

Настоящие Федеральные клинические рекомендации разработаны в соответствии с Национальным Стандартом Российской Федерации Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии ГОСТ Р 56034-2014 «Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения», Москва, Стандартинформ, 2014.

Сведения о стандарте

1 РАЗРАБОТАН: Общественная организация Национальное общество детских гематологов, онкологов; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

2 АВТОРЫ: Румянцев А.Г., Масчан А.А., Мякова Н.В.

Оглавление

1	Область применения	4
2	Нормативные ссылки	4
3	Цели и задачи стандартизации клинических рекомендаций (протоколов лечения)	5
4	Общие положения	5
5	Требования протокола	8
6.	Графическое и схематическое представления протокола лечения.....	64
7.	Мониторинг протокола	64

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
(ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ)**
Диагностика и лечение лимфомы Ходжкина
Clinical recommendations (Protocols for patient's cure). Diagnosis and treatment of
Hodgki's lymphoma.

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает общие положения разработки клинических рекомендаций (протоколов лечения) для диагностики и лечения пациентов с лимфомой Ходжкина (далее – протоколы), определяющих объем и показатели качества выполнения медицинской помощи больному с лимфомой Ходжкина.

Настоящий стандарт предназначен для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использована нормативная ссылка на следующий стандарт:
ГОСТ Р 56034 – 2014 Клинические рекомендации (протоколы лечения).

Примечание – При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования – на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодно издаваемому информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по соответствующим ежемесячно издаваемым информационным указателям, опубликованным в текущем году. Если ссылочный документ заменен (изменен), то при пользовании настоящим стандартом следует руководствоваться замененным (измененным) документом. Если ссылочный документ отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Цели и задачи стандартизации клинических рекомендаций (протоколов лечения)

Основной целью настоящего стандарта является унификация требований к качеству оказания медицинской помощи.

Задачами настоящего стандарта являются:

- нормативное обеспечение процессов разработки, внедрения и оценки эффективности применения протоколов;
- оптимизация правил выбора медицинских технологий для включения в нормативные документы оказания медицинской помощи.

4 Общие положения

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – это злокачественная опухоль лимфоидной ткани с клональной пролиферацией В-клеток зародышевых центров лимфоузлов.

Нозологические единицы:

- Классическая лимфома Ходжкина:

Лимфоцитарное преобладание (С81.0)

Смешанно-клеточный вариант (С81.2)

Лимфоцитарное истощение (С81.3)

- Нодулярный вариант с лимфоидным преобладанием

ЛХ занимает по частоте встречаемости пятое место среди злокачественных заболеваний у детей, уступая лимфобластному лейкозу, неходжкинским лимфомам, опухолям мозга и нейробластоме, и составляет 5-7% в структуре онкозаболеваний. Заболевание встречается во всех возрастных группах, за исключением детей 1-го года жизни и редко – до 5-летнего возраста. Среди всех лимфом у детей лимфома Ходжкина составляет около 40 %, в возрастной группе до 12 лет чаще болеют мальчики, у подростков соотношение ЛХ у мальчиков и девочек примерно одинаково. Заболеваемость ЛХ у детей составляет 0,7-0,9 на 100 000 детского населения (по данным Международных регистров). Повышен риск заболеть ЛХ у детей с первичными ИДС – атаксией-телеангиоэктазией, агаммаглобулинемией, с ревматоидным артритом и СКВ.

Морфологическая характеристика ЛХ

Опухолевым субстратом ЛХ являются гигантские клетки Березовского-Штернберга-

Риид (БШР), количество их в опухоли не превышает 1-10%. Это крупные клетки, достигающие 20-25 микрон в диаметре, имеющие два и более ядер. Каждое ядро содержит 1-2 крупные выбухающие нуклеолы. Ядра окружены обильной базофильной или слабоокисильной цитоплазмой с околядерным просветлением и утолщенным краем, нередко вакуолизированной. Обнаружение клеток БШР является неременным условием диагноза ЛХ. Клетки, имеющие схожую с клетками БШР морфологию, но одно ядро, получили название клеток Ходжкина. Считается, что они являются предстадиями клеток БШР, но не имеют однозначного диагностического значения, так как морфологически очень схожи с иммунобластами, встречающимися при неспецифических поражениях лимфоузлов.

Гистологическая классификация (1971 г), дополненная согласно Международной классификации лимфоидных опухолей ВОЗ 2008 года.

Лимфоцитарное преобладание: составляет 5-6% от случаев ХЛ. Архитектоника лимфоузла частично или полностью стерта. Патологически измененные участки располагаются преимущественно в паракортикальных зонах между зародышевыми центрами. Определяется пролиферация лимфоцитов и гистиоцитов, что трудно дифференцировать от реактивной гиперплазии. Обычно не выявляется фиброз, эозинофилы и плазматические клетки. Клетки БШР немногочисленны. Этот вариант преобладает у мужчин среднего возраста, В-симптомы и медиастинальная лимфоаденопатия не характерны.

Смешанно-клеточный вариант (С81.2) встречается в 15-30% случаев ЛХ, в России этот вариант составляет до 75% случаев ЛХ у детей. Клетки БШР и клетки Ходжкина многочисленны. Рисунок лимфоузла стерт. Много эозинофилов, плазматических клеток, фибробластов. Участки клеточной пролиферации чередуются с разрастаниями соединительной ткани, могут встречаться очаги некроза. Встречается в любом возрасте, часто вовлекаются абдоминальные лимфоузлы и селезенка.

Лимфоцитарное истощение (С81.3) самый редкий вариант ЛХ (менее 1%). Включает в себя два подтипа – диффузный склероз и ретикулярный тип. Диффузный склероз характеризуется наличием грубых разрастаний, беспорядочно расположенных тяжей соединительной ткани, среди которых располагаются небольшие скопления клеток, главным образом – клетки Ходжкина, БШР, фибробласты. Ретикулярный вариант характеризуется обилием клеток БШР. Кроме того, может определяться различное количество гистиоцитов,

эозинофилов, лимфоцитов, плазматических клеток. Коллагеновый фиброз не возникает, некроз распространен, рисунок узла стерт. Часто встречается у взрослых и пожилых людей, ВИЧ-инфицированных лиц. В процесс вовлекаются абдоминальные лимфоузлы, селезенка, печень, костный мозг без поражения периферических лимфоузлов

Вариант с нодулярным склерозом (С81.1) наиболее частый вариант ЛХ в развитых странах (60-80%) имеет два характерных признака – своеобразное расположение волокон коллагена, делящих узел на участки округлой формы (нодули) и наличие, наряду с типичными клетками, «лакунарных клеток». На основании клеточного состава нодулярных структур выделяют два типа варианта с нодулярным склерозом. Ко второму типу (15-25%) относят случаи, в которых более 25% нодулярных структур содержат многочисленные уродливые клетки БШР, либо более 25 % нодулярных структур характеризуется истощением лимфоидной ткани, либо в более чем 80% нодулярных структур обнаруживается фиброзно-гистиоцитарное содержимое, остальные случаи относят к 1 типу (75-85%). Часто встречается у подростков, обычно поражается средостение и наддиафрагмальные лимфоузлы.

Нодулярное лимфоидное преобладание (НЛП): составляет 4-5% от ЛХ. Ткань лимфоузла полностью или частично замещена инфильтратом нодулярного строения, часто сочетающегося с зонами диффузного роста. Опухолевые клетки представлены лимфогистиоцитарным (L&H) вариантом клеток БШР – с крупным складчатым, скрученным или многодольчатым ядром, тонкой ядерной мембраной, многочисленными базофильными мелкими ядрышками и умеренно развитой бледно окрашенной цитоплазмой, иногда эти клетки сравнивают с воздушной кукурузой (popcorn-клетки). L&H клетки обычно располагаются в центральной зоне нодулярных структур и не образуют явных скоплений. Типичные клетки БШР немногочисленны или отсутствуют. Среди клеток инфильтрата преобладают лимфоциты, в меньшем количестве обнаруживаются гистиоциты, которые могут образовывать небольшие скопления. На периферии нодулярных образований иногда встречаются реактивные плазматические клетки. Эозинофильные и нейтрофильные лейкоциты почти всегда отсутствуют. Приблизительно в 18% случаев в пораженном лимфоузле встречается прогрессивная трансформация светлых центров размножения – особый тип реактивной гиперплазии. Он характеризуется появлением узлов, представляющих собой увеличенный фолликул, в котором светлый центр размножения вытеснен клетками зоны мантии. В 70% случаев встречается у мужчин среднего возраста, чаще поражаются периферические лимфоузлы, характерным является бессимптомное, медленно текущее

увеличение лимфоузлов одной анатомической зоны. В-симптомы встречаются редко. У более, чем 90% пациентов удается достичь полной ремиссии. Иммунофенотипирование см таблицу 1.

Клональные цитогенетические аномалии обнаруживаются в большинстве случаев классической ЛХ при изучении кариотипа, часты внутриклональные вариации, доказывающие хромосомную нестабильность. В большом количестве случаев установлена аномалия 14q, как при В-клеточных лимфомах.

5 Требования протокола

5.2. Модель пациента 1.

Дети от 0 до 18 лет, фаза заболевания - первично-диагностированная лимфома Ходжкина, любая стадия, вне зависимости от осложнений.

Код по МКБ-10: C81.0, C81.1, C81.2, C81.3.

5.2.1. Критерии и признаки, определяющие модель пациента

возраст 0-18 лет

диагноз лимфомы Ходжкина установлен на основании биопсии лимфоузла и/или нелимфоидного органа, с проведением гистологического, иммуногистохимического исследований

стадия лимфомы Ходжкина установлена на основании проведения КТ шеи, грудной клетки, брюшной полости, малого таза с контрастным усилением и/или ПЭТ-КТ, трепанобиопсии костного мозга

5.2.2. Требования к диагностическим манипуляциям в стационаре

	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A01.05.001	Сбор анамнеза и жалоб при болезнях органов кроветворения и крови	1	1
A01.05.002	Визуальное исследование при болезнях органов кроветворения и крови	1	1
A01.05.003	Пальпация при болезнях органов кроветворения и крови	1	1

	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A01.05.004	Перкуссия при болезнях органов кроветворения и крови	1	1
A01.31.012	Аускультация общетерапевтическая		
A02.01.001	Измерение массы тела	1	1
A02.03.005	Измерение роста	1	1
A02.31.001	Термометрия общая	1	1
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1	4
A03.09.001	Бронхоскопия	0,1	1
A03.10.001	Торакоскопия	0,3	1
A03.16.001	Эзофагодуоденоскопия	0,5	1
A03.31.001	Лапароскопия диагностическая	0,2	1
A04.01.001	Ультразвуковое исследование мягких тканей	0,1	1
A04.06.001	Ультразвуковое исследование селезенки	1	1
A04.06.002	Ультразвуковое исследование лимфоузлов	1	1
A04.10.002	Эхокардиография	1	1
A04.14.001	Ультразвуковое исследование печени	1	1
A04.14.002	Ультразвуковое исследование желчного пузыря	1	1
A04.15.001	Ультразвуковое исследование поджелудочной железы	1	1
A04.20.001	Ультразвуковое исследование матки и придатков	0,1	1
A04.20.002	Ультразвуковое исследование молочных желез	0,01	1
A04.21.002	Ультразвуковое исследование мошонки (яички, придатки)	0,01	1
A04.22.001	Ультразвуковое исследование щитовидной железы	0,09	1
A04.31.003	Ультразвуковое исследование забрюшинного пространства	1	1
A04.31.004	Ультразвуковое определение жидкости в брюшной полости	0,1	1
A05.03.001	Магнитно-резонансная томография костной ткани	0,1	1
A05.10.001	Регистрация электрокардиограммы	1	1
A05.10.007	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	1
A05.23.002	Магнитно-резонансная томография центральной нервной системы и головного мозга	0,02	1
A05.31.002	Магнитно-резонансная томография малого таза	0,02	1
A06.03.058	Рентгенография пораженной части костного скелета	0,01	1
A06.03.013	Компьютерная томография шеи	0,8	1

