

Приложение
к приказу № 180
от «23» июня 2025 года
Министра Здравоохранения
Республики Узбекистан

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

**НАУЧНО – ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ,
ГЕМАТОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО
НОЗОЛОГИИ “ГИСТИОЦИТОЗ У ДЕТЕЙ”**

Ташкент – 2025

УТВЕРЖДАЮ»
Директор ИИМЦ ДОНИ МЗ РУз
Полатова Д.И.



НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО НОЗОЛОГИИ “ГИСТИОЦИТОЗ У ДЕТЕЙ”

Ташкент – 2025

Оглавление:

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НОЗОЛОГИИ «ГИСТИОЦИТОЗ У ДЕТЕЙ»	4
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НОЗОЛОГИИ «ГИСТИОЦИТОЗ У ДЕТЕЙ»	41
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ НОЗОЛОГИИ «ГИСТИОЦИТОЗ У ДЕТЕЙ»	57
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПАЛЛИАТИВНОЙ ТЕРАПИИ НОЗОЛОГИИ «ГИСТИОЦИТОЗ У ДЕТЕЙ»	78

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ
ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
НОЗОЛОГИИ
“ГИСТИОЦИТОЗ У ДЕТЕЙ”**

1. Вводная часть

- Краткая аннотация. Данный национальный клинический протокол по С96.0 - С96.1; С96.5 - Мультифокальный и мультисистемный (диссеминированный) гистиоцитоз из клеток Лангерганса [Болезнь Леттерера-Сиве] у детей, разработан с целью формирования единой концепции по обеспечению своевременной и качественной диагностики, лечебной тактики, паллиативной помощи направленной на достижение контроля и профилактики лангергансоцелочного гистиоцитоза (ЛКГ) у детей в соответствии с современными научными данными, основанными на принципах доказательной медицины.

Настоящий национальный клинический протокол по нозологии ЛКГ у детей, предназначен для оказания медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения Республики Узбекистан.

Коды по МКБ-10/11:

МКБ-10:		МКБ-11	
С96.0	– Мультифокальный и мультисистемный (диссеминированный) гистиоцитоз из клеток Лангерганса [Болезнь Леттерера-Сиве]	2В31.20	– Гистиоцитоз из клеток Лангерганса
С96.1	– Гистиоцитоз из клеток Лангерганса		
С96.5	– Мультифокальный и унисистемный гистиоцитоз из клеток Лангерганса Хенда-Шюллера-Крисчена (Hand-Schüller-Christian) болезнь Гистиоцитоз Х мультифокальный		
С96.6	– Унифокальный гистиоцитоз из клеток Лангерганса Эозинофильная гранулема Гистиоцитоз Х БДУ Гистиоцитоз Х унифокальный Гистиоцитоз из клеток Лангерганса БДУ		
Ссылка: <u>МКБ 10 - Другие и неуточненные злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (С96) (mkb-10.com)</u>		https://www.vidal.ru/drugs/mkb11/2b31.20	

- Дата разработки/пересмотра протокола:

2025 /2030 год.

- Ответственное учреждение по разработке данного клинического протокола и стандарта: Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии.

ЛИЦА, КОТОРЫЕ ВНЕСЛИ СВОЙ ВКЛАД В РАЗРАБОТКУ НАЦИОНАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОТОКОЛОВ И СТАНДАРТОВ:

Члены междисциплинарной рабочей группы:

1. Полатова Джамила Шагайратовна – д.м.н., профессор, директор ЦДОГиИ;
2. Исламов Улугбек Фазлиддинович – к.м.н., заместитель директора ЦДОГиИ;
3. Хужаев Шохрух Каххарович – заместитель главного врача клиники ЦДОГиИ;
4. Гофур-Охунов Мирзаали Алёрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников;
5. Каххаров Алишер Жамалиддинович – д.м.н., доцент кафедры онкологии и медицинской радиологии Ташкентского Государственного Стоматологического института;
6. Рустамова Хилола Мирзакаримовна – к.м.н., заведующий отделения химиотерапии (онкологии) клиники ЦДОГиИ;

- Список междисциплинарных авторов, дополнительная команда соавторов:

1. Полатова Джамиля Шайгаратовна – д.м.н., профессор, директор ЦДОГиИ МЗ РУз;
2. Исламов Улугбек Фазлиддинович – к.м.н., заместитель директора ЦДОГиИ МЗ РУз;
3. Рустамова Хилола Мирзакаримова - к.м.н., заведующий отделением химиотерапии (онкологии) ЦДОГиИМЗ РУз.;
4. Нуриддинов Комолитдин Рамизович – врач отделения химиотерапии (онкологии) ЦДОГиИ МЗ РУз.;
5. Мустафоев Тожиддин Курбанович – к.м.н., врач отделения хирургии ЦДОГиИ МЗ РУзб.;
6. Абдухакимова Матлуба Ибрагимовна – врач отделения химиотерапии (онкологии) ЦДОГиИ МЗ РУз.;
7. Хайитова Анора Тажимурадовна – врач отделения химиотерапии (онкологии) ЦДОГиИ МЗ РУз.;
8. Солиев Ёрбек Хайдарович – врач отделения химиотерапии (онкологии)

ЦДОГиИ МЗ РУзб.;

9. Каримова Наргиза Мансуровна – к.м.н., научный сотрудник ЦДОГиИ МЗ РУзб.;

10. Шукуллаев Анвар Турамурадович - врач хирург ЦДОГиИ МЗ РУзб.;

11. Хайитов Фарход Эшбаевич – врач хирург ЦДОГиИ МЗ РУзб.

-Рецензенты:

Из республики:

- Исхаков Эльдар Джасурович д.м.н., заведующий кафедры гематологии, детской онкологии, клинической иммунологии и трансфузиологии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников;

Из зарубежа:

- Дениш Пендхаркар – профессор Ассоциации онкологов Индии, директор института Сарвадоя, Фаридабод, Индия;

Клинический протокол обсужден и рекомендован к утверждению на Учёном Совете № 5 ЦДОГиИ, который проведен 30 мая 2025 года.

Экспертное заключение и редактирование по технической оценке национального клинического протокола и стандартов:

Из республики:

Ибрагимов Шавкат Нарзикулович - д.м.н., руководитель центра профилактики рака Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Из зарубежа:

Милен Минков - профессор, гематолог онколог, Детская больница St.Anna медицинского университета Австрии, Вена.

Экспертное заключение по оценке национального клинического протокола и стандартов специалистами экспертной группы Министерства здравоохранения:

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.И., начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.

**Выписка из протокола заседания координационного совета при
Министерстве здравоохранения (дата, номер#).**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

ARA-C – арабинозид (цитозар)

BRAF – ген, ответственный за выработку протеинкиназы

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

FISH – Fluorescence in situ hybridization

HR – высокий риск

MR – средний риск

NCCN – National comprehensive cancer network

SR – стандартный риск

АллоТКМ – Аллогенная трансплантация костного мозга

АЛТ – Аланинаминотрансфераза

АСТ – Аспартатаминотрансфераза

БАЛ – Бронхо-альвеолярный лаваж

БПВ – Безпрогрессивная выживаемость

ВИЧ – Вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГКЛ – гистиоцитоз из клеток Лангерганса

LCH – Langerhans Cell Histiocytosis

МоноС-ГКЛ – Моносистемный гистиоцитоз из клеток Лангерганса

МультиС-ГКЛ – Мультисистемный гистиоцитоз из клеток Лангерганса

Нб – гемоглобин

АД – Артериальное давление

CD – моноклональные антитела кластеры дифференцировки

PDN – преднизолон

VBL – винбластин

6-МП – 6-меркаптопурин

MTX – метотрексат

2-CdA – 2-хлородезоксиаденозин (Кладрибин)

AD – active disease

NAD – non active disease

LR – low risk

Г-КСФ – Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
Ед – Единица измерения
ЖКТ – Желудочно-кишечный тракт
ИВБДВ – Интегрированное ведение болезней детского возраста
ИГХ – Иммуногистохимия
ИФА – Иммуноферментный анализ
ИФТ – Иммунофенотипирование
КМ – Костный мозг
КП – Клинический протокол
КТ – Компьютерная томография
ЛТ – Лучевая терапия
МКБ – Международная классификация болезней
Мл – Миллилитр
МРТ – Магнитно-резонансная томография
ОАК – Общий анализ крови
ОБП – Органы брюшной полости
ОВ – Общая выживаемость
ОГК – Органы грудной клетки
ОМТ – Органы малого таза
ПО – Полный ответ
ПР – Прогрессия
ПХТ – Полихимиотерапия
ПЦР – Полимеразная цепная реакция
ПЭТ/КТ – Позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография
СЗП – Свежезамороженная плазма
СКФ – Скорость клубочковой фильтрации
СМЖ – Спинно-мозговая жидкость
СОЭ – Скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
СТ – Стабилизация
ТГСК – Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ТКМ – Трансплантация костного мозга

УД – Уровень доказательности

УЗДГ – Ультразвуковая доплерография

УЗИ – Ультразвуковое исследование

ФГДС – Фиброгастродуоденоскопия

ЦНС – Центральная нервная система

ЧО – Частичный ответ

ЭБВ – Эбштейн Барр вирус

ЭКГ – Электрокардиография

ЭХО-КГ – Эхокардиография

Пользователи протокола по данной нозологии:

- Педиатры;
- Детские онкологи/гематологи;
- Радиологи;
- Врачи скорой медицинской помощи;
- Врачи общей практики;
- Организаторы здравоохранения;
- Врачи-терапевты;
- Студенты медицинских ВУЗов, магистры, ординаторы и аспиранты.

Категория пациентов в данной нозологии: дети (0- 21 год).

Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины:

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

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинич. исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или

	исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств

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

2. Основная часть

- Введение

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ или LCH) – это редкое заболевание, которое рассматривается как клональное накопление и пролиферация патологических гистиоцитов, происходящих из миелоидного ряда костного мозга. Эти дендритные клетки экспрессирующие CD1a+/CD207+[1,2,45], вместе с лимфоцитами, эозинофилами и нормальными гистиоцитами формируют типичные для этого заболевания инфильтраты, которые могут обнаруживаться в различных органах и широко варьировать по своим размерам. У 60% в патологических клетках Лангерганса (КЛ) выявляется соматическая мутация V600E в гене BRAF [2,5]. Последние исследования показали важность определения мутации в генах BRAF, ARAF, MAP2K1 и MAP3K1.

По поражению органов частота преобладает в 80% случаях кости скелета, кожа (33%), и эпифиз (pituitary (25%))[4,7,12]. Поражение других органов, таких как печень, селезенка, система кроветворения и легкие встречаются реже (каждая в 15%), лимфатические узлы (5–10%), и центральная нервная система кроме эпифиза (2–4%)[3,7,8]. Течение заболевания непредсказуемо и варьирует от возможной спонтанной регрессии до быстрой прогрессии и смерти или постоянно повторяющихся рецидивов, вследствие чего высока вероятность наступления необратимой долговременной инвалидизации [2,3]. Только в случае изолированного плоского позвонка без компонента мягких тканей риск биопсии перевешивает необходимость диагностики тканей [6,9]. Это также относится для изолированного поражения зубовидного отростка (колышка). В таком случае необходимо тщательное наблюдение за пациентом, чтобы исключить злокачественное новообразование. Выскабливания очага поражения кости обычно достаточно для постановки диагноза патологии, а также может способствовать началу процесса заживления. Полное удаление костных поражений не показано и может увеличить размер костного дефекта, время заживления и привести к поздним заболеваниям скелета [4,8].

Классификация[2,7,10]:

Моносистемный ГКЛ (МоноС-ГКЛ) Поражение одного органа/системы органов (моно или мультифокальное):

- Костей – монофокальное (одна кость) или мультифокальное (>1 кости);
- Кожи;
- Лимфатических узлов (исключая регионарные лимфоузлы по отношению к другому очагу ГКЛ);
- Лёгких;
- Центральной нервной системы;

- Другие (т.е. щитовидной железы, тимуса).

Мультисистемный ГКЛ (МультиС-ГКЛ) Поражение двух или более органов/систем органов

- С поражением или без поражения «Органов Риска» (т.е. системы гемопоэза, печени, селезёнки).

Стратификация для проведения терапии первой линии - больные с показаниями к системной терапии разделяются на 2 группы в момент постановки диагноза [11,12]:

ГРУППА 1 – Мультисистемный ГКЛ

- Поражение двух или более органов/систем органов с поражением или без поражения «Органов Риска» (т.е. системы гемопоэза, печени, селезёнки);

ГРУППА 2 – Моносистемный ГКЛ

- Изолированные очаги «с риском поражения ЦНС»;
- Мультифокальное поражение костей (МФК).

Больной считается имеющим поражение органов риска, если у него доказано поражение хотя бы один орган риска.

Определение поражения органов как минимум 2 из нижеследующих:

Вовлечение гемопоэтической системы: *с поражением или без поражения костного мозга*

- анемия ($Hb < 100$ г/л, при отсутствии дефицита железа, дети до года < 90 г/л);
- лейкопения (лейкоциты $< 4 \times 10^9$ /л), инфильтрация гистиоцитами;
- нейтропения (нейтрофилы $< 1,5 \times 10^9$ /л);
- тромбоцитопения (тромбоциты $< 100 \times 10^9$ /л);
- вовлечение костного мозга – наличие CD1a позитивных клеток в аспирате костного мозга*.

*Поражение костного мозга должно быть доказано с помощью определения CD1a+ позитивных клеток в пунктате костного мозга. Клиническое значение определения CD1a позитивных клеток в пунктате костного мозга в настоящее время не ясно. В отдельных тяжёлых случаях прогрессирования заболевания могут отмечаться выраженный гемофагоцитоз, а также гипоклеточность, миелодисплазия или миелофиброз [15,17].

Поражение печени:

- увеличение печени > 3 см ниже реберной дуги;
- общий белок < 55 г/л и/или альбумин < 25 г/л;
- отеки, асцит;
- гипербилирубинемия, без признаков гемолиза;
- повышение трансаминаз, щелочной фосфатазы;

- снижение протромбинового времени более чем на 50%.

Поражение селезенки:

- увеличение селезенки >3см ниже реберной дуги (подтвержденное данными УЗИ) *.

* увеличение в см ниже края рёберной дуги, оценивающееся с помощью пальпации и сонографические измерения печени и селезёнки предпочтительно для определения поражения органа.

«ЦНС РИСК» очаги:

- в костях орбиты;
- височной, скуловой;
- решетчатой, клиновидных костях;
- в верхней челюсти;
- синусах;
- передней или средней черепной ямке;
- поражение сосцевидного отростка, с интракраниальным мягкотканым распространением опухоли выявленном на МРТ исследовании.

Очаги, локализующиеся в своде черепа, не рассматриваются как «ЦНС РИСК» очаги [12].

Диагностические критерии для постановки диагноза:

Диагноз ГКЛ основывается на гистологическом и иммуногистохимическом исследовании поражённых тканей. Основным признаком является выявление специфических клеток Лангерганса [13,19]. Кроме того, для окончательного диагноза необходимо выявление позитивной окраски специфических клеток на CD1a и/или Лангерин (CD207). Биопсия не проводится только в случае изолированного поражения позвонка без вовлечения в процесс окружающих мягких тканей, когда риск осложнений от проведения биопсии перевешивает необходимость гистологической диагностики. В таком случае требуется проведение всесторонних диагностических мероприятий для исключения онкологического заболевания. Такие случаи могут быть включены в Раздел VI для их последующего катamnестического наблюдения. Однако, в случае прогрессии или реактивации заболевания впоследствии необходимо обязательное проведение биопсии, в особенности, если показано проведение системной терапии [17,19].

Диагностические мероприятия до начала лечения - Оценка клинического статуса должна включать в себя:

Анамнез заболевания: Полный анамнез должен включать в себя длительность появления симптомов боли, припухлости, кожных сыпей, выделений из уха (оторея),

раздражения, лихорадки, потери аппетита, потери веса или низкой прибавки веса, задержки роста, полидипсии, полиурии, диареи, изменения уровня активности, одышки, воздействия сигаретного дыма, поведенческих и неврологических изменений.

Данные осмотра: измерение температуры, роста и веса. Специальное внимание должно быть уделено оценке полового развития (стадии Таннера), характеристике кожных сыпей (в том числе на волосистой части головы), наличию желтухи, бледности, отёков, лимфаденопатии, нарушений слуха, аномалий орбиты, поражения дёсен и твёрдого нёба, характеру, числу, расположению и особенностям прорезывания зубов, наличию припухлостей мягких тканей, поражению слизистой оболочки заднего прохода и половых органов, тахипноэ, сокращению межреберных промежутков, асцита, оценке размеров печени и селезёнки, неврологических симптомов (мозжечковая дисфункция, нарушений ЧМН). Полный клинический осмотр проводится в зависимости от локализации поражений и тяжести клинических проявлений, а также индивидуальных рисков [20,22].

Данные лабораторных и инструментальных методов обследования при постановке диагноза, реактивации или прогрессии заболевания:

Данные общего анализа крови:

- Уровень гемоглобина, количество тромбоцитов, ретикулоцитов, лейкоцитов и лейкоцитарная формула, СОЭ.

Данные биохимического анализа крови:

- общий белок, альбумин, билирубин, АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза, γ ГТФ.
- мочевины, креатинин, электролиты
- Ферритин.

Данные коагулограммы:

- Протромбиновый индекс, АЧТВ, фибриноген, МНО.

Данные общего анализа мочи:

- удельный вес и осмолярность.

Данные ультразвукового исследования брюшной полости:

- Размеры и структура печени и селезёнки, наличие жидкости – асцита.

Рентгенограмма грудной клетки (СХР).

Радиографическое исследование скелета*.

*Для оценки объёма поражения костей могут быть использованы только данные рентгенологического исследования и/или биопсии. Очаги, обнаруженные с помощью функциональных методов исследования таких как остеосцинтиграфия или ПЭТ, должны быть документированы. Однако факт обнаружения таких очагов не может быть основанием для оценки объёма поражения, если это не подтверждено рентгенологически или данными МРТ, или биопсии.

Обследования, выполняемые при наличии специфических показаний, суммированы в таблице 1.

Таблица 1: Лабораторные и инструментальные исследования, рекомендуемые при наличии специфических показаний.

Показания	Методы исследования
Поражение органов риска	• HLA типирование
Би- или панцитопения или необъяснимая персистирующая моноцитопения	• Пункция костного мозга и трепанобиопсия для исключения несвязанной с ГКЛ цитопении
Дисфункция печени	• Биопсия печени рекомендуется только при наличии клинически значимого поражения печени, а её результат может повлиять на изменения в лечении, например, провести дифференциальный диагноз между активностью ГКЛ и склерозирующим холангитом.
Поражение лёгких (аномальная рентгенологическая картина или клинические симптомы поражения лёгких)	• Низкодозная мультidetекторная КТ предпочтительнее, чем КТ высокого разрешения (HR-СТ) лёгких • Функциональные исследования дыхания (если позволяет возраст)
Изменения на КТ лёгких, нехарактерные для ГКЛ или подозрение на атипичную инфекцию при наличии изменений на КТ лёгких*	• Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), обнаружение >5% CD1a позитивных клеток в БАЛ является диагностическим критерием, если больной не курильщик. • Биопсия лёгких (если БАЛ не информативен)
Подозрение на поражение костей лицевого черепа, включая верхнюю и нижнюю челюсти • КТ, если есть необходимость подробнее рассмотреть костные поражения	• МРТ головы** • КТ, если есть необходимость подробнее рассмотреть костные поражения
Подозрение на поражение позвонков	• МРТ позвоночника (для того, чтобы исключить компрессию спинного мозга и определить объём поражения мягких тканей).
Зрительные или неврологические расстройства	• МРТ головы** • Неврологическое обследование • Нейропсихометрическая оценка
Подозрение на поражение желез внутренней секреции (т.е. гипостатура, задержка роста, полиурия, полидипсия, гипоталамические синдромы, преждевременное половое развитие,	• Эндокринологическое обследование (включая определение уровня гормонов, денситометрия) • МРТ головы*

задержка полового развития) и/или нарушения в структуре гипоталамуса и гипофиза при визуализации	
Выделения из уха, подозрение на нарушения слуха/поражение сосцевидного отростка	<ul style="list-style-type: none"> • Консультация ЛОР-врача с проведением исследований слуха • МРТ головы* • КТ височных костей (головы)
Необъяснимая хроническая диарея, задержка прибавки веса или признаки мальабсорбции	<ul style="list-style-type: none"> • Эндоскопия и биопсия органов ЖКТ

*в случае доказанного специфического поражения при ГКЛ в других органах биопсия показана ТОЛЬКО! если изменения на КТ лёгких атипичны или существует подозрение на атипичную инфекцию [23,28].

ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ, НЕ ОТНОСЯЩИХСЯ К ОРГАНАМ РИСКА

Поражение лёгких

Поражение лёгких у больных с доказанным ГКЛ определяется с помощью компьютерной томографии (КТ высокого разрешения (HR-СТ) либо, предпочтительнее у маленьких детей, низкодозная мультidetекторная КТ. Гистологическое подтверждение обязательно у больных с изолированным поражением лёгких при ГКЛ и в тех случаях доказанного ГКЛ, когда КТ-признаки поражения лёгких атипичны [25,28].

Изолированные очаги «с риском поражения ЦНС»

Эта категория была выделена для определения изолированных очагов в одной из костей лицевого черепа (т.е. кости орбиты, височная, клиновидная, скуловая, решётчатая кости, верхняя челюсть, сосцевидный отросток, очаги в околоносовых пазухах и черепных ямках) с интракраниальным разрастанием мягкотканого компонента или без него. В этих случаях необходимо проведение системной терапии в связи с повышенным риском развития несахарного диабета и нейродегенеративного поражения ЦНС-ГКЛ [24,34].

Мультифокальное поражение костей (МФК) при ГКЛ определяется как два или более очага в двух или более различных костях, верифицированных рентгенологически или с помощью МРТ. Не считаются специфическими поражениями очаги, обнаруженные только с помощью скинтиграфии или ПЭТ. Редкие случаи появления двух очагов в пределах одной кости считаются одним единым очагом [27,29].

Поражение центральной нервной системы при ГКЛ (ЦНС-ГКЛ)

Нейродегенеративное поражение ЦНС-ГКЛ (НД-ЦНС-ГКЛ)

- Радиологическая нейродегенерация

Для определения радиологической нейродегенерации требуется определение типичных изменений на 2 последовательных МРТ, выполненных с интервалом минимум 3 месяца [29].

• Клиническая нейродегенерация

Для определения клинической нейродегенерации необходимо выявление приобретённых неврологических дефицитов (EDSS, International Cooperative Ataxia rating scale ICARS, Movement ABC-2) или нейропсихологических дефицитов интеллекта (IQ) с помощью вербальных и невербальных тестов или вербальной и визуально-пространственной рабочей памяти менее 1 SD по возрасту) вместе с соответствующими радиологическими находками [30,32].

Изолированное опухолевое поражение ЦНС-ГКЛ

Туморозные поражения ЦНС определяются как объёмные образования, распространяющиеся на структуры головного мозга. Они могут быть как изолированными очагами, так и частью мультисистемной формы. Поражения могут быть обнаружены в различных отделах головного мозга: гипоталамо-гипофизарной области, эпифиза, оболочек или сосудистых сплетений.

Это определение исключает случаи разрастания твёрдой мозговой оболочки при поражениях костей черепа, которые часто отмечаются при локализации очагов в своде черепа [31,32].

Больные с изолированным опухолевым поражением ЦНС-ГКЛ получают лечение Раздела V, а в случаях, если такие очаги отмечаются как проявление МультиС-ГКЛ, терапия должна проводиться в соответствии с Разделом I (инициально) или Разделом II (при реактивации). Однако в этих случаях оценку объёма поражения ЦНС в процессе лечения следует проводить в соответствии с рекомендациями.

Оценка ответа на лечение

Определение состояния активности заболевания

Категории, характеризующие состояние активности заболевания, используемые в протоколе, суммированы в Таблице 2.

Таблица 2: Категории активности заболевания.

Основная категория		Субкатегории	Определение
Отсутствие признаков активности заболевания NON ACTIVE DISEASE (NAD)			Исчезновение всех симптомов (отсутствие признаков заболевания)
Активное заболевание ACTIVE DISEASE (AD)	Better (улучшение)	Регрессирующее заболевание	Регрессия симптомов, отсутствие новых очагов
	Stable (стабилизация, промежуточный)	Стабильное заболевание	Сохранение симптомов, отсутствие новых очагов
	Worse (ухудшение)	Прогрессирующее заболевание*	Прогрессия симптомов и/или появление новых

			очагов
--	--	--	--------

Категории ответа

Оценка ответа на проводимую терапию основывается на определении трех категорий ответа: Улучшение, Промежуточный ответ и Ухудшение (Таблица 3). Эти категории предусматривают сравнение состояние активности заболевания в настоящий момент с результатами оценки активности во время предыдущего обследования и являются основой для принятия терапевтических решений.

Таблица 3. Определение категорий ответа

Категория ответа	Определение
УЛУЧШЕНИЕ	<ul style="list-style-type: none"> • Полное разрешение очагов (NAD) • Регрессия (AD better)
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ОТВЕТ	• Стабильное заболевание (отсутствие изменений)
УХУДШЕНИЕ	• Прогрессия*

*Прогрессия скелетных поражений определяется, как однозначно трактуемое увеличение размеров существующих очагов и/или появление новых очагов. У больных с поражением органов риска общий ответ на терапию (и таким образом выработка терапевтического решения) определяется наличием ответа в органах риска[5,7].

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

Диагностические критерии:

Жалобы: боли, припухлость мягких тканей, кожная сыпь, выделения из уха, раздражение, лихорадка, потеря аппетита, потеря веса или низкая прибавка веса, задержка роста, полидипсия, полиурия, диарея, изменения активности, одышка, воздействие сигаретного дыма, поведенческие и неврологические изменения [10].

Анамнез: при сборе анамнеза необходимо обратить внимание на наличие вышеперечисленных симптомов и длительность их появления.

