500 мл;
- декстроза, раствор для инъекций 40% - 10 мл, 20 мл;
- калия хлорид, раствор для внутривенного введения 40 мг/мл, 10 мл.
- кальция глюконат, раствор для инъекций 10%, 5 мл;
- кальция хлорид, раствор для инъекций 10% 5мл;
- магния сульфат, раствор для инъекций 25% 5 мл;
- маннитол, раствор для инъекций 15%-200,0;
- натрия хлорид, раствор для инфузий 0,9% - 250 мл, 500 мл;
- натрия хлорид, калия хлорид, натрий уксуснокислый раствор для инфузий во флаконе 200 мл, 400 мл;
- натрия хлорид, калия хлорид, натрия ацетат раствор для инфузий 200 мл, 400 мл;
- натрия хлорид, калия хлорид, натрия гидрокарбонат раствор для инфузий 400 мл;
- L-аланин, L-аргинин, глицин, L-гистидин, L-изолейцин, L-лейцин, L-лизина гидрохлорид, L-метионин, L-фенилаланин, L-пролин, L-серин, L-треонин, L-триптофан, L-тирозин, L-валин, натрия ацетат тригидрат, натрия глицерофосфата пентигидрат, калия хлорид, магния хлорид гексагидрат, глюкоза, кальция хлорид дигидрат, оливкового и бобов соевых масел смесь эмульсия д/инф.: контейнеры трехкамерные 2 л;
- гидроксипропилкрахмал (пентакрахмал), раствор для инфузий 6% 500 мл;
- комплекс аминокислот, эмульсия для инфузий, содержащая смесь оливкового и соевого масел в соотношении 80:20, раствор аминокислот с электролитами, раствор декстрозы, с общей калорийностью 1800 ккал 1 500 мл трехсекционный контейнер;
- нутрикомп* 500 мл в контейнерах.
- Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови:
- гепарин, раствор для инъекций 5000 МЕ/мл - 5 мл, гель в тубе 100000 ЕД 50 г.
- губка гемостатическая, размер 7*5*1;
- губка гемостатическая рассасывающаяся, размер 8*3.
- Другие лекарственные средства:
- простой инсулин, раствор для в/в введения;
- алюминия гидроксида+магния гидроксид, для приема внутрь;
- аскорбиновая кислота, раствор для в/в введения 5% 2 мл;
- ипратропия бромид+фенотерол, раствор для ингаляций;
- пиридоксин, раствор для в/в введения 50 мг;
- дексаметазон, капли глазные 0,1% 8 мл;
- ацетазоламид, таблетки для приема внутрь;
- диклофенак, таблетки 25 мг для приема внутрь;
- этамзилат, таблетки для приема внутрь;

- этамзилат, для в/в введения 2 мл;
- цетиризин, сироп для приема внутрь;
- каптоприл, таблетка 12,5 мг;
- фамотидин, 10 мг для в/в введения;
- кетопрофен, раствор для инъекций 100 мг/2 мл, таблетки 100 мг для приема внутрь;
- лактулоза, сироп 667 г/л по 500 мл;
- лидокаин, раствор для инъекций, 2% по 2 мл;
- метронидазол, гель стоматологический 20 г;
- омепразол, капсула 20 мг, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 40 мг;
- пантопрозол, для приема внутрь 20 мг;
- ацетоминофен, таблетка для приема внутрь 200 мг;
- повидон–йод, раствор для наружного применения 1 л;
- сальбутамол, раствор для небулайзера 5 мг/мл-20 мл;
- спиронолактон, капсула 100 мг;
- хлоропирамин, таблетки;
- трамадол, раствор для инъекций 100 мг/2 мл – после регистрации;
- трамадол, таблетки 50 мг;
- фуросемид, раствор для инъекций 1% 2 мл, таблетки;
- хлоргексидин, раствор 0,05% 100 мл;
- хлоропирамин, раствор для инъекций 20 мг/мл 1 мл;
- метоклопрамид, таблетки для приема внутрь;
- аллопуринол, таблетки для приема внутрь 100 мг;
- 4% натрия гидрокарбонат, раствор для в/в введения 200 мл;
- метамизол натрия, для внутривенного введения 50% 1 мл;
- дифенгидрамин, для внутривенного введения 10мг/1 мл.
- Хирургическое вмешательство: нет.
- Постановка порт-системы
- Показания: при проведении многократной инфузионной химиотерапии с целью постоянного доступа к центральной вене. Не требует постоянной катетеризации центральной вены (которая имеет ряд осложнений, в т.ч. пневмо-гемоторакс, пункция артерии, инфекционные осложнения и др.).
- Противопоказания: общие для проведения оперативного вмешательства в целом дачи наркоза, инфекционные процессы в области установки порт-системы.
- Метод проведения: под общим обезболиванием в асептических условиях, после обработки операционного поля, выполняют укол иглой в центральную вену, затем в иглу заводят тонкий металлический проводник, по которому вводят специальный катетер. Выполняют небольшой разрез кожи и устанавливают порт под кожу, затем соединяют порт и установленный в вену катетер. Разрез ушивают несколькими косметическими швами.
- Другие виды лечения: нет.
- Показания для консультации специалистов:
- консультация психолога – на этапе поддерживающей терапии и по показаниям;
- консультация радиолога – на этапе проведения лучевой терапии;
- консультация невропатолога – при подозрении на нейролейкоз, другую патологию нервной системы.
- Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:
- угнетение сознания;
- резкое нарушение жизненно важных функций: гемодинамики, дыхания, глотания, вне зависимости от состояния сознания;
- судорожный синдром;
- развитие ОПН при синдроме острого лизиса опухоли;