	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A06.09.006	Компьютерная томография органов грудной полости	1	1
A06.09.008	Рентгенография легких	1	1
A06.20.004	Компьютерная томография органов малого таза у женщин	0,4	1
A06.21.003	Компьютерная томография органов малого таза у мужчин	0,6	1
A06.31.002	Компьютерная томография органов брюшной полости	1	1
A06.31.004	Компьютерная томография забрюшинного пространства	1	1
A06.31.007	Описание и интерпретация рентгенографических изображений	1	5
A06.31.006.003	Описание и интерпретация магнитно-резонансных томограмм	0,1	3
A06.31.006.001	Описание и интерпретация компьютерных томограмм	1	11
A07.31.002	Позитронно-эмиссионная томография	0,05	2
A08.05.002	Гистологическое исследование препарата костного мозга	0,3	1
A08.05.010	Определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах	1	1
A08.05.007	Просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов	1	1
A08.05.004	Исследование уровня лейкоцитов крови	1	1
A08.05.006	Соотношение лейкоцитов в крови (подсчет формулы крови)	1	1
A12.05.001	Исследование оседания эритроцитов	1	1
A08.05.003	Исследование уровня эритроцитов крови	1	1
A08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов крови	1	1
A09.05.003	Исследование уровня общего гемоглобина крови	1	1
A08.05.009	Определение цветового показателя	1	1
A09.05.011	Исследование уровня альбумина в крови	1	1
A08.05.014	Иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами материала на антигены дифференцировки лимфоидных клеток (CD)	1	1
A08.06.002	Гистологическое исследование пунктатов лимфоузлов	1	1
A08.09.002	Морфологическое исследование препарата тканей легкого	0,05	1
A08.14.001	Морфологическое исследование тканей печени	0,01	1
A08.06.004	Морфологическое исследование тканей селезенки	0,09	1
A08.11.001	Морфологическое исследование препарата опухоли средостения	0,07	1

	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A08.31.004	Гистологическое исследование препарата тканей забрюшинного пространства	0,01	1
A09.05.017	Исследование уровня мочевины в крови	1	1
A09.05.018	Исследование уровня мочевой кислоты в крови	1	1
A09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	1	1
A09.05.021	Исследование уровня общего билирубина в крови	1	1
A09.05.022	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови	1	1
A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	1	1
A09.05.039	Исследование уровня лактатдегидрогеназы в крови	1	1
A09.05.041	Исследование уровня аспарат-трансаминазы в крови	1	1
A09.05.042	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	1	1
A09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	1	1
A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	1	1
A09.05.055	Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов в крови	1	1
A09.09.002	Цитологическое исследование плевральной жидкости	0,05	1
A09.28.001	Микроскопическое исследование осадка мочи	1	1
A09.28.003	Определение белка в моче	1	1
A09.28.011	Исследование уровня глюкозы в моче	1	1
A09.28.023	Определение удельного веса (относительной плотности) мочи	1	1
A11.05.004	Получение гистологического препарата костного мозга	0,5	1
A11.06.002	Биопсия лимфоузла	1	1
A11.09.004	Пункция плевральной полости	0,05	1
A11.09.006	Бронхоскопический лаваж	0,06	1
A11.12.001	Катетеризация подключичной и других центральных вен	1	1
A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	0,3	1
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	1
A11.12.013	Взятие крови из центральной вены	1	1
A11.14.003	Биопсия печени при помощи лапароскопии	0,01	1
A12.05.005	Определение основных групп крови (А, В, 0)	1	1

	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	1	1
A26.06.036	Определение антигена HBsAg Hepatitis B virus	1	1
A26.06.041	Определение антител класса M, G (IgM, IgG) к Hepatitis C virus	1	1
A26.06.048	Определение антител класса M, G (IgM, IgG) к Human immunodeficiency virus HIV 1	1	1
A07.06.002	Дистанционная лучевая терапия при поражении лимфатических узлов	0,5	1
A07.06.004	Дистанционная лучевая терапия при поражении селезенки	0,3	1
A26.06.049	Определение антител класса M, G (IgM, IgG) к Human immunodeficiency virus HIV 2	1	1

5.2.3. Характеристики алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи.

Анамнез:

Является важной частью диагностической процедуры. Основные вопросы

1. общее состояние ребенка – наличие потери массы тела более чем на 10% за последние 3-6 мес, субфебрилитет, недомогание, слабость, ночные обильные поты, кожный зуд, слабость, анорексия.
2. навязчивый непродуктивный кашель, синдром верхней полой вены, охриплость голоса, дисфагия, диспноэ
3. наличие болей в животе, увеличение объема живота
4. наличие болей в костях, спине, патологические переломы
5. сроки и темпы увеличения лимфоузлов .Основным симптомом является лимфаденопатия, увеличение лимфоузлов происходит постепенно, асимметрично

Физикальное обследование:

1. Увеличение лимфоузлов. Лимфоузлы безболезненные плотные подвижные, без признаков воспаления, часто в виде конгломератов.. В 90% случаев инициально увеличиваются наддиафрагмально расположенные группы лимфоузлов, в 60-80% шейные, до 60% медиастинальные. Могут быть увеличены над- и подключичные, аксиллярные лимфоузлы, любые группы внутрибрюшных, паховые.

2. Экстранодулярные очаги

- прорастание в плевру, легкие, трахею, пищевод и развитие соответствующих

симптомов, чаще плеврита; редко бывает перикардит

- спленомегалия: увеличение селезенки при ЛХ выявляется часто, но это не всегда происходит за счет ее поражения опухолью: при удалении селезенки очаги поражения выявляются в 26% случаев. При этом практически всегда бывают поражены лимфоузлы ворот селезенки и парааортальные лимфоузлы. Симптомы гиперспленизма не развиваются даже при выраженной спленомегалии

- поражение ЦНС может развиваться в далеко зашедших случаях ЛХ, симптоматика обусловлена сдавлением в месте локализации опухоли;

- поражение костей - чаще поражаются позвонки, тазобедренные суставы;

- вовлечение костного мозга встречается в 5-10% случаев ЛХ и диагностируется при обнаружении очагов лимфогранулематозной ткани с единичными клетками Ходжкина и БШР при гистологическом исследовании костного мозга, полученного при трепанобиопсии..

3. Паранеопластические симптомы

- феномен гемофагоцитоза, который может быть причиной цитопении;

- тромбоцитопеническая пурпура с типичной клинической презентацией;

-Кумбс-позитивная гемолитическая анемия;

- системный васкулит.

ДИАГНОСТИКА

1. Клинический анализ крови: умеренный нейтрофильный лейкоцитоз и лимфопения, увеличение СОЭ встречается практически у всех больных. Могут быть умеренная эозинофилия и тромбоцитоз, что не имеет прямого диагностического значения.

2. Биохимический анализ крови: мочевины, креатинина, общий белок, альбумин, общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ, глюкоза, электролиты

3. Определение группы крови и резус-фактора.

4. Коагулограмма, иммуноглобулины А, G, М.

5. Вирусологическое исследование: определение антител к ВИЧ, гепатиту В, С.

6. Ультразвуковое исследование периферических лимфоузлов и органов брюшной полости дает информацию о наличии увеличенных лимфоузлов, инфильтратов в паренхиматозных органах. Лимфоузлы диаметром менее 1 см считаются непораженными, лимфоузлы диаметром 1-2 см требуют динамического наблюдения в процессе терапии, лимфоузлы диаметром более 2 см считаются пораженными.

7. Рентгенография грудной клетки проводится в двух проекциях – прямой и боковой,

позволяет выявить увеличение лимфоузлов средостения, инфильтраты в легких, их величину и расположение, степень смещения органов грудной клетки, наличие выпота в плевральные полости, перикард.

8. Трепанобиопсия подвздошной кости из 1-2-х точек, кроме IA и ПА стадий болезни, проводится всем. Обязательно под общей анестезией

9. Биопсия периферического лимфоузла, наиболее диагностически информативного и наиболее удобно расположенного. Патоморфологическое, иммуногистохимическое исследование полученного материала.

10. Компьютерная томография с контрастным усилением грудной клетки, брюшной полости, полости малого таза - необходимый компонент обследования для стадирования процесса.

11. Магнитно-резонансная томография используется для выявления поражения костной системы и ЦНС при необходимости.

13. Позитронно-эмиссионная томография с использованием 18F-флуордезоксиглюкозы – может применяться при инициальном стадировании заболевания.

Диагностические полостные операции – торакоскопия/томия, лапароскопия/томия с биопсией внутригрудных, внутрибрюшных л/у или печени проводятся только при отсутствии увеличенных периферических лимфоузлов и невозможности верификации диагноза.

14. Функциональные исследования

- ЭКГ, ЭХО-КГ
- Подросткам должна предлагаться возможность криопрезервации спермы (мальчики) и оральные контрацептивы (девочки)

Определение поражения лимфоузлов

- Если максимальный диаметр лимфоузла или конгломерата менее 1 см, то регион считается не пораженным.

- Если максимальный диаметр лимфоузла или конгломерата составляет более 2 см, то регион считается пораженным.

- Если диаметр лимфоузла или конгломерата составляет 1-2 см, то вовлечение области в процесс сомнительно, требуется анализ дополнительных критериев, таких как клинические данные, ультразвуковое исследование, ответ на терапию (если размеры не изменились после химиотерапии, в то время как пораженные лимфоузлы хорошо сократились, то область считается не вовлеченной).

- Вовлечение Вальдейерова кольца устанавливается на основании клинического осмотра, предпочтительнее ЛОР-врачом и иногда не измеримо: поражение есть/нет; локализация слева/справа; проведения биопсии не требуется

Определение экстранодальных поражений

Плевра и перикард

- Плевра считается вовлеченной если:
- опухоль прилежит к плевре без инфильтрации ее листка или
- опухоль прорастает грудную клетку или
- имеется плевральный выпот, который не является геморрагическим.
- Перикард считается вовлеченным если:
- опухоль тесно прилежит к перикарду или
- имеется перикардальный выпот.
- Поражение плевры и/или перикарда обозначается литерой Е в стадии заболевания.

Поражение легких

- Диссеминированное поражение легких (стадия IV) определяется если:
- имеется более 3 очагов или
- легочный очаг диаметром более 10 мм.
- Если очаги диаметром менее 10 мм , стадия IV не присваивается, так как эти пациенты имеют хороший прогноз.
- Литера Е устанавливается, если имеется ограниченное поражение в пределах одной доли легкого или расширение корня легкого с гомолатеральной лимфаденопатией.

Поражение печени и селезенки

- при поражении печени всегда устанавливается стадия IV.
- вовлечение только селезенки без лимфаденопатии, классифицируется как стадия I.
- Увеличение печени, селезенки не означает их поражения.

Очаговые изменения структуры печени/селезенки, определяемые по данным ультразвукового исследования характерны для опухолевого поражения. В сомнительных случаях, печень/селезенка считаются пораженными, если после проведения двух циклов химиотерапии очаги исчезли или значительно уменьшились в размерах

Поражение костей/костного мозга

Кости считаются пораженными если:

- положительная биопсия кости или
- изменения определяются по данным КТ
- МРТ позитивные изменения костей и соседних мягких тканей (накопление контрастного препарата).
- Поражение костного мозга определяется на основании данных трепанобиопсии кости.
- Трепанобиопсия обязательна во всех случаях, кроме I или IIА стадии заболевания. При поражении кости или костного мозга устанавливается стадия IV.

Показания для инвазивных процедур

Биопсия костного мозга

- Всем пациентам со стадией заболевания >IIА должна проводиться трепанобиопсия из одной или двух областей.

Селективная лапароскопия

- Селективная лапароскопия без спленэктомии показана только в редких случаях, если поражение сомнительно по данным КТ/МРТ или ультразвукового исследования.

Овариопексия

- Во всех случаях проведения лучевой терапии на подвздошную область должен рассматриваться вопрос о необходимости гомолатеральной овариопексии у девочек.
- Овариопексия особенно показана, если ожидаемая доза облучения на яичники составит более 5 Гр., так как при этом может возникнуть длительная дисфункция яичника. Этого можно избежать, если лучевая терапия проводится с противоположных полей в СОД 25 Гр. и яичник находится, как минимум, на расстоянии 2 см от границы лучевой области.
- При проведении овариопексии нить должна быть обязательно помечена клипсой! Процедура выполняется хирургом немедленно после консультации лучевого терапевта до начала лучевой терапии на поддиафрагмальную область.

Биопсия лимфоузла

- Выбор ткани и объем биопсии должны быть адекватны поставленной диагностической задаче.
- Тонкоигольные биопсии лимфоидной ткани могут быть диагностически

значимыми, но не всегда

- Краевые биопсии лимфоидной ткани мало информативны.
- Фрагментация материала крайне затрудняет его оценку.
- Желательно согласование объема биопсии с патологом.
- Крайне желательно присутствие патолога при биопсии.
- Материал для гистологического исследования должен быть помещён в фиксирующую среду как можно быстрее. Нельзя допускать высыхания материала.

• Соотношение объёма фиксирующей среды к объёму фиксируемого объекта не менее чем 10:1

- Время фиксации не должно быть менее 12 и более 48 часов.

Неадекватная (слабая или чрезмерная) фиксация приводит к изменению морфологических свойств ткани и артефициальным результатам ИГХ.

Гистологический материал должен сопровождаться направлением, содержащим информацию о пациенте, длительности и характере заболевания, локализации очага поражения, описании биопсии.

Стадирование

По Международной клинической классификации ЛХ выделяют 4 стадии, определение которых практически не изменилось со времени первых разработок (1965г. Рау-классификация, 1971г. - классификация Ann-Arbor).