Физикальное обследование [11]:

- измерение температуры тела;
- антропометрические исследования (рост, вес, объем головы), оценка полового развития (по Таннеру);

- поражение кожи встречается в 40-50% случаев. Кожные проявления полиморфны. Сыпь может быть ограниченной или генерализованной. Характерная локализация: кожа головы, паховые складки, подмышечные впадины, туловище, заушная область, наружный слуховой проход. Чаще всего сыпь папулезная, папулы красно-коричневого цвета, с геморрагическим компонентом. Могут быть корочки и изъязвления. В ряде случаев сыпь состоит из единичных ксантом, которые

впоследствии могут сливаться, образуя своеобразный «панцирь». На волосистой части головы сыпь часто бывает себоррейной;

- поражение костей встречается в 60-80% случаев. Могут быть единичные или множественные очаги деструкции костей литического характера. Дефекты овальной или неправильной формы, отграничены от здоровых участков кожи слабо выраженной зоной склероза. Дефекты возникают одновременно или последовательно, локализуются чаще всего в плоских костях: кости черепа, тазовые кости, лопатка. Реже – в бедренных, позвонках, ребрах, нижней челюсти [10];

- мягкотканная опухоль и болезненность, как правило, появляется в зоне лизиса кости;

- поражение костей орбиты сопровождается экзофтальмом;

- увеличение лимфоузлов встречается в 10-15% случаев. Выявляется локальная либо генерализованная лимфаденопатия. Увеличение регионарных лимфоузлов, ассоциированное с участками специфического дерматита. Лимфатические узлы могут образовывать конгломераты;

- характерно длительное, рецидивирующее течение наружного отита, не отвечающего на антимикробную терапию. Часто ошибочно диагностируется отомикоз. Нарушения слуха наблюдаются при поражении височной кости;

- поражение печени встречается в 10-15% случаев. Клинически проявляется гепатомегалией, желтухой, а также симптомами, ассоциированными с печеночно-клеточной недостаточностью (периодические отеки, кровоточивость, энцефалопатия) и/или холестаазом (зуд, ксантомы, дефицит жирорастворимых витаминов);

- спленомегалия и ассоциированный с спленомегалией гиперспленизм;

- очаги на деснах и небе, воспаление зубов;

- диспноэ, тахипноэ, уменьшение межреберных промежутков, кашель, снижение толерантности к физической нагрузке могут быть проявлением специфического поражения легких. Поражение легких встречается в 10% случаев. Рентгенологически выявляются мелкоочаговые инфильтративные тени, на месте которых формируются множественные кисты и буллы. Спонтанный или индуцированный терапией разрыв субплевральных кист может приводить к рецидивирующему пневмотораксу с развитием дыхательной недостаточности. В исходе поражения может формироваться фиброз легких и легочная гипертензия [12];

неврологическое обследование (включая наличие очаговой симптоматики вследствие заинтересованности внутричерепных нервов, церебральной дисфункции). Поражение ЦНС может носить очаговый дегенеративный характер либо характер объемного образования. Клиническая симптоматика включает общемозговые симптомы и очаговый неврологический дефицит, характер которого определяется локализацией поражения [13];

- эндокринный статус: наиболее характерно поражение задней доли гипофиза с

формированием несахарного диабета, клинически проявляющимся полиурией и полидипсией. Встречается тотальное поражение гипофиза с развитием пангипопитуитаризма. Поражение желез внутренней секреции может сопровождаться нарушением их функций с соответствующими клиническими проявлениями [14];

- поражение костного мозга встречается в 10% случаев и ведет к его недостаточности: развитию анемии, тромбоцитопении, лейкопении и нейтропении. Клинически цитопенический синдром проявляется симптомами анемии, кровоточивостью и инфекционными осложнениями, характерными для глубокой нейтропении [15];

- поражение желудочно-кишечного тракта проявляется клиникой энтероколита: тошнотой/рвотой/срыгиваниями, диареей, гемоколитом. В редких случаях развивается экссудативная энтеропатия с потерей сывороточного белка.

Лабораторные исследования:

- Общий анализ крови: возможная анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, ускоренная СОЭ.

Инструментальные исследования [10]:

- Рентгенография костей скелета и легких – необходима для выявления и оценки степени распространенности ГКЛ. Типичные очаги поражения в костях скелета имеют литический характер, реже встречаются смешанные - остеолитические и остеопластические. Участки поражения кости обычно имеют острые края, округлой или овальной формы, со скошенным краем, создавая впечатление глубины.

- КТ и МРТ являются более чувствительными методами и позволяют выявить поражение костей и легких на стадиях, не доступных визуализации рентгенографией.

Таблица 4. Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Атопический дерматит	Наличие упорной кожной сыпи	При отсутствии положительной динамики на фоне терапии дерматита, а также при наличии других проявлений гистиоцитоза обязательна биопсия	Для атопического дерматита не характерны сопутствующие симптомы интоксикации, лихорадка, поражение кожи и внутренних органов.

		пораженного участка кожи с проведением гистологического и иммуногистохимического исследований	
Синдром Вискотта-Олдрича	Наличие сыпи, геморрагических проявлений, лихорадки при присоединении инфекционных осложнений	Исследование общего анализа крови, иммунограммы	Для Синдрома Вискотта-Олдрича не характерны остеолитические изменения костей и опухолевидные образования. Характерны изменения клеточного и гуморального иммунитета, наряду с тромбоцитопенией
Остеогенная саркома	Наличие остеолитических очагов	Рентгенография, КТ костей, биопсия пораженных тканей с гистологическим и ИГХ исследованием	При остеосаркоме поражаются трубчатые кости, при ГКЛ – плоские кости, реже позвонки. Наличие характерных рентгенологических изменений при остеосаркоме.
Саркома Юинга	Наличие остеолитических очагов	Рентгенография, КТ костей, биопсия пораженных тканей с гистологическим и ИГХ исследованием	При саркоме Юинга поражаются чаще трубчатые и губчатые кости, при ГКЛ – плоские кости, реже позвонки. Имеется мягкотканый компонент. Наличие характерных рентгенологических изменений при саркоме Юинга.

3. Тактика лечения на амбулаторном уровне

3.1 Тактика лечения:

на догоспитальном уровне обусловлена клиническими проявлениями и наличием осложнений, проводится в зависимости от степени тяжести заболевания и клинических симптомов согласно принципам ИВБДВ, далее ребенок госпитализируется в специализированное онкогематологическое отделение, где есть возможность проведения диагностической биопсии и дальнейшего обследования и лечения.

Немедикаментозное лечение – профилактика инфекционных осложнений

(изоляция в случае нейтропении), профилактика травм – при остеолитических поражениях костей возможны патологические переломы, профилактика кровотечений.

Медикаментозное лечение: После верификации диагноза и получения интенсивных курсов химиотерапии ребенок выписывается на поддерживающую терапию, которую получает амбулаторно

Алгоритм действий при неотложных ситуациях: объем терапии и диагностики определяется наличием определенных симптомов заболевания, проводится посиндромная терапия (анальгетическая терапия, лечение полиурии и полидипсии, купирование гипертермии, судорожного синдрома, дыхательной недостаточности, кровотечения и т.д.) [29,44].

Другие виды лечения: хирургическое – Выполнение диагностической биопсии пораженного органа.

Показания для консультации специалистов:

- консультация оториноларинголога – при наличии отитов, гайморитов или носовых кровотечений;
- консультация невролога – при наличии неврологических осложнений;
- консультация офтальмолога – при экзофтальме с целью дифференциальной диагностики;
- консультация дерматолога – для дифференциации кожных изменений;
- консультация хирурга – при наличии мягкотканых опухолей и специфическом поражении костей с целью дифференциальной диагностики, для проведения биопсии, а также при наличии патологических переломов;
- консультация эндокринолога – при несахарном диабете, других эндокринных нарушениях;
- консультация ортопеда – при нарушениях осанки, патологичных переломах.

Профилактические мероприятия: направлены на профилактику инфекционных (изоляция больного в случае нейтропении, абактериальная диета), геморрагических (контроль АД, пульса, гипертермии, падений), хирургических осложнений (ношение корсетов при поражении позвоночника, профилактика падений) [44,45].

Мониторинг состояния пациента:

- контроль основных витальных функций – АД, пульс, частота дыхания, температура, степени сознания;
- контроль показателей гемограммы – эритроциты, Нв, лейкоциты, тромбоциты.

- контроль биохимических показателей крови: общий белок, альбумин, глюкоза, креатинин, мочевины.
- контроль коагулограммы – протромбинового индекса, АЧТВ, фибриногена.

Индикаторы эффективности лечения:

- на этапе диагностики у ребенка с подозрением на ГКЛ - отсутствие тяжелых осложнений до госпитализации в специализированное отделение;
- на этапе поддерживающей терапии – регрессия и полное исчезновение очагов поражения.

Индикаторы эффективности лечения: своевременное направление пациента в специализированное учреждение.

Показания для госпитализации с учетом видов оказания медицинской помощи:

1) Показания для плановой госпитализации: проведение дальнейшего обследования и лечения пациента с подозрением на ГКЛ в специализированное медицинское учреждение.

2) Показания для экстренной госпитализации: в специализированный центр нет. При ухудшении состояния в межблочном периоде (развитие цитопенического синдрома, глубокая анемия, геморрагический синдром, инфекционные осложнения), паллиативные пациенты, требующие стационарной коррекции состояния необходимо госпитализировать в областной многопрофильную детскую больницу для проведения симптоматической терапии.

4. Диагностика и лечение на стационарном уровне

Диагноз ГКЛ базируется на комплексной оценке клинико-рентгенологической картины заболевания и данных морфологического исследования биоптатов пораженных органов или тканей.

Жалобы и анамнез: см. амбулаторный уровень.

Физикальное обследование: см. амбулаторный уровень.

Лабораторные исследования:

- **Общий анализ крови:** возможна анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, ускоренная СОЭ.
- **Морфологическое исследование пунктата костного мозга** обычно выявляет нормальный клеточный состав; могут обнаруживаться единичные клетки

Лангерганса, однако их диагностическое значение невелико. Более информативно гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга: у больных с поражением костей можно выявить характерные гранулемы, включающие клетки Лангерганса.

· **Гистологическое исследование биоптата** (кожи, лимфоузла, кости) – при стандартной окраске гематоксилин-эозин в патологических очагах выявляется инфильтрация крупными округлыми клетками 15-25 мкм со складчатым, овальным или изрезанным ядром и 1-2 маленькими ядрышками, обильной бледной цитоплазмой. Помимо патологических клеток Лангерганса в инфильтрате встречаются лимфоциты, эозинофилы, моноциты/макрофаги. Если диагностика основывается только на морфологических критериях, диагноз ГКЛ рассматривается как вероятный [9]. Гистологическая картина выглядит полиморфной и тесно связана со стадией эволюции патологического процесса. На ранних стадиях в очагах поражений накапливается большое количество клеток Лангерганса, характерно (но не обязательно) формирование гранул. По мере развития процесса число клеток Лангерганса и степень полиморфноклеточной инфильтрации уменьшаются. В конечных стадиях гранулемы преобладают явления фиброза, диагностические клетки Лангерганса могут отсутствовать, что препятствует верификации диагноза ГКЛ [9].

· **Иммуногистохимия.** Верификация диагноза осуществляется при окрашивании клеток инфильтрата реагентом, специфичным к антигенам CD1a и CD207 (лангерин). Характерна также экспрессия белка S100, альфаD-маннозидаза, АТФ-аза. В 60 % случаях у пациентов выявляется BRAF и MAP мутации.

· **Электронная микроскопия.** Выявляется характерная цитоплазматическая структура, напоминающая по форме теннисную ракетку - гранула Бирбека.

Гистопатологические диагностические критерии модифицированы в соответствии с определением Writing Group of the Histiocyte Society [9]. (таблица 5)

Таблица 5. Лабораторные критерии Лангергансоклеточного гистиоцитоза

Уровни верификации	Критерии
Предположительный	Характерная картина морфологического субстрата при световой микроскопии
Подтвержденный	Данные морфологического исследования подкреплены двумя и более из следующих признаков: позитивная окраска на АТФазу, S-100 белок, альфа-D-маннозидазу, специфическое связывание арахисового лектина
Заключительный	Обнаружение гранул Бирбека в клетках морфологического субстрата при электронной микроскопии и/или выявление

CD1a и CD207 антигенов на поверхности опухолевых клеток при иммуногистологическом исследовании
--

Диагностический алгоритм: (схема)



Перечень обязательных исследований на стационарном уровне:

1. ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов, ретикулоцитов;
2. Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочеви́на, креатинин, моче́вая кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
3. Определение группы крови по системам АВО;
4. Определение резус-фактора;
5. Общий анализ мочи;
6. Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
7. Определение СКФ;
8. Определение маркеров вирусного гепатита В и С методом ИФА или ИХЛА;
9. ВИЧ-инфекции (HIVAg/anti-HIV) методом ИФА;
10. ПЦР на вирусные гепатиты В и С (качественно);
11. Комплекс серологических реакций на сифилис;
12. Гистологическое исследование биоптата (лимфоузел, образование) *
13. Гистологическое исследование гребня подвздошной кости, миелограмма**
14. Иммуногистохимическое исследование биоптата (лимфоузла, образования, трепанобиоптата)
15. ЭКГ;
16. ЭхоКГ.
17. УЗИ ОБП+почек
18. ПЭТ/КТ всего тела***
19. КТ с контрастированием****
20. МРТ головного мозга с контрастированием (зона интереса гипофиз)**

Перечень дополнительных исследований по показаниям:

1. Вирус Эпштейна-Барр, герпес 1-2 типа, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ПЦР;
2. ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно)
3. ПЦР на COVID-19;
4. Определение КЩС и газов крови;
5. Прямая и непрямая пробы Кумбса;
6. Определение ферритина, фолаты, сывороточное железо, Витамин В12;
7. СРБ;
8. ProBNP;
9. Прокальцитонин;
10. Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ
11. Миелограмма
12. Стандартное –цитогенетическое исследование
13. Молекулярно-генетические исследования методом FISH, ПЦР
14. Рентгенография черепа, придаточных пазух носа;
15. Ортопантомограмма;
16. Компьютерная томография грудного сегмента;
17. КТ головы, шеи, ОБП с контрастированием;
18. ФГДС;
19. Бронхоскопия;
20. Колоноскопия;
21. УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
22. Спирография;
23. МРТ-головного мозга;
24. УЗИ плевральной полости, периферических лимфоузлов, ОМТ, мочевого пузыря;
25. Холтеровское – мониторингирование ЭКГ.

* В случае если не было проведено ранее.

** В дебюте заболевания (в случае если ранее не было проведено) и при рестадировании (в случае изначального поражения костного мозга).

*** В дебюте заболевания и при рестадировании необходимо проведение.

**** В случае невозможности проведения ПЭТ/КТ.

Обязательные исследования для пациентов из группы с мульти-системным поражением:

- костномозговая пункция и трепанобиопсия с определением CD1a;
- HLA – типирование (только для пациентов из группы «RISK»).

Таблица 6. Обследования, необходимые при наличии определенных показаний [13]:

Показание	Исследование	Консультация специалистов
Дыхательная недостаточность, изменения на рентгенограмме, мультифокальное поражение с вовлечением органов риска	Исследование функции внешнего дыхания Низкодозная мультidetекторная КТ предпочтительнее, чем КТ высокого разрешения.	Пульмонолог
Изменения на КТ легких, нехарактерные для ГКЛ или подозрение на атипичную инфекцию при наличии изменений на КТ легких	Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), обнаружение >5% CD1a позитивных клеток в БАЛ является диагностическим критерием, если больной не курильщик. Биопсия легких (если БАЛ не информативен)	Эндоскопист Пульмонолог Хирург
Полиурия, полидипсия, Снижение относительной плотности мочи, задержка Физического развития, низкорослость, гипоталамический синдром, галакторея, задержка или преждевременное половое развитие	МРТ головного мозга с контрастированием, эндокринологический лабораторный профиль	Эндокринолог
Остеолитическое поражение костей черепа с интракраниальным распространением мягкотканного компонента	МРТ головного мозга с контрастированием	Нейрохирург, пластический (Челюстно-лицевой) хирург, невролог
Поражение десен, выпадение/расшатывание зубов	Ортопантомография, КТ нижней и верхней челюсти с трехмерной реконструкцией	Челюстно-лицевой хирург, стоматолог
Отделяемое из слухового прохода, глухота	МРТ головного мозга с контрастированием, аудиометрия КТ височных костей	Отоларинголог

Нарушение зрения, неврологическая симптоматика	МРТ головного мозга с контрастированием	Невролог, офтальмолог
Длительная диарея, мальабсорбция	Эндоскопическое исследование с биопсией	Гастроэнтеролог
Изменения в клиническом анализе крови (исключая железодефицитную анемию)	Аспирация костного мозга, трепанобиопсия	Гематолог онколог
Необъяснимая хроническая диарея, задержка прибавки веса или признаки мальабсорбции	Эндоскопия и биопсия	Гастроэнтеролог, диетолог
Поражение органов риска	HLA-типирование	

Показания для консультации специалистов

- **дерматовенеролог** – диагностика и лечение кожных проявлений;
- **детский инфекционист** – по показаниям;
- **детский кардиолог** – для коррекции/подбора базисной терапии при АГ, хронической сердечной недостаточности, нарушения ритма сердечной деятельности; для диагностики и лечения заболеваний ССС;
- **детский невропатолог** – для диагностики и лечения нейродегенеративных осложнений;
- **нейрохирург** – определение показаний для нейрохирургических вмешательств;
- **детский нефролог (эфферентолог)** – для диагностики и лечения заболеваний почек;
- **детский онколог** – диагностика солидных опухолей;
- **детский оториноларинголог** – для диагностики и лечения воспалительных заболеваний придаточных пазух носа и среднего уха;
- **детский офтальмолог** – нарушения зрения, воспалительные заболевания глаз и придатков;
- **психиатр** – диагностика и лечение психических расстройств;
- **детский психолог** – для диагностики и коррекции психологических расстройств (депрессия, анорексия и т.п.);
- **детский проктолог** – анальная трещина, парапроктит;
- **детский торакальный хирург** – для определения показаний и проведения плевральной пункции, биопсии легкого;
- **реаниматолог** – нарушение витальных функций;
- **кардиоревматолог** – подозрение на диффузное заболевание соединительной ткани;

- **трансфузиолог** – для подбора трансфузионных сред при положительном непрямом антиглобулиновом тесте, неэффективности трансфузий, острой массивной кровопотере;
- **детский уролог** – инфекционно-воспалительные заболевания мочевыделительной системы;
- **фтизиатр** – диагностика туберкулеза;
- **детский хирург** – определение показаний для хирургических вмешательств, пункции и аспирации асцита;
- **челюстно-лицевой хирург** - инфекционно-воспалительные заболевания зубочелюстной системы;
- **врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению** – установка центрального венозного катетера из периферического доступа (PICC);

5. Немедикаментозное лечение.

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

6. Медикаментозное лечение.

Препараты (действующие вещества), применяющиеся при лечении

Амброксол (Ambroxol)	Грамицидин (Gramicidin)
Амикацин (Amikacin)	Дексаметазон (Dexamethasone)
Амитриптилин (Amitriptyline)	Десмопрессин (Desmopressin)
Амоксициллин (Amoxicillin)	Диазепам (Diazepam)
Амфотерицин В (Amphotericin B)	Ибупрофен (Ibuprofen)
Ацикловир (Acyclovir)	Имипенем (Imipenem)
Ванкомицин (Vancomycin)	Иммуноглобулин G человеческий нормальный
Винбластин (Vinblastine)	Индометацин (Indomethacin)
Винкристин (Vincristine)	Ипратропия бромид (Ipratropium bromide)
Вориконазол (Voriconazole)	Итраконазол (Itraconazole)
Габапентин (Gabapentin)	Каптоприл (Captopril)
Ганцикловир (Ganciclovir)	Карбамазепин (Carbamazepine)
Гентамицин (Gentamicin)	Каспофунгин (Caspofungin)

Кетоконазол (Ketoconazole)	Сульбактам (Sulbactam)
Клавулановая кислота (Clavulanic acid)	Сульфаметоксазол (Sulphamethoxazole)
Кладрибин (Cladribine)	Тазобактам (Tazobactam)
Кодеин (Codeine)	Тикарциллин (Ticarcillin)
Колекальциферол (Kolekaltsiferol)	Тобрамицин (Tobramycin)
Колистиметат натрия (Colistimethate sodium)	Трамадол (Tramadol)
Лактулоза (Lactulose)	Триметоприм (Trimethoprim)
Лоперамид (Loperamide)	Трописетрон (Tropisetron)
Меркаптопурин (Mercaptopurine)	Урсодезоксихолевая кислота (Ursodeoxycholic acid)
Меропенем (Meropenem)	Фенобарбитал (Phenobarbital)
Метадон (Methadone)	Фенотерол (Fenoterol)
Метилпреднизолон (Methylprednisolone)	Фентанил (Fentanyl)
Метоклопрамид (Metoclopramide)	Филграстим (Filgrastim)
Метотрексат (Methotrexate)	Флуконазол (Fluconazole)
Метронидазол (Metronidazole)	Фрамицетин (Framycetin)
Мидазолам (Midazolam)	Фуросемид (Furosemide)
Микафунгин (Micafungin)	Цефепим (Cefepime)
Морфин (Morphine)	Цефоперазон (Cefoperazone)
Нистатин (Nystatin)	Цефтазидим (Ceftazidime)
Нифедипин (Nifedipine)	Цефтриаксон (Ceftriaxone)
Омепразол (Omeprazole)	Цефуроксим (Cefuroxime)
Ондансетрон (Ondansetron)	Цитиколин (Citicoline)
Офлоксацин (Ofloxacin)	Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin)
Парацетамол (Paracetamol)	Цитарабин (Cytarabine)
Пиперациллин (Piperacillin)	MAP ингибиторы (траметиниб)
Преднизолон (Prednisolone)	BRAF-ингибитор (вемурафениб, дабрафениб)
Спиронолактон (Spironolactone)	

Таблица 7

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения):

Фармако-терапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Антинеопластические	Винбластин	Внутривенное	А

лекарственные средства	Метатрексат	Внутривенное	С
	Цитарабин	Внутривенное	А
	Кладрибин	Внутривенное	А
	Клафарабин	Внутривенное	В
	Меркаптопурин	Внутрь	В
	Кальций фолинат	Внутривенно	С
Таргетные препараты	МАР ингибиторы (траметиниб)	Таблетки, внутрь	В
	BRAF- ингибитор (вемурафениб, дабрафениб)	Таблетки, внутрь	В
Глюкокортикостероиды	Преднизолон	Внутривенное, пероральное	А
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Ондансетрон	Внутривенное	-
	Трамадол	Внутривенное	-
	Аллопуринол	Внутривенное	-
	Дексаметазон	Внутривенное	С
Колонистимулирующий фактор	Филграстим	Подкожно, внутривенно	-
Бифосфонаты	Золедроновая кислота	Внутривенно	В
Скачать (ссылки)	https://medvestnik.ru/content/medarticles/Rekomendacii-osnovannye-na-dokazatelstvah.html		

Таблица 8

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения):

Фармако-терапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Антибактериальные средства	Пиперациллин тазобактам	Внутривенное	А
	Офлоксацин	Внутривенное	С
	Амикацин	Внутривенное	В
	Цефоперазон сульбактам	Внутривенное	С
	Ванкомицин	Внутривенное	А
	Метронидазол	Внутривенное Внутрь	А
	Имипенем	Внутривенное	А
	Колистиметат натрия	Внутривенное	А

	Меропенем	Внутривенное	А
	Линезолид	Внутривенное	А
	Левифлоксацин	Внутривенное Внутрь	-
	Цефтазидим	Внутривенное	А
	Цефепим	Внутривенное	С
	Ципрофлоксацин	Внутривенное Внутрь	С
	Сульфаметоксазол /триметоприм	Внутривенное Внутрь	А
Противогрибковые лекарственные средства	Амфотерицин В	Внутривенное	С
	Вориконазол	Внутривенное Внутрь	В
	Итраконазол	Внутрь	В
	Каспофунгин	Внутривенное	В
	Микофунгин	Внутривенное	В
	Флуконазол	Внутривенное Внутрь	С
	Позаконазол	Внутрь	В
Противовирусные лекарственные средства	Ацикловир	Внутривенное Внутрь	А
	Ганцикловир	Внутривенное	С
	Валганцикловир	Внутрь	С
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови	Гепарин	Внутривенное Подкожное	С
	Аминокапроновая кислота	Внутривенное	С
	Губка гемостатическая	Местно	С
	Надропарин	Подкожное	С
	Эноксапарин	Подкожное	С
	Антиингибиторный коагулянтный комплекс	Внутривенное	В
	Викасол	Внутрь	С
Другие лекарственные средства	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	Местное применение	Д
	Гептрал	Внутривенное	С
	Иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgM]	Внутривенное	А
	Омепразол	Внутривенное Внутрь	А
	Фамотидин	Внутривенное	А
	Амброксол	Внутрь	
	Амлодипин	Внутрь	В
	Дротаверин	Внутривенное Внутрь	
	Каптоприл	Внутрь	В
	Лизиноприл	Внутрь	В
	Лактулоза	Внутрь	В
	Спиринолактон	Внутрь	В
	Повидон – йод	Наружное	-
	Тобрамицин	Внутривенное	-

	Урсосан	Внутрь	В
	Холудексан	Внутрь	В
	Фуросемид	Внутривенное Внутрь	А
	Хлоргексидин	Наружное	-
Скачать (ссылки)	https://medvestnik.ru/content/medarticles/Rekomendacii-osnovannye-na-dokazatelstvah.html		

7. Общий план лечения ЛКГ у детей, подростков и молодых людей (в возрасте до 21 года).

Все больные проходят обязательно этап «Стратификации». В дальнейшем в зависимости от стратификации и показаний к лечению пациенты получают лечение в соответствии со следующими Разделами:

- РАЗДЕЛ I: Терапия первой линии для больных с МультиС-ГКЛ (Группа 1) и больных МоноС-ГКЛ (изолированные очаги с «риском поражения ЦНС» или мультифокальное поражение костей) (Группа 2).
- РАЗДЕЛ II: Терапия второй линии для больных без поражения органов риска.
- РАЗДЕЛ III: «Терапия спасения» для больных с поражением органов риска.
- РАЗДЕЛ IV: RIC-ТГСК для больных ГКЛ с поражением органов риска.
- РАЗДЕЛ V: Мониторинг и лечение изолированного опухолевого и нейродегенеративного ЦНС-ГКЛ.
- РАЗДЕЛ VI: Катамнестическое наблюдение и ведение «других» случаев МоноС-ГКЛ, которые не удовлетворяют критериям включения в Раздел I Группу 2.
- РАЗДЕЛ VII: Длительное катамнестическое наблюдение.



Рис.1 Общий план лечения для больных ГКЛ после постановки первичного

диагноза

8. РАЗДЕЛ I: ТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ

Терапия Первой Линии для больных из Группы 1 (МультиС-ГКЛ) представлен на Рисунке 2.