- некупируемый геморрагический синдром.
- Индикаторы эффективности лечения:
- ответ на терапию после протокола индукции – количество бластов в миелограмме менее 5%;
- летальность (на индукции, в ремиссии);
- количество инфекционных осложнений;
- количество геморрагических осложнений;
- количество гемотрансфузионных осложнений;
- количество осложнений от диагностических процедур.

Возможно применение только одного представителя группы или их комбинация

В данном протоколе представлены не все исчерпывающие лекарственные средства, так как при наличии патологии сопутствующей, например, инфекционных осложнений назначаются те препараты, которые указаны в соответствующих рекомендациях. По усмотрению лечащего врача и по консультации узких специалистов могут быть назначены синдромальная или симптоматическая терапия.

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

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.

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

X. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

- 1) У авторов протоколов отсутствует конфликт интересов;
- 2) данные экспертов (специалистов республики и зарубежных стран);
 - Обзоры мета-анализов, рандомизированных проспективных контролируемых перекрестных клинических исследований.
 - Обзоры опубликованных исследований случай-контроль или когортных исследований.
 - Систематические обзоры с таблицами доказательств.;
- 3) Пересмотр протокола рекомендован через 5 лет после его разработки или при наличии новых методов с уровнем доказательности);

4) список использованной литературы

1. Протокол лечения APL-BFM 2019.
2. The EBMT Handbook. 5 Edition. 2008.
3. Manual of pediatric hematology and oncology. Philip Lankowsky and andere. 5 edition. 2011.
4. National Palliative Care Guidelines 2013.
5. Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. Int J Antimicrob Agents 2008;32 (Suppl) S30-S33.
6. Kaatsch P, Spix C: German Childhood Cancer Registry - Jahresbericht / Annual Report 2013/14 (1980-2013). Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz 2014 [URI: <http://www.kinderkrebsregister.de/dkk/veroeffentlichungen/jahresbericht/jahresbericht-201314.html>].
7. Niewerth D, Creutzig U, Bierings MB, Kaspers GJ: A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute leukemia. Blood 2010.

8. 2010 by American Society of Clinical Oncology 0732-183 X / 10/2815-2584/\$20.00 DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4857.
 9. EUROpean Ewing tumour Working Initiative of National Groups, Ewing Tumour Studies 1999, EE 99, Version 3a, 14th September 2010 <http://www.kinderkrebsregister.de/dkkkr/veroeffentlichungen/jahresbericht/jahresbericht-201314.html>].
 10. Reiter A: Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents. *Klinische Padiatrie* 2013, 225(S 01):S87-S93 [PMID: 23700066].
 11. Integrated management of adolescent and adult illness interim guidelines for first level facility health workers. WHO.
 12. Elting LS, Lu C, Escalante CP et al. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 2008; 26: 606–611.
 13. Cuidelines for the adminis parenteral nutritrion Canada 2010.
 14. Simon C., Daniel R. Metagenomic analyses: past and future trends // *Appl Environ Microbiol.* 2011, Feb; 77 (4): 1153–1161.
 15. Tooley KL, Howarth GS, Butler RN. Mucositis and non-invasive markers of small intestinal function. *Cancer Biol Ther* 2009; 8: 753–758.
 16. Support Care Cancer. 2011 Mar;19 Suppl 1:S37-42. doi: 10.1007/s00520-010-0994-7. Epub 2010 Sep 9. Antiemetics in children receiving chemotherapy. MASCC/ESMO guideline update 2009.
 17. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update.//American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2015 Oct 1;33(28):3199-212. [98 references] PubMed.
 18. Effect of albumin on diuretic response to furosemide in patients with hypoalbuminemia /Doungngern T1, Huckleberry Y, Bloom JW, Erstad B. //m *J Crit Care.* 2012 Jul;21(4):280-6. doi: 10.4037/ajcc2012999.
 19. Tumor lysis syndrome: Prevention and treatment//uptodate.com.
 20. Guidelines for the Administration of Enteral and Parenteral Nutrition in Paediatrics. Canada.Third Edition, June 2007.
 21. Pediatric Fluid and Electrolyte Management/NHS. Pediatric clinical guidelines. Emergency. 2008.
 22. Clinical practise guiedelines. Treatment for acute hyperkaliemia in adults//UK renal association. 2012.
 23. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN.NGC 2014.
- Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств* допускается в следующих случаях:
- включение – должно иметь своё обоснование, то есть – препарат имеет высокий уровень доказанности использования в лечении данной патологии (опишите какой);
 - препарат эффективнее в сравнении существующего препарата из списка в лечении данной болезни.
- * - данные препараты помечаются (*) в тексте клинического протокола и указывается информация об отсутствии регистрации лекарственного препарата в Республики Узбекистан, а для орфанных препаратов обозначается статус орфанного.