Стадии:

1. Вовлечение единичного отдельного лимфоузла или региона или структуры
2. Вовлечение 2-х и более лимфатических регионов по одну сторону диафрагмы
3. Вовлечение лимфатических узлов или регионов по обе стороны диафрагмы
4. Вовлечение экстранодальных областей, исключая случаи, описанные в категории "Е"

Определения

- Отсутствие В симптомов
- При наличии хотя бы одного из системных симптомов
- Необъяснимая потеря веса более 10% за последние 6 месяцев
- Лихорадка, не связанная с инфекцией 38 °С
- Проливные, ночные поты
- Вовлечение одиночного экстранодального участка, прилежащего или связанного

с пораженным лимфатическим регионом не меняет стадию

Исключение: поражение печени и костного мозга всегда является стадией IV.

Поражение легких диагностируется по результатам рентгенографии и КТ, биопсии не требуется. Поражение селезенки без признаков лимфоаденопатии классифицируется как I стадия.

При наличии хотя бы одного из симптомов активности в определение стадии добавляется литера В, без них – А.

При поражении селезенки добавляется литера S.

Вовлечение плевры, перикарда, а также поражение легкого с гомолатеральной лимфоаденопатией обозначается литерой E

5.2.4. Требования к лекарственной помощи стационарной

Общими условиями лечения пациента с лимфомой Ходжкина являются:

- проведение полихимиотерапии в соответствии со стадией и группой риска в специализированном стационаре с соблюдением принципов сопроводительной терапии;
 - обеспечение адекватного венозного доступа, в том числе ЦВК;
 - обеспечение адекватной трансфузионной поддержки эритроцитарной и тромбоцитарной массой;
 - обеспечение колониестимулирующими факторами (Г-КСФ);
 - адекватная антибактериальная терапия в случаях нейтропенической лихорадки (см ниже);
 - соблюдение профилактических мер - уход за ротовой полостью (полоскание полости рта 4 р в день дезинфицирующими растворами), гигиена кожи (ежедневное мытье под душем или обтирание водным раствором хлоргексидина), строгая личная гигиена родителей, мытье рук персонала.
 - проведение лучевой терапии в специализированных радиологических центрах
- Требования к лекарственной помощи стационарной представлены в заполненной форме

Основной перечень:

Фармакотерапевтическая группа	АХТ группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД	ЭКД
Анестетики, миорелаксанты					
Средства для наркоза					
Севофлуран			1		
Альгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, средства для ревматических заболеваний и подагры					
Ненаркотические альгетики и нестероидные противовоспалительные средства					
Парацетамол			1	2 000 мг	10 000 мг
Средства для профилактики и лечения инфекций					
Антибактериальные средства					
Ванкомицин			1	2 000 мг	40 000 мг
Ко-тримоксазол			1	720 мг	32 400 мг
Амикацин			1	450 мг	4500 мг
Цефтриаксон			1	2 000 мг	20 000 мг
Противоопухолевые, иммунодепрессивные и сопутствующие средства					
Цитостатические средства					
Винкристин			1	2 мг	28 мг
Доксорубин			1	40 мг	320 мг
Этопозид			1	125 мг	1250 мг
Сопутствующие средства для лечения опухолей					
Ондансетрон			1	8 мг	816 мг
Гормоны и средства, влияющие на эндокринную систему					
Неполовые гормоны, синтетические субстанции и антигормоны					
Преднизолон			1	60 мг	5000 мг
Средства для лечения заболеваний почек и мочевыводящих путей					
Диуретики					
Фуросемид			1	60 мг	1 800 мг
Растворы, электролиты, средства коррекции кислотного равновесия, средства питания					
Электролиты, средства коррекции кислотного равновесия					
Калия хлорид			1	60 мл	10 000 мл

Кальция глюконат	1	1 000 мг	40 000 мг
Кальция хлорид	1	10 мл	300 мл
Магния сульфат	1	1 000 мг	40 000 мг
Натрия гидрокарбонат	1	400 мл	7 000 мл
Натрия хлорид 0,9%	1	2000 мл	240 000 мл
Декстроза 5%	1	1500 мл	150 000 мл

Рекомендуемый перечень

Фармакотерапевтическая группа	АХТ группа *	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД **	ЭКД ***	
Анестетики, миорелаксанты						
	Средства для наркоза					
		Кетамин	0,8	50 мг	500 мг	
		Натрия оксибат	0,1	3 000 мг	9 000 мг	
		Пропофол	0,8	2400 мг	2400 мг	
Анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, средства для ревматических заболеваний и подагры						
	Наркотические анальгетики					1500 мг
		Трамадол	0,5	30 мг	300 мг	
		Тримеперидин	0,8	80 мг	400 мг	
		Фентанил	0,8	100 мкг	300 мкг	
	Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства					12 000 мг
		Ибупрофен	0,2	1 200 мг	12 000 мг	
Средства для профилактики и лечения инфекций						
	Антибактериальные средства					9 000 мг

Фармакотерапевтическая группа	АХТ группа *	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД **	ЭКД ***	
		Амоксициллин + клавулановая кислота	0,2	1250 мг	12 500 мг	
		Кларитромицин	0,1	500 мг	5 000 мг	
		Левофлоксацин	0,2	500 мг	5 000 мг	
		Офлоксацин	0,2	600 мг	6 000 мг	
		Цефепим	0,5	5 000 мг	100 000 мг	
		Цефоперазон + сульбактам	0,5	4 000 мг	80 000 мг	
		Цефтазидим	0,2	5 000 мг	50 000 мг	
		Ципрофлоксацин	0,1	2000 мг	120 000 мг	
		Имипинем	0,2	3 000 мг	180 000 мг	
		Меропенем	0,3			
	Противовирусные средства					7 500 мг
		Ацикловир	0,3	750 мг	75000 мг	
	Противогрибковые средства					1 500 мг
		Флуконазол	0,6	250 мг	7 500 мг	
		Вориканозол	0,3	1200 мг	180 000 мг	
		Каспофунгин	0,2	50 мг	50 000 мг	

Фармакотерапевтическая группа	АХТ группа *	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД **	ЭКД ***
		Амфолип	0,1	150мг	1500 мг
Противоопухолевые, иммунодепрессивные и сопутствующие средства					
	Цитостатические средства				24000 мг
		Ритуксимаб	0,001	500 мг	2 500 мг
		Дакарбазин	0,7	250 мг	3000 мг
		Циклофосфамид	0,7	6 000 мг	26 000 мг
Сопутствующие средства для лечения опухолей					
		Ленограстим	0,2	33,6 млн. МЕ	672 млн. МЕ
		Месна	0,7	900 мг	12 000 мг
		Ондансетрон	1	8 мг	816 мг
Средства, влияющие на кровь					
	Средства, влияющие на систему свертывания крови				3 000 мг
		Гепарин натрий	0,5	500 Ед	25 000 Ед
		Стрептокиназа	0,1	10 000 Ед	50 000 Ед
Средства для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта					

Фармакотерапевтическая группа	АХТ группа *	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД **	ЭКД ***	
	Антациды и другие противоязвенные средства					1000 мл
		Омепразол	0,2	20 мг	400 мг	
		Ранитидин	0,2	150 мг	3 000 мг	
	Средства для лечения печеночной недостаточности					500 мл
		Лактулоза	0,8	15мл	450мл	
Гормоны и средства, влияющие на эндокринную систему						
	Неполовые гормоны, синтетические субстанции и антигормоны					500 мг
		Дексаметазон	0,1	20 мг	1450 мг	
Растворы, электролиты, средства коррекции кислотного равновесия, средства питания						
	Электролиты, средства коррекции кислотного равновесия					160 000 мл
		Калия и магния аспарагинат	0,2	20 мл	200 мл	
Витамины и минералы						
	Витамины					2 500 мг
		Аскорбиновая кислота	0,5	10 мг	150 мг	
		Пиридоксин	0,5	300 мг	6 000 мг	

Фармакотерапевтическая группа	АХТ группа *	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД **	ЭКД ***
		Тиамин	0,5	20 мг	600 мг

5.2.5. Характеристика алгоритмов и особенностей применения медикаментов

Полихимиотерапия: В течение последнего десятилетия в большинстве детских специализированных клиник России используется протокол лечения ЛХ, разработанный немецкими детскими онкогематологами DAL-HD-90, показавший высокую эффективность: 5-летняя EFS составила 91% у девочек и 89% у мальчиков, OS в обеих группах 98% (данные G. Schellong). В настоящее время усилия преимущественно направлены на снижение частоты осложнений, обусловленных терапией. Наиболее частым осложнением являются последствия лучевой терапии (вторичные опухоли, патология со стороны сердца), кроме того, у 40-60% пациентов мужского пола с продвинутыми стадиями заболевания встречается азооспермия. В связи с чем были предприняты попытки элиминировать прокарбазин – как наиболее вероятную причину азооспермии. Существует немного равных по эффективности блоку COPP схем терапии без включения прокарбазина. Одной из них является ABVD и, как правило, применение у пациентов мужского пола схемы ABVD не приводит к азооспермии. Дакарбазин представляет собой эффективный алкилирующий препарат для лечения ЛХ (частота ответа до 56% в режиме монотерапии), при этом он не обладает выраженной токсичностью в отношении гонад.

В этой связи был предложен новый протокол лечения ЛХ - DAL-GPON-2002, в котором прокарбазин – как основная причина развития тестикулярной дисфункции, заменен на дакарбазин, не уступающий первому в противоопухолевой эффективности.

В зависимости от диагностированной стадии больные должны быть отнесены в одну из терапевтических групп:

- Группа 1 – I A/B, II A

Химиотерапия 2 цикла OE*PA

Лучевая терапия в дозе 20 Гр. на первично пораженные области

- Группа 2 – I EA/B, II EA, II B, III A

Химиотерапия 2 цикла OE*PA и 2 цикла COPDAC

Лучевая терапия в дозе 20 Гр. на первично пораженные области

- Группа 3 – II EB, III EA/B, III B, IV AB

Химиотерапия 2 цикла OE*PA и 4 цикла COPDAC

Лучевая терапия в дозе 20 Гр. на первично пораженные области

При наличии остаточной опухоли, объемом более 100 мл – доза лучевой терапии увеличивается до 30 Гр.

При необходимости облучения печени или почек СОД не должна превышать 15 Гр,

легких – 12 Гр.

Лучевая терапия должна начинаться в течение 25 дней от окончания химиотерапии при восстановленных показателях гемопоэза.

Первый цикл ОЕ*РА начинается немедленно после верификации диагноза и установления стадии, в случае проведения лапароскопии терапия начинается через 5 дней от операции.

С 16 по 28 день – пауза, второй цикл начинается на 29-ый день терапии при:

общем удовлетворительном состоянии пациента,

лейкоцитах более 2000/мл,

гранулоцитах более 500/мл,

тромбоцитах более 80000/мл.

Параллельно химиотерапии пациент может получать гипергидратацию 2,5-3 л/м²/сут глюкозо-солевыми растворами.

Химиотерапия прерывается при тяжелых инфекционных заболеваниях (сепсис, пневмония, ветряная оспа и др.).

До начала каждого цикла терапии проводится:

- оценка инфекционного статуса;
- детальный клинический осмотр;
- оценка антропометрических параметров;
- клинический анализ крови;
- АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин, креатинин;
- другие диагностические исследования (ЭКГ, ФВД и др.) проводятся

индивидуально по показаниям.

Схемы см. Таблицы 2,3

Дакарбазин обладает выраженным эметогенным действием, в связи с чем, перед его введением рекомендуется использовать 5-НТЗ-антагонисты

Предотвращение токсического действия циклофосфида на слизистую мочевых путей достигается совместным введением его с уропротектором месной (уромитексан) в дозе 250 мг/м² перед введением циклофосфана и через 4 часа.

Каждый цикл рекомендуется начинать спустя 2 недели после окончания предыдущего, при наличии вышеуказанных клинико-гематологических критериев.

После проведения каждых 2-х циклов химиотерапии проводится контрольное обследование (КТ, МРТ, ПЭТ) – через 10-14 дней от окончания цикла.

Определение терапевтического ответа

Объем опухоли: $V=(A \times B \times C)/2$

V- объем, А,В,С – размеры опухоли

Неотложные состояния

При наличии медиастинальной опухоли с компрессией трахеи и синдромом сдавления верхней полой вены назначается преднизолон 30-60 мг/м² на 5-10 дней.

В случае наличия значимого выпотного плеврита, перикардита проводится торако(перикардио)центез с обязательным переливанием плазмы. Полученную жидкость используют в диагностических целях (цитологическое, иммунологическое исследование).

В случае развития синдрома лизиса опухоли, который при ЛХ встречается редко (у пациентов с большой массой опухоли): проводится гипергидратация 3-5 л/м.кв. (максимально 7 л/сут) с форсированным диурезом 10 мг фуросемида на 1 л жидкости инфузионной терапии, в случае необходимости доза фуросемида может быть увеличена.