Раздел I: Общий план лечения для Группы 1 (МультиС-ГКЛ) рис. 2

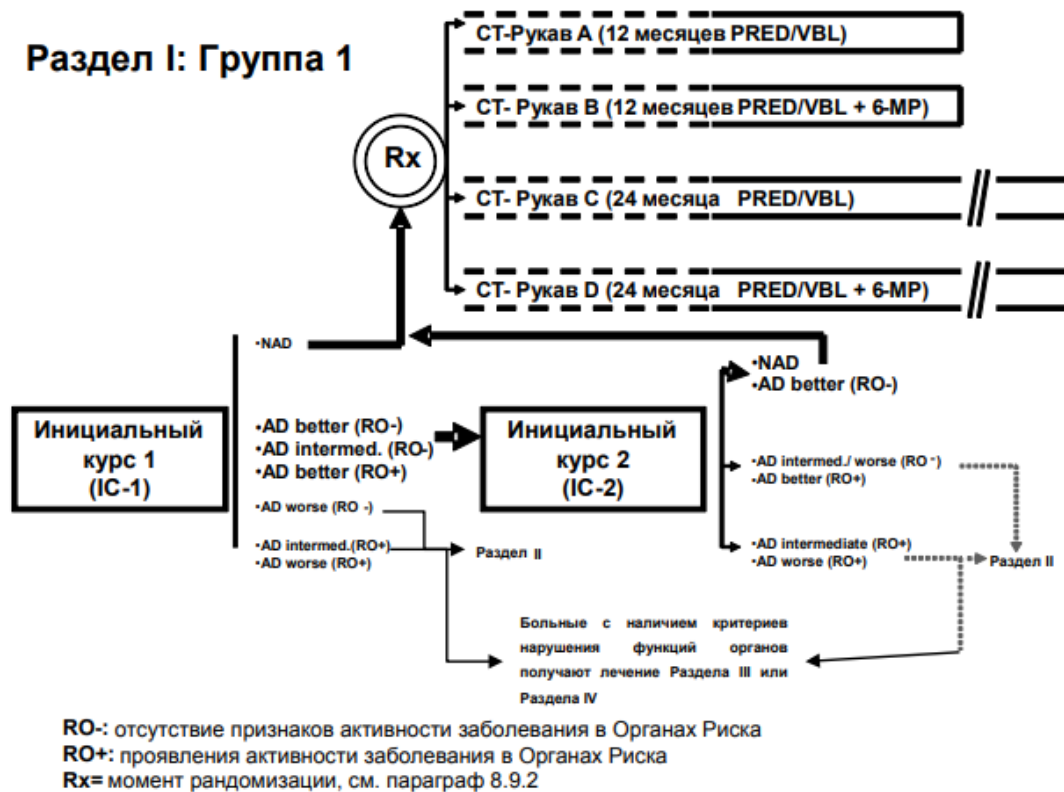


Рис 2. Общая схема терапии

Группа 1: Инициальная терапия

Раздел I: Группа 1 / Группа 2

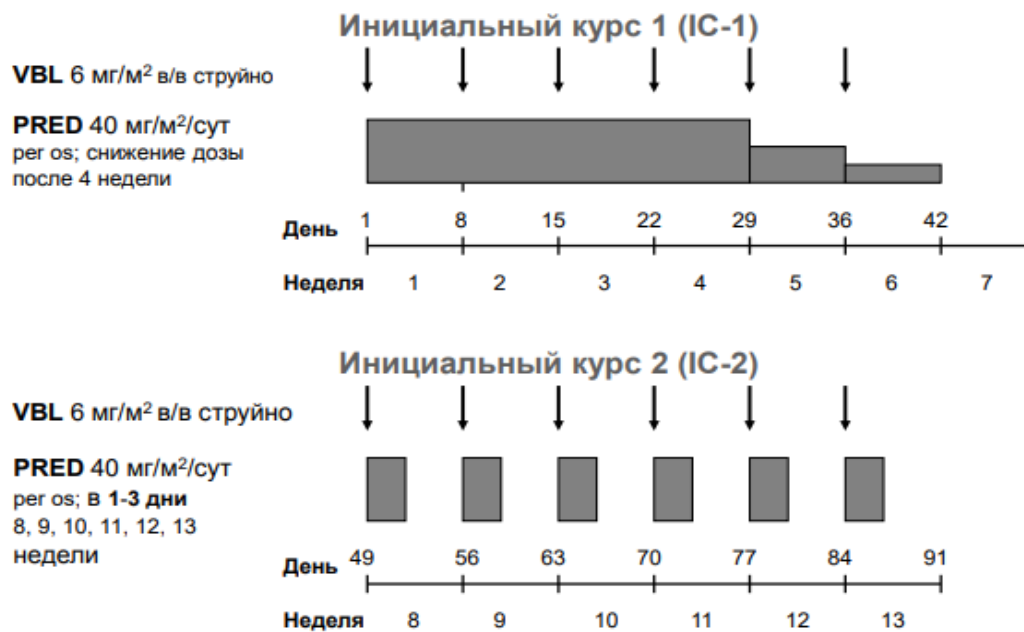


Рис 3. Раздел I: Инициальный курс 1 (IC-1) и Инициальный курс 2 (IC-2)
Инициальный курс (Initial Course) 1 (IC-1)

IC-1 представлен на Рисунке 3. Больные получают следующую терапию:

- Преднизолон (PRED) 40мг/м² /сут per os, разделённый на 3 приёма в сутки, 4 недели, постепенное снижение дозы в течение 2 недель.
- Винбластин (VBL) 6мг/м² /введение в/в струйно в 1 день 1, 2, 3, 4, 5, 6 недели. (о модификации доз см. параграф 8.6)

После окончания IC-1 проводится перерыв в терапии в течение 1 недели до начала следующего этапа. Это необходимо для оценки ответа на 6 неделе.

Дальнейшая терапия зависит от ответа на 6 неделе:

- Больные без признаков активности заболевания (NAD) получают непосредственно Поддерживающую терапию.
- Больные без поражения органов риска с ответом AD better или intermediate и Больные с поражением органов риска с ответом AD better получают Инициальный курс 2 (Initial Course 2).
- Больные без поражения органов риска с ответом AD worse проходят регистрацию для лечения в РАЗДЕЛЕ II
- Больные с поражением органов риска с ответом AD intermediate или worse, у которых выполняются критерии нарушения функций органов, описанные в параграфе 10.3.1 (Таблица XI), проходят регистрацию для лечения в РАЗДЕЛЕ III или РАЗДЕЛЕ IV в зависимости от выбора лечащего врача или доступности донора. В случаях, когда у больного отсутствуют критерии нарушения

функций органов для включения в РАЗДЕЛ III или РАЗДЕЛ IV, пациенту проводится лечение по программе РАЗДЕЛА II.

Группа 1: Инициальный курс 2 (IC-2)

IC-2 представлен на Рисунке 3. Больные получают следующую терапию:

- Преднизолон (PRED) 40мг/м² /сут per os, разделённый на 3 приёма в сутки, в течение 3 дней в начале каждой недели, недели 8-13.
- Винбластин (VBL) 6мг/м² /введение в/в струйно в 1 день 8, 9, 10, 11, 12, 13 недели. (о модификации доз см. параграф 8.6)

Дальнейшая терапия зависит от ответа на 13 неделе:

- Больные без поражения органов риска без признаков активности заболевания (NAD) и с ответом AD better получают Поддерживающую терапию.
- Больные без поражения органов риска с ответом AD intermediate и AD worse, а также Больные с поражением органов риска с ответом AD better проходят регистрацию для лечения в РАЗДЕЛЕ II.
- Больные с поражением органов риска с ответом AD intermediate или worse, у которых выполняются критерии нарушения функций органов, описанные в параграфе 10.3.1 (Таблица XI), проходят регистрацию для лечения в РАЗДЕЛЕ III или РАЗДЕЛЕ IV в зависимости от выбора лечащего врача или доступности донора. В случаях, когда у больного отсутствуют критерии нарушения функций органов для включения в РАЗДЕЛ III или РАЗДЕЛ IV, пациенту проводится лечение по программе РАЗДЕЛА II

Группа 1: Поддерживающая терапия

Больные без признаков активности заболевания (NAD) после Инициального курса 1 (на 6 неделе) и больные без поражения органов риска, достигшие ответа NAD и AD better после Инициального курса 2 (на 13 неделе), получают Поддерживающую терапию и должны быть рандомизированы на лечение по одному из рукавов A-D.

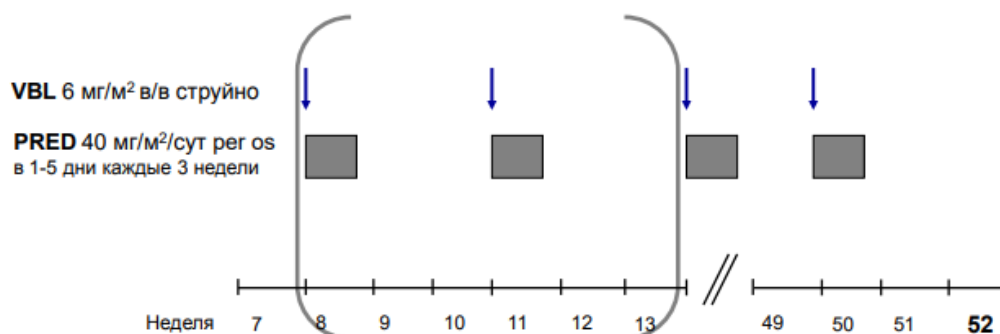
Поддерживающая терапия Рукав А

Поддерживающая терапия начинается на 8 или 14 неделе, как указано выше, и продолжается так долго, чтобы общая продолжительность лечения (от начала Инициального курса I) составила 12 месяцев.

Рисунок 4. Поддерживающая терапия Рукав А.

Раздел I: Группа 1 / Группа 2

Поддерживающая терапия Рукав А (СТ-А)



() Больные, получившие два Инициальных курса, начинают поддерживающую терапию после 13 недели

Больные получают следующую терапию:

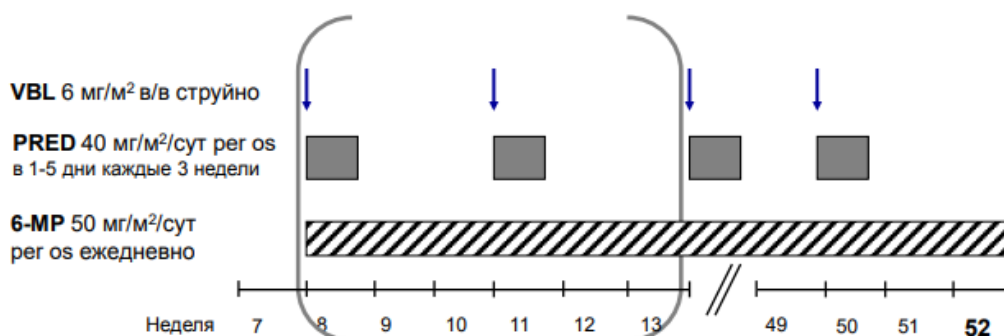
- Преднизолон (PRED) 40мг/м² /сут per os, разделённый на 3 приёма в сутки, в течение 5 дней каждые 3 недели, начиная с 1 дня недели 8 или 14.
- Винбластин (VBL) 6мг/м² /введение в/в струйно в 1 день каждые 3 недели, начиная с 1 дня недели 8 или 14.

Поддерживающая терапия Рукав В

Поддерживающая терапия начинается на 8 или 14 неделе, как указано выше, и продолжается так долго, чтобы общая продолжительность лечения (от начала Инициального курса I) составила 12 месяцев.

Рисунок 5. Поддерживающая терапия Рукав В.

Поддерживающая терапия Рукав В (СТ-В)



() Больные, получившие два Инициальных курса, начинают поддерживающую терапию после 13 недели

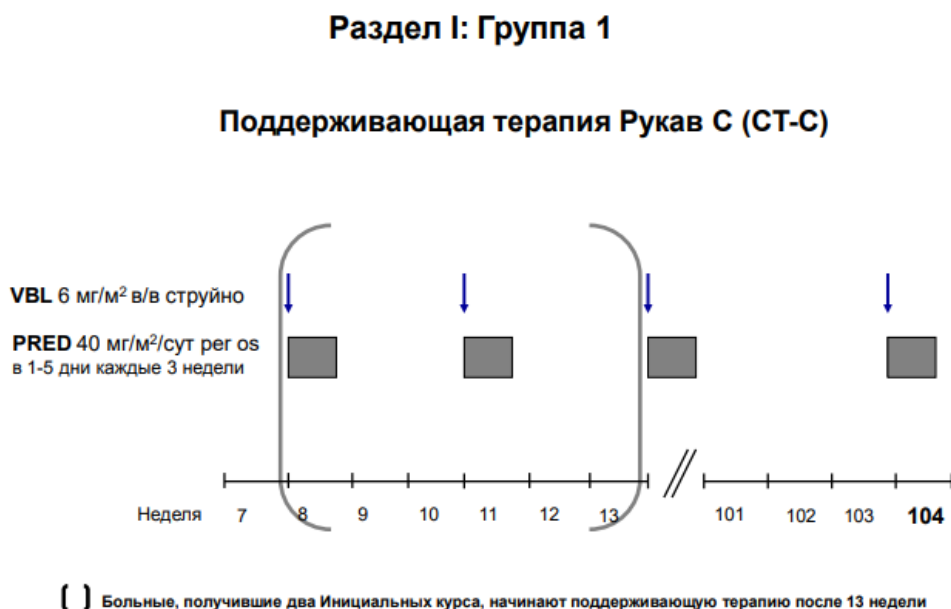
Больные получают следующую терапию:

- Преднизолон (PRED) 40 мг/м² /сут per os, разделённый на 3 приёма в сутки, в течение 5 дней каждые 3 недели, начиная с 1 дня недели 8 или 14.
- Винбластин (VBL) 6 мг/м² /введение в/в струйно в 1 день каждые 3 недели, начиная с 1 дня недели 8 или 14. • 6-меркаптопурин (6-MP) 50 мг/м² /сут per os, начиная с 1 дня недели 8 или 14. (о модификации доз см. параграф 8.6)

Поддерживающая терапия Рукав С

Поддерживающая терапия начинается на 8 или 14 неделе, как указано выше, и продолжается так долго, чтобы общая продолжительность лечения (от начала Инициального курса I) составила 24 месяца.

Рисунок 6. Поддерживающая терапия Рукав С.



Больные получают следующую терапию:

- Преднизолон (PRED) 40мг/м² /сут per os, разделённый на 3 приёма в сутки, в течение 5 дней каждые 3 недели, начиная с 1 дня недели 8 или 14.
- Винбластин (VBL) 6мг/м² /введение в/в струйно в 1 день каждые 3 недели, начиная с 1 дня недели 8 или 14. (о модификации доз см. параграф 8.6)

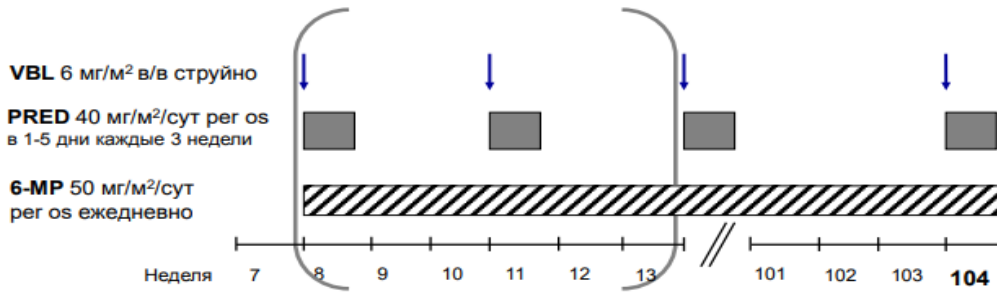
Поддерживающая терапия Рукав D

Поддерживающая терапия начинается на 8 или 14 неделе, как указано выше, и продолжается так долго, чтобы общая продолжительность лечения (от начала Инициального курса I) составила 24 месяца.

Рисунок 7. Поддерживающая терапия Рукав D.

Раздел I: Группа 1

Поддерживающая терапия Рукав D (СТ-D)



() Больные, получившие два Инициальных курса, начинают поддерживающую терапию после 13 недели

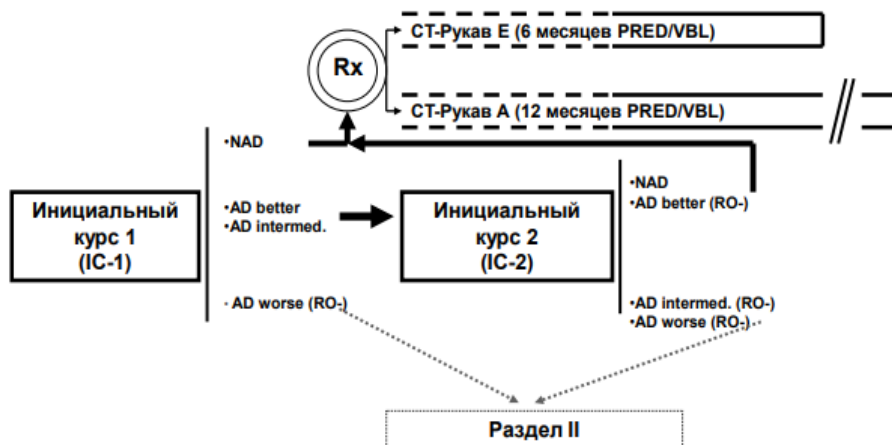
Больные

получают следующую терапию:

- Преднизолон (PRED) 40 мг/м² /сут per os, разделённый на 3 приёма в сутки, в течение 5 дней каждые 3 недели, начиная с 1 дня недели 8 или 14.
- Винбластин (VBL) 6 мг/м² /введение в/в струйно в 1 день каждые 3 недели, начиная с 1 дня недели 8 или 14.
- 6-меркаптопурин (6-MP) 50 мг/м² /сут per os, начиная с 1 дня недели 8 или 14. (о модификации доз см. параграф 8.6)

Терапия первой линии для группы 2: (МоноС-ГКЛ с изолированными очагами «с риском поражения ЦНС» или мультифокальное поражение костей)

Раздел I: Группа 2



RO-: отсутствие признаков активности заболевания в Органах Риска
Rx: момент рандомизации, см. параграф 8.9.2

Рисунок 8. Общий план лечения для больных из Группы 2.

Инициальный курс 1 (IC-1) и Инициальный курс 2 (IC-2) для больных Группы 2 идентичны используемым у больных Группы 1.

Группа 2: Инициальная терапия (IC-1)

Этот курс идентичен Инициальному курсу 1 (IC-1) Группы 1 (Рисунок 3). Больные получают следующую терапию:

- Преднизолон (PRED) 40мг/м² /сут per os, разделённый на 3 приёма в сутки, 4 недели, постепенное снижение дозы в течение 2 недель.
- Винбластин (VBL) 6мг/м² /введение в/в струйно в 1 день 1, 2, 3, 4, 5, 6 недели. (о модификации доз см. параграф 8.6)

После окончания IC-1 проводится перерыв в терапии в течение 1 недели до начала следующего этапа. Это необходимо для оценки ответа на 6 неделе.

Дальнейшая терапия зависит от ответа на 6 неделе:

- Больные без признаков активности заболевания (NAD) получают непосредственно Поддерживающую терапию Группы 2.
- Больные с ответом AD better или intermediate получают Инициальный курс 2 (Initial Course 2).
- Больные с ответом AD worse не в органах риска проходят регистрацию для лечения в РАЗДЕЛЕ II
- Больные, у которых развивается поражение органов риска на фоне системной терапии (крайне маловероятный сценарий) и у которых выполняются критерии нарушения функций органов, описанные в параграфе 10.3.1 (Таблица XI), проходят регистрацию для лечения в РАЗДЕЛЕ III или РАЗДЕЛЕ IV в зависимости от выбора лечащего врача или доступности донора. В случаях, когда у больного отсутствуют критерии нарушения функций органов для включения в РАЗДЕЛ III или РАЗДЕЛ IV, пациенту проводится лечение по программе РАЗДЕЛА II. Необходимо обязательное обсуждение таких необычных случаев МоноС-ГКЛ с Национальным ГИ.

Группа 2: Инициальный курс 2 (IC-2)

Этот курс идентичен Инициальному курсу 2 (IC-2) Группы 1 (см. Рисунок 9). Больные получают следующую терапию:

- Преднизолон (PRED) 40мг/м² /сут per os, разделённый на 3 приёма в сутки, в течение 3 дней в начале каждой недели, недели 8-13.
- Винбластин (VBL) 6мг/м² /введение в/в струйно в 1 день 8, 9, 10, 11, 12, 13 недели.

Дальнейшая терапия зависит от ответа на 13 неделе:

- Больные без признаков активности заболевания (NAD) и с ответом AD better получают Поддерживающую терапию. LCH-IV, версия 1.0 от 13 апреля 2011

(с исправлениями от 25 ноября 2012) [44].

- Больные с ответом AD intermediate и AD worse не в органах риска проходят регистрацию для лечения в РАЗДЕЛЕ II.
- Больные, у которых развивается поражение органов риска на фоне системной терапии (крайне маловероятный сценарий) и у которых выполняются критерии нарушения функций органов, описанные в параграфе 10.3.1 (Таблица XI), проходят регистрацию для лечения в РАЗДЕЛЕ III или РАЗДЕЛЕ IV в зависимости от выбора лечащего врача или доступности донора. В случаях, когда у больного отсутствуют критерии нарушения функций органов для включения в РАЗДЕЛ III или РАЗДЕЛ IV, пациенту проводится лечение по программе РАЗДЕЛА II. Необходимо обязательное обсуждение таких необычных случаев МоноС-ГКЛ с Национальным ГИ.

Группа 2: Поддерживающая терапия

Больные без признаков активности заболевания (NAD) после Инициального курса 1 (на 6 неделе) и больные, достигшие ответа NAD и AD better после Инициального курса 2 (на 13 неделе), получают Поддерживающую терапию и должны быть рандомизированы на лечение по одному из рукавов А или Е.

Группа 2: Поддерживающая терапия Рукав А

Поддерживающая терапия начинается на 8 или 14 неделе, как указано выше, и продолжается так долго, чтобы общая продолжительность лечения (от начала Инициального курса I) составила 12 месяцев.

Этот курс идентичен Поддерживающей терапии Рукава А Группы 1 (Рисунок 4) Больные получают следующую терапию:

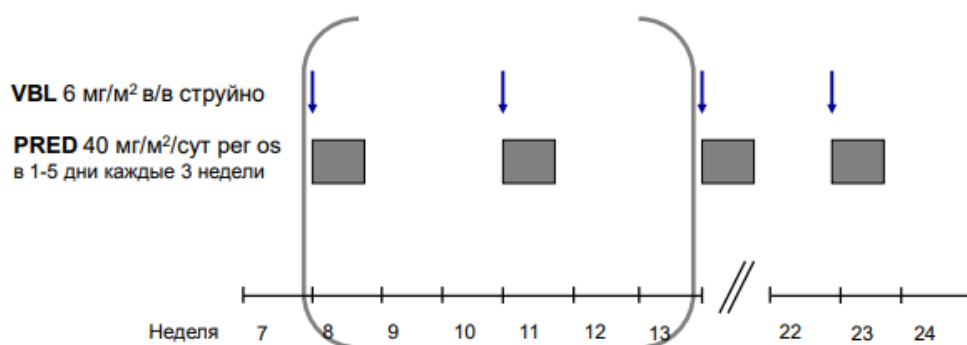
- Преднизолон (PRED) 40мг/м² /сут per os, разделённый на 3 приёма в сутки, в течение 5 дней каждые 3 недели, начиная с 1 дня недели 8 или 14.
- Винбластин (VBL) 6мг/м² /введение в/в струйно в 1 день каждые 3 недели, начиная с 1 дня недели 8 или 14. (о модификации доз см. параграф 8.6) LCH-IV, версия 1.0 от 13 апреля 2011 (с исправлениями от 25 ноября 2012)

Группа 2: Поддерживающая терапия Рукав Е

Поддерживающая терапия начинается на 8 или 14 неделе, как указано выше, и продолжается так долго, чтобы общая продолжительность лечения (от начала Инициального курса I) составила 6 месяцев. Схема поддерживающей терапии Рукава Е Группы 2 представлена на Рисунке 9.

Раздел I: Группа 2

Поддерживающая терапия Рукав Е (СТ-Е)



() Больные, получившие два Инициальных курса, начинают поддерживающую терапию после 13 недели

Рисунок 9. Поддерживающая терапия Рукав Е (СТ-Е).

Больные получают следующую терапию:

- Преднизолон (PRED) 40мг/м² /сут per os, разделённый на 3 приёма в сутки, в течение 5 дней каждые 3 недели, начиная с 1 дня недели 8 или 14.
- Винбластин (VBL) 6мг/м² /введение в/в струйно в 1 день каждые 3 недели, начиная с 1 дня недели 8 или 14. (о модификации доз см. параграф 8.6

Модификация доз

Для детей с массой менее 10 кг:

Преднизолон (PRED): 1.3 мг/кг/сут разделённые на три приёма

Винбластин (VBL): 0.2 мг/кг/введение

6-меркаптопурин (6-MP): 1.7 мг/кг/сут ежедневно однократно

Модификация дозы в связи с токсичностью

Преднизолон

- Артериальная гипертония: Уменьшения дозы не требуется. Необходимо ограничение натрия, назначение антигипертензивных препаратов, проведение контроля артериального давления. Следует избегать назначения блокаторов кальциевых каналов в связи с их потенциальной способностью вызывать кровотечения.
- Гипергликемия: Уменьшения дозы не требуется. Необходимо проводить контроль уровня глюкозы в крови, рассмотреть вопрос о назначении инсулинотерапии.
- Панкреатит: не следует уменьшать дозу в связи с бессимптомным увеличением сывороточных уровней амилазы и/или липазы. Прекращение курса стероидов, кроме

случаев введения высоких доз, в случаях геморрагического панкреатита или тяжёлого панкреатита (боли в животе более 72 часов и более чем двукратное увеличение амилазы сыворотки).

- **Ветряная оспа:** следует приостановить лечение стероидами во время активной инфекции. Не следует прекращать курс стероидов во время инкубационного периода.
- **Невозможность перорального приёма:** рекомендуется заменить на внутривенный метилпреднизолон в дозе равной 80% дозы орального преднизолона. Следует отметить, что при замене орального преднизолона на внутривенный коррекция дозы не требуется.
- **Тяжёлая инфекция:** нельзя останавливать или прекращать курс стероидов во время индукционного курса.
- **Тяжёлый психоз:** Дозу стероидов следует снизить на 50%.

Винбластин

Следует использовать модифицированную шкалу “BALIS” для оценки степени периферической нейропатии у детей (Приложение А-V_1).