Предварительная терапия

Аллопуринол 10 мг/кг/сут (максимально 500 мг) – 7 дней.

Инфузия не должна содержать КСI, также не рекомендуется проведение защелачивания.

Лучевая терапия

- Облучению подлежат все инициально пораженные лимфоузлы, зарегистрированные до проведения химиотерапии с границей полей облучения 1 - 2 см в краниокаудальном направлении и латерально. Исключением являются: средостение, парааортальный регион, область таза: пораженные области облучаются так, чтобы исключить воздействие на соседние нормальные ткани. Кроме того, при наличии ПЭТ-диагностики и полном метаболическом ответе после 2-х блоков ОЕРА (отсутствие накопления радиофармпрепарата) – облучение 1 группы риска не проводится. Пациенты 1 группы риска получают при этом дополнительно 3-й курс – COPDas.

- Доза лучевой терапии составляет 19,8 Гр.

- Пациентам с остаточной опухолью, объемом более 100 мл после окончания химиотерапии доза лучевой терапии дополнительно увеличивается на 10 Гр.

- Граница планируемого лучевого воздействия определяется размерами опухоли по окончании химиотерапии с дополнительным захватом 1-2 см.

- Лучевая терапия должна начаться, как можно раньше от окончания химиотерапии, обычно на 14-28 день от приема последней дозы преднизолона.

5.2.5 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации.

Пациенты, перенесшие терапию по поводу лимфомы Ходжкина должны наблюдаться следующими специалистами и проводить следующие обследования в отдаленные сроки

Диспансерное наблюдение (время от окончания химиолучевой терапии) см таблицу 4.

Скрининг поздних эффектов см таблицу 5.

Скрининг по осложнениям см таблицу 6

Скрининг по кардиотоксическим эффектам см таблицу 7.

Осложнения лучевой терапии

Острые эффекты:

- мукозиты, реакция кожи, алопеция, сухость ротовой полости, лейкопения и тромбоцитопения. Время и интенсивность острых эффектов может зависеть от проведенной ХТ.

Отсроченные эффекты:

- Радиочувствительность у детей повышена
- Изменения в органах и тканях после длительного латентного периода (гипотиреозидизм, менопауза)
- Вторичные опухоли (особенно, рак молочной железы) могут развиваться через 15-20 и более лет

5.2.6. Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

A13.31.001	Обучение самоуходу	0,7	5
A13.31.006	Обучение уходу за больным ребенком	1	5
A14.01.001	Уход за кожей тяжелобольного пациента	1	10
A14.12.001	Уход за сосудистым катетером	1	60
A14.19.001	Пособие при дефекации тяжелого больного	1	10

A14.19.002	Постановка очистительной клизмы	1	5
A14.28.002	Уход за постоянным мочевым катетером	0,05	10
A14.31.002	Размещение тяжелобольного в постели	1	30
A14.31.003	Транспортировка тяжелобольного внутри учреждения	1	30
A14.31.004	Кормление тяжелобольного через рот и назогастральный зонд	0,2	30
A14.31.006	Пособие по смене белья и одежды тяжелобольному	0,3	30
A14.31.007	Уход за промежностью и наружными половыми органами тяжелобольных	1	240
A14.31.010	Уход за дренажом	0,04	10
A14.31.011	Пособие при парентеральном введении лекарственных средств	1	120
A14.31.012	Оценка степени риска развития пролежней	0,02	10
A14.31.014	Оценка интенсивности боли	0,5	240
A14.31.016	Обучение пациента самопомощи при перемещении в постели и кресле	0,6	2
A14.31.xxx	Контроль за суточным балансом жидкости у пациента	1	15

5.2.7. 9 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

Показано назначение диеты согласно основному терапевтическому заболеванию – 11 стол. При наличии нейтропении - диета с исключением свежих овощей и фруктов, специй, сыров, кисломолочных продуктов без термической обработки.

5.2.7. Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи

Информированное добровольное согласие родители (опекуны) пациента (до 15 лет) и сам пациент (старше 15 лет) дают в письменном виде (см приложение)

5.2.8. Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола.

Пациент прекращает лечение по протоколу в случаях прогрессии заболевания или токсических эффектов, не позволяющих продолжать химиотерапию в необходимом объеме.

5.2.8. Возможные исходы и их характеристика

Наименование исхода	Частота развития, %	Критерии и признаки	Ориентировочное время достижения исхода, сут	Преимственность и этапность оказания медицинской помощи
Полная ремиссия	70	остаточная опухоль менее или равна 5% от объема первичной опухоли и менее 2 мл полная метаболическая ремиссия – полная ремиссия, ПЭТ-негативная	60-180	Пациент ведется по данному протоколу
Неподтвержденная полная ремиссия	5%	нет полной ремиссии и объем остаточной опухоли менее или равен 25% от первичной опухоли	60-180	–
Парциальная ремиссия	5%	нет полной и неподтвержденной полной ремиссии и объем остаточной опухоли менее или равен 50% от первичной опухоли или остаточный объем опухоли менее или равен 5 мл, но опухоль ПЭТ – позитивна.	60-180	-
Рефрактерность	5%	нет полной или неподтвержденной полной или парциальной ремиссии и нет прогрессии.	60	Пациент переводится на протокол для рефрактерных и рецидивных форм
Прогрессия	5%	если объем опухоли увеличился более чем на 25% от объема первичной опухоли	14-180	Пациент переводится на протокол для рефрактерных и рецидивных форм

5.2. Модель пациента 2.

Дети от 0 до 18 лет, фаза заболевания – рефрактерная или рецидивная лимфома Ходжкина, любая стадия, вне зависимости от осложнений

Код по МКБ-10: C81.0, C81.1, C81.2, C81.3.

5.2.1. Критерии и признаки, определяющие модель пациента

возраст 0-18 лет

диагноз рецидива лимфомы Ходжкина установлен на основании биопсии лимфоузла

и/или нелимфоидного органа, с проведением гистологического, иммуногистохимического исследований

стадия лимфомы Ходжкина установлена на основании проведения КТ шеи, грудной клетки, брюшной полости, малого таза с контрастным усилением и/или ПЭТ-КТ, трепанобиопсии костного мозга

5.2.2. Требования к диагностическим манипуляциям в стационаре

	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A01.05.001	Сбор анамнеза и жалоб при болезнях органов кроветворения и крови	1	1
A01.05.002	Визуальное исследование при болезнях органов кроветворения и крови	1	1
A01.05.003	Пальпация при болезнях органов кроветворения и крови	1	1
A01.05.004	Перкуссия при болезнях органов кроветворения и крови	1	1
A01.31.012	Аускультация общетерапевтическая		
A02.01.001	Измерение массы тела	1	1
A02.03.005	Измерение роста	1	1
A02.31.001	Термометрия общая	1	1
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1	4
A03.09.001	Бронхоскопия	0,1	1
A03.10.001	Торакоскопия	0,3	1
A03.16.001	Эзофагодуоденоскопия	0,5	1
A03.31.001	Лапароскопия диагностическая	0,2	1
A04.01.001	Ультразвуковое исследование мягких тканей	0,1	1
A04.06.001	Ультразвуковое исследование селезенки	1	1
A04.06.002	Ультразвуковое исследование лимфоузлов	1	1
A04.10.002	Эхокардиография	1	1
A04.14.001	Ультразвуковое исследование печени	1	1
A04.14.002	Ультразвуковое исследование желчного пузыря	1	1
A04.15.001	Ультразвуковое исследование поджелудочной железы	1	1
A04.20.001	Ультразвуковое исследование матки и придатков	0,1	1
A04.20.002	Ультразвуковое исследование молочных желез	0,01	1

	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A04.21.002	Ультразвуковое исследование мошонки (яички, придатки)	0,01	1
A04.22.001	Ультразвуковое исследование щитовидной железы	0,09	1
A04.31.003	Ультразвуковое исследование забрюшинного пространства	1	1
A04.31.004	Ультразвуковое определение жидкости в брюшной полости	0,1	1
A05.03.001	Магнитно-резонансная томография костной ткани	0,1	1
A05.10.001	Регистрация электрокардиограммы	1	1
A05.10.007	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	1
A05.23.002	Магнитно-резонансная томография центральной нервной системы и головного мозга	0,02	1
A05.31.002	Магнитно-резонансная томография малого таза	0,02	1
A06.03.058	Рентгенография пораженной части костного скелета	0,01	1
A06.03.013	Компьютерная томография шеи	0,8	1
A06.09.006	Компьютерная томография органов грудной полости	1	1
A06.09.008	Рентгенография легких	1	1
A06.20.004	Компьютерная томография органов малого таза у женщин	0,4	1
A06.21.003	Компьютерная томография органов малого таза у мужчин	0,6	1
A06.31.002	Компьютерная томография органов брюшной полости	1	1
A06.31.004	Компьютерная томография забрюшинного пространства	1	1
A06.31.007	Описание и интерпретация рентгенографических изображений	1	5
A06.31.006.003	Описание и интерпретация магнитно-резонансных томограмм	0,1	3
A06.31.006.001	Описание и интерпретация компьютерных томограмм	1	11
A07.31.002	Позитронно-эмиссионная томография	0,05	2
A08.05.002	Гистологическое исследование препарата костного мозга	0,3	1

	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A08.05.010	Определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах	1	1
A08.05.007	Просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов	1	1
A08.05.004	Исследование уровня лейкоцитов крови	1	1
A08.05.006	Соотношение лейкоцитов в крови (подсчет формулы крови)	1	1
A12.05.001	Исследование оседания эритроцитов	1	1
A08.05.003	Исследование уровня эритроцитов крови	1	1
A08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов крови	1	1
A09.05.003	Исследование уровня общего гемоглобина крови	1	1
A08.05.009	Определение цветового показателя	1	1
A09.05.011	Исследование уровня альбумина в крови	1	1
A08.05.014	Иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами материала на антигены дифференцировки лимфоидных клеток (CD)	1	1
A08.06.002	Гистологическое исследование пунктатов лимфоузлов	1	1
A08.09.002	Морфологическое исследование препарата тканей легкого	0,05	1
A08.14.001	Морфологическое исследование тканей печени	0,01	1
A08.06.004	Морфологическое исследование тканей селезенки	0,09	1
A08.11.001	Морфологическое исследование препарата опухоли средостения	0,07	1
A08.31.004	Гистологическое исследование препарата тканей забрюшинного пространства	0,01	1
A09.05.017	Исследование уровня мочевины в крови	1	1
A09.05.018	Исследование уровня мочевой кислоты в крови	1	1
A09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	1	1
A09.05.021	Исследование уровня общего билирубина в крови	1	1
A09.05.022	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови	1	1
A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	1	1
A09.05.039	Исследование уровня лактатдегидрогеназы в крови	1	1

	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A09.05.041	Исследование уровня аспарат-трансаминазы в крови	1	1
A09.05.042	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	1	1
A09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	1	1
A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	1	1
A09.05.055	Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов в крови	1	1
A09.09.002	Цитологическое исследование плевральной жидкости	0,05	1
A09.28.001	Микроскопическое исследование осадка мочи	1	1
A09.28.003	Определение белка в моче	1	1
A09.28.011	Исследование уровня глюкозы в моче	1	1
A09.28.023	Определение удельного веса (относительной плотности) мочи	1	1
A11.05.004	Получение гистологического препарата костного мозга	0,5	1
A11.06.002	Биопсия лимфоузла	1	1
A11.09.004	Пункция плевральной полости	0,05	1
A11.09.006	Бронхоскопический лаваж	0,06	1
A11.12.001	Катетеризация подключичной и других центральных вен	1	1
A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	0,3	1
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	1
A11.12.013	Взятие крови из центральной вены	1	1
A11.14.003	Биопсия печени при помощи лапароскопии	0,01	1
A12.05.005	Определение основных групп крови (А, В, 0)	1	1
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	1	1
A26.06.036	Определение антигена HBsAg Hepatitis B virus	1	1
A26.06.041	Определение антител класса М, G (IgM, IgG) к Hepatitis C virus	1	1
A26.06.048	Определение антител класса М, G (IgM, IgG) к Human immunodeficiency virus HIV	1	1

	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
	1		
A26.06.049	Определение антител класса M, G (IgM, IgG) к Human immunodeficiency virus HIV 2	1	1
A26.05.001	Бактериологическое исследование крови на стерильность	1	10
A26.05.xxx	Молекулярно-биологическое исследование крови на Cytomegalovirus	1	2
A26.09.011	Бактериологическое исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	0,5	2
A26.09.035	Микробиологическое исследование лаважной жидкости на цисты пневмоцист (Pneumocystis carinii)	0,2	1
A26.19.008	Бактериологическое исследование кала на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	0,2	2
A26.19.xxx	Исследование кала на токсин Clostridium difficile.	0,2	2
A26.31.004	Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и другим препаратам	1	10
D10.01.12	Организация забора стволовых клеток	0,6	1
D10.01.13	Организация хранения стволовых клеток	0,6	1
A07.06.002	Дистанционная лучевая терапия при поражении лимфатических узлов	1	1
A07.06.004	Дистанционная лучевая терапия при поражении селезенки	0,3	1

5.2.3. Характеристики алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи.