- **Тяжёлые нейропатические боли (3 степень или больше):** Отменить введение. После уменьшения выраженности симптомов, возобновить введение в 50% дозе, при нормальной переносимости восстановить 100% дозу.
- **Паралич голосовых складок:** отменить введение. После уменьшения выраженности симптомов, возобновить введение в 50% дозе, при нормальной переносимости восстановить 100% дозу.
- **Клонусы стоп, парезы:** рассматривать вопрос об отмене введения или снижении дозы винбластина можно в случае 3 степени токсичности. Эти осложнения в основном транзиторные, но могут длиться месяцы и даже годы. Таким образом, отмена введения и/или снижение дозировки может не давать быстрого исчезновения симптомов и может лишь ухудшить качество проводимого лечения.
- **Боли в челюсти:** Лечение анальгетиками; коррекция дозы винбластина не требуется.
- **Гипербилирубинемия**

Прямой билирубин		Редукция дозы
[мкмоль/л]	[мг/дл]	
< 53.0	< 3.1	Полная доза
53.0-85.5	3.1-5.0	50%
85.6-103.0	5.1-6.0	75%
>103	> 6.0	Приостановить введение. Следующее введение при исчезновении признаков токсичности. Не рекомендуется делать дополнительные введения препарата, взамен несделанных.

Задержка стула, кишечная непроходимость (≥ 3 степени) или тифлит: Отмена введения; лечение непроходимости, используя наиболее агрессивную тактику. При уменьшении выраженности симптомов ввести 50% дозы, восстановить дозовый режим при улучшении состояния.

6- Меркаптопурин (6-MP)

• Гематологическая токсичность:

Если абсолютное число нейтрофилов меньше 0.5×10^9 /л (500/мкл) или количество тромбоцитов меньше 50×10^9 /л (50,000/мкл) следует отменить введение 6-MP до восстановления числа нейтрофилов и тромбоцитов выше этих значений.

При первом снижении количества нейтрофилов или тромбоцитов следует вводить химиопрепараты в 100% дозе после достижения числа нейтрофилов $\geq 0.75 \times 10^9$ /л (750/мкл) и тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9$ /л (75,000/мкл). При повторном снижении количества нейтрофилов меньше 0.5×10^9 /л (500/мкл) или количества тромбоцитов меньше 50×10^9 /л (50,000/мкл) следует прекратить введение химиопрепаратов до восстановления числа нейтрофилов $\geq 0.75 \times 10^9$ /л (750/мкл) и тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9$ /л (75,000/мкл). После чего возобновить приём 6-MP в 50% дозе. При сохранении числа нейтрофилов $\geq 0.75 \times 10^9$ /л (750/мкл) и тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9$ /л (75,000/мкл) необходимо повысить дозу 6-MP до 75%, а затем до 100% за 2-4 недели.

При снижении количества нейтрофилов меньше 0.5×10^9 /л (500/мкл) или количества тромбоцитов меньше 50×10^9 /л (50,000/мкл) более 2 раз необходимо провести исследование метаболизма тиопуринов.

В случае отмены препарата из-за миело- либо гепатотоксичности не следует «навёрстывать» введения, делать их дополнительно. Восстановление назначений 6-MP должно проводиться в строгом соответствии со схемой.

• Гепатотоксичность: при увеличении сывороточного уровня трансаминаз (АлАТ или АсАТ) более чем в 5 раз от нормы, что соответствует 3 степени токсичности, следует определить уровень общего билирубина сыворотки. Необходимо проводить мониторинг АлАТ, АсАТ и общего билирубина каждые 4 недели в течение всего периода, пока сохраняются повышенные уровни трансаминаз более чем в 5 раз от нормы. Необходимо продолжить химиотерапию, не меняя дозы, пока не произойдёт следующее:

1) прямой билирубин 34.2 мкмоль/л ($> 2.0 \text{ мг/дл}$).

2) АлАТ или АсАТ в 20 раз больше нормы (это соответствует 4 степени токсичности), что подтверждено минимум 2 анализами, между которыми должна пройти минимум 1 неделя.

При выявлении либо повышенного билирубина, либо трансаминаз следует отменить 6-MP и проводить мониторинг 1 раз в неделю. Восстановление полной дозы при достижении уровня трансаминаз менее 5 норм и нормального уровня билирубина. При сохранении признаков дисфункции печени необходимо рассмотреть вопрос о назначении альтернативной терапии.

Сопроводительная терапия

Использование гастропротекторов

Рекомендуется назначение гастропротекторов параллельно с курсом стероидов. В зависимости от предпочтений лечащего врача могут быть рекомендованы H₂-блокаторы (т.е. ранитидин), блокаторы протонной помпы (т.е. омепразол) или сукральфат.

Профилактика инфекции, вызываемой *Pneumocystis jiroveci*

Рекомендуется приём сульфаметоксазола/триметоприма в дозе 5 мг/кг/сут по триметоприму per os, в 2 приёма в день, в течение 3 дней в неделю (или в соответствии со схемами профилактики, принятыми в лечебном учреждении). Рекомендуется продолжать приём в течение всего периода лечения по протоколу, а также в течение 12 недель после его окончания.

Противорвотные препараты

Противорвотные препараты следует назначать по необходимости в соответствии с принятыми в клинике схемами.

Трансфузии эритроцитной массы и тромбоконцентрата

Компоненты крови должны быть фильтрованы или облучены в дозе > 25 Гр для предотвращения посттрансфузионной РТПХ в соответствии с местной практикой применения.

G-CSF

В случае длительной нейтропении возможно использование препаратов G-CSF подкожно или внутривенно. Не следует использовать препараты GM-CSF.

Внутривенный иммуноглобулин

Назначение препаратов внутривенного иммуноглобулина в случаях гипогаммаглобулинемии предоставлено на усмотрение лечащего врача.

9 РАЗДЕЛ II: ТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ ДЛЯ БОЛЬНЫХ ГРУППЫ СТАНДАРТНОГО РИСКА.

Элиминация очагов, предотвращение/уменьшение риска дальнейших реактиваций и/или перманентных осложнений у больных без поражения органов риска, которые не ответили на терапию первой линии или у которых отмечается реактивация после завершения терапии первой линии.

Раздел II: План лечения

Общая схема плана лечения больных, включённых в Раздел II, представлена на Рисунке 10. Все больные должны получать терапию инициального курса (Secondline Initial Therapy - SL-IT) в течение 24 недель. По окончании этого этапа лечения проводится оценка его результатов. У тех больных, у которых отмечается ответ на терапию (достижение статуса NAD или AD better) по окончании инициального курса (SL-IT), подлежат рандомизации на один из рукавов поддерживающей терапии (индометацин либо 6- меркаптопурин/метотрексат). Общая длительность лечения в таком случае составит 2 года.

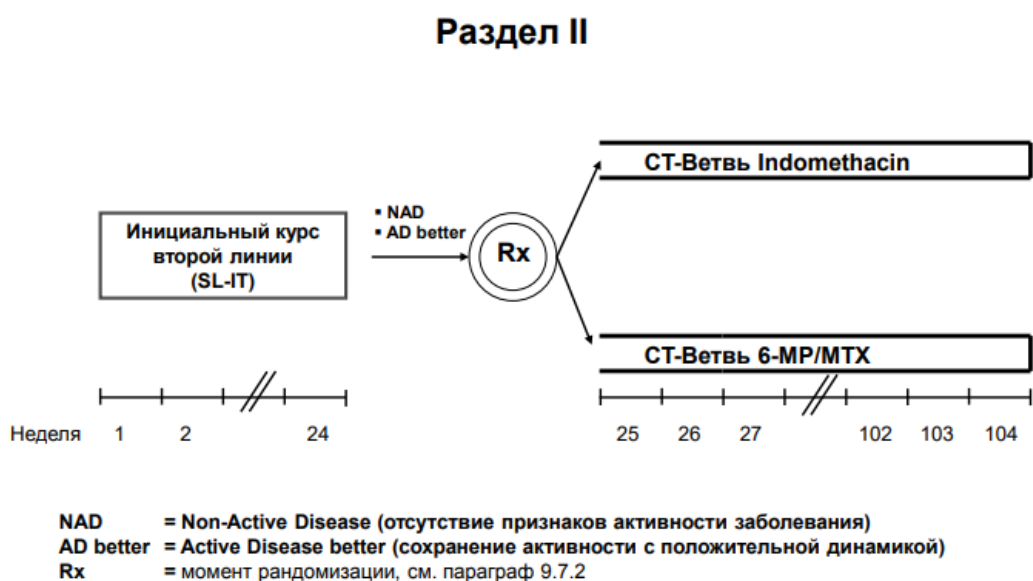


Рис 10. Раздел II: Общий план лечения

Терапия инициального курса второй линии (SL-IT)

Схема SL-IT представлена на Рисунке 11 и заключается в следующем:

- Преднизолон (PRED) 40мг/м² /сут per os за 3 приёма ежедневно в течение 2 недель. Постепенное снижение дозы в течение 6 недель.
- Цитозина арабинозид (Ara-C) в дозе 100мг/м² внутривенно струйно 1 раз в день в течение 4 дней на 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22 неделе. Ara-C возможно вводить подкожно без пересчёта дозы.
- Винкристин (VCR) 1.5мг/м² /сут (max. 2.0 мг) внутривенно струйно в 1 день 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22 недели.

Оценка ответа на 13 неделе. Лечение по схеме прекращается, больной переводится на другую линию терапии только в случае однозначно трактуемой прогрессии заболевания (появление новых очагов или явное увеличение размера существующих очагов). Все остальные больные должны продолжать лечение по программе Раздела II.

Оценка ответа на 24 неделе. Больные, у которых констатирован статус NAD и AD Better, должны быть рандомизированы на поддерживающую терапию. В случае выявления статуса AD Intermediate (отсутствие изменений размеров очагов в костях в течение 6 месяцев) должна проводиться верификация активности заболевания при помощи ПЭТ и/или биопсии. В случае, когда активность заболевания доказана, различные варианты лечения необходимо обсуждать консилиумом.

В случае выявления статуса AD Worse (прогрессия заболевания или реактивация) в любое время после 13 недели больной должен быть переведен на терапию спасения с обсуждением консилиума.

Раздел II: Инициальный курс второй линии

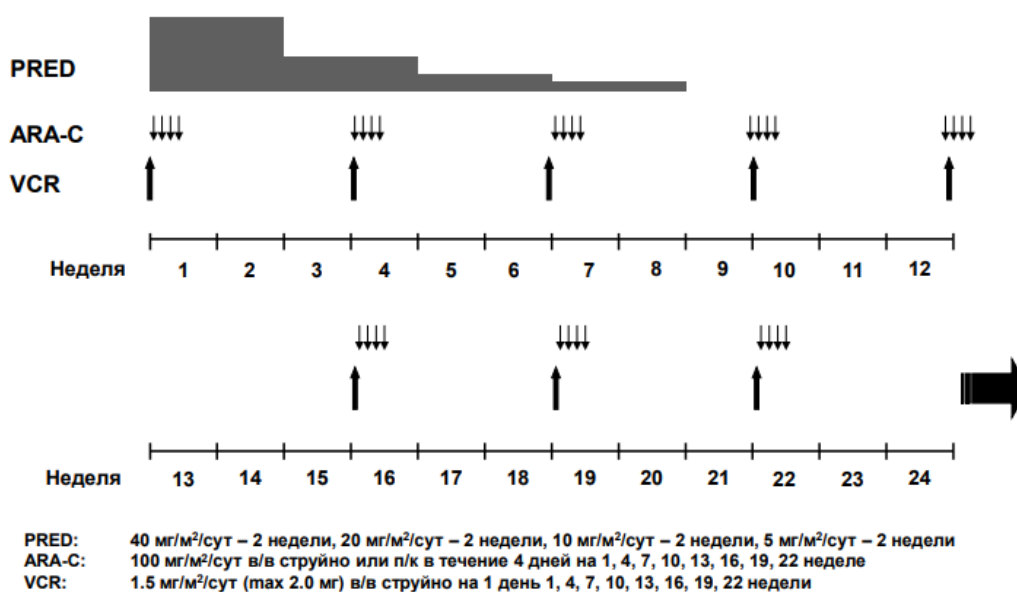
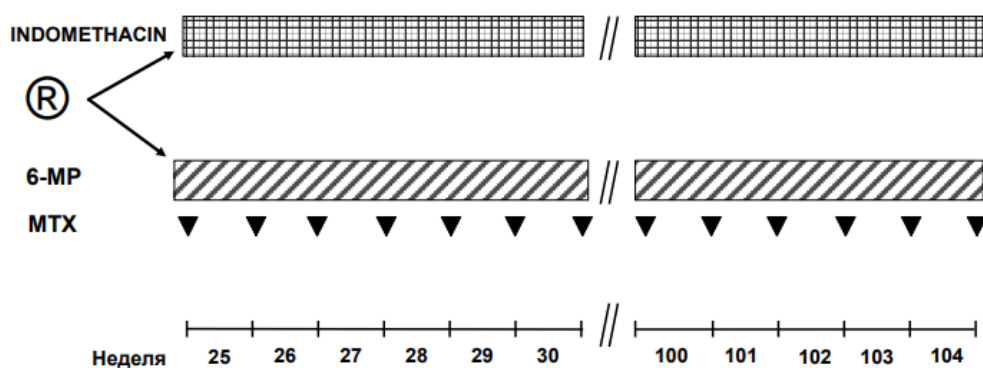


Рис 11. Раздел II.Терапия инициального курса второй линии (SL-IT)
Поддерживающая терапия второй линии (SL-CT)

Больные, у которых после окончания SL-IT (24 неделя лечения) отмечается ответ на терапию (статус NAD или AD better), подлежат рандомизации на различные рукава поддерживающей терапии «ИНДОМЕТАЦИН» и «6-МР/МТХ».

Раздел II: Поддерживающая терапия



R= момент рандомизации, см. параграф 9.7.2

INDO (Indomethacin): 2 мг/кг/сут ежедневно per os параллельно с гастропротекторами
6-MP (Mercaptopurine): 50 мг/м²/сут ежедневно per os
MTX (Methotrexat): 20 мг/м²/сут 1 раз в неделю per os

Терапевтический рукав «ИНДОМЕТАЦИН»

Индометацин 2 мг/кг/сут ежедневно per os в 2 приёма вместе с гастропротекторами. Общая продолжительность лечения должна составить 24 месяца.

Терапевтический рукав “6-MP/MTX”

- 6-меркаптопурин 50мг/м² /сут ежедневно per os. Общая продолжительность лечения должна составить 24 месяца.
- Метотрексат 20мг/м² /сут 1 раз в неделю per os. Общая продолжительность лечения должна составить 24 месяца. (о возможных модификациях дозы см. параграф 9)

Модификация дозы по возрасту и весу ребёнка

Для детей с массой менее 10 кг:

- Преднизолон 1,5мг/кг/сут в три приёма per os ежедневно в течение 2 недель. Постепенное снижение дозы в течение 6 недель (уменьшение на 50% каждые 2 недели).
- Цитозина арабинозид (Ara-C) в дозе 3,3мг/кг/сут внутривенно струйно или подкожно 1 раз в день в течение 4 дней на 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22 неделе.
- Винкристин (VCR) 0.05 мг/кг (max. 2.0 мг) внутривенно струйно в 1 день 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22 недели.
- 6-меркаптопурин 1,7 мг/кг/сут ежедневно per os. Общая продолжительность лечения должна составить 24 месяца.
- Метотрексат 0,67мг/кг 1 раз в неделю per os. Общая продолжительность лечения должна составить 24 месяца.
- Доза индометацина рассчитывается на массу тела ребёнка. Не требуется модификация дозы у детей с весом менее 10 кг.

Модификация дозы в связи с токсичностью

Цитарабин (Ara-C)

Нельзя отменять Ara-C в связи с развитием лихорадки, поскольку она может быть связана с его введением. При развитии токсичности 3-4 степени в связи с развитием сыпи или конъюнктивита следует отменить Ara-C до уменьшения выраженности симптомов. При развитии лихорадки можно использовать премедикацию парацетамолом. Индометацин Коррекция дозы в связи с токсичностью не проводится. Поскольку существуют сообщения о развитии гепатотоксичности при длительном использовании индометацина у детей младше 14 лет, следует проводить мониторинг функций печени во время контрольных осмотров. Индометацин следует назначать вместе с эффективными гастропротекторами. LСН-IV, версия 1.0 от 13 апреля 2011 (с исправлениями от 25 ноября 2012) 96

Метотрексат (MTX) и 6-Меркаптопурин (6-MP)

- Гематологическая токсичность. Если абсолютное число нейтрофилов меньше 0.5×10^9 /л (500/мкл) или количество тромбоцитов меньше 50×10^9 /л (50,000/мкл) следует отменить введения 6-MP и MTX до восстановления числа нейтрофилов и тромбоцитов выше этих значений. При первом снижении количества нейтрофилов или тромбоцитов следует вводить химиопрепараты в 100% дозе после достижения числа нейтрофилов $\geq 0.75 \times 10^9$ /л (750/мкл) и тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9$ /л (75,000/мкл). При повторном снижении количества нейтрофилов меньше 0.5×10^9 /л (500/мкл) или количества тромбоцитов меньше 50×10^9 /л (50,000/мкл) следует прекратить введение химиопрепаратов до восстановления числа нейтрофилов $\geq 0.75 \times 10^9$ /л (750/мкл) и тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9$ /л (75,000/мкл). После чего возобновить приём 6-MP и MTX в 50% дозе. При сохранении числа нейтрофилов $\geq 0.75 \times 10^9$ /л (750/мкл) и тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9$ /л (75,000/мкл) необходимо повысить дозу 6-MP и MTX до 75%, а затем до 100% за 2-4 недели. При снижении количества нейтрофилов меньше 0.5×10^9 /л (500/мкл) или количества тромбоцитов меньше 50×10^9 /л (50,000/мкл) более 2 раз необходимо провести исследование метаболизма тиопуринов по схеме, описанной ниже. В случае отмены препарата из-за миело- либо гепатотоксичности не следует «навёрстывать» введения, делать их дополнительно. Восстановление назначений 6-MP и MTX должно проводиться в строгом соответствии со схемой.

- Гепатотоксичность. При увеличении сывороточного уровня трансаминаз (АлАТ или АсАТ) более чем в 5 раз от нормы, что соответствует 3 степени токсичности, следует определить уровень общего билирубина сыворотки. Необходимо проводить мониторинг АлАТ, АсАТ и общего билирубина каждые 4 недели в течение всего периода, пока сохраняются повышенные уровни трансаминаз более чем в 5 раз от нормы. Необходимо продолжить химиотерапию, не меняя дозы, пока не произойдёт

следующее:

3) прямой билирубин 34.2 мкмоль/л (> 2.0 мг/дл).

4) АлАТ или АсАТ в 20 раз больше нормы (это соответствует 4 степени токсичности), что подтверждено минимум 2 анализами в течение 1 недели. При выявлении либо повышенного билирубина, либо трансаминаз следует отменить метотрексат и 6-МР и проводить мониторинг 1 раз в неделю. Восстановление полной дозы при достижении уровня трансаминаз менее 5 норм и нормального уровня билирубина. При сохранении признаков дисфункции печени необходимо рассмотреть вопрос о назначении альтернативной терапии.

10 РАЗДЕЛ III: «ТЕРАПИЯ СПАСЕНИЯ» ДЛЯ БОЛЬНЫХ С ПОРАЖЕНИЕМ ОРГАНОВ РИСКА

Больные, прошедшие терапию Раздела I, у которых выполняются следующие критерии:

- Прогрессия заболевания (AD worse) в органах риска на 6 неделе терапии (после Инициального курса 1), или статус AD worse или AD intermediate в органах риска на 12 неделе терапии (после Инициального курса 2).
- Наличие однозначно трактуемой тяжёлой органной дисфункции в указанные временные интервалы (нарушения гемопоэза, нарушения функций печени или и то и другое), как показано в Таблице XI см. ниже:

Нарушения гемопоэза (должны выполняться оба критерия)	Нб <70 г/л и/или трансфузионная зависимость
	Тромбоциты <20*10 ⁹ /л и/или трансфузионная зависимость
И/ИЛИ	
Нарушения функции печени (или нарушения пищеварения с потерей белка) (должен выполняться как минимум один из двух критериев)	Общий белок <55 г/л или трансфузионная зависимость Альбумин <25 г/л или трансфузионная зависимость

Критерии ответа в Разделе III

В Разделе III также используются категории ответа NAD, AD better, AD intermediate и AD worse. В соответствии с ними ответ на терапию определяется как NAD или AD Better. Как отсутствие ответа (non-response) расцениваются состояния AD intermediate и AD worse, а также ранняя смерть вне зависимости от её причины.

Балльная шкала оценка активности заболевания, разработанная J. Donadieu et al. [50] позволяет провести более точную и объективную оценку общего состояния больного и его ответа на лечение в случаях очень тяжёлого течения болезни.

Перевод из одной системы оценки активности заболевания в другую указан в Таблице XIII.

Параметры (варианты)	Проявления параметров (модальности)	Баллы
Кости (а)	Боль	1
	Отсутствие боли	0
Кости(б)	Сдавление других органов (орбита или спинной мозг)	2
	Отсутствие сдавления	0
Лихорадка (>38.5 °С)	Да	1
	нет	0
Лёгкие: клиническая картина	Пневмоторакс	2
	интерстициальное поражение на рентгенограмме или КТ	1
	нормальная картина при рентгенографии или КТ	0
Лёгкие: функции	ИВЛ или PFT <50%	5
	Кислородотерапия или PFT 50-80%	2
	Нет нарушения функций, цианоза, потребностей в кислородотерапии	0

Кожа: площадь поражения	25%	2
	5-25%	1
	Менее 5%	0
Мякотканая опухоль (включая ЦНС)	5 см max диаметр	2
	2-5 см max диаметр	1
	0-2 см max диаметр	0
Лимфатические узлы (> 2 см)	Да	1
	нет	0
Печень	Ниже пупка	2
	Увеличена, но выше пупка	1
	Не увеличена	0
Селезёнка	Ниже пупка	2
	Увеличена, но выше пупка	1
	Не увеличена	0
Печень (ферменты)	>10 N	2
	3 - 10 N	1
	< 3 N	0
Печень (гамма-ГТФ)	> 10 N	2
	3 - 10 N	1
	< 3 N	0
Альбумин	Потребность в трансфузиях в течение недели	3
	Не переливали, но < 30 г/л	1
	> 30 г/л	0
тромбоциты: потребность в трансфузиях за неделю	более 2 трансфузий	4
	1 или 2 трансфузий	3
	Тромбоцитопения (< 100 x10 ⁹ /L), без трансфузий	2
	Тромбоциты в норме	0
эритроциты: потребность в трансфузиях за неделю	более 2 доз (> 20 мл/кг/нед)	4
	1 или 2 дозы (10-20 мл/кг/нед)	3
	Hb менее 100 г/л, без трансфузий	1
	без трансфузий	0

Таблица XIII: Оценка ответа в Разделе III

Категория ответа (критерии HS)		Баллы активности заболевания
ответ	Non-Active Disease	0-1 балла
	AD better	2-7 баллов И снижение на ≥ 4 пункта по сравнению с баллами до начала терапии спасения
Отсутствие ответа	AD intermediate	2-7 баллов И снижение на < 4 пункта или > 7 баллов И отсутствие увеличения по сравнению с баллами до начала терапии спасения
	AD worse	Какое-либо увеличение числа баллов по сравнению с баллами до начала терапии спасения

План лечения

Общая концепция лечения Раздела III представлена на **Рисунке 19**.

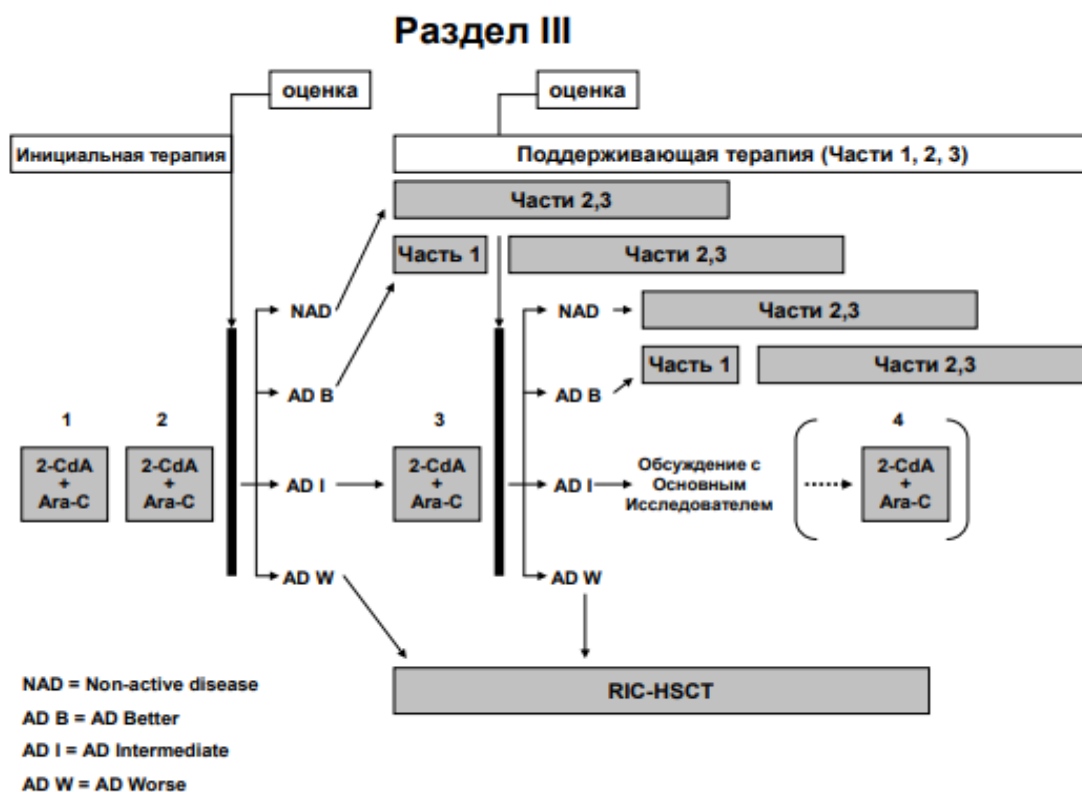


Рис 19. Раздел III: Общий план терапии спасения для больных ГКЛ из группы риска

Инициальная терапия состоит из 2 курсов 2-CdA/Ara-C.