Анамнез: наличие лимфомы Ходжкина в анамнезе

- вновь/сохраняются симптомы заболевания
- появляются новые лимфатические/экстранодальные очаги
- по крайней мере одна из первично вовлеченных областей имеет локальную прогрессию;
- обязательна биопсия увеличившейся области или нового очага;
- прогрессия - возникает в течение трех месяцев от окончания терапии (последний день лучевой терапии);

- ранний рецидив возникает между 3 и 12 месяцами от окончания терапии;
- поздний рецидив возникает через 1 год от окончания терапии.

Большинство рецидивов при ЛХ развивается в течение первых 3-х лет после достижения ремиссии, однако, возможно их появление и через много лет.

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

Классификация рецидивов лимфомы Ходжкина

По времени возникновения:

- Ранний- в течение 1 года после завершения лечения и констатации ремиссии
- Поздний- в сроки, превышающие 1 год (необходима гистологическая верификация диагноза для разграничения со вторичными опухолями).

По локализации поражения:

- -в зонах первичного поражения
- -с вовлечением новых зон
- -в зонах первичного поражения и с вовлечением новых зон

В зависимости от инициальной лучевой терапии

- -в облученных зонах
- -вне облученных зон
- -комбинированно

По распространенности процесса

- -локализованный рецидив
- -генерализованный рецидив

ДИАГНОСТИКА

1. Клинический анализ крови: умеренный нейтрофильный лейкоцитоз и лимфопения, увеличение СОЭ встречается практически у всех больных. Могут быть умеренная эозинофилия и тромбоцитоз, что не имеет прямого диагностического значения.

2. Биохимический анализ крови: мочевины, креатинина, общий белок, альбумин, общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ, глюкоза, электролиты

3. Определение группы крови и резус-фактора.
4. Коагулограмма, иммуноглобулины А, G, М.
5. Вирусологическое исследование: определение антител к ВИЧ, гепатиту В, С.
6. Биопсия увеличенного лимфоузла (нелимфоидного органа), подозрительного на прогрессию (рецидив). Патоморфологическое, иммуногистохимическое исследование полученного материала.
7. Компьютерная томография с контрастным усилением грудной клетки, брюшной полости, полости малого таза
8. Магнитно-резонансная томография используется для выявления поражения костной системы и ЦНС при необходимости.
9. Позитронно-эмиссионная томография с использованием 18F-флуордезоксиглюкозы
10. Диагностические полостные операции – торакоскопия/томия, лапароскопия/томия с биопсией внутригрудных, внутрибрюшных л/у или печени проводятся при необходимости биопсии опухоли.
11. Функциональные исследования
 - ЭКГ, ЭХО-КГ
 - Подросткам должна предлагаться возможность криопрезервации спермы (мальчики) и оральные контрацептивы (девочки)

5.2.4. Требования к лекарственной помощи стационарной

Общими условиями лечения пациента с лимфомой Ходжкина являются:

- проведение полихимиотерапии в соответствии со стадией и группой риска в специализированном стационаре с соблюдением принципов сопроводительной терапии; при наличии показаний – терапия в ОРИТ
- обеспечение адекватного венозного доступа, в том числе ЦВК;
- обеспечение адекватной трансфузионной поддержки эритроцитарной и тромбоцитарной массой;
- обеспечение колониестимулирующими факторами (Г-КСФ);
- адекватная антибактериальная терапия в случаях нейтропенической лихорадки (см ниже);
- соблюдение профилактических мер - уход за ротовой полостью (полоскание

полости рта 4 р в день дезинфицирующими растворами), гигиена кожи (ежедневное мытье под душем или обтирание водным раствором хлоргексидина), строгая личная гигиена родителей, мытье рук персонала.

- проведение лучевой терапии в специализированных радиологических центрах

Требования к лекарственной помощи стационарной представлены в заполненной форме.

Основной перечень

Фармакотерапевтическая группа	АХТ группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД	ЭКД
Анестетики, миорелаксанты					
Средства для наркоза					
Севофлуран			1		
Анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, средства для ревматических заболеваний и подагры					
Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства					
Парацетамол			1	2 000 мг	10 000 мг
Средства для профилактики и лечения инфекций					
Антибактериальные средства					
Ванкомицин			1	2 000 мг	40 000 мг
Ко-тримоксазол			1	720 мг	32 400 мг
Амикацин			1	450 мг	4500 мг
Цефоперазон + сульбактам			1	4 000 мг	80 000 мг
Цефтазидим			1	5 000 мг	50 000 мг
Противогрибковые средства					
Флуконазол			1	250 мг	7 500 мг
Противоопухолевые, иммунодепрессивные и сопутствующие средства					
Цитостатические средства					
Ифосфамид			1	2 000 мг	20 000 мг
Этопозид			1	125 мг	1250 мг
Цитозар			1	100мг	800мг
Сопутствующие средства для лечения опухолей					

Ондансетрон	1	8 мг	816 мг
Гормоны и средства, влияющие на эндокринную систему			
Неполовые гормоны, синтетические субстанции и антигормоны			
Преднизолон	1	60 мг	5000 мг
Средства для лечения заболеваний почек и мочевыводящих путей			
Диуретики			
Фуросемид	1	60 мг	1 800 мг
Растворы, электролиты, средства коррекции кислотного равновесия, средства питания			
Электролиты, средства коррекции кислотного равновесия			
Калия хлорид	1	60 мл	10 000 мл
Кальция глюконат	1	1 000 мг	40 000 мг
Кальция хлорид	1	10 мл	300 мл
Магния сульфат	1	1 000 мг	40 000 мг
Натрия гидрокарбонат	1	400 мл	7 000 мл
Натрия хлорид 0,9%	1	2000 мл	240 000 мл
Декстроза 5%	1	1500 мл	150 000 мл

Рекомендуемый перечень

Фармакотерапевтическая группа	АХТ группа *	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД **	ЭКД ***	
Анестетики, миорелаксанты						
	Средства для наркоза					
		Кетамин	0,8	50 мг	500 мг	
		Натрия оксибат	0,1	3 000 мг	9 000 мг	
		Пропофол	0,8	2400 мг	2400 мг	
Анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, средства для ревматических заболеваний и подагры						
	Наркотические анальгетики					1500 мг
		Трамадол	0,5	30 мг	300 мг	
		Тримеперидин	0,8	80 мг	400 мг	
		Фентанил	0,8	100 мкг	300 мкг	
	Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства					12 000 мг
		Ибупрофен	0,2	1 200 мг	12 000 мг	
Средства для профилактики и лечения инфекций						
	Антибактериальные средства					9 000 мг
		Амоксициллин + клавулановая кислота	0,2	1250 мг	12 500 мг	
		Кларитромицин	0,1	500 мг	5 000 мг	
		Левифлоксацин	0,2	500 мг	5 000 мг	

Фармакотерапевтическая группа	АХТ группа *	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД **	ЭКД ***	
		Офлоксацин	0,2	600 мг	6 000 мг	
		Цефтриаксон	0,5	5 000 мг	100 000 мг	
		Ципрофлоксацин	0,1	2000 мг	120 000 мг	
		Имипинем	0,2	3 000 мг	180 000 мг	
		Меропенем	0,8	3000 мг	180 000 мг	
	Противовирусные средства					7 500 мг
		Ацикловир	0,3	750 мг	75000 мг	
	Противогрибковые средства					1 500 мг
		Вориконазол	0,5	1200 мг	180 000 мг	
		Каспофунгин	0,5	50 мг	50 000 мг	
		Амфолип	0,1	150мг	1500 мг	
Противоопухолевые, иммунодепрессивные и сопутствующие средства						
	Цитостатические средства					24000 мг
		Винбластин	0,3	6 мг	24 мг	
		Гемцитабин	0,6	800 мг	3200 мг	
		Ритуксимаб	0,001	500 мг	2 500 мг	
		Бендамустин	0,5	90	270 мг	
		Доксорубицин	0,3	25мг	100мг	
		Дакарбазин	0,3	375мг	1500 мг	

Фармакотерапевтическая группа	АХТ группа *	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД **	ЭКД ***	
		Блеомицин	0,3	10 мг	40 мг	
		Ломустин	0,7	80	160 мг	
		Мельфалан	0,5	20мг	40 мг	
		Цитозар	0,5	2000мг	4000мг	
		Цисплатин	0,5	100мг	200мг	
		Мельфалан	0,7	140мг	140мг	
		Этопозид	0,7	100мг	400мг	
	Сопутствующие средства для лечения опухолей					500 мг
		филграстим	0,6	480 мкг	20 000мкг	
		ленограстим	0,7	33,6 млн	1344 млнЕД	
Средства, влияющие на кровь						
	Средства, влияющие на систему свертывания крови					3 000 мг
		Гепарин натрий	0,5	500 Ед	25 000 Ед	
		Стрептокиназа	0,1	10 000 Ед	50 000 Ед	
Средства для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта						
	Антациды и другие противоязвенные средства					1000 мл
		Омепразол	0,2	20 мг	400 мг	
		Ранитидин	0,2	150 мг	3 000 мг	

Фармакотерапевтическая группа	АХТ группа *	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД **	ЭКД ***	
	Средства для лечения печеночной недостаточности					500 мл
		Лактулоза	0,8	15мл	450мл	
Гормоны и средства, влияющие на эндокринную систему						
	Неполовые гормоны, синтетические субстанции и антигормоны					500 мг
		Дексаметазон	0,6	20 мг	1450 мг	
Растворы, электролиты, средства коррекции кислотного равновесия, средства питания						
	Электролиты, средства коррекции кислотного равновесия					160 000 мл
		Калия и магния аспарагинат	0,2	20 мл	200 мл	
Витамины и минералы						
	Витамины					2 500 мг
		Аскорбиновая кислота	0,5	250мг	2500 мг	
		Пиридоксин	0,5	300 мг	6 000 мг	
		Тиамин	0,5	20 мг	600 мг	

5.2.5. Характеристика алгоритмов и особенностей применения медикаментов

Общая схема терапии рецидива ЛХ включает следующие этапы:

- Индукция (циторедукция)
- Консолидация 1 (химиотерапия и/или высокодозная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК)
- Консолидация 2 (лучевая терапия)

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

Худший прогноз имеют ранние рецидивы, рецидивы после программной химиотерапии и экстранодальные рецидивы. В этих случаях проводится интенсивная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК и лучевой терапией. В случаях суперранних рецидивов, особенно у подростков старше 15 лет и молодых взрослых некоторое преимущество имеет проведение двойной аутоТГСК и иногда ауто+аллоТГСК.

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

Хорошие результаты продемонстрировало применение гемцитабина и винорелбина.

Гемцитабин представляет собой ингибитор рибонуклеотидредуктазы с двухфазным типом элиминации (3,9 часов и 16 часов) и низкой гематологической токсичностью (3,4 ст. – 30%).

Предложены различные схемы использования препарата:

в качестве монотерапии – 1000 мг/м² – 1,8 день (терапевтический ответ – 30%)

AVG: доксорубин 25 мг/м² 1,15 день, винбластин 6 мг/м² 1,15 день, гемцитабин 1000 мг/м² 1,15 день

IGEV: гемцитабин 800 мг/м² 1,4 дни; ифосфамид 2000 мг/м² 1-4 дни, винорелбин 20 мг/м² – 1 день, преднизолон 100 мг/м² 1-4 дни (терапевтический ответ 81%).

Схема IEP см таблицу 8

Схема ABVD см таблицу 9

Схема DEXA-BEAM см таблицу 10

Схема DНАР см таблицу 11

При наличии экспрессии на клетках лимфомы Ходжкина CD20, к терапии можно добавить ритуксимаб 375 мг/м² 4 введения 1 раз в 2 недели.

Учитывая наличие экспрессии CD30 на клетках лимфомы Ходжкина во второй линии терапии может использоваться брентуксимаб-ведотин (иммуно-химиоконъюгат) 1,8мг/кг/введение 3-6 раз с интервалом 21 день в монорежиме или с бендамустином 90мг/м в качестве подготовки к аутоТГСК.

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

Схема мобилизации ПСК

На фоне восстановления гемопоэза после проведенного курса ПХТ при достижении уровня лейкоцитов более 1000/мл назначаются колониестимулирующие факторы 10 мкг/кг п/к. На 3-ий день от начала стимуляции проводится забор костного мозга, на 5,6,7 дни от начала стимуляции - забор ПСК с подсчетом числа CD34+ клеток. Желательно суммарно получить в продукте афереза количество CD 34+ клеток не менее 2×10^6 /кг веса пациента. Полученная клеточная суспензия хранится до трансплантации при температуре -196°C в жидком азоте с использованием специального оборудования для криорезервации.

При ауто-ТГСК используют различные режимы кондиционирования, такие как BEAM, BEAM с эскалацией доз, ДНАР, ТМ (тиотепа, мельфалан).

Схема BEAM см таблицу 12.

Лучевая терапия при рецидивах ЛХ проводится на пораженные области с учетом ранее полученных доз облучения, суммарно до 35-45 Гр.

5.2.5 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации.

Пациенты, перенесшие терапию по поводу лимфомы Ходжкина должны наблюдаться следующими специалистами и проводить следующие обследования в отдаленные сроки

Диспансерное наблюдение (время от окончания химиолучевой терапии) **см таблицу 4.**

Скрининг поздних эффектов см таблицу 5.

Скрининг по осложнениям см таблицу 6.

Скрининг по кардиотоксическим эффектам см таблицу 7.

Осложнения лучевой терапии

Острые эффекты:

- мукозиты, реакция кожи, алопеция, сухость ротовой полости, лейкопения и тромбоцитопения. Время и интенсивность острых эффектов может зависеть от проведенной ХТ.

Отсроченные эффекты:

- Радиочувствительность у детей повышена
- Изменения в органах и тканях после длительного латентного периода (гипотиреозидизм, менопауза)

- Вторичные опухоли (особенно, рак молочной железы) могут развиваться через 15-20 и более лет

5.2.6. Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

A13.31.001	Обучение самоуходу	1	5
A13.31.006	Обучение уходу за больным ребенком	1	5
A14.01.001	Уход за кожей тяжелобольного пациента	1	10
A14.12.001	Уход за сосудистым катетером	1	60
A14.19.001	Пособие при дефекации тяжелого больного	1	10
A14.19.002	Постановка очистительной клизмы	1	5
A14.28.002	Уход за постоянным мочевым катетером	0,05	10
A14.31.002	Размещение тяжелобольного в постели	1	30
A14.31.003	Транспортировка тяжелобольного внутри учреждения	1	30
A14.31.004	Кормление тяжелобольного через рот и назогастральный зонд	0,2	30
A14.31.006	Пособие по смене белья и одежды тяжелобольному	0,3	30
A14.31.007	Уход за промежностью и наружными половыми органами тяжелобольных	1	240
A14.31.010	Уход за дренажом	0,04	10
A14.31.011	Пособие при парентеральном введении лекарственных средств	1	120
A14.31.012	Оценка степени риска развития пролежней	0,02	10

A14.31.014	Оценка интенсивности боли	0,5	240
A14.31.016	Обучение пациента самопомощи при перемещении в постели и кресле	0,6	2
B02.003.01	Процедуры сестринского ухода у реанимационного больного	0,3	15
B03.003.05	Суточное наблюдение реанимационного больного	0,3	15
B03.003.06	Мониторинг основных параметров во время проведения анестезии	1	2
A14.31.xxx	Контроль за суточным балансом жидкости у пациента	1	15

5.2.7. 9 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

Показано назначение диеты согласно основному терапевтическому заболеванию – 11 стол. При наличии нейтропении - диета с исключением свежих овощей и фруктов, специй, сыров, кисломолочных продуктов без термической обработки.

5.2.7. Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи

Информированное добровольное согласие родители (опекуны) пациента (до 15 лет) и сам пациент (старше 15 лет) дают в письменном виде (см приложение)

5.2.8. Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола.

Пациент прекращает лечение по протоколу в случаях прогрессии заболевания или токсических эффектов, не позволяющих продолжать химиотерапию в необходимом объеме.

5.2.8. Возможные исходы и их характеристика

Наименование исхода	Частота развития, %	Критерии и признаки	Ориентировочное время достижения исхода, сут	Преимственность и этапность оказания медицинской помощи
Полная ремиссия	65%	остаточная опухоль менее или равна 5% от объема первичной опухоли и менее 2 мл полная метаболическая ремиссия – полная ремиссия, ПЭТ-негативная	60-180	Пациент ведется по данному протоколу
Неподтвержденная полная ремиссия	10%	нет полной ремиссии и объем остаточной опухоли менее или	60-180	–

		равен 25% от первичной опухоли		
Парциальная ремиссия	10%	нет полной и неподтвержденной полной ремиссии и объем остаточной опухоли менее или равен 50% от первичной опухоли или остаточный объем опухоли менее или равен 5 мл, но опухоль ПЭТ – позитивна.	60-180	-
Рефрактерность	10%	нет полной или неподтвержденной полной или парциальной ремиссии и нет прогрессии.	60	Пациент переводится на экспериментальную ветвь терапии
Прогрессия	5%	если объем опухоли увеличился более чем на 25% от объема первичной опухоли	14-180	Пациент переводится на экспериментальную ветвь терапии

5.3. Модель пациента 3.

Дети от 0 до 18 лет, фаза заболевания - первично-диагностированная лимфома Ходжкина, вариант нодулярный склероз с лимфоидным преобладанием, любая стадия, вне зависимости от осложнений

Код по МКБ-10: C81.7

5.3.1. Критерии и признаки, определяющие модель пациента

возраст 0-18 лет

диагноз лимфомы Ходжкина установлен на основании биопсии лимфоузла и/или нелимфоидного органа, с проведением гистологического, иммуногистохимического исследований

стадия лимфомы Ходжкина установлена на основании проведения КТ шеи, грудной клетки, брюшной полости, малого таза с контрастным усилением и/или ПЭТ-КТ, трепанобиопсии костного мозга.

5.3.2 Требования к диагностическим манипуляциям в стационаре

	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A01.05.001	Сбор анамнеза и жалоб при болезнях органов кроветворения и крови	1	1
A01.05.002	Визуальное исследование при болезнях органов кроветворения и крови	1	1
A01.05.003	Пальпация при болезнях органов кроветворения и крови	1	1
A01.05.004	Перкуссия при болезнях органов кроветворения и крови	1	1
A01.31.012	Аускультация общетерапевтическая		
A02.01.001	Измерение массы тела	1	1
A02.03.005	Измерение роста	1	1
A02.31.001	Термометрия общая	1	1
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1	4
A03.09.001	Бронхоскопия	0,1	1
A03.10.001	Торакоскопия	0,3	1
A03.16.001	Эзофагодуоденоскопия	0,5	1
A03.31.001	Лапароскопия диагностическая	0,2	1
A04.01.001	Ультразвуковое исследование мягких тканей	0,1	1
A04.06.001	Ультразвуковое исследование селезенки	1	1
A04.06.002	Ультразвуковое исследование лимфоузлов	1	1
A04.10.002	Эхокардиография	1	1
A04.14.001	Ультразвуковое исследование печени	1	1
A04.14.002	Ультразвуковое исследование желчного пузыря	1	1
A04.15.001	Ультразвуковое исследование поджелудочной железы	1	1
A04.20.001	Ультразвуковое исследование матки и придатков	0,1	1
A04.20.002	Ультразвуковое исследование молочных желез	0,01	1
A04.21.002	Ультразвуковое исследование мошонки (яички, придатки)	0,01	1
A04.22.001	Ультразвуковое исследование щитовидной железы	0,09	1
A04.31.003	Ультразвуковое исследование забрюшинного пространства	1	1
A04.31.004	Ультразвуковое определение жидкости в брюшной полости	0,1	1

	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A05.03.001	Магнитно-резонансная томография костной ткани	0,1	1
A05.10.001	Регистрация электрокардиограммы	1	1
A05.10.007	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	1
A05.23.002	Магнитно-резонансная томография центральной нервной системы и головного мозга	0,02	1
A05.31.002	Магнитно-резонансная томография малого таза	0,02	1
A06.03.058	Рентгенография пораженной части костного скелета	0,01	1
A06.03.013	Компьютерная томография шеи	0,8	1
A06.09.006	Компьютерная томография органов грудной полости	1	1
A06.09.008	Рентгенография легких	1	1
A06.20.004	Компьютерная томография органов малого таза у женщин	0,4	1
A06.21.003	Компьютерная томография органов малого таза у мужчин	0,6	1
A06.31.002	Компьютерная томография органов брюшной полости	1	1
A06.31.004	Компьютерная томография забрюшинного пространства	1	1
A06.31.007	Описание и интерпретация рентгенографических изображений	1	5
A06.31.006.003	Описание и интерпретация магнитно-резонансных томограмм	0,1	3
A06.31.006.001	Описание и интерпретация компьютерных томограмм	1	11
A07.31.002	Позитронно-эмиссионная томография	0,05	2
A08.05.002	Гистологическое исследование препарата костного мозга	0,3	1
A08.05.010	Определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах	1	1
A08.05.007	Просмотр мазка крови для анализа аномалий морфологии эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов	1	1
A08.05.004	Исследование уровня лейкоцитов крови	1	1
A08.05.006	Соотношение лейкоцитов в крови (подсчет формулы крови)	1	1
A12.05.001	Исследование оседания эритроцитов	1	1

	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A08.05.003	Исследование уровня эритроцитов крови	1	1
A08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов крови	1	1
A09.05.003	Исследование уровня общего гемоглобина крови	1	1
A08.05.009	Определение цветового показателя	1	1
A09.05.011	Исследование уровня альбумина в крови	1	1
A08.05.014	Иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами материала на антигены дифференцировки лимфоидных клеток (CD)	1	1
A08.06.002	Гистологическое исследование пунктатов лимфоузлов	1	1
A08.09.002	Морфологическое исследование препарата тканей легкого	0,05	1
A08.14.001	Морфологическое исследование тканей печени	0,01	1
A08.06.004	Морфологическое исследование тканей селезенки	0,09	1
A08.11.001	Морфологическое исследование препарата опухоли средостения	0,07	1
A08.31.004	Гистологическое исследование препарата тканей забрюшинного пространства	0,01	1
A09.05.017	Исследование уровня мочевины в крови	1	1
A09.05.018	Исследование уровня мочевой кислоты в крови	1	1
A09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	1	1
A09.05.021	Исследование уровня общего билирубина в крови	1	1
A09.05.022	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови	1	1
A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	1	1
A09.05.039	Исследование уровня лактатдегидрогеназы в крови	1	1
A09.05.041	Исследование уровня аспарат-трансаминазы в крови	1	1
A09.05.042	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	1	1
A09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	1	1
A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	1	1
A09.05.055	Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов в крови	1	1

	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A09.09.002	Цитологическое исследование плевральной жидкости	0,05	1
A09.28.001	Микроскопическое исследование осадка мочи	1	1
A09.28.003	Определение белка в моче	1	1
A09.28.011	Исследование уровня глюкозы в моче	1	1
A09.28.023	Определение удельного веса (относительной плотности) мочи	1	1
A11.05.004	Получение гистологического препарата костного мозга	0,5	1
A11.06.002	Биопсия лимфоузла	1	1
A11.09.004	Пункция плевральной полости	0,05	1
A11.09.006	Бронхоскопический лаваж	0,06	1
A11.12.001	Катетеризация подключичной и других центральных вен	1	1
A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	0,3	1
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	1
A11.12.013	Взятие крови из центральной вены	1	1
A11.14.003	Биопсия печени при помощи лапароскопии	0,01	1
A12.05.005	Определение основных групп крови (А, В, 0)	1	1
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	1	1
A26.06.036	Определение антигена HBsAg Hepatitis B virus	1	1
A26.06.041	Определение антител класса М, G (IgM, IgG) к Hepatitis C virus	1	1
A26.06.048	Определение антител класса М, G (IgM, IgG) к Human immunodeficiency virus HIV 1	1	1
A26.06.049	Определение антител класса М, G (IgM, IgG) к Human immunodeficiency virus HIV 2	1	1
A07.06.002	Дистанционная лучевая терапия при поражении лимфатических узлов	0,8	1
A07.06.004	Дистанционная лучевая терапия при поражении селезенки	0,3	1

5.3.3. **Характеристики алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи**

Анамнез:

Является важной частью диагностической процедуры. Основные вопросы

1. общее состояние ребенка – наличие потери массы тела более чем на 10% за последние 3-6 мес, субфебрилитет, недомогание, слабость, ночные обильные поты, кожный зуд, слабость, анорексия.
2. навязчивый непродуктивный кашель, синдром верхней полой вены, охриплость голоса, дисфагия, диспноэ
3. наличие болей в животе, увеличение объема живота
4. наличие болей в костях, спине, патологические переломы
5. сроки и темпы увеличения лимфоузлов .Основным симптомом является лимфаденопатия, увеличение лимфоузлов происходит постепенно, ассиметрично

Физикальное обследование:

1. Увеличение лимфоузлов. Лимфоузлы безболезненные плотные подвижные, без признаков воспаления, часто в виде конгломератов.. В 90% случаев инициально увеличиваются наддиафрагмально расположенные группы лимфоузлов, в 60-80% шейные, до 60% медиастинальные. Могут быть увеличены над- и подключичные, аксиллярные лимфоузлы, любые группы внутрибрюшных, паховые.