Каждый курс 2-CdA/Ara-C (Рисунок 13) состоит из:

- **Цитозина арабинозид (Cytarabine, Ara-C)** 500 мг/м² в 250 мл/м² физиологического раствора 2 раза в день в течение 5 дней в виде 2-часовой внутривенной инфузии на 1, 13, 25, 37, 49, 61, 73, 85, 97 и 109 час. Таким образом, суточная доза Ara-C составляет 1000 мг/м². Введения Ara-C начинаются в первый день курса.

- **2-хлордезоксиаденозин (2-CdA, Cladribin®, Leustatin®)** 9 мг/м²/сут в виде 2-часовой внутривенной инфузии ежедневно в течение 5 дней. Введения 2-CdA начинаются со второго дня курса и проводятся на 23, 47, 71, 95 и 119 час. (Таким образом, введения 2-CdA и Ara-C не должны проводиться одновременно).

Раздел III: Инициальная Терапия, Блок Ara-C / 2-CdA



Рисунок 13. Раздел III: схема одного курса (2-CdA/Ara-C) Инициальной Терапии спасения

Характеристики ответа на терапию перед началом второго курса должны быть документированы для проспективной оценки, однако сам второй курс должен проводиться вне зависимости от ответа на первый. Интервал между курсами составляет обычно 4 недели. Второй курс начинается на пятой неделе после начала лечения вне зависимости от показателей общего анализа крови. Интервал между курсами может быть увеличен лишь в случаях развития неконтролируемых инфекций или других тяжёлых осложнений.

Оценка ответа после 2 курсов 2-CdA/Ara-C и принятие решения по поводу дальнейшей терапии

Оценка ответа после второго курса должна проводиться на пятой неделе от его начала (т.е. на 9-10 неделе после начала «терапии спасения» или в другие сроки в случаях удлинения интервала между курсами). Дальнейшее лечение проводится в зависимости от оценки ответа в этот период времени. Таким образом, возможны следующие ситуации:

- AD Worse (по сравнению с оценкой до начала «терапии спасения»). В этих случаях рекомендуется проведение RIC-ТГСК в соответствии с Разделом IV.

- AD Intermediate (по сравнению с оценкой до начала «терапии спасения»). Больные с ответом AD intermediate получают третий курс 2-CdA/Ara-C на 28 и 35 дни после начала 2го курса. Для начала 3го курса необходимо восстановление гемопоэза (нейтрофилы $>0.75 \times 10^9 /л$ и тромбоциты $> 75 \times 10^9 /л$).

- AD Better (по сравнению с оценкой до начала «терапии спасения»). Этим больным проводится Часть 1 Поддерживающей терапии в соответствии с параграфом 10.5.2.1

- NAD (по сравнению с оценкой до начала «терапии спасения»). Этим больным Часть 1 не проводится, они проходят непосредственно Часть 2 Поддерживающей терапии в соответствии с параграфом 10.5.2.

Оценка ответа после 3го курса 2-CdA/Ara-C

Оценка ответа проводится на 4-5 неделе после начала 3го курса. Возможны следующие ситуации:

- AD Worse (по сравнению с оценкой до начала «терапии спасения»). В этих случаях рекомендуется проведение RIC-ТГСК в соответствии с Разделом IV.

- AD Intermediate (по сравнению с оценкой до начала «терапии спасения»). Судьбу этих больных необходимо обсудить с Национальным ГИ. После детального обсуждения, возможно провести 4й курс 2-CdA/Ara-C на 28-35 день после 3го курса. Для начала 4го курса необходимо восстановление гемопоэза (нейтрофилы $>0.75 \times 10^9 /л$ и тромбоциты $> 75 \times 10^9 /л$).

- AD Better (по сравнению с оценкой до начала «терапии спасения»). Этим больным проводится Часть 1 Поддерживающей терапии в соответствии с параграфом 10.5.2.

- NAD (по сравнению с оценкой до начала «терапии спасения»). Этим больным Часть 1 не проводится, они проходят непосредственно Часть 2 Поддерживающей терапии в соответствии с параграфом 10.5.2.

Дальнейшая оценка ответа на терапию

В случае проведения 4го курса 2-CdA/Ara-C документация оценки ответа производится на 4-5 неделе от его начала. Максимальное количество курсов 2-CdA/Ara-C предусмотрена до 6, при условии полного восстановления костного мозга.

Проведение терапии у пациентов с рефракторной формой ЛКГ у пациентов с мультисистемной формой с высоким риском, по решению консилиума врачей республиканского уровня возможно с применением метотрексата.

Фаза 1

- Винбластин 6 мг/м^2 в сутки внутривенно струйно в 1-й день 1, 2, 3, 4, 5, 6-й недели терапии перед введением метотрексата.
- Метотрексат 500 мг/м^2 в сутки, внутривенная инфузия в течение 24 ч, в 1-й день 1, 3, 5-й недели терапии. На 48-й и 54-й час определяют концентрацию метотрексата в плазме крови и вводят кальция фолинат 12 мг/м^2 .
- Преднизолон 40 мг/м^2 в сутки внутрь в дни 1-28-й с постепенной отменой.

В случае достижения полного эффекта проводится поддерживающее лечение. При сохранении очагов первичного поражения – фаза 2.

Фаза 2

- Винбластин 6 мг/м^2 в сутки внутривенно струйно в 1-й день 7, 8, 9, 10, 11, 12-й недели терапии перед введением метотрексата.
- Метотрексат 500 мг/м^2 в сутки, внутривенная инфузия в течение 24 ч, в 1-й день 7, 9, 11-й недели терапии. На 48-й и 54-й час определяют концентрацию метотрексата в плазме крови и вводят кальция фолинат 12 мг/м^2 .
- Преднизолон 40 мг/м^2 в сутки внутрь с 7-й по 12-ю неделю терапии с последующей постепенной отменой.

Поддерживающее лечение. Следует начинать на 1-й день 7-й недели у больных с полным эффектом или на 1-й день 13-й недели у больных с положительной динамикой или полным эффектом, полученным после фазы 2.

- Винбластин 6 мг/м^2 в сутки внутривенно струйно в 1-й день каждые 3 недели до 12 месяцев от начала терапии.
- Метотрексат 20 мг/м^2 в сутки внутрь 1 раз в неделю до 12 месяцев от начала терапии.
- Меркаптопурин 50 мг/м^2 в сутки, внутрь, ежедневно до 12 месяцев от начала терапии (не запивать молоком).
- Преднизолон 40 мг/м^2 в сутки внутрь в 1-5-й дни каждые 3 недели до 12 месяцев от начала терапии.

Поддерживающая терапия

Поддерживающая терапия Раздела III представлена на Рисунке 14.

Раздел III: Поддерживающая терапия

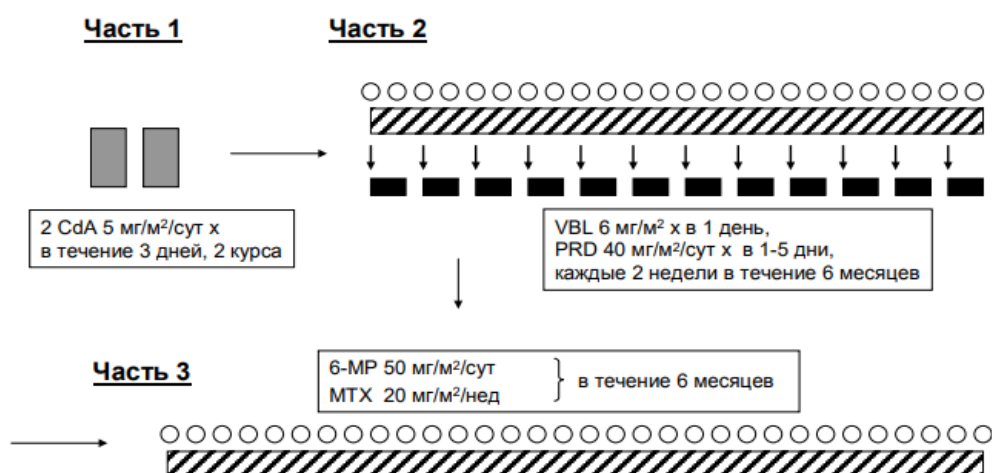


Рисунок 14. Поддерживающая терапия

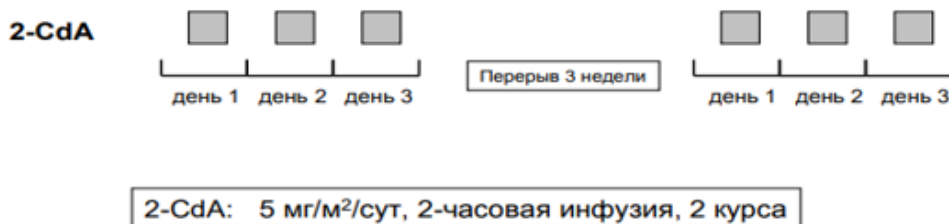
Поддерживающая терапия/ Часть 1

Терапия Части 1 начинается на 21 день от начала 2го, 3го или 4го курсов 2-CdA/Ara-C у больных со статусом AD Better (пожалуйста, обратите внимание на другие дозы и длительность по сравнению с курсами 2- CdA/Ara-C).

Второй курс начинается на 21 день от начала первого. Для его начала необходимо восстановление показателей общего анализа крови (нейтрофилы $>0.75 \times 10^9 /л$ и тромбоциты $> 75 \times 10^9 /л$) (Рисунок 15). Каждый курс состоит из:

- 2-хлордезоксиденозин (2-CdA, Cladribin®, Leustatin®) 5 мг/м² /сут 2-часовая внутривенная инфузия ежедневно в течение 3 дней.

Раздел III: Поддерживающая терапия Часть 1



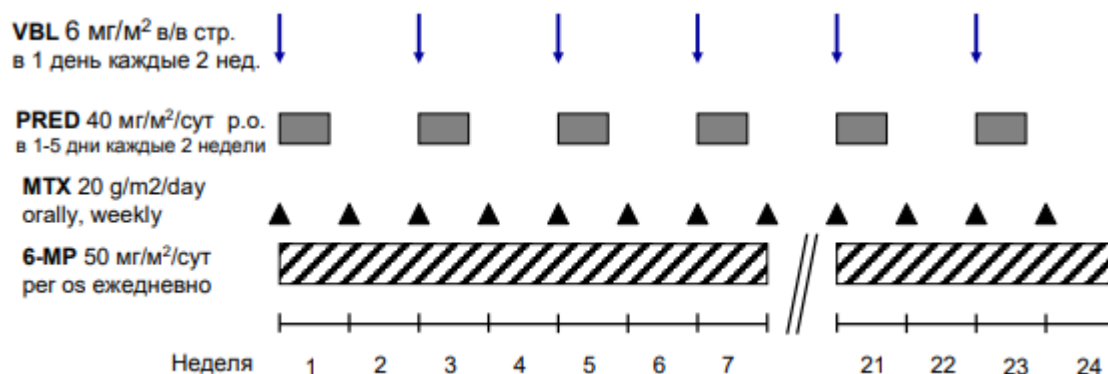
Поддерживающая терапия/ Часть 2

Терапия Части 2 начинается на 21 день от начала 2го, 3го или 4го курсов 2-CdA/Ara-C у больных, достигших статуса NAD или после завершения Части 1 Поддерживающей терапии (в случаях неполного ответа) и проводится в течение 24 недель (Рисунок 16):

- Винбластин 6 мг/м² в.в. каждые 2 недели.
- Преднизолон 40 мг/м²/сут, в 3 приёма per os, на 1-5 день каждые 2 недели (таким образом, всего проводятся 12 циклов VBL/PRED)
- 6-Меркаптопурин (6-MP) в дозе 50 мг/м² ежедневно per os 24 недели
- Метотрексат (MTX) в дозе 20 мг/м² еженедельно per os 24 недели

Раздел III: Поддерживающая терапия

Часть 2



Раздел III: Поддерживающая терапия

Часть 3

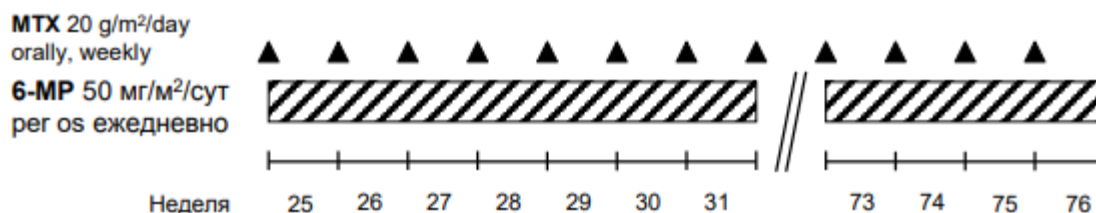


Рисунок 17. Поддерживающая терапия: Часть 2 и Часть 3

Поддерживающая терапия/ Часть 3

Поддерживающей терапии начинается после завершения терапии Части 2 у всех больных и проводится в течение 12 месяцев (Рисунок 16).

Часть 3 Поддерживающей терапии состоит из перорального приёма 6-меркаптопурина и метотрексата:

- 6-Меркаптопурин (6-MP) в дозе 50 мг/м² ежедневно per os 12 месяцев
- Метотрексат (MTX) в дозе 20 мг/м² еженедельно per os 12 месяцев

Модификация дозы по возрасту и весу ребёнка:

- Ara-C: у детей с весом <10 кг не требуется редукция дозы, за исключением детей первого месяца жизни, когда доза Ara-C должна быть 16,5 мг/кг/введение, что соответствует 33 мг/кг/сут.
- 2-CdA: у детей с весом <10 кг доза 2-CdA:

- 0,3 мг/кг/сут в курсах 2-CdA/Ara-C (стандартная доза 2-CdA 5 мг/м²/сут)

- 0,15 мг/кг/сут в курсах 2-CdA Части 1 Поддерживающей терапии (стандартная доза 2-CdA 5 мг/м²/сут)

Современные схемы протокола Спасения включают использование Клофарабина, который является доказавшей свою эффективность терапией для пациентов с множественными рецидивами заболеваний органов низкого или высокого риска. В LCN он обычно применяется в дозе 25 мг/м²/сут в течение 5 дней каждые 28 дней в течение шести циклов. В зависимости от гемопоэтической токсичности или необходимости более длительного лечения могут быть назначены (дополнительные) циклы в той же суточной дозе, но с сокращением до 3 дней.

Обнадеживающие результаты подтвердили, по крайней мере, два важных требования предъявляемых к ингибиторам BRAF, а именно их активность *in vivo* у пациентов с LCN и быстрый клинический ответ. Для пациентов с тяжелым, угрожающим жизни LCN быстрый клинический ответ имеет особое значение. Опубликованные в настоящее время серии педиатрических исследований демонстрируют впечатляющую быструю реакцию на вемурафениб, траметиниб и доказывают устойчивый эффект лечения этого можно добиться с помощью ингибиторов BRAF. Доза и длительность приема препаратов ингибиторов BRAF проводится на основании врачебного консилиума.

Сопроводительная терапия

Инфузионная терапия и парентеральное питание. Перед началом терапии рекомендуется установить одно- или двухканальный центральный венозный катетер. При проведении курса химиотерапии необходимо удвоить объём инфузионной терапии (т.е. 3 л/м² /24 часа в/в или 200 мл/кг для детей с массой менее 10 кг). Исключение составляют случаи использования химиопрепаратов, разведенных в больших объёмах жидкости. Объём выделяемой мочи должен составлять минимум 60% объёма вводимой жидкости. Подсчёт диуреза следует проводить каждые 4-6 часов.

- При снижении диуреза рекомендуется введение фуросемида 0,5 мг/кг (максимум 20 мг/введение).

- Общий анализ крови, определение биохимических показателей сыворотки, касающихся печеночных и почечных функций, электролитов следует проводить ежедневно вплоть до их стабилизации, или даже чаще при наличии клинических показаний.

- Использование парентерального питания является предпочтительным вариантом нутритивной поддержки.

- Введения альбумина рекомендуются при гипоальбуминемии вплоть до достижения стабильного уровня альбумина выше 30 г/л (т.е. 3,0 г/дл).
- Рекомендуется введение внутривенного иммуноглобулина в дозе 400 мг/кг каждые 3-4 недели. Возможны другие схемы его введения в соответствии с правилами лечебного учреждения.

Антибактериальная терапия рекомендуется использовать антибиотики широкого спектра действия и противогрибковую терапию для лечения фебрильной нейтропении в соответствии с установленными правилами лечебного учреждения. Рекомендуется проведение профилактической терапии по предотвращению грибковых инфекций, особенно аспергиллёза, в соответствии с установленными правилами лечебного учреждения.

Профилактика инфекции, вызываемой *Pneumocystis jiroveci*: рекомендуется приём сульфаметоксазола/триметоприма в дозе 5 мг/кг/сут per os, в 2 приёма в день, в течение 3 дней в неделю (или в соответствии с местными схемами профилактики). Рекомендуется продолжать приём в течение всего периода лечения по протоколу, а также в течение 12 недель после его окончания.

Трансфузии компонентов крови должны проводиться в соответствии с действующими региональными правилами проведения трансфузий для иммунокомпрометированных больных. Рекомендуется проведение деплеции лейкоцитов и облучения компонентов крови в дозе > 25 Гр.

Глазные капли с дексаметазоном. Во время проведения терапии Ara-C рекомендуется закапывать глазные капли с 0,1% дексаметазоном или натуральную слезу в оба глаза 3 раза в день в течение 6 дней. Возможно назначение глазных капель на срок более 6 дней, если это предусмотрено правилами учреждения.

Терапия бисфосфонатами дает положительный эффект при лечении рецидивирующего остеопороза. Схема лечения, наиболее часто используемая у детей, состоит из шести доз Стандартный документ клинической практики LCN. Рекомендовано использование памидроната в дозе 1 мг/кг, назначаемый с интервалом в 4 недели. Другие бисфосфонаты, такие как золедронат и алендронат, принимаемые перорально, также эффективны при лечении остеоартроза у детей с LCN. Диагноз остеопороза устанавливается эндокринологом, лечение предусматривает комбинированную терапию с восполнением минералов и витамина Д.

Противорвотная терапия может проводиться в соответствии с правилами учреждения.

G-CSF Назначение G-CSF в дозе 5 мкг/кг подкожно или внутривенно ежедневно до восстановления числа нейтрофилов не противопоказано и может проводиться в соответствии с установленным в учреждении порядком. Использование GM-CSF и Peg G-CSF не рекомендуется и может иметь неблагоприятный эффект на активность основного заболевания.

11 РАЗДЕЛ V: МОНИТОРИНГ И ЛЕЧЕНИЕ ИЗОЛИРОВАННОГО ТУМОРОЗНОГО И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОГО ЦНС-ГКЛ

- Все больные, у которых доказан ГКЛ, и на МРТ обнаружены признаки НД-ЦНС ГКЛ вне зависимости от предыдущей терапии (в том числе пациенты, не входившие ни в один из Разделов протокола LCH-IV).

- Больные с изолированным опухолевым ЦНС-ГКЛ (включая изолированный несахарный диабет при наличии верифицированного очага в гипоталамогипофизарной области). У больных с верифицированным диагнозом ГКЛ и радиологическими признаками поражения ЦНС при ГКЛ биопсия очагов в ЦНС не является обязательной.

Биопсия головного мозга

Биопсия головного мозга показана только тем больным, у которых диагноз ГКЛ невозможно верифицировать с помощью биопсии экстракраниальных поражений. Проведение стереотаксической биопсии паренхиматозных образований, особенно в стволе головного мозга, может быть показано крайне редко в контексте имеющихся очагов за пределами ЦНС. Принятие решения лечащим врачом о биопсии должно основываться только на клинических показаниях.

Обследование больных с изолированным опухолевым ЦНС-ГКЛ Основное обследование перед началом лечения должно включать:

Краниоспинальную МРТ (см. «Рекомендации для проведения МРТ» ниже) Только строгое выполнение стандартизованных «Рекомендаций для проведения МРТ» позволит провести правильную оценку поражения образования у больного и, что более важно, правильный выбор терапии для конкретного больного.

Рекомендации для проведения МРТ:

Целью обследования является систематический поиск нейродегенеративного (мозжечка, базальных ганглиев, ствола мозга) и опухолевого (гипоталамо-гипофизарной области, оболочек, эпифиза, сосудистых сплетений) поражения. Поэтому проведение МРТ головного мозга, особенно при первичном обследовании, должно охватывать как гипоталамо-гипофизарную область, так и весь головной мозг

[34,37]. Обследование должно включать:

- Тонкие аксиальные T1-взвешенные последовательности с контрастом МТС
- Тонкие коронарные и сагиттальные T1-взвешенные последовательности (с толщиной срезов <3 мм) для гипоталамо-гипофизарной области
- Аксиальная T2-взвешенная последовательность и последовательность FLAIR (с толщиной срезов <5 мм) для всей области головного мозга
- Коронарная и сагиттальная T1-взвешенная последовательность, усиленная контрастированием для области головного мозга и гипоталамо-гипофизарной области

Радиологическая оценка тяжести НД-ЦНС-ГКЛ

Существуют 3 категории тяжести НД-ЦНС-ГКЛ, основывающиеся на протяженности и характеристике МРТ-картины:

- - Лёгкая: увеличение сигнала в базальных ганглиях и зубчатом ядре (T1) и местное увеличение сигнала (T2) в белом веществе мозжечка, особенно в непосредственной связи с зубчатым ядром.
- - Умеренная: те же характеристики как для «лёгкой» степени тяжести, при наличии, кроме того, аномально увеличенного сигнала в стволе мозга, таламусе и мозолистом теле.
- - Тяжёлая: те же характеристики как для «умеренной» степени тяжести, при наличии, кроме того, изменений в сером веществе, а также в подкорковом и перивентрикулярном белом веществе [36,39].

План лечения

Один курс представляет собой 2-хлордезоксиденозин 5мг/м² /сут, в 250 мл/м² физиологического раствора, в виде 2 часовой в/в инфузии ежедневно в течение 5 дней.

Рекомендуется проведение шести курсов (максимум) с интервалом 4 недели. После второго, четвертого и шестого курса необходимо проведение оценки ответа на терапию с помощью МРТ.

Все больные должны получить как минимум 2 курса с последующим решением о дальнейшем лечении в зависимости от ответа на терапию.

После второго курса:

- Больные, у которых после двух курсов отмечается полный или частичный ответ на лечение, должны получить ещё 2 курса терапии.

После четвертого курса:

- В случаях, когда после второго курса отмечался полный ответ на терапию, сохраняющийся и после четвёртого курса, лечение должно быть прекращено. Пациент подлежит динамическому наблюдению.
- В случаях, когда после второго курса отмечался парциальный ответ, а после четвёртого курса – полный ответ, больные должны получить ещё 2 курса терапии.
- В случаях, когда парциальный ответ сохраняется после четырёх курсов, необходимо проведение ещё 2 курсов терапии.

Критерии оценки ответа при изолированном опухолевом ЦНС ГКЛ

Для стандартизации оценки ответа на терапию используется модифицированные критерии RECIST [42,49] (Таблица XV).

Таблица XV. Радиологические критерии ответа на терапию опухолевого ЦНС-ГКЛ

Категории ответа	Определения
Полный ответ (Complete response, CR)	Исчезновение всех очагов опухолевого ЦНС-ГКЛ
Парциальный ответ (Partial response, PR)	Как минимум 30% уменьшение самого длинного диаметра (LD) единичного образования или суммы LD нескольких образований
Стабильный процесс (Stable disease, SD)	Отсутствуют критерии PR или PD
Прогрессия заболевания (Progressive disease, PD)	Увеличение более чем на 20% LD единичного образования или суммы LD нескольких образований, или появления новых очагов

Лечение НД-ЦНС-ГКЛ

В настоящее время не существует общепринятых рекомендаций по лечению больных с изолированной радиологической нейродегенерацией при отсутствии ее клинических признаков. Необходимо проведение стандартизованного обследования в динамике для выявления клинической нейродегенерации.

Показания к терапии Подходы к лечению, описываемые ниже, касаются ТОЛЬКО больных с клинической нейродегенерацией в комбинации с типичными находками при нейровизуализации. В случае прогрессирования по данным МРТ (однозначно трактуемая прогрессия по данным как минимум 3 МРТ в течение как минимум последних 6 месяцев) без клинических признаков НД-ЦНС-ГКЛ рекомендуется провести обсуждение случая консилиумом врачей.

Варианты терапии

По выбору лечащего врача предлагается 2 варианта терапии, описанных в литературе:

- Цитозина арабинозид (Ara-C): 150 мг/м² /сут ежедневно в течение 5 дней. Этот курс необходимо повторять каждые 4 недели в течение 12 месяцев.

- Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ): в дозе 0.5 г/кг/введение 1 раз в 4 недели в течение 12 месяцев. Возможно также добавление дополнительно VBL с или без 6-MP и/или MTX при наличии других очагов ГКЛ.

Оценка ответа на терапию НД-ЦНС-ГКЛ

- МРТ через 6, 12 и 24 месяца от начала лечения, затем 1 раз в год в течение 5 лет, и в случае стабильного процесса 1 раз в 2 года дополнительно еще 5 лет при наличии клинических показаний.

- Неврологическое обследование (ICARS и EDSS) через 6, 12 и 24 месяца от начала лечения, затем 1 раз в год в течение 5 лет, и в случае стабильного процесса 1 раз в 2 года дополнительно еще 5 лет при наличии клинических показаний. Тест Movement ABC-2 необходимо использовать параллельно с ICARS и EDSS у детей младше 17 лет.

- Эндокринологическое обследование 1 раз в год, включающее оценку осмолярности мочи после ночной водной депривации, ИФР1, ТТГ, Т4, ФСГ, ЛГ и других тестов по клиническим показаниям.

- Вызванные потенциалы ствола мозга - через 6, 12 и 24 месяца от начала лечения, затем 1 раз в год (по показаниям).

- Исследования ликвора (см. ниже) - через 6, 12 и 24 месяца от начала лечения, затем 1 раз в год (по показаниям) [46, 48].

Критерии ответа на терапию для клинического НД-ЦНС-ГКЛ

Регрессия клинической нейродегенерации определяется как:

- EDSS – снижение на 0,5 шага определяется как «улучшение» (“better”).

- ICARS – снижение на 2 пункта определяется как «улучшение» (“better”). LCH-IV, версия 1.0 от 13 апреля 2011 (с исправлениями от 25 ноября 2012)

- Movement ABC-2 – изменение перцентиля с переходом в более высокую категорию* определяется как «улучшение» (“better”).

- Нейрофизиологические тесты – улучшение по мнению тестирующего психолога

- Радиологические (МРТ) критерии (см. ниже)

Прогрессия клинического НД-ЦНС-ГКЛ определяется как:

- EDSS – увеличение на 0,5 шага определяется как «ухудшение» (“worse”).

- ICARS - увеличение на 2 пункта определяется как «ухудшение» (“worse”).

- Movement ABC-2 – изменение перцентиля с переходом в более низкую категорию* определяется как «ухудшение» (“worse”).

- Нейрофизиологические тесты – ухудшение по мнению тестирующего психолога - Радиологические (МРТ) критерии (см. ниже)

* The Movement ABC-2 оценивается с помощью перцентилей в соответствии с возрастом. Результаты теста обычно группируют в следующие категории:

- 0-5 перцентиль. = нарушения
- 5-15 перцентиль. = зона риска
- >15 перцентиль. = норма

Радиологические (МРТ) критерии ответа на терапию НД-ЦНС-ГКЛ Изучение МРТ-ответа основана на оценке числа, размеров и интенсивности сигнала нейродегенеративных очагов (Таблица XVI). Таблица XVI.

Радиологические критерии ответа на терапию НД-ЦНСГКЛ

Категория ответа	Регрессия	Прогрессия
Слабый	Регрессия в пределах той же категории*	Прогрессия в пределах той же категории *
Умеренный	С понижением категории* (с тяжелой до умеренной или с умеренной до лёгкой)	С повышением категории* (с лёгкой до умеренной или с умеренной до тяжёлой)
Явный	С тяжёлой до лёгкой	С лёгкой до тяжёлой

В случае прогрессивной нейродегенерации во время лечения, необходимо обсуждение других экспериментальных подходов к лечению.

12 РАЗДЕЛ VI: КАТАМНЕСТИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С МОНОС-ГКЛ, НЕ ТРЕБУЮЩИХ ИНИЦИАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Изолированное поражение (кости, мягкие ткани и др.):

• Клинический осмотр с обязательным измерением роста и веса, оценкой полового развития через 6 недель, 3 месяца, 6 месяцев и 1 год от момента постановки диагноза. В дальнейшем – каждые 6 месяцев в течение, как минимум, 5 лет. Особое

внимание следует обращать на симптомы, характерные для перманентных осложнений (Таблица XVII).

- Визуализация: рентгенография или другое исследование (необходимо, чтобы использовалась та же техника, что и при инициальном обследовании) через 3 месяца от момента диагноза, а в дальнейшем - каждые 6 месяцев до исчезновения очага или при наличии клинических симптомов.

Изолированное поражение кожи проводится клиническая оценка поражения кожи каждые 2-4 недели до стабилизации или исчезновения очагов. Особое внимание следует уделить оценке симптомов, свидетельствующих о генерализации процесса (т.е. задержка роста, бледность, увеличение органов, симптомы дыхательной недостаточности, и.т.д.). После полного исчезновения симптомов заболевания рекомендуется проводить осмотры 1 раз в 6 месяцев в течение, как минимум, 5 лет. Особое внимание следует уделить появлению симптомов, характерных для перманентных осложнений (Таблица XVII).

Таблица XVII: Характеристика перманентных осложнений ГКЛ

ГКЛ	Осложнения
Кости	Деформации, асимметрия лица, стоматологические проблемы
Орбита	Резидуальный птоз, нарушения зрения
Уши	Глухота
Кожа	Рубцы, ксантаматоз
Головной мозг	Мозжечковая атаксия, трудности в обучении, гидроцефалия, менингеальные знаки, судороги
Гипоталамус, гипофиз	Несахарный диабет, задержка роста и др. нарушения передних отделов гипофиза, гипоталамический синдром
Печень	Склерозирующий холангит
Легкие	Фиброз легких, нарушения функциональных тестов, респираторный синдром
Лимфатические узлы	Хронические выделения
Общие осложнения	Задержка роста
Осложнения химиотерапии	Вторичные опухоли

Варианты лечения

Вариант ведения таких больных (в основном тактика «жди и смотри» и местная терапия) предоставляется на выбор лечащему врачу.

Больные, находящиеся под наблюдением в Разделе VI, у которых отмечается прогрессия заболевания, развитие МультиС-ГКЛ, мультифокального поражения костей или поражения костей с риском поражения ЦНС, должны быть зарегистрированы для дальнейшего лечения в Разделе I.

Больные, находящиеся под наблюдением в Разделе VI, у которых отмечается развитие изолированного опухолевого или нейродегенеративного ЦНС-ГКЛ, должны быть зарегистрированы для дальнейшего лечения в Разделе V.

13 РАЗДЕЛ VII: ДЛИТЕЛЬНОЕ КАТАМНЕСТИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Схема динамического наблюдения после окончания терапии представлена в Таблице XVIII. Схема наблюдения разработана с учётом того, что у всех больных отсутствуют признаки активности заболевания (NAD) к моменту завершения лечения. В случае наличия симптомов реактивации должно быть проведено основное обследование по плану.

Таблица XVIII: Динамическое наблюдение после окончания терапии

Исследования	Показания	Первый год	Со 2 по 5 год
Клинический осмотр	Все больные	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес
Наличие полиурии/полидипсии	Все больные	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес
Рост, вес, половое развитие	Все больные	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес
Общий анализ крови	Поражение гемопоэза	1 раз в 3 мес	1 раз в год
Биохимический анализ крови (общий белок, ГГТФ, билирубин, ЩФ)	Поражение печени	1 раз в 3 мес	1 раз в год
УЗИ печени	Поражение печени	1 раз в 6 мес	1 раз в год
Мультидетекторная КТ	Поражение легких	1 раз в 6 мес	1 раз в 5 лет
Тесты ФВД	Поражение легких	1 раз в 6 мес	1 раз в год
Рентген/МРТ /КТ	Поражение скелета	При подозрении на появление новых очагов или реактивацию	При подозрении на появление новых очагов или реактивацию
Аудиометрия	Поражение уха/сосцевидного отростка	В момент окончания лечения	При поступлении в школу и по показаниям
Осмотр стоматолога	Поражение тканей	По клиническим	По клиническим

	полости рта/челюсти	показаниям	показаниям, 1 раз за 5 лет
Осмолярность мочи в анализе, МРТ	Полиурия/полидипсия	Подтверждается несахарный диабет	См раздел V
МРТ головного мозга**	Несахарный диабет, др эндокринопатии или больные с риском поражения ЦНС	См раздел V	См раздел V
Нейропсихометрическая оценка	Радиологическая или клиническая нейродегенерация***	См раздел V	См раздел V

*Период наблюдения должен составить минимум 5 лет. Рекомендуется продолжить динамическое наблюдение до окончания пубертата (возраст 21 год) для того, чтобы оценить формирование некоторых поздних постоянных осложнений, описываемых ниже. После 5-летнего периода рекомендуется проводить контрольные осмотры и обследования ежегодно.

**Рекомендации по проведению МРТ см. выше.

*** Детальную информацию см. в Разделе V

Лучевая терапия не предусмотрена.

15. Хирургическое вмешательство: Диагностическая биопсия.

16. Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

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

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

Информированное согласие на медицинское вмешательство

Медицинское вмешательство – выполняемые медицинским работником по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, исследовательскую, диагностическую, лечебную, реабилитационную направленность виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций.

1. Я, _____,

(Ф.И.О. пациента или его законного представителя)

« ____ » _____ г. рождения, зарегистрированный(ая) по адресу

_____ (адрес места жительства (пребывания) пациента либо его законного представителя)

_____, даю информированное согласие на предстоящее медицинское вмешательство в

_____ (наименование медицинского учреждения)

2. В доступной для меня форме мне разъяснены возможные методы и варианты предстоящих медицинских вмешательств, их последствия, необходимость, цель и ожидаемые результаты предстоящего обследования, диагностики и/или лечения, в том числе вероятность развития осложнений, а также последствия отказа от медицинского вмешательства.

3. Я проинформирован, что точно предсказать результат и исход медицинского вмешательства невозможно. Я понимаю, что любое лечение или операция сопряжены с риском для жизни и могут привести к временной или постоянной, частичной или полной нетрудоспособности. Никакие гарантии относительно результатов медицинского вмешательства не предоставляются.

4. Я понимаю, что в процессе диагностических, лечебных и иных вариантов медицинских вмешательств могут возникнуть непредвиденные экстренные обстоятельства и осложнения, при которых я буду не в состоянии дать согласие на проведение необходимых экстренных действий (повторных операций или процедур). В таких ситуациях ход медицинского вмешательства может быть изменен врачами по их усмотрению.

5. Я знаю, что в целях максимальной эффективности предстоящего медицинского вмешательства я обязан поставить врача в известность о всех проблемах, связанных с моим здоровьем, наследственностью, в том числе об аллергических проявлениях, индивидуальной непереносимости лекарственных препаратов и продуктов питания, а также о курении табака, употреблении алкоголя, наркотических или токсических препаратов.

6. Я понимаю, что при проведении хирургического вмешательства возможна потеря крови и может возникнуть необходимость в переливании донорской крови или ее компонентов, на что я даю добровольное согласие. Я получил разъяснения от лечащего врача о цели переливания крови или ее компонентов, необходимости переливания, характере и особенностях процедуры, возможных последствиях, в случае развития которых я согласен на проведение всех нужных лечебных мероприятий. Я извещен о вероятном течении заболевания при отказе от переливания крови и ее компонентов.

7. Я согласен на запись моего лечебно-диагностического процесса на любые информационные носители, с использованием любых технических средств, а также на взятие у меня в диагностических и лечебных целях образцов биологических материалов, в том числе клеток, тканей, биологических жидкостей.

8. Мне разъяснено, что я имею право отказаться от одного или нескольких методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи или потребовать его (их) прекращения, мне также разъяснены возможные последствия такого отказа.

9. Я разрешаю предоставлять информацию о моей болезни, прогнозе и лечении только:

(доверенные лица)

10. Я ознакомлен со всеми пунктами настоящего документа, они мне понятны, о чем свидетельствует моя подпись ниже.

Подпись Дата « ___ » _____ г.

Индекс Карновского/Шкала ECOG-ВОЗ

Общее состояние онкологического больного рекомендовано оценивать по индексу Карновского (0-100%) или Шкале ECOG-ВОЗ (0-4 балла).

Индекс Карновского	Активность, %	Шкала ECOG-ВОЗ	Балл
Состояние нормальное жалоб нет	100	Нормальная активность	0
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания	90	Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию	1
Нормальная активность с усилием	80		
Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе	70	Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе	2
Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей	60		
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании	50	Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени	3
Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской	40		
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть не предстоит	30	Не способен обслуживать себя, прикован к постели	4
Тяжелый больной. Необходимы активное лечение и госпитализация	20		
Умиравший	10		

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
ПРОТОКОЛЫ МЕДИЦИНСКИХ
ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ
«ГИСТИОЦИТОЗ У ДЕТЕЙ»**

ТАШКЕНТ – 2025

Коды по МКБ-10/11:

МКБ-10:	
C96.0	– Мультифокальный и мультисистемный (диссеминированный) гистиоцитоз из клеток Лангерганса [Болезнь Леттерера-Сиве]
C96.1	– Гистиоцитоз из клеток Лангерганса
C96.5	– Мультифокальный и унисистемный гистиоцитоз из клеток Лангерганса Хенда-Шюллера-Крисчена (Hand-Schüller-Christian) болезнь Гистиоцитоз X мультифокальный
C96.6	– Унифокальный гистиоцитоз из клеток Лангерганса Эозинофильная гранулема Гистиоцитоз X БДУ Гистиоцитоз X унифокальный Гистиоцитоз из клеток Лангерганса БДУ
<u>Ссылка: МКБ 10 - Другие и неуточненные злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (C96) (mkb-10.com)</u>	

2. Методы, подходы и процедуры диагностики.

1) цель проведения процедуры или вмешательства:

- химиотерапия и/или лучевая терапия с целью достижения полной или частичной регрессии опухолевого процесса и паллиативное лечение с целью стабилизации роста опухоли и ликвидации тяжелой сопутствующей симптоматики.

2) противопоказания к процедуре или вмешательству:

- тяжелое состояние больного ECOG III–IV;
- туберкулез в активной фазе;
- сопутствующая патология в стадии декомпенсации;
- острые неотложные состояния (инфаркт миокарда, инсульт);
- септические состояния;
- опухоли в стадии распада, сопряженные с риском кровотечения (для лучевой терапии);
- психорганические заболевания (шизофрения, эпилепсия с выраженным судорожным синдромом);
- общее тяжелое состояние пациента по шкале Крановского менее 60%;
- сопутствующая патология в стадии декомпенсации.

3) показания к процедуре или вмешательству;

- наличие Лангергансоклеточного гистиоцитоза у детей любой распространенности с обязательной морфологической верификацией диагноза после оперативного лечения или биопсии;
- наличие вторичной (метастатической, или без первичного выявленного очага), опухоли с морфологическим подтверждением диагноза после оперативного лечения или открытой биопсии, или отсутствия морфологического подтверждения метастаза, но наличия гистологической верификации первичного очага ЛКГ.

Химио и/или лучевая терапия проводится с целью:

- уничтожения опухолевых клеток;
- уменьшения размера образования, остановки его роста;
- предотвращения рецидива ЛКГ у детей;

4) требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство [8]:

Персонал, работающий в отделениях детской онкологических, гематологических химиотерапевтических и радиологических отделениях медицинских организаций, оказывающих онкологическую помощь населению, должен иметь соответствующие знания и квалификацию, подтвержденные необходимыми документами, и относится к персоналу группы А.

- Специалист, имеющий сертификат по специальности «детская гематология, «детская онкология», «детская химиотерапия», со стажем работы по специальности не менее 5 лет, повышение квалификации по вопросам высокотехнологичных методик химио- и/или лучевой терапии не менее 144 часов за последние 5 лет;

5) перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

Перечень обязательных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

- общий анализ крови – анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, ускоренное СОЭ, биохимический анализ крови: печеночные показатели, уровни азотистых шлаков, электролиты, общий белок и глюкоза, СРБ, ЛДГ для оценки критериев для биопсии и начала химиотерапии;
- рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях, УЗИ органов брюшной полости, таза, грудной клетки; УЗДГ для постановки ЦВК;
- пункция костного мозга из 4 точек (передние и задние подвздошные кости)- диагностика поражения костного мозга для стадирования;
- люмбальная пункция - диагностика поражения ЦНС;
- Консультация невропатолога (неврологический статус) – судороги на фоне поражения ЦНС, подбор адьювантной анальгезии при болевом синдроме, развитие нейропатии на фоне химиотерапии;
- консультация ЛОР-онколога, невропатолога, окулиста (по показаниям);
- иммунофенотипирование и цитогенетика костного мозга - при наличии поражения;
- цитологическое исследование костного мозга;
- гистологическое исследование (с ИГХ, молекулярно-генетическим исследованием).
- для стадирования - КТ с контрастом шеи, гр клетки, бр полости, малого таза.

Перечень дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

- при подозрении поражении ЦНС - КТ или МРТ головного мозга;

- при подозрении поражении костей – прицельная рентгенография, КТ или МРТ;
- при подозрении поражении ЖКТ- ЭФГДС, колоноскопия с биопсией;
- при поражении грудной клетки- рентген, УЗИ, КТ;
- ЭКГ – оценка состояния сердца перед началом системной химиотерапии, оперативного лечения;
- ЭхоКГ;
- Клиренс эндогенного креатинина – оценка функции почек перед началом химиотерапии, при снижении решение вопроса о редукации дозы;
- Определение группы крови и резус-фактора;
- Общий анализ мочи– контроль за состоянием почек на фоне проводимого лечения;
- Копрограмма – для выявления нарушения функций желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы, воспалительного процесса, гельминтов.
- Важным является наличие бластных клеток в костном мозге и ликворе, а так же показатели ЛДГ в сыворотке крови.
- РЭГ, ЭЭГ – при поражении ЦНС;
- нейросонография – судороги при поражении ЦНС, на фоне химиотерапии.
- миография – при поражении ЦНС, развитии периферической нейропатии на фоне системной высокодозной химиотерапии;
- определение времени свертываемости капиллярной крови – перед операцией;
- Иммунограмма – риск развития септических осложнения на фоне аплазии кроветворения;
- УЗДГ сосудов шеи – при катетеризации центральной вены, установке длительного катетера;
- УЗИ магистральных сосудов – при дополнительной катетеризации крупных вен перед аферезом ПГСК, невозможности установки центрального подключичного катетера;
- Гормональный статус – при поражении ЦНС, несахарный диабет;
- ПЭТ-КТ – при оценке распространенности процесса и ответа на лечение;
- рентгенография органов грудной клетки, контроль после установки подключичного катетера;
- КТ головного мозга и орбит без контраста и с контрастным усилением – при недостаточности данных МРТ-исследования или при невозможности

проведения МРТ;

- ИФА и ПЦР на маркеры гепатита В, С инициально и при подозрении на гепатит;
- Бактериальный посев кала – при подозрении на инфекционные осложнения на фоне химиотерапии;
- Бактериологические исследования (бак. посевы крови на бактериемию, на грибы, мазок зева, носа, бак. посев мочи, бак. посев кала, бак. посев раны) при инфекционных осложнениях;
- ИФА исследование на грибы рода кандида при развитии инфекционных осложнений;
- Микробиологическое исследование крови с определением чувствительности к антибиотикам при развитии инфекционных осложнений;
- Бактериальный посев из различных локусов (зева, носа, ротовой полости и др.) при развитии инфекционных осложнений;
- Исследование кислотно-основного состояния при декомпенсированном состоянии, развитии органной недостаточности, анемическом синдроме;
- ИФА крови и мочи на вирус простого герпеса, ПЦР крови и мочи на ЦМВ крови и мочи на вирус простого герпеса, ИФА крови и мочи на краснуху крови и мочи на вирус простого герпеса, ИФА крови и мочи на токсоплазмоз крови и мочи на вирус простого герпеса, ИФА крови и мочи на Эпштейна-Барра Ig М крови и мочи на вирус простого герпеса, ПЦР крови и мочи на вирус простого герпеса крови и мочи на вирус простого герпеса, ПЦР крови и мочи на ЦМВ крови и мочи на вирус простого герпеса, ПЦР крови и мочи на краснуху крови и мочи на вирус простого герпеса, ПЦР крови и мочи на токсоплазмоз крови и мочи на вирус простого герпеса, ПЦР крови на Эпштейна-Барра Ig М крови и мочи на вирус простого герпеса, ПЦР HBV-ДНК крови и мочи на вирус простого герпеса - при развитии инфекционных осложнений, обследование перед аутоТГСК;
- Бак посев кала на дисбактериоз при развитии признаков дисбактериоза;
- По показаниям помимо указанных обследований возможны другие методы исследования.

б) Требования к проведению процедуры или вмешательства:

А) Квалифицированный персонал.

Рекомендуемые штатный нормативы кабинета детской онкологии и гематологии

№ п/п	Наименование должности	Количество должностей
--------------	-------------------------------	------------------------------

1.	Врач – детский онколог-гематолог	1,0 должность на 100 тыс. детского населения
2.	Медицинская сестра	1,0 должность на 1 врача

Оснащение кабинета врача детского онколога-гематолога медицинской организации

№ п/п	Наименование оборудования	Наименование вида Номенклатурной классификации медицинских изделий	Требуемое количество, шт.
1.	Рабочее место медицинской сестры с персональным компьютером и интернетом	Пост сестринский	1
2.	Процедурный кабинет -манипуляционная		1
2.1	Манипуляционный столик (наличие одной из указанных позиций)	Стол для хирургических инструментов	1
		Тележка для медицинских инструментов	
		Тележка медицинская универсальная	
2.2.	Ультразвуковой сканер экспертного класса для навигации при выполнении пункционных вмешательств (наличие одной из указанных позиций)	Система ультразвуковой визуализации универсальная	1
		Система электромагнитного позиционирования хирургическая	
2.3	Аппарат для измерения артериального давления (наличие одной из указанных позиций)	Аппарат для измерения артериального давления anerоидный механический	1
		Аппарат электронный для измерения артериального давления с автоматическим накачиванием воздуха, стационарный	
		Аппарат электронный для измерения артериального давления автоматический, портативный, с манжетой на палец	
		Аппарат электронный для измерения артериального давления автоматический, портативный, с манжетой на плечо/запястье	
		Аппарат для измерения артериального давления электрический с ручным нагнетением, портативный	
		Аппарат для измерения артериального давления электрический с ручным нагнетением, стационарный	
2.4	Ламинарная камера для стерильного разведения лекарственных препаратов	Бокс ламинарный	1

2.5	Сейф для хранения сильнодействующих и психотропных средств	Сейф-термостат для хранения наркотических препаратов	1
2.6	Инфузомат (наличие одной из указанных позиций)	Насос инфузионный общего назначения, с питанием от сети	2
		Насос инфузионный общего назначения, с питанием от батареи	
3.	Контейнер для биоматериалов (наличие одной из указанных позиций)	Контейнер для сбора проб неспециализированный ИВД, без добавок, нестерильный	1
		Контейнер для сбора проб неспециализированный ИВД, без добавок, стерильный	
4.	Облучатель-рециркулятор воздуха бактерицидный (наличие одной из указанных позиций)	Установка для создания ламинарного потока передвижная	2
		Очиститель воздуха фильтрующий высокоэффективный, передвижной	
		Очиститель воздуха фильтрующий высокоэффективный, стационарный	
		Лампа ультрафиолетовая бактерицидная	
5.	Негатоскоп (наличие одной из указанных позиций)	Негатоскоп медицинский, с электропитанием	1
		Негатоскоп медицинский, без электрического управления	
		Негатоскоп для радиографических снимков большой оптической плотности	
6.	Шкаф для хранения документации (наличие одной из указанных позиций)	Шкаф для хранения медицинских карт	1
		Стеллаж общего назначения	
7.	Бестеневая лампа	Светильник операционный	1
8.	Кушетка (наличие одной из указанных позиций)	Стол для осмотра/терапевтических процедур, с питанием от сети	3
		Стол для осмотра/терапевтических процедур, с гидравлическим приводом	
		Стол для осмотра/терапевтических процедур, механический	
9.	Стул	Табурет/стул общего назначения	2
10.	Ростомер	Ростомер медицинский	1
11.	Весы медицинские напольные (наличие одной из указанных позиций)	Весы напольные, электронные	1
		Весы-стул, электронные	
		Весы напольные, механические	
12.	Весы детские электронные	Весы для младенцев, электронные	1
13.	Ростомер детский для грудных детей и детей раннего возраста	Ростомер медицинский	1
14.	Облучатель бактерицидный	Лампа ультрафиолетовая бактерицидная	1
15.	Микроскоп бинокулярный (наличие одной из указанных позиций)	Микроскоп световой стандартный	1
		Микроскоп световой фазо-контрастный	
		Микроскоп стереоскопический	
		Микроскоп световой флуоресцентный	

	Микроскоп световой инвертированный	
--	------------------------------------	--

Прочее оборудование

Рабочее место врача с персональным компьютером	1 шт.
Стол рабочий	2 шт.
Кресло рабочее	2 шт.
Укладка для оказания экстренной медицинской помощи при анафилактическом шоке	1 шт.

В структуре отделения детской онкологии и гематологии рекомендуется предусмотреть:

- палаты для детей, в том числе одноместные;
- палату (блок) реанимации и интенсивной терапии;
- кабинеты для врачей;
- комнату для среднего медицинских работников;
- кабинет заведующего;
- кабинет старшей медицинской сестры;
- процедурную для проведения диагностических манипуляций и процедур, в том числе под наркозом;
- комнату для хранения аппаратуры и медицинского оборудования;
- помещение с ламинарным шкафом для разведения лекарств и хранения противоопухолевых лекарственных и других препаратов, их утилизации с использованием средств индивидуальной защиты;
- помещение для хранения медикаментов, в том числе с контролем температуры, фармацевтическим холодильником на 4 - 14 градусов и низкотемпературным холодильником на -200 градусов;
- комнату для хранения психотропных и наркотических средств;
- перевязочную;
- помещение сестры-хозяйки;
- раздаточную и столовую;
- помещение для сбора грязного белья;
- душевую и туалет для медицинского персонала;
- душевые и туалеты для детей и родителей;

- санитарную комнату;
- игровую комнату;
- учебный класс;
- комнату для отдыха родителей.

Отделение детской онкологии и гематологии осуществляет следующие функции:

- диагностика онкологических и гематологических заболеваний и оказание медицинской помощи в условиях дневного и/или круглосуточного стационара с использованием лабораторных, инструментальных и иных методов диагностики и лечения, включая комбинированную с хирургическими и радиологическими методами полихимиотерапию, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток и клеточную терапию;
- разработка алгоритмов диагностики и лечения инфекционных осложнений на всех этапах лечения, учет и расследование случаев возникновения внутрибольничных инфекций и инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи;
- разработка и проведение мероприятий по снижению больничной летальности в результате онкологических и гематологических заболеваний;
- проведение нутритивной коррекции пациентам при наличии белково-энергетической недостаточности, ожирении/избытка жировой массы любой степени и риска нутритивной недостаточности, связанного с лечением основного заболевания, с использованием коррекции рациона, режима питания, энтеральных, парентеральных и смешанных специализированных продуктов лечебного питания;
- осуществление профилактических мероприятий, направленных на предупреждение осложнений, лечение осложнений, возникших в процессе лечения;
- повышение профессиональной квалификации медицинских работников по вопросам диагностики и оказания медицинской помощи;
- внедрение в практику новых эффективных методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации;
- направление пациентов в медицинские организации для проведения медицинской реабилитации или паллиативной медицинской помощи;
- учет и анализ своевременности направления в Отделение пациентов с впервые выявленными злокачественными новообразованиями;

- санитарно-просветительская работа среди населения по вопросам профилактики онкологических и гематологических заболеваний;
- оказание методической и консультативной помощи врачам медицинской организации по вопросам профилактики, диагностики и лечения онкологических и гематологических заболеваний;
- обеспечение преемственности в лечении пациентов в амбулаторных и стационарных условиях.