2. Экстранодулярные очаги

- прорастание в плевру, легкие, трахею, пищевод и развитие соответствующих симптомов, чаще плеврита; редко бывает перикардит

- спленомегалия: увеличение селезенки при ЛХ выявляется часто, но это не всегда происходит за счет ее поражения опухолью: при удалении селезенки очаги поражения выявляются в 26% случаев. При этом практически всегда бывают поражены лимфоузлы ворот селезенки и парааортальные лимфоузлы. Симптомы гиперспленизма не развиваются даже при выраженной спленомегалии

- поражение ЦНС может развиваться в далеко зашедших случаях ЛХ, симптоматика обусловлена сдавлением в месте локализации опухоли;

- поражение костей - чаще поражаются позвонки, тазобедренные суставы;

- вовлечение костного мозга встречается в 5-10% случаев ЛХ и диагностируется при

обнаружении очагов лимфогранулематозной ткани с единичными клетками Ходжкина и БШР при гистологическом исследовании костного мозга, полученного при трепанобиопсии..

3. Паранеопластические симптомы

- феномен гемофагоцитоза, который может быть причиной цитопении;
- тромбоцитопеническая пурпура с типичной клинической презентацией;
- Кумбс-позитивная гемолитическая анемия;
- системный васкулит.

ДИАГНОСТИКА

1. Клинический анализ крови: умеренный нейтрофильный лейкоцитоз и лимфопения, увеличение СОЭ встречается практически у всех больных. Могут быть умеренная эозинофилия и тромбоцитоз, что не имеет прямого диагностического значения.

2. Биохимический анализ крови: мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ, глюкоза, электролиты

3. Определение группы крови и резус-фактора.

4. Коагулограмма, иммуноглобулины А, G, М.

5. Вирусологическое исследование: определение антител к ВИЧ, гепатиту В, С.

6. Ультразвуковое исследование периферических лимфоузлов и органов брюшной полости дает информацию о наличии увеличенных лимфоузлов, инфильтратов в паренхиматозных органах. Лимфоузлы диаметром менее 1 см считаются непораженными, лимфоузлы диаметром 1-2 см требуют динамического наблюдения в процессе терапии, лимфоузлы диаметром более 2 см считаются пораженными.

7. Рентгенография грудной клетки проводится в двух проекциях – прямой и боковой, позволяет выявить увеличение лимфоузлов средостения, инфильтраты в легких, их величину и расположение, степень смещения органов грудной клетки, наличие выпота в плевральные полости, перикард.

8. Трепанобиопсия подвздошной кости из 1-2-х точек, кроме IA и ПА стадий болезни, проводится всем. Обязательно под общей анестезией

9. Биопсия периферического лимфоузла, наиболее диагностически информативного и наиболее удобно расположенного. Патоморфологическое, иммуногистохимическое исследование полученного материала.

10. Компьютерная томография с контрастным усилением грудной клетки, брюшной полости, полости малого таза - необходимым компонентом обследования для стадирования

процесса.

11. Магнитно-резонансная томография используется для выявления поражения костной системы и ЦНС при необходимости.

13. Позитронно-эмиссионная томография с использованием ¹⁸F-флуордезоксиглюкозы – может применяться при инициальном стадировании заболевания.

Диагностические полостные операции – торакоскопия/томия, лапароскопия/томия с биопсией внутригрудных, внутрибрюшных л/у или печени проводятся только при отсутствии увеличенных периферических лимфоузлов и невозможности верификации диагноза.

14. Функциональные исследования

- ЭКГ, ЭХО-КГ

5.3.4. Требования к лекарственной помощи стационарной

Требования к лекарственной помощи стационарной представлены в заполненной форме

Рекомендуемый перечень

Фармакотерапевтическая группа	АХТ группа *	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД **	ЭКД ***	
Анестетики, миорелаксанты						
	Средства для наркоза					
		Кетамин	0,8	50 мг	500 мг	
		Пропофол	0,8	2400 мг	2400 мг	
		Севофлюран	0,8			
Анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, средства для ревматических заболеваний и подагры						
	Наркотические анальгетики					1500 мг
		Трамадол	0,5	30 мг	300 мг	
		Фентанил	0,8	100 мкг	300 мкг	
	Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства					12 000 мг
		Парацетамол	0,8	2 000 мг	10 000 мг	
		Ибупрофен	0,2	1 200 мг	12 000 мг	
Средства для профилактики и лечения инфекций						
	Антибактериальные средства					9 000 мг
		Амоксициллин + клавулановая кислота	0,2	1250 мг	12 500 мг	

Фармакотерапевтическая группа	АХТ группа *	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД **	ЭКД ***
		Ванкомицин	0,3	2 000 мг	40 000 мг
		Ко-тримоксазол	0,8	720 мг	32 400 мг
		Амикацин	0,3	450 мг	4500 мг
		Цефепим	0,5	5 000 мг	100 000 мг
		Цефоперазон + сульбактам	0,5	4 000 мг	80 000 мг
		Цефтазидим	0,5	5 000 мг	50 000 мг
		Ципрофлоксацин	0,1	2000 мг	120 000 мг
		Имипинем	0,2	3 000 мг	180 000 мг
		Меропенем	0,2	3000 мг	180 000 мг
	Противовирусные средства				7 500 мг
		Ацикловир	0,2	750 мг	75000 мг
	Противогрибковые средства				1 500 мг
		Флуконазол	0,5	250 мг	7 500 мг
		Вориконазол	0,2	1200 мг	180 000 мг
		Каспофунгин	0,2	50 мг	50 000 мг
		Амфолип	0,1	150мг	1500 мг
Противоопухолевые, иммунодепрессивные и сопутствующие средства					
	Цитостатические средства				24000 мг

Фармакотерапевтическая группа	АХТ группа *	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД **	ЭКД ***	
		Винкристин	0,8	2 мг	8 мг	
		Ритуксимаб	0,9	375 мг	1500 мг	
		Циклофосфамид	0,8	200 мг	4000 мг	
		Доксорубицин	0,8	40мг	160мг	
	Сопутствующие средства для лечения опухолей					500 мг
		ленограстим	0,3	33,6 млн	1344 млнЕД	
		Ондансетрон	0,3	8 мг	816 мг	
Средства, влияющие на кровь						
	Средства, влияющие на систему свертывания крови					3 000 мг
		Гепарин натрий	0,1	500 Ед	25 000 Ед	
		Стрептокиназа	0,1	10 000 Ед	50 000 Ед	
Средства для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта						
	Антациды и другие противоязвенные средства					1000 мл
		Омепразол	0,2	20 мг	400 мг	
		Ранитидин	0,2	150 мг	3 000 мг	
	Средства для лечения печеночной недостаточности					500 мл
		Лактулоза	0,8	15мл	450мл	

Фармакотерапевтическая группа	АХТ группа *	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД **	ЭКД ***	
Гормоны и средства, влияющие на эндокринную систему						
	Неполовые гормоны, синтетические субстанции и антигормоны					500 мг
		Дексаметазон	0,1	20 мг	1450 мг	
		Преднизолон	0,8	60 мг	5000 мг	
Средства для лечения заболеваний почек и мочевыводящих путей						
	Диуретики					300 г
		Фуросемид	0,3	60 мг	1 800 мг	
Растворы, электролиты, средства коррекции кислотного равновесия, средства питания						
	Электролиты, средства коррекции кислотного равновесия					160 000 мл
		Калия и магния аспарагинат	0,2	20 мл	200 мл	
		Декстроза	0,5	1500мл	15000мл	
		Калия хлорид	0,5	60 мл	10 000 мл	
		Кальция глюконат	0,1	1 000 мг	40 000 мг	
		Кальция хлорид	0,1	10 мл	300 мл	
		Магния сульфат	0,1	1 000 мг	40 000 мг	
		Натрия гидрокарбонат	0,5	400 мл	7 000 мл	
		Натрия хлорид	0,5	2000 мл	240 000 мл	

5.3.5 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов

Вариант нодулярного склероза с лимфоидным преобладанием – особая форма лимфомы Ходжкина, которая отличается и клеточным составом (лимфоцитарно-гистиоцитарные клетки), и иммунофенотипом, и клиническим поведением, и, соответственно, подходом к терапии. Это моноклональная В-клеточная опухоль с наличием нодулярных инфильтратов, которые содержат характерный лимфогистиоцитарный вариант RS клеток ("рорсорncell"). Для иммунофенотипа этих лимфогистиоцитарных клеток типично экспрессия CD45, CD20, ЕМА (в 50% случаев), а CD30 и CD15 антигены отсутствуют. Заболевание чаще диагностируется у мужчин в возрасте 20-40 лет, и неплохо поддается лечению. Прогноз нодулярной лимфомы благоприятный, однако у 3-5% пациентов отмечается ее трансформация в крупноклеточную В-клеточную лимфому. Лечение проводится в ранних стадиях даже без применения химиопрепаратов, но с введениями ритуксимаба (длительно) и с лучевой терапией до 20Гр. В случае рецидива крайне необходима повторная биопсия, т.к. есть вероятность перехода лимфомы Ходжкина в диффузную В-клеточную крупноклеточную неходжкинскую лимфому.

Общими условиями лечения пациента являются:

- проведение полихимиотерапии в соответствии со стадией и группой риска в специализированном стационаре с соблюдением принципов сопроводительной терапии;
- обеспечение адекватного венозного доступа, в том числе ЦВК;
- обеспечение адекватной трансфузионной поддержки эритроцитарной и тромбоцитарной массой;
- обеспечение колониестимулирующими факторами (Г-КСФ);
- адекватная антибактериальная терапия в случаях нейтропенической лихорадки (см ниже);
- соблюдение профилактических мер - уход за ротовой полостью (полоскание полости рта 4 р в день дезинфицирующими растворами), гигиена кожи (ежедневное мытье под душем или обтирание водным раствором хлоргексидина), строгая личная гигиена родителей, мытье рук персонала.
- проведение лучевой терапии в специализированных радиологических центрах

5.3.5 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации. См 5.2.5.

5.3.6. Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

A13.31.001	Обучение самоуходу	1	5
A13.31.006	Обучение уходу за больным ребенком	1	5
A14.12.001	Уход за сосудистым катетером	0,5	20
A14.19.002	Постановка очистительной клизмы	0,1	2
A14.31.011	Пособие при парентеральном введении лекарственных средств	0,5	60
A14.31.016	Обучение пациента самопомощи при перемещении в постели и кресле	0,6	2
B03.003.06	Мониторинг основных параметров во время проведения анестезии	1	2
A14.31.xxx	Контроль за суточным балансом жидкости у пациента	1	15

5.3.7. Требования к диетическим назначениям и ограничениям

Показано назначение диеты согласно основному терапевтическому заболеванию – 11 стол. При наличии нейтропении - диета с исключением свежих овощей и фруктов, специй, сыров, кисломолочных продуктов без термической обработки.

5.3.8. Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи

Информированное добровольное согласие родители (опекуны) пациента (до 15 лет) и сам пациент (старше 15 лет) дают в письменном виде (см приложение)

5.3.9. Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола.

Пациент прекращает лечение по протоколу в случаях прогрессии заболевания или токсических эффектов, не позволяющих продолжать химиотерапию в необходимом объеме.

5.3.10. Возможные исходы и их характеристика

Наименование исхода	Частота развития, %	Критерии и признаки	Ориентировочное время достижения исхода, сут	Преимственность и этапность оказания медицинской помощи
Полная ремиссия	80%	остаточная опухоль менее или равна 5% от объема первичной опухоли и менее 2 мл полная метаболическая ремиссия – полная ремиссия, ПЭТ-негативная	60-180	Пациент ведется по данному протоколу

Неподтвержденная полная ремиссия	5%	нет полной ремиссии и объем остаточной опухоли менее или равен 25% от первичной опухоли	60-180	–
Парциальная ремиссия	5%	нет полной и неподтвержденной полной ремиссии и объем остаточной опухоли менее или равен 50% от первичной опухоли или остаточный объем опухоли менее или равен 5 мл, но опухоль ПЭТ – позитивна.	60-180	-
Прогрессия	10%	если объем опухоли увеличился более чем на 25% от объема первичной опухоли	14-180	Пациент переводится на ветвь терапии второй линии

6. Графическое и схематическое представления протокола лечения

Не предусмотрено.

7. Мониторинг протокола

Мониторирование проводится в медицинских организациях, оказывающих стационарную терапевтическую помощь больным лимфомой Ходжкина.