Рекомендуемые штатные нормативы отделения детской онкологии и гематологии (из расчета 40 коек)

Наименование должности	Количество должностей
Заведующий отделением - врач-детский онколог-гематолог	1 на отделение
Врач - детский онколог-гематолог	1 на 8 коек
Врач-диетолог	1 на отделение
Старшая медицинская сестра	1 на отделение
Медицинская сестра процедурной	2 на отделение
Медицинская сестра палатная	4,75 на 6 коек (для обеспечения круглосуточной работы)
Младшая медицинская сестра по уходу за больными	4,75 на 10 коек (для обеспечения круглосуточной работы)
Сестра-хозяйка	1 на отделение
Санитар	2 на отделение
Социальный работник	1 на отделение

Стандарт оснащения отделения детской онкологии и гематологии

№ п/п	Наименование оборудования	Наименование вида Номенклатурной классификации медицинских изделий	Требуемое количество, шт.
1.	Функциональная кровать (наличие одной из указанных позиций)	Кровать больничная механическая	по числу коек
		Кровать больничная с гидравлическим приводом	
		Кровать больничная стандартная с электроприводом	
2.	Функциональные кровати для детей грудного возраста	Кроватка для новорожденного-младенца	1 на 5 коек
3.	Кроватки с подогревом или матрасики для обогрева (наличие одной из указанных позиций)	Кроватка для младенца с подогревом, регулируемая	2
		Кроватка для младенца с подогревом, нерегулируемая	
		Система обогрева всего тела на основе электроодеяла	

4.	Пеленальный стол	Стол пеленальный	1 на 5 коек
		Стол пеленальный, стационарный	
5.	Тумба прикроватная	Тумбочка прикроватная	по числу коек
6.	Рабочее место сестры с персональным компьютером	Пост сестринский	3
7.	Микроскоп бинокулярный в отделении (наличие одной из указанных позиций)	Микроскоп световой стандартный	2
		Микроскоп световой фазоконтрастный	
		Микроскоп стереоскопический	
		Микроскоп световой флуоресцентный	
		Микроскоп световой инвертированный	
8.	Шприцевой инфузионный насос	Насос шприцевой	20
9.	Перистальтический объемнометрический инфузионный насос (наличие одной из указанных позиций)	Насос инфузионный общего назначения, с питанием от сети	20
		Насос инфузионный общего назначения, с питанием от батареи	
10.	Низкотемпературный холодильник (наличие одной из указанных позиций) (до -40°C)	Холодильник/морозильник для хранения крови	1
		Камера морозильная для плазмы крови	
11.	Низкотемпературный холодильник (до -80°C)	Камера морозильная лабораторная для сверхнизких температур	2
12.	Терморегулятор для подогрева инфузионных растворов (наличие одной из указанных позиций)	Аппарат для конвекционного подогрева крови/ инфузионных растворов	10
		Аппарат для кондуктивного подогрева крови/ инфузионных растворов	
		Аппарат для кондуктивного подогрева крови/ инфузионных растворов, с высокой скоростью потока	
13.	Холодильник фармацевтический на 2-14 градусов	Холодильник фармацевтический	3
14.	Инкубатор для хранения тромбоцитов с перемешивателем	Инкубатор для тромбоцитов	1
15.	Вытяжной шкаф для разведения химиопрепаратов	Шкаф химический вытяжной	2
16.	Контейнер для транспортировки биоматериалов (наличие одной из указанных позиций)	Контейнер для пересылки образцов, неизолированный	5
		Контейнер для пересылки образцов, изолированный	
		Контейнер для перевозки вакуумных пробирок для сбора крови	
17.	Кресло-каталка (наличие одной из указанных позиций)	Кресло-коляска, управляемая пациентом/сопровождающим лицом, с приводом на задние колеса, нескладная	4
		Кресло-коляска, управляемая пациентом/сопровождающим лицом, с	

		односторонним рычажным приводом, складная	
		Кресло-коляска, управляемая пациентом/сопровождающим лицом, с приводом на задние колеса, складная	
		Кресло-коляска, управляемая пациентом/сопровождающим лицом, с односторонним рычажным приводом, нескладная	
		Кресло-коляска, с электродвигателем, управляемая сопровождающим лицом, с электронным рулевым управлением, нескладная	
		Кресло-коляска, с приводом, управляемая сопровождающим лицом, складная	
18.	Тележка для перевозки пациентов (наличие одной из указанных позиций)	Каталка больничная, с электропитанием	2
		Каталка внутрибольничная, неприводная	
19.	Тележка грузовая межкорпусная	Тележка транспортировочная для доставки медицинских изделий с центрального склада	2
20.	Тележка для перемещения пациентов с подъемным механизмом и съемными носилками (наличие одной из указанных позиций)	Система подъема и перемещения пациента передвижная, с питанием от батареи	1
		Система подъема и перемещения пациента передвижная, с питанием от сети	
		Система подъема и перемещения пациента передвижная, с приводом	
21.	Сейф для хранения сильнодействующих средств	Сейф-термостат для хранения наркотических препаратов	2
22.	Монитор с функциями определения температуры тела, частоты дыхания, пульсоксиметрией, электрокардиографией, неинвазивным измерением артериального давления, газов крови (наличие одной из указанных позиций)	Модуль системы мониторинга состояния пациента, многофункциональный	1 на 3 койки
		Система мониторинга физиологических показателей нескольких пациентов для интенсивной/общей терапии	
		Система мониторинга физиологических показателей одного пациента для интенсивной/общей терапии	
23.	Передвижной рентгеновский аппарат (наличие одной из указанных позиций)	Система рентгеновская диагностическая передвижная общего назначения, аналоговая	1
		Система рентгеновская диагностическая передвижная общего назначения, цифровая	
		Система флюороскопическая рентгеновская общего назначения передвижная, аналоговая	
		Система флюороскопическая рентгеновская общего назначения передвижная, цифровая	
24.	Передвижной аппарат для ультразвуковых исследований с	Система ультразвуковой визуализации универсальная	1

	набором датчиков в отделении (наличие одной из указанных позиций)		
25.	Вакуумный электроотсос (наличие одной из указанных позиций)	Система аспирационная общего назначения, с питанием от сети Система аспирационная общего назначения, пневматическая Система аспирационная общего назначения, вакуумная Система низковакуумной аспирации универсальная	1 на 5 коек
26.	Аппарат искусственной вентиляции легких в отделении интенсивной терапии (наличие одной из указанных позиций)	Аппарат искусственной вентиляции легких портативный электрический Аппарат искусственной вентиляции легких стационарный высокочастотный с электроприводом Аппарат искусственной вентиляции легких для интенсивной терапии неонатальный/для взрослых Аппарат искусственной вентиляции легких стационарный высокочастотный с пневмоприводом	1
27.	Переносной набор для реанимации	Набор для сердечно- легочной реанимации, многоразового использования	1
28.	Мобильная реанимационная медицинская тележка (наличие одной из указанных позиций)	Установка передвижная (тележка) для проведения сердечно-легочной реанимации, с оборудованием Установка передвижная (тележка) для проведения сердечно-легочной реанимации, без оборудования	1
29.	Портативный электрокардиограф (наличие одной из указанных позиций)	Электрокардиограф многоканальный, профессиональный Электрокардиограф, профессиональный, одноканальный	1
30.	Инфузомат - автоматический дозатор лекарственных веществ шприцевой	Насос шприцевой	1 на 1 койку
31.	Перфузор	Насос шприцевой	1 на 3 койки
32.	Аппарат для измерения артериального давления (наличие одной из указанных позиций)	Аппарат для измерения артериального давления электрический с ручным нагнетением, стационарный Аппарат для измерения артериального давления электрический с ручным нагнетением, портативный Аппарат электронный для измерения артериального давления автоматический, портативный, с манжетой на палец Аппарат электронный для измерения артериального давления с автоматическим накачиванием воздуха, стационарный Аппарат электронный для измерения	2

		артериального давления автоматический, портативный, с манжетой на плечо/запястье	
		Аппарат для измерения артериального давления anerоидный механический	
33.	Негатоскоп (наличие одной из указанных позиций)	Негатоскоп медицинский с электропитанием	1
		Негатоскоп медицинский, без электрического управления	
		Негатоскоп для радиографических снимков большой оптической плотности	
34.	Бактерицидная лампа	Лампа ультрафиолетовая бактерицидная	1 на 3 койки
35.	Бактерицидная лампа для перевязочной	Лампа ультрафиолетовая бактерицидная	1
36.	Бактерицидная лампа для процедурной	Лампа ультрафиолетовая бактерицидная	1
37.	Ингалятор (наличие одной из указанных позиций)	Ингалятор ультразвуковой	1 на 5 коек
		Система ингаляционной терапии, без подогрева	
		Система ингаляционной терапии, с подогревом	
		Ингалятор аэрозольный	
38.	Инструментальный стол для проведения процедур	Тележка для медицинских инструментов	2
39.	Весы электронные для детей до 1 года	Весы для младенцев, электронные	1
40.	Весы (наличие одной из указанных позиций)	Весы напольные, электронные	1
		Весы напольные, механические	
		Весы-стул, электронные	
41.	Ростомер	Ростомер медицинский	1
42.	Фонендоскоп	Стетоскоп не автоматизированный	6
		Стетоскоп электронный	6
43.	Дозаторы для жидкого мыла, средств дезинфекции и диспенсеры для бумажных полотенец	Дозатор для мыла/дезинфицирующих средств	по числу палат
44.	Электронный термометр (наличие одной из указанных позиций)	Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, ушной	по числу коек
		Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, кожный	
		Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, кожный	
45.	Штатив медицинский (инфузионная стойка)	Стойка для внутривенных вливаний	30

Прочее оборудование

Прикроватный столик	по числу коек
Прикроватная информационная доска (маркерная)	по числу коек
Рабочее место врача с персональным компьютером и интернетом	по числу врачей в смену
Холодильник бытовой с морозильной камерой	10 шт.

8) индикаторы эффективности процедуры или вмешательства.

Всем пациентам с Лангергансоподобным гистиоцитозом, после интенсификационных курсов ХТ, после окончания химиотерапевтического этапа и после завершения всей программы лечения, рекомендуется оценка ответа на терапию в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение гистиоцитоза для определения дальнейшей тактики ведения пациента.

Для группы пациентов, которым в дебюте заболевания и для рестадирования проводится ПЭТ/КТ, эффективность лечения оценивается по шкале Deauville.

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
ПРОТОКОЛЫ ПРОФИЛАКТИКИ И
РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ
«ГИСТИОЦИТОЗ У ДЕТЕЙ»**

ТАШКЕНТ – 2025

Коды по МКБ-10/11:

МКБ-10:	
C96.0	– Мультифокальный и мультисистемный (диссеминированный) гистиоцитоз из клеток Лангерганса [Болезнь Леттерера-Сиве]
C96.1	– Гистиоцитоз из клеток Лангерганса
C96.5	– Мультифокальный и унисистемный гистиоцитоз из клеток Лангерганса Хенда-Шюллера-Крисчена (Hand-Schüller-Christian) болезнь Гистиоцитоз X мультифокальный
C96.6	– Унифокальный гистиоцитоз из клеток Лангерганса Эозинофильная гранулема Гистиоцитоз X БДУ Гистиоцитоз X унифокальный Гистиоцитоз из клеток Лангерганса БДУ
Ссылка: <u>МКБ 10 - Другие и неуточненные злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (C96) (mkb-10.com)</u>	

1. Основная часть

- Введение

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ или LCH) – это редкое заболевание, которое рассматривается как клональное накопление и пролиферация патологических гистиоцитов, происходящих из костного мозга, миелоидного ряда. Эти дендритные клетки экспрессирующие CD1a+/CD207+, вместе с лимфоцитами, эозинофилами и нормальными гистиоцитами формируют типичные для этого заболевания инфильтраты, которые могут обнаруживаться в различных органах и широко варьировать по своим размерам. У 60% в патологических клетках Лангерганса (КЛ) выявляется соматическая мутация V600E в гене BRAF [2]. Последние исследования показали важность определения мутации в генах BRAF, ARAF, MAP2K1 и MAP3K1.

- Определение – профилактики или реабилитации.

Профилактическая медицина (ссылка на источник:

<https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B>

0%D1%8F %D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0) (профилактикология, греч. Πρόφύλακτικός — «предохранительный» [16] и λόγος — «учение, наука») — наука и практика в медицине, комплекс мероприятий, направленных на предупреждение возникновения заболеваний и травм, недопущение и устранение факторов риска их развития [17] [18].

Собственно профилактика подразделяется на [19]:

- индивидуальную и общественную (социальную);
- первичную, вторичную и третичную.

В рамках профилактики также существуют специфическая профилактика инфекционных заболеваний и психопрофилактика [19].

Профилактика — основное направление медицины [17] [20] и включает в себя мероприятия государственного, социально-экономического, гигиенического и лечебно-медицинского характера с целью обеспечить высокое состояние здоровья и предупредить возникновение болезней. Подразумевает под собой не только проведение медицинских манипуляций, но и мероприятия законодательного, организационного, экологического [21], архитектурно-планировочного, санитарно-технического, просветительского по медицинским вопросам населения характера [22]. Основывается на научном статистическом причинно-следственном анализе связи факторов и рисков с заболеваниями [23] [24].

Профилактические мероприятия — важнейшая составляющая системы здравоохранения, направленная на формирование у населения медико-социальной активности и мотивации на здоровый образ жизни.

Используемые профилактические мероприятия стремятся продлить полноценную здоровую жизнь человека, с помощью определения изменений в организме отдельно взятого человека, которые могут привести в дальнейшем к заболеваниям и принять адресные меры, направленные на предотвращение болезней. Подобный индивидуализированный подход к профилактике заболеваний рассматривается превентивной медициной [25] [26].

2. Медицинская реабилитация (ссылка на источник:

[https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%B1%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F\)](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%B1%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F)) (от лат. *rehabilitatio*, восстановление [27]) — комплекс медицинских, педагогических, психологических и иных видов мероприятий, направленных на максимально возможное восстановление или компенсацию нарушенных или полностью утраченных, в результате болезни или травмы, нормальных психических и физиологических функций (потребностей) человеческого организма, его трудоспособности. Примеры потребностей: быть здоровым, двигательная активность, свобода передвижения, самостоятельность действий, общение с людьми, получение необходимой информации, самореализация через трудовую и иные виды деятельности [28] [29] [30].

В отличие от лечения, реабилитация проводится во время отсутствия острой фазы патологического процесса в организме [31].

Медицинская реабилитация тесно связана с другими видами реабилитации — физической, психологической, трудовой, социальной, экономической.

2.1. Виды профилактики или реабилитации.

В зависимости от состояния здоровья, наличия факторов риска заболевания или выраженной патологии можно рассмотреть 3 вида профилактики.

1. **Первичная профилактика** — система мер предупреждения возникновения и воздействия факторов риска развития заболеваний (дезинсекция, вакцинация, рациональный режим труда и отдыха, рациональное качественное питание, физическая активность, охрана окружающей среды). Ряд мероприятий первичной профилактики может осуществляться в масштабах государства. Предотвращение болезней и создание хорошего самочувствия продлевает продолжительность нашей жизни [34]. Мероприятия по укреплению здоровья не нацелены на конкретное заболевание или состояние, а способствуют укреплению здоровья. С другой стороны, особая защита нацелена на тип или группу заболеваний и дополняет цели укрепления здоровья [34]. Основные

принципы первичной профилактики: 1) непрерывность профилактических мероприятий (на протяжении всей жизни, начиная ещё в антенатальном периоде); 2) дифференцированный характер профилактических мероприятий; 3) массовость профилактики; 4) научность профилактики; 5) комплексность профилактических мер (участие в профилактике лечебных учреждений, органов власти, общественных организаций, населения) [33].

2. **Вторичная профилактика** — комплекс мероприятий, направленных на устранение выраженных факторов риска, которые при определенных условиях (стресс, ослабление иммунитета, чрезмерные нагрузки на любые другие функциональные системы организма) могут привести к возникновению, обострению и рецидиву заболевания. Наиболее эффективным методом вторичной профилактики является диспансеризация как комплексный метод раннего выявления заболеваний, динамического наблюдения, направленного лечения, рационального последовательного оздоровления.

3. Некоторые специалисты-профилактикологи предлагают термин «**третичная профилактика**» как комплекс мероприятий по реабилитации больных, утративших возможность полноценной жизнедеятельности. Третичная профилактика имеет целью социальную (формирование уверенности в собственной социальной пригодности), трудовую (возможность восстановления трудовых навыков), психологическую (восстановление поведенческой активности) и медицинскую (восстановление функций органов и систем организма) реабилитацию [32].

2.2. Принципы проведения общественных профилактических мероприятий и индивидуальной профилактики:

1. Реабилитация

- Всем пациентам с Лангергансоклеточным гистиоцитозом на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения рекомендуется комплексная реабилитация, а также, при необходимости, поддерживающая терапия [11, 12].

- Специальных методов реабилитации при ЛКГ у детей не существует.

Реабилитация пациентов с ЛГК у детей должна носить комплексный характер, охватывая не только медицинские, но и социально-психологические аспекты адаптации пациента к нормальной жизни. Такая реабилитация требует, кроме медицинской помощи, обязательного участия социальных работников и психологов. Программы реабилитации разрабатываются индивидуально, в зависимости от выявленных осложнений лекарственного лечения, сопутствующей патологии, социальных и психологических проблем.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Реабилитация при возникновении осложнений в течение заболевания и лечения проводится в рамках соответствующих нозологий.

2. Профилактика

Методов профилактики гистиоцитоза у детей в настоящее время не существует, поскольку неизвестны этиологические факторы, ведущие к развитию заболевания.

- Диспансерное наблюдение должно включать тщательный сбор жалоб, клинический осмотр пациента, рентгенологический контроль органов грудной клетки (КТ или рентгенография), УЗИ брюшной полости и периферических лимфатических коллекторов. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)*

- Детям и подросткам, завершившим лечение по поводу лангергансоклеточного гистиоцитоза у детей с достижением ПР, рекомендуется диспансерное наблюдение у врача-онколога или врача-гематолога по графику.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

2.3. Методы и процедуры профилактики:

1) Цель профилактики:

предупреждение возникновения гистиоцитоза у детей, недопущение и устранение факторов риска их развития, раннее выявление и предупреждение осложнений

заболевания после лечения.

2) Первичная профилактика:

Специфической профилактики гистиоцитоза у детей не разработано.

3) Скрининг:

- Больным завершившим лечение по поводу ЛКГ у детей с достижением ПР, рекомендуется скрининг поздних эффектов терапии, скрининг органических осложнений проведенного лечения.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Больные, которые получают химиотерапию, между ее циклами нуждаются в приеме поддерживающего общеукрепляющего лечения, сбалансированном питании и положительных эмоциях, возможно, в проведении сеансов психотерапии.

Пациенты, получавшие лечение гистиоцитоза, независимо от его результата нуждаются в диспансерном наблюдении у онкогематолога. Лица, достигшие ремиссии болезни, посещают врача сначала каждые три месяца, затем дважды в год – проходят осмотр и дополнительные методы обследования, позволяющие оценить качество ремиссии. Отсутствие рецидивов болезни в течение 5 лет – показатель того, что пациент выздоровел и может быть снят с наблюдения.

4) **Вторичная профилактика** - вторичные профилактические мероприятия при данной нозологии включают профилактические осмотры, скрининг, обследование с целью раннего выявления заболевания.

5) Третичная профилактика или реабилитация гистиоцитозе у детей:

Меры реабилитации пациентов после лечения зависят от длительности курса и выбранных способов терапии рака. В обязательном порядке необходимо:

- Посещать детского онколога-гематолога для регулярных обследований.
- Принимать рекомендованные препараты для снижения риска рецидива и повышения иммунитета.
- Полноценно питаться.

- Исключить вредные привычки и воздействие неблагоприятных внешних факторов.
- Выполнять рекомендации лечащего врача с учетом состояния своего здоровья.

2.4. Методы и процедуры реабилитации:

цель реабилитации Лангергансоклеточного гистиоцитоза у детей:

- полное или частичное восстановление нарушенных и (или) компенсация утраченных функций пораженного органа или системы;
- поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса;
- предупреждение, ранняя диагностика и коррекция возможных нарушений функций поврежденных органов или систем организма;
- предупреждение и снижение степени возможной инвалидности;
- улучшение качества жизни;
- сохранение работоспособности пациента;
- социальная интеграция пациента в общество.

3. Показания к проведению 3-х видов профилактики и к реабилитации (конкретизируются соответственно профилю).

Первичная профилактика Лангергансоклеточного гистиоцитоза у детей приводит к уменьшению вероятности заболеть гистиоцитозом у детей путем предотвращения факторов риска, излечения от хронических инфекционных заболеваний и осложнений.

Вторичная профилактика приводит к раннему выявлению ЛКГ у детей в бессимптомных и предклинических стадиях, при которых вероятность полного излечения от гистиоцитоза у детей высока.

Третичная – реабилитационная профилактическая терапия проводится всем больным с гистиоцитозом у детей, которые получают и/или завершили цитостатическую терапию независимо от возраста, стадии гистологического вида.

Для оценки эффективности и решения о необходимости коррекции режима профилактики рекомендовано контролировать клинически и лабораторно проводимую профилактическую терапию. При клиническом контроле, решение о недостаточной эффективности профилактической заместительной терапии

принимается в случаях отклонения от нормы клинических результатов анализов и ухудшения (не улучшения) соматического состояния больного во время и после специфической цитостатической терапии.

3.1. Критерии для определения проведения видов профилактики (согласно международным стандартам, данным основанных доказательной медицины).

Комментарии: Наличие центрального венозного катетера, обеспечивающего возможность мониторинга центрального венозного давления, частых заборов крови и высокую скорость введения жидкостей является абсолютно необходимым на начальных этапах терапии и у пациентов группы высокого риска, получающих интенсивную высокодозную ХТ.

- Всем пациентам младше 21 года в первые дни (недели) терапии обязательно **рекомендуется** проведение терапевтических мероприятий, направленных на профилактику синдрома лизиса опухоли (СОЛ) [20, 36, 37].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: СОЛ – это комплекс метаболических расстройств в результате массивного распада опухолевых клеток и высвобождения в плазму и периферические ткани внутриклеточного содержимого и метаболитов. В основе патофизиологии и клинической картины СОЛ лежат нарушения метаболизма и экскреции калия, кальция, фосфатов и мочевой кислоты. Наиболее часто СОЛ развивается в течение первых 4 дней после начала ПХТ, однако описаны случаи и более позднего, до 7-го дня, дебюта синдрома. Степень риска развития СОЛ зависит от инициальной массы опухоли, состояния пациента на момент начала ХТ и индивидуальных особенностей метаболизма. К важнейшим мерам профилактики СОЛ относятся адекватная гидратация, защелачивание мочи, предупреждение и коррекция гиперурикемии, а также борьба с электролитными нарушениями. Стандартной нагрузкой является 3000 мл/м², а у детей весом менее 10 кг – 200 мл/кг жидкости в сутки. Базисный раствор для инфузии состоит из 5% глюкозы ** и 0,9% NaCl** в соотношении 1:1. Инициальная инфузия – без калия. Однако в дальнейшем должна проводиться коррекция электролитов в соответствии с данными

биохимических анализов. Главным мероприятием является инициирование и поддержание высокого диуреза – 100–250 мл/м²/ч.

Учитывая более низкую растворимость мочевой кислоты в кислой среде, необходимо обеспечить поддержание нейтрального или слабощелочного рН мочи: NaHCO₃ 60 ммоль на литр инфузии (60 мл 7,5% раствора соды либо 100–120 мл 4% раствора соды) добавить к постоянной инфузии (или 100–200 ммоль/м²/сут параллельной инфузией). Регулирование необходимого объема NaHCO₃ соответственно рН мочи. Всем пациентам в первые дни терапии (5–8 дней) показано назначение аллопуринола** в дозе 10 мг/кг/сут в 2–3 приема (max – 500 мг/сут). При наличии большой массы лейкемических клеток и/или выраженной органомегалии первая доза глюкокортикостероидов для профилактики СОЛ должна составлять 1/10 – 1/6 от суточной дозы.

- Всем пациентам младше 21 года, получающим химиотерапию, **рекомендуется** универсальная профилактика пневмоцистной пневмонии ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]** на протяжении всего периода лечения [20, 38, 39].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]** 3 раза в неделю в один прием в дозе 5 мг/кг по триметоприму или 20 мг/кг по сульфаметоксазолу per os (кроме периодов проведения высокодозного метотрексата**).

- Всем пациентам младше 21 года с ОЛЛ в случае появления лихорадки или других признаков инфекции **рекомендуется** немедленное начало эмпирической антибактериальной терапии [20,80].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Лихорадкой у пациента с нейтропенией (нейтрофилы < 500/мкл) считается однократное повышение базальной температуры тела > 38,5°C или

несколько подъемов (3–4 раза в сутки) до 38 °С. Принимая во внимание высокий риск фатального исхода у пациента с инфекцией, лихорадку у такого пациента с нейтропенией, развившую в ходе миелосупрессивной ПХТ, следует расценивать как наличие инфекции, что требует немедленного начала эмпирической антибактериальной терапии и проведения обследования с целью уточнения характера инфекции. При выборе стартовой комбинации антибиотиков необходимо учитывать результаты повторных бактериологических исследований в данной клинике у других пациентов; длительность текущей нейтропении, предшествующий курс ХТ; инфекционный анамнез пациента, предшествующие курсы антибиотиков и их эффективность; наличие клинической симптоматики.

Эффективность стартовой антибактериальной терапии положено оценивать через 24–36 часов для того, чтобы судить о её достаточности, однако всегда необходим повторный с интервалами 8–12 часов детальный осмотр такого пациента с оценкой стабильности гемодинамики и степени интоксикации, появления новых инфекционных очагов. Антибактериальная терапия продолжается до разрешения нейтропении. У пациентов младше 18 лет одновременное применение итраконазола или вориконазола и винкристина вследствие резкого усиления токсичности последнего **не рекомендуется** [20].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам младше 21 года назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) **рекомендуется** в случаях развития тяжелых жизнеугрожающих инфекций [20].
- Всем пациентам младше 21 года при снижении гемоглобина ниже 80 г/л **рекомендуется** пациентам трансфузия облученной или 3 кратно отмытой эритроцитной массы [20,21].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Во всех случаях, исключая пневмонию и дыхательную недостаточность, переливание эритромаcсы должно производиться при содержании гемоглобина ниже 80 г/л или при наличии клинических симптомов анемического синдрома (сонливость, тахикардия, одышка). Доза переливаемой эритромаcсы – 10 мл/кг. При развитии инфекции эритромаcса переливается при снижении гемоглобина ниже 90 г/л.

- Всем пациентам младше 21 года при снижении уровня тромбоцитов ниже $15 - 20 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется трансфузия тромбоконцентрата [20,21].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Трансфузия тромбоцитов при отсутствии осложнений программного лечения проводится при снижении уровня тромбоцитов ниже $15\ 000 - 20\ 000/\text{мм}^3$. Количество переливаемых тромбоцитов составляет 1 доза на 10 кг веса (4-6 доз на $1,5\ \text{м}^2$ площади поверхности тела), при этом в 1 дозе тромбомассы должно содержаться $0,5-0,7 \times 10^{11}$ тромбоцитов. При необходимости выполнения инвазивных манипуляций тромбомасса переливается в случае, если тромбоцитов менее $40\ 000 - 50\ 000$ тыс/мкл. В настоящее время правилом является использование тромбоцитов, полученных от одного донора путём афереза на специальных приборах сепараторах.

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

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

Профилактика синдрома острого лизиса опухоли

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

дней.

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

Гиперурикемия:

- увеличить объем инфузии до 5000 мл/м²/сутки;
- стабилизировать рН мочи на уровне = 7,5 при нормальном содержании фосфатов в крови и на уровне = 7,0 при повышенной концентрации фосфатов в крови.

Однако постоянно держать рН мочи на уровне 7,5 нельзя в связи с опасностью кристаллизации гипоксантина;

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

Гиперкалиемия - при $K > 6$ ммоль/л:

- подготовить пациента к гемодиализу;
- как неотложное мероприятие: глюкоза - 1г/кг + инсулин 0,3 Е/кг инфузией свыше 30 минут: это приводит только к перераспределению K^+ внутрь клетки, а через 2 - 4 часа уровень K^+ возвращается к исходному. Следовательно, получается только выигрыш времени для подготовки к гемодиализу;
- при ЭКГ-изменениях: глюконат кальция 10%- 0,5 - 1(-2) мл/кг внутривенно медленно (опасность брадикардии) + Р-р $NaHCO_3$ - 2 ммоль/кг внутривенно медленно струйно;
- при $K > 7$ ммоль/л: - гемодиализ! если есть техническая возможность.

Гиперфосфатемия ($P^{++} > 1,5$ mmol/l или 3 мг/100 мл):

- увеличить объем инфузии до 5000 мл/м²/сутки;
- рН мочи не должен быть более 7,0;
- назначить aluminiumhydroxid - 0,1 г/кг peros (для связывания фосфатов пищи);
- при гипокальциемии - введение кальция показано только при развитии симптомов гипокальциемии (из-за выпадения в осадок фосфата кальция). Глюконат кальция 10% - 0,5 - 1 (- 2) мл/кг внутривенно, медленно (мониторировать из-за опасности брадикардии);
- если фосфат > 10 мг/100 мл (5 ммоль/л) или фосфат кальция $> 6,0$ ммоль/л – провести гемодиализ.

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

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

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

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

“Обычное” определение < 5 мл/м² в час к данной ситуации не применимо. Быстрое возрастание, особенно K^+ , при ожидании “выполнения” такого определения может привести к летальному исходу. Диурез должен оцениваться только вместе с объемом реально вводимой жидкости. УЗИ - обструкция мочевыводящих путей, инфильтрация почек. Лабораторный контроль: K^+ , Ca^{++} , мочевая кислота, фосфат. Моча: кристаллы уратов? кристаллы фосфата кальция? Терапия: гемодиализ, самое позднее при подъеме $K^+ > 6$ mmol/L.

Показания к гемодиализу:

- $K^+ > 7$ mmol/L или подъем > 6 mmol/L несмотря на достаточную инфузионную терапию и диуретики;
- фосфат > 10 мг/100 мл (5 ммоль/л) или продукт $Ca \times P > 6,0$ ммоль/л;
- отделение мочи менее 50 мл/м² в час несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме 130-200 мл/м² в час;
- двусторонняя высокая или полная обструкция мочевыводящих путей.

Профилактика и лечение инфекционных осложнений

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

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

- бактериологическое исследование биологических жидкостей;
- серологические (вирусологические) исследования на CMV, Гепатиты В,С, (D), ВИЧ, ЭБВ;

- определение С-реактивного белка (количественное);
- при нарастании показателей трансаминаз: провести серологические (вирусологические) исследования для исключения вирусных гепатитов А, В, С, ЭБВ, CMV при положительных результатах ПЦР.

Профилактика инфекций

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

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

Профилактика поражений ЖКТ

Рекомендуется при проведении блоков ПХТ: либо H_2 – блокаторы (фамотидин, ранитидин), либо ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопразол). В

перерывах ПХТ антацидную терапию применять только при наличии клинических показаний.

3.2. Критерии для определения этапа и объема реабилитационных процедур (международные шкалы согласно Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья).

Диспансеризация детей с ЛКГ

Схема обследований детей с ЛКГ

Обследования	1-й год Первое обследование начинается после 6 нед. после проведенной химиотерапии	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год	6-й год	
Клинический осмотр и физикальное обследование	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес	1 раз в год	1 раз в год	Индивидуально	
ОАК	1 раз в нед. 3 мес.	1 раз в нед 3 месяца	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес.		
УЗИ органов брюшной полости	1 раз в 3 месяца	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.		
МРТ пораженного региона	1 раз в 6 мес.	1 раза в год	1 раз в год	По показаниям	По показаниям		
КТ в случае поражения легких рентген отдельно	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	Индивидуально				
ЭКГ/ЭхоКГ	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год		
ФДГ-ПЭТ	По показаниям специалистов Республиканского уровня						

Осмотр на Республиканском уровне	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	
----------------------------------	----------------	----------------	-------------	-------------	-------------	--

4. Этапы и объемы реабилитации:

Пациенты с Лангергансоклеточного гистиоцитоза должны наблюдаться группой специалистов различного профиля, включающей детского врача-гематолога, детского врача-педиатра, медицинского психолога, имеющих опыт работы с детьми. Осмотр детей детским врачом-гематологом, детским врачом-онкологом должен проводиться не менее 2-х раз в год; остальными специалистами - по необходимости. Целесообразно проведение диспансеризации пациентов 1 раз в год в специализированном центре детской онкологии, гематологии и иммунологии располагающий достаточной клинико-лабораторной базой.

Диспансерное наблюдение за детьми пациентами с гистиоцитозом включает: Динамический мониторинг состояния пациента с оценкой наличия признаков рецидива или метастазирования заболевания, наличия нежелательных явлений при проведении общеукрепляющей терапии после завершенных циклов цитостатической терапии, соблюдать за индивидуальной непереносимостью препарата, вирусная контаминация, изменения психологического или социального статуса ребенка, оценка состояния других важных систем.

Лечение осложнений химиотерапии: коррекция показателей крови, гигиена полости рта, лечения осложнений со стороны ЖКТ, ЛОР-органов, патологии сердечно-сосудистой системы и др. и направление к профильным специалистам. Всех детей пациентов с Лангергансоклеточным гистиоцитозом рекомендовано регистрировать и наблюдать в специализированном центре детской онкологии, гематологии и иммунологии. *Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5).*

5. Диагностические мероприятия с указанием уровня медицинской профилактики или реабилитации:

1) Основные диагностические мероприятия с указанием уровня доказательности:

- ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
- Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочеви́на, креатинин, мочева́я кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
- УЗИ ОБП+почек, ОМТ, мочевого пузыря, периферических лимфоузлов;
- Рентген исследование грудной клетки;
- МРТ головного мозга;
- МСКТ грудной клетки или ПЭТ/КТ всего тела;

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2) Дополнительные диагностические мероприятия с указанием уровня доказательности:

- ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно)
- Определение КЩС и газов крови;
- Исследование спинномозговой жидкости: общий анализ ликвора+/- вирусологическое, бактериологическое исследование
- Стандартное –цитогенетическое исследование;
- Молекулярно-генетические исследования методом FISH, ПЦР;
- КТ головы, шеи, брюшной полости, ОБП с контрастированием;
- ФГДС;
- Бронхоскопия;
- Колоноскопия;
- УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
- Спирография;

- УЗИ плевральной полости;
- Холтеровское – мониторирование ЭКГ;
- КТ с контрастированием.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

6. Индикаторы эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий:

Профилактическая терапия и реабилитация должна контролироваться клинически, лабораторно и инструментальными обследованиями во время посещения на динамический контроль. Индикаторы эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий при гистиоцитозе у детей следующие:

- отсутствия рецидива заболевания;
- отсутствия метастазирования заболевания;
- отсутствия поздних осложнений цитостатической и лучевой терапии;
- полноценное возвращение на исходное положение психического состояния больного и близких родственников ребенка;
- соблюдение ребенка образа здоровой жизни, здорового питания;
- своевременное обращение на динамический контроль пациента;
- своевременное лечение состояний/заболеваний являющиеся фоновым заболеваниям или фактором риска гистиоцитоза у детей.

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
ПРОТОКОЛЫ ПАЛЛИАТИВНОГО
ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ
«ГИСТИОЦИТОЗ У ДЕТЕЙ»**

ТАШКЕНТ – 2025

Коды по МКБ-10/11:

МКБ-10:	
C96.0	– Мультифокальный и мультисистемный (диссеминированный) гистиоцитоз из клеток Лангерганса [Болезнь Леттерера-Сиве]
C96.1	– Гистиоцитоз из клеток Лангерганса
C96.5	– Мультифокальный и унисистемный гистиоцитоз из клеток Лангерганса Хенда-Шюллера-Крисчена (Hand-Schüller-Christian) болезнь Гистиоцитоз X мультифокальный
C96.6	– Унифокальный гистиоцитоз из клеток Лангерганса Эозинофильная гранулема Гистиоцитоз X БДУ Гистиоцитоз X унифокальный Гистиоцитоз из клеток Лангерганса БДУ
Ссылка: <u>МКБ 10 - Другие и неуточненные злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (C96) (mkb-10.com)</u>	

1. Основная часть

- Введение

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ или LCH) – это редкое заболевание, которое рассматривается как клональное накопление и пролиферация патологических гистиоцитов, происходящих из костного мозга, миелоидного ряда. Эти дендритные клетки экспрессирующие CD1a+/CD207+, вместе с лимфоцитами, эозинофилами и нормальными гистиоцитами формируют типичные для этого заболевания инфильтраты, которые могут обнаруживаться в различных органах и широко варьировать по своим размерам. У 60% в патологических клетках Лангерганса (КЛ) выявляется соматическая мутация V600E в гене BRAF [2]. Последние исследования показали важность определения мутации в генах BRAF, ARAF, MAP2K1 и MAP3K1.

2. Методы, подходы и процедуры диагностики и лечения:

1) Показания для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:

- Проведение паллиативных курсов химиотерапии, таргетной терапии и иных видов лечения;
- Развитие осложнений некорректирующихся проводимой амбулаторной терапией;

Проведения симптоматической терапии.

В Республике Узбекистан имеются несколько специализированных медицинских учреждений, оказывающие паллиативную помощь детям со злокачественными новообразованиями. Также некурабельные пациенты с резистентными формами рака, госпитализируются на паллиативные койки в ОДБ по месту жительства.

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

- Наступление срока проведения паллиативных курсов химиотерапии, таргетной терапии и иных видов лечения;
- Наличие жизнеугрожающих состояний.

3. Диагностические критерии (описание достоверных признаков синдрома):

1) Жалобы и анамнез:

Наиболее частым симптомом является безболезненное увеличение лимфатических узлов. При абдоминальном поражении появляются перемежающиеся боли в животе, инвагинация, илеус. При ЦНС-поражении — паралич черепно-мозговых нервов, головная боль, раздражительность, полиурия, полидипсия. При эпидуральном поражении появляются симптомы поперечного поражения. Наиболее частым общим симптомом является температура неясного происхождения. Гепато- и спленомегалия появляются преимущественно в продвинутых стадиях; при склерозирующем холангите, гипербилирубинемии,

нарастающей печеночной недостаточности и коагулопатии. Острыми ситуациями могут быть олигоанурия с опасностью гиперкалиемии при инфильтрации почек, геморрагический синдром при коагулопатии.

2) Общее, физикальное обследование:

общий осмотр пациента – включает обязательную оценку всех групп периферических лимфоузлов, осмотр кожных покровов, пальпацию головы, определение размеров печени и селезенки ниже рёберной дуги, определение асцита;

3) Лабораторные исследования, необходимые для определения синдрома, проведенные до госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:

- Общий анализ крови – подсчет лейкоформулы, тромбоцитов, ретикулоцитов в мазке: ОАК может быть в пределах нормы, однако может быть умеренный лейкоцитоз. Часто отмечается ускорение СОЭ до значительных цифр. Анемия наблюдается редко и является независимым неблагоприятным прогностическим признаком;
- Биохимический анализ крови – лактатдегидрогеназа, общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, электролиты, мочевая кислота, для выявления синдрома лизиса опухоли, а также сопутствующего поражения органов;
- Гистологическое исследование – с целью верификации клеток Лангерганса, эозинофилов;
- Иммуногистохимическое исследование – с целью верификации диагноза и наличие мутации генах BRAF, ARAF, MAP2K1 и MAP3K1.
- Гистологическое исследование гребня подвздошной кости – обязательным компонентом определения распространенности опухолевого процесса и вовлечение органов риска.

4) Инструментальные исследования, необходимые для определения синдрома, проведенные до госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:

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

4. Цели оказания паллиативной медицинской помощи.

- ✓ Предотвратить и устранить боль и другие мучительные симптомы, облегчение страданий пациента;
- ✓ Замедлить прогрессирование рака и продлить жизнь больного;
- ✓ Улучшить самочувствие, повысить качество жизни;
- ✓ Обеспечить психологическую, социальную, духовную поддержку, поддержка психосоматического состояния;
- ✓ Справиться с побочными эффектами противоопухолевого лечения;

5. Тактика оказания паллиативной медицинской помощи.

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

5.1. Немедикаментозное лечение:

режим по тяжести состояния пациента.

I – строгий постельный;

II – постельный;

III – палатный (полупостельный);

IV – свободный (общий).

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

5.2. Медикаментозное лечение:

- Паллиативная помощь при анорексии/кахексии:

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

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

Энтеральное питание у «паллиативных больных». Расчет диеты проводит врач.

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

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

бульбарные расстройства; уменьшение мышечной массы, отеки и дряблость кожи. При невозможности обычного приема жидкой и/или твердой пищи использовать питье и/или питание через зонд или гастростому.

- Паллиативная помощь при пролежнях, распадающихся наружных опухолях. Причины: малоподвижность, катаболическая направленность обмена веществ, уязвимость кожи к мацерации и ранениям. Профилактика пролежней: специальные матрасы;
- оборудование и приспособления (подъемники или специальные ремни) для перемещения лежачего больного;
- профилактика травмирования кожи (осторожно снимать одежду и пр.);
- устранение предрасполагающих факторов (уменьшение или отмена стероидов, оптимизация питания);
- профилактика болевого синдрома при перевязке;
- косметические приемлемые для ребенка повязки, документирование времени накладывания и снятия повязки.

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

Особенности паллиативного лечения:

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

Алгоритм:

Шаг №1: профилактика пролежней и притертостей;

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

Шаг №3: при изъязвлении кожи – гидроколлоидные пластыри;

Шаг №4: при инфицировании – гидрогели/пасты, убрать пораженные или отмирающие ткани; при целлюлите или гнойной инфекции – пероральные антибиотики с определением чувствительности;

Шаг №5: при больших изъязвленных полостях – анальгетики ненаркотических групп или пенные повязки для заполнения

Шаг №6: при зловонных распадающихся злокачественных опухолях – воздействовать на размер и внешний вид опухоли (иссечение краев, удаление путем хирургического вмешательства, радиотерапия, химиотерапия); альгинаты либо пенные повязки с активированным углем; полностью окклюзионные повязки, метронидазол местно и внутрь или в/в;

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

Паллиативная помощь при болевом синдроме.

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

Нефармакологические методы обезболивания:

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

Фармакологические методы:

Анальгетики ненаркотические и наркотические:

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

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

- **кортикостероиды** (дексаметазон, преднизолон) при сдавлении нервных корешков и спинного мозга; антидепрессанты (амитриптилин) при боли, связанной с повреждением нервов; антиэпилептические препараты (габапентин, карбамазепин – детям до 6 лет в экстренных случаях) при различных видах нейропатической боли; спазмолитики (гиосцин) при висцеральной боли, связанной с растяжением или коликами; мышечные релаксанты при дистонии/мышечных спазмах.

Алгоритм обезболивания в паллиативной помощи у детей с онкологической патологией:

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

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

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

Ненаркотические анальгетики

Парацетамол (ацетаминофен) внутрь, доза насыщения 20 мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по 10-15 мг/кг каждые 4-6 часов; ректально доза насыщения 30 мг/кг однократно, затем поддерживающая доза по мг/кг каждые 4-6 часов; при печеночной и почечной недостаточности необходим снижение дозы и увеличение интервала до 8 часов. У детей в возрасте от 1 до 29 дней по 5-10 мг/кг

каждые 6-8 часов; максимум 4 дозы в сутки; детям в возрасте от 30 дней до 3 мес. по 10 мг/кг каждые 4-6 часов, максимум 4 дозы в сутки. Детям в возрасте от 3-12 мес. и от 1-12 лет по 10-15 мг/кг каждые 4-6 часов, максимум 4 дозы в сутки, не более 1 г за один прием.

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

Слабые наркотические анальгетики

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

Сильные наркотические анальгетики

Морфин :

- начальные средние терапевтические дозы внутрь в возрасте от 1-12 мес. по 0,08-0,2 мг/кг каждые 4 часа; в возрасте старше 12 мес. по 0,2-0,4 мг/кг через рот каждые 4 часа (может быть назначен каждые 6-8 часов у новорожденных или при почечной/печеночной недостаточности).
- при переводе с перорального пути на другие – пользоваться правилами эквивалентных доз (доза морфина для п/к введения в 2 раза меньше дозы, принимаемой через рот; доза морфина для в/в введения в 3 раза меньше дозы морфина, принимаемый через рот).

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

Морфин короткого действия – после регистрации в РУз:

стартовые дозы:

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

Морфин пролонгированного (длительного) действия – после регистрации в РУз (или медленно высвобождающийся морфин):

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

боли должна быть дана не ранее чем через 15-30 мин. от предыдущего приема препарата.

Отмена морфина:

- отмена приема препарата постепенно на $1/3$ каждые 3 дня.

Фентанил: дозу фентанила увеличивать до достижения обезболивающего эффекта.

Фентанил короткого (быстрого) действия – после регистрации в РУз:

Стартовая разовая доза:

- трансмукозально в возрасте от 2-18 лет и с массой тела больше 10 кг по 15 мкг/кг (увеличивать при необходимости до максимальной дозы 400 мкг);
- интраназально в возрасте от 2-18 лет по 1-2 мкг/кг (максимально стартовая доза 50 мкг);
- в/в (медленно за 3-5 мин) в возрасте до 1 года по 1-2 мкг/кг каждые 2-4 часа; детям в возрасте после 1 года по 1-2 мкг/кг каждые 30-60 мин; □ в/в длительная инфузия в возрасте до 1 года – начать со стартовой дозы струйно в/в 1-2 мкг/кг (за 3-5 минут), затем поставить титровать со скоростью 0,5-1 мкг/кг в час; в возрасте после 1 года – начать стартовой дозы струйно 1-2 мкг/кг (за 3-5 минут), затем титровать со скоростью 1 мкг/кг в час.

Фентанил пролонгированного действия (в пластырях):

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

Адьювантные анальгетики

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

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

- **Габапентин** внутрь, в возрасте от 2-12 лет: день 1 по 10 мг/кг однократно, день 2 по 10 мг/кг*2 раза в день, день 3 по 10 мг/кг*3 раза в день, поддерживающая доза по 10-20 мг/кг*3 раза в день; в возрасте 12-18 лет: день 1 по 300 мг*1 раз в день, день 2 по 300 мг*2 раза в день, день 3 по 300 мг*3 раза в день, максимальная доза по 800 мг*3 раза в день.

Отмена проводится медленно в течение 7-14 дней, не используются у детей с психическими заболеваниями в анамнезе.

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

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

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

- **Дексаметазон** при сильной нейропатической боли.

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

Боль в конце жизни (в терминальной стадии болезни):

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

• Паллиативная помощь при компрессии спинного мозга:

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

Алгоритм паллиативного лечения:

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

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

• Паллиативная помощь при судорогах:

Алгоритм ведения судорог:

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

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

случаях).

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

Шаг №4: если в течение 5 мин судорожный приступ не купировался – вызвать скорую помощь (если ребенок находится дома), диазепам п/к в дозе 0,5 мг/кг по показаниям.

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

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

Алгоритм ведения судорог:

Шаг №1: карбамазепин – в возрасте до 5 лет начальная доза 20-60 мг/сут с повышением на 20-60 мг каждые два дня, с 5 лет начальная доза составляет 100 мг/сут, с последующим повышением на 100 мг в неделю. Поддерживающая доза для детей составляет 10-20 мг/кг массы тела/сут за 2-3 приема. Для обеспечения точного дозирования до 5 лет, необходимо использовать жидкие пероральные лекарственные формы карбамазепина(детям до 6 лет в экстренных случаях).

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

• **Паллиативная помощь при тошноте/рвоте:**

При необходимости назначение двух противорвотных препаратов – оценить их сочетаемость.

Для воздействия на симпатическую нервную систему:

Метоклопрамид внутрь, в/м или в/в медленно или титровать, максимально суточная доза 500 мкг/кг; доза детям в возрасте до 1 мес. по 100 мкг/кг 3-4 раза в сутки (только внутрь или в/в), в возрасте с 1 мес.-1 года (масса тела до 10 кг) по 100 мкг/кг (максимум 1 мг разовая доза) 2 раза в сутки, в возрасте от 1-3 года (вес 10-14 кг) по

1 мг 2-3 раза в сутки; в возрасте от 3-5 лет (масса тела 15-19 кг) по 2 мг 2-3 раза в сутки, в возрасте от 5-9 лет (масса тела 20-29 кг) по 2,5 мг*3 раза в день; детям в возрасте от 9-15 лет (масса тела 30-60 кг) по 5 мг*3 раза в день; детям 15-18 лет (вес больше 60 кг) по 10 мг*3 раза в день.

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

- **Ондансетрон** внутрь, в возрасте от 1-12 лет по 4мг 2-3 раза в день, в возрасте от 12-18 лет по 8 мг 2-3 раза в день, в/в титрование (более 20 мин) или в/в струйно (более 5 мин) в возрасте 1-12 лет по 5 мг/ м² (максимальная разовая доза 8 мг) 2-3 раза в день, в возрасте 12-18 лет по 8 мг 2-3 раза в день, рекомендуется назначать вместе со слабительными (способствует возникновению запоров). В среднем при тошноте/рвоте доза в возрасте 1-18 лет составляет 0,1-0,15 мг/кг 2-3 раза в сутки.
- **Дексаметазон** внутрь или в/в короткими курсами, в возрасте менее 1 года по 250 мкг*3 раза в день, при неэффективности увеличивать до 1 мг*3 раза в день, в возрасте от 1-5 лет начальная доза по 1мг*3 раза в день, можно увеличивать до 2 мг*3 раза в день, в возрасте от 6-12 лет начальная доза по 2 мг*3 раза в день, можно увеличивать до 4 мг*3 раза в день, в возрасте старше 12 лет по 4 мг*3 раза в день

Для воздействия на хеморецепторную триггерную зону:

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

Паллиативная помощь при кровотечении:

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

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

Местное гемостатическое лечение:

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

системное гемостатическое лечение:

– этамзилат от 10-15 мг/кг/сут, кратность применения – 3 раза/сут в равных дозах. При наружном применении стерильный тампон, пропитанный этамзилатом (в форме раствора для инъекций) накладывают на рану.

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

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

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

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

8. Список использованной литературы:

- 1) Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schafer E, Nanduri V, Jubran R, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Feb;60(2):175-84.
- 2) Ceci A, de Terlizzi M, Colella R, Loiacono G, Balducci D, Surico G, et al. Langerhans cell histiocytosis in childhood: results from the Italian Cooperative AIEOP-CNR-H.X '83 study. *Med Pediatr Oncol*. 1993;21(4):259-64.
- 3) Gadner H, Minkov M, Grois N, Potschger U, Thiem E, Arico M, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2013 Jun 20;121(25):5006-14.
- 4) Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, Kudo K, Kawaguchi H, Sakashita K, et al. Intensified and prolonged therapy comprising cytarabine, vincristine and prednisolone improves outcome in patients with multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-02 Protocol Study. *Int J Hematol*. 2016 Jul;104(1):99-109.
- 5) Rigaud C, Barkaoui MA, Thomas C, Bertrand Y, Lambilliotte A, Miron J, et al. Langerhans cell histiocytosis: therapeutic strategy and outcome in a 30-year nationwide cohort of 1478 patients under 18 years of age. *Br J Haematol*. 2016 Sep;174(6):887-98.
- 6) Chikwava K, Jaffe R. Langerin (CD207) staining in normal pediatric tissues, reactive lymph nodes, and childhood histiocytic disorders. *Pediatr Dev Pathol*. 2004 Nov-Dec;7(6):607-14.
- 7) Valladeau J, Ravel O, Dezutter-Dambuyant C, Moore K, Kleijmeer M, Liu Y, et al. Langerin, a novel C-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules. *Immunity*. 2000 Jan;12(1):71-81.
- 8) Prosch H, Grois N, Prayer D, Waldhauser F, Steiner M, Minkov M, et al. Central diabetes insipidus as presenting symptom of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 Oct;43(5):594-9.
- 9) Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, MacConaill LE, Brandner B, Calicchio ML, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010 Sep 16;116(11):1919-23.
- 10) Durham BH. Molecular characterization of the histiocytoses: Neoplasia of dendritic cells and macrophages. *Semin Cell Dev Biol*. 2019 Feb;86:62-76.
- 11) Heritier S, Helias-Rodzewicz Z, Chakraborty R, Sengal AG, Bellanne-Chantelot C, Thomas C, et al. New somatic BRAF splicing mutation in Langerhans cell histiocytosis. *Mol Cancer*. 2017 Jul 6;16(1):115.
- 12) Zarnegar S, Durham BH, Khattar P, Shukla NN, Benayed R, Lacouture ME, et al. Novel activating BRAF fusion identifies a recurrent alternative mechanism for

ERK activation in pediatric Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Jan;65(1).

- 13) Heritier S, Helias-Rodzewicz Z, Lapillonne H, Terrones N, Garrigou S, Normand C, et al. Circulating cell-free BRAF(V600E) as a biomarker in children with Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol*. 2017 Aug;178(3):457-67.
- 14) Nann D, Schneckenburger P, Steinhilber J, Metzler G, Beschoner R, Schwarze CP, et al. Pediatric Langerhans cell histiocytosis: the impact of mutational profile on clinical progression and late sequelae. *Ann Hematol*. 2019 Jul;98(7):1617-26.
- 15) Goo HW, Yang DH, Ra YS, Song JS, Im HJ, Seo JJ, et al. Whole-body MRI of Langerhans cell histiocytosis: comparison with radiography and bone scintigraphy. *Pediatr Radiol*. 2006 Oct;36(10):1019-31.
- 16) Johnston C, Brennan S, Ford S, Eustace