Мониторирование протокола включает в себя:

- сбор информации о ведении пациентов, получающих лечение по протоколу
- анализ полученных данных;
- составление отчета о результатах проведенного анализа;

Исходными материалами при мониторинговании являются:

- медицинская документация — карты пациента
- тарифы на медицинские услуги;
- цены на лекарственные препараты.

При необходимости при мониторинговании стандарта могут быть использованы и иные медицинские и немедицинские документы.

Карты пациента (приложение Б) заполняются в медицинских учреждениях,

определенных перечнем по мониторингованию, ежеквартальное течение после последовательных 10 дней третьей декады каждого первого месяца квартала (например, с 21 по 30 января) и передаются в учреждение, ответственное за мониторингование, не позднее, чем через 2 недели после окончания указанного срока.

Отбор карт, включаемых в анализ, осуществляется методом случайной выборки. Число анализируемых карт должно быть не менее 50 в год.

В показатели, анализируемые в процессе мониторинга, входят, критерии включения и исключения из протокола, перечень медицинских услуг, перечень лекарственных средств, исходы заболевания, затраты на выполнение медицинской помощи по протоколу и др.

Информацию о побочных эффектах лекарственных средств, возникших в процессе ведения больных, регистрируют в карте пациента (приложение Б).

Оценка выполнения стандарта проводится один раз в год по результатам анализа сведений, полученных при мониторинговании. Внесение изменений в протокол проводится в случае получения информации при получении убедительных данных о необходимости изменений требований протокола обязательного уровня.

Пациент считается включенным в мониторингование при заполнении на него карты пациента. Исключение из мониторингования проводится в случае невозможности продолжения заполнения карты (например, неявка на врачебный прием).

В этом случае карта направляется в организацию, ответственную за мониторингование, с отметкой о причине исключения пациента из протокола.

Расчет затрат на выполнение минимального объема медицинской помощи по протоколу проводят по формуле, утвержденной в установленном порядке. При оценке затрат учитываются все медицинские услуги, лекарственные средства, назначенные пациенту.

При включении в план оказания медицинской помощи услуг и лекарственных средств дополнительного ассортимента они включаются в рассчитываемую общую стоимость выполнения протокола.

В ежегодный отчет о результатах мониторингования включаются количественные результаты, полученные при разработке медицинских карт, и их качественный анализ, выводы, предложения по актуализации протокола.

Отчет представляет в организацию, ответственную за мониторингование настоящего протокола.

Результаты отчета могут быть опубликованы в открытой печати.

Приложение.

Таблица 1. Иммуногистохимические характеристики лимфомы Ходжкина.

Маркер	Классическая ЛХ	Вариант с НЛП
CD15	+/-	-
CD30	+	-
CD20	-/+	+
CD45	-	+
CD79a	-/+	+
ЕМА (эпителиальный мембранный антиген)	-	+/-
EBV (в клетках БШР)	+ (50%)	-
Т-кл. CD 57+	-	+
Ig	-	+/-

Таблица 2 ОЕ*РА

Препарат	Доза	Дни
Преднизолон	60 мг/м ² /сут р.о. на 3 приема	1-15
Винкристин	1,5 мг/м ² (макс. 2 мг) в/в стр.	1,8,15
Доксорубицин	40 мг/м ² 1-6 час. инфузией	1,15
Этопозид	125 мг/м ² 1-2 час. инфузией	1-5

Таблица 3 COPDAC

Препарат	Доза	Дни
Преднизолон	40 мг/м ² /сут р.о. на 3 приема	1-15
Винкристин	1,5 мг/м ² (макс. 2 мг) в/в стр.	1,8
Дакарбазин	250 мг/м ² 30 мин. инфузией	1,2,3
Циклофосфамид	500 мг/м ² 1-час. инфузией	1,8

Таблица 4. Диспансерное наблюдение (время от окончания химиолучевой терапии)

Обследование	1-ый год	2-ой год	3-ий год	4-ый год	5-ый год	6-ой год
клинический осмотр	4-8х	4-8х	4х	2х	2х	ИНДИВИДУАЛЬНО
ОАК	4х	4х	2х	2х	2х	
ФВД	1х	индивидуально				
УЗИ	4х	4х	2х	2х	2х	
КТ, МРТ	2х	2-1х	1х	1х	1х	
Гормоны щитовидной железы	1х	1х	1х	1х	1х	
ЭКГ, ЭХО-КГ		1х			1х	

Таблица 5. Скрининг поздних эффектов

1 год от окончания терапии (каждые 3 мес)	<ul style="list-style-type: none"> • осмотр (рост/вес, объем яичек, признаки полового созревания) • ежемесячное самообследование мол.желез • общ ан крови + СОЭ • Rогр клетки/КТ шеи/грклетки для I-II + КТ живота/таза для III-IV стадий • ЭКГ/эхоКГ/Холтер, LH, FSH, эстр/тестост, гормоны щит.жел
2 год от окончания терапии	<ul style="list-style-type: none"> • осмотр, анализы и КТ каждые 6 мес • ежегодно – маммолог, оценка функции сердца, легких, щит.жел и гормонального статуса
3 год от окончания терапии	<ul style="list-style-type: none"> • осмотр, анализы и КТ каждые 12 мес • ежегодно – маммолог, оценка функции сердца, легких, щит.жел и гормонального статуса
4 год от окончания терапии	То же
5 год от окончания терапии	Переход под наблюдение в катанестическую службу

Таблица 6. Скрининг по осложнениям

Рак молочной железы	Самообследование ежемесячно после пубертата + клиническое обследование ежегодно, начиная с пубертата. Маммография через 8 лет после лучевой терапии или с 25 летнего возраста.
Болезни щитовидной железы	Пациенты после облучения 25Гр и выше - группа риска развития узлов и рака, после уже 20Гр – риск гипотиреоза. Ежегодный осмотр и ТТГ/Т4 для всех.
Болезни легких	Пациенты после облучения гр.клетки и блеомицина – группа риска. Rогр.клетки и ФВД базово, перед любым наркозом и по потребности (симптоматика)
Другие опухоли	Все те, кто получал лучевую терапию – в группе риска рака кожи. Ежегодный осмотр с напоминанием о солнцезащитных мероприятиях
Бесплодие или недостаточность яичников	Выше всего риск у мужчин, получавших 3 или более циклов с натуланом, более 7,5г/м ЦФ или облучение таза/яичек Менархе чаще всего наступают, но LH, FSH и эстрадиол могут говорить о незрелой функции яичников. У мужчин редко снижен тестостерон, даже если они бесплодны и FSH повышен

Таблица 7. Скрининг по кардиотоксическим эффектам

Функция сердца			
Возраст	Облучение средостения	Доза антрациклинов	ЭхоКГ
< 1 г	+	любая	раз в год
	-	<200 мг/м	каждые 2 года
		>200 мг/м	раз в год
1-4 г	+	любая	раз в год
	-	<100 мг/м	каждые 5 лет
		100-300 мг/м	каждые 2 года
		>300 мг/м	раз в год
> 5 л	+	<300 мг/м	каждые 2 года
		>300 мг/м	раз в год
	-	<200 мг/м	каждые 5 лет
		200-300 мг/м	каждые 2 года
		>300 мг/м	раз в год

Таблица 8. ИЕР

Препарат	Доза/сут.	Введение
Ифосфамид	2000 мг/м ²	в/в с 1 по 5 день – суточной инфузией (с месной)
Этопозид	125 мг/м ²	в/в с 1 по 5 день, 2-х часовой инфузией
Преднизолон	100 мг/м ²	в/в или р.о. с 1 по 5 день

Таблица 9. Схема ABVD

Препарат	Доза/сут.	Введение
Адриамицин	25 мг/м ²	в/в, 2-х часовой инфузией, дни 1,15
Блеомицин	10 мг/м ²	в/в стр., дни 1,15
Винбластин	6 мг/м ² (макс.10 мг)	в/в стр., дни 1,15
Дакарбазин	375 мг/м ²	в/в, 2-х часовой инфузией, дни 1,15

Таблица 10. Схема DEXA-BEAM

Препарат	Доза/сут.	Введение
Дексаметазон	12 мг/м ²	в/в, р.о., дни 1-10
Кармустин	60 мг/м ²	в/в 1-час. инфузией, день 2
Мельфалан	20 мг/м ²	в/в 15-мин. инфузией, день 3

Этопозид	150 мг/м ²	в/в, 2-х часовой инфузией, дни 4-7
Цитозар	100 мг/м ² каждые 12 часов	в/в, 30-мин. инфузией, дни 4-7

Таблица 11. ДНАР

Препарат	Доза/кв.м/сут	Введение
Дексаметазон	24мг	1-4 дни стр
Цисплатин	100мг	1 день 24 ч
Цитозар	2000мг х 2 каждые 12 час	2 день за 3 ч

Таблица 12. ВЕАМ

Препарат	Доза/сут.	Введение
Кармустин	300 мг/м ²	в/в, кап., день -6
Цитозар	100 мг/м ² каждые 12 часов	в/в кап., дни -5 - -2
Этопозид	100 мг/м ²	в/в кап., дни -5 - -2
Мельфалан	140 мг/м ²	в/в, кап., день - 1

Список литературы

1. Детская гематология/ Под ред: А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. Авторы :Айзенберг В.Л., Балашов Д.Н., Биккулова Д.Ш., Вдовин В.В., Володин Н.Н., Демихов В.Г., Демихова Е.В., Евдокимова М.А., Жарков П.А., Журина, О.Н., Зозуля Н.И., Инякова Н.В., Карачунский А.И., Клипинина Н.В., Копылов К.Г., Кузминова Ж.А., Кумирова Э.В., Кумскова М.А., Лазарев В.В., Луговская С.А., Лукина Е.А., Лунякова Е.А., Масчан М.А., Морщакова Е.Ф., Мякова Н.В., Новичкова Г.А., Орлов А.Б., Панкратьева Л.Л., Полевиченко Е.В., Птушкин В.В., Румянцева Ю.В., Самочатова Е.В., Свирич П.В., Сигарева И.А., Скворцова Ю.В., Скобин В.Б., Сметанина Н.С., Спиридонова Е.А., Стефаненко Е.А., Тарасова И.С., Хаин А.Е., Хамин И.Г., Харькин А.В., Хачатрян Л.А., Цветаева Н.В., Цыпин Л.Е., Чернов В.М., Щербина А.Ю., Щукин В.В.// Москва. Издательская группа «ГЭОТАР- Медиа» 2015 г. С. - 656 .
2. Румянцев А.Г., Самочатова Е.В. Практическое руководство по детским болезням. Гематология/онкология детского возраста. — М.: Медпрактика-М, 2004.
3. Самочатова Е.В. Болезнь Ходжкина у детей. — М.: Алтус, 1997.
4. Криволапов Ю.А, Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лим-фом. - СПб.: КОСТА, 2006.
5. Harris N.L. Hodgkin's Lymphomas: classification, diagnosis, and grading// Semin. Hematol. — 1999. — Vol. 36, N 3.
6. Schellong G., Koerholz D., Dieckmann K., Poetter R. Treatment recommendations for Children and Adolescents with Hodgkin's Lymphoma in Russia. — Moscow, 2007.
7. Engert A., Eichnauer D.A., Dreyling M.; ESMO guidelines working group. Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up//Ann. Oncol. — 2010.—Vol. 21. — P. 168—171.
8. Hematology: Basic Principles and Practice. 6th ed./ Ronald Hoffman, Edward Benz, Leslie E. Silberstein et al. — Elsevier, 2013. — Ch. 74. — P. 1138-1156.
9. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP **, or without radiotherapy in patients with advanced-stage hodgkin's lymphoma, analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group / Borchmann P., Haverkamp H., Diehl V. et al.//J. Clin. Oncol. — 2011, Nov. — Vol. 29, P. 4234-4242.
10. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSG) / Sieniaws' Reineke T., Nogova L. et al. // Blood — 2008, Jan. — Vol. 111, N 1. — P – 71-76.
11. The discovery and development of brentuximabvedotin for use in relapsed Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma / Senter P.D., Sievers E.L. // Nat. Biotechnol. — 2012, Jul. — Vol. 30, N 7. — P. 631-637.
12. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage 1A nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group/ Eichnauer D.A., Fuchs M., Pluetschow A. et al. // Blood. —2011, Oct. — Vol. 118, N 16. — P. 4363-4365.
13. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma / Aleman B.M., Raemaekers J.M., Tirelli U. et al. // New Engl. J. Med. — 2003, Jun. - Vol. 348, N 24. - P. 2396-2406.
14. Brentuximabvedotin for relapsed or refractory CD30+ hematologic malignancies: the German Hodgkin Study Group experience / Rothe A., Sasse S., Goergen H. et al. // Blood. — 2012, Aug. — Vol. 120, N 7. — P. 1470-1472.

15. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: longterm results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG) / Schulz H., Rehwald U., Morschhauser F. et al. // Blood. —2008, Jan.-Vol. 111, N I. — P. 109-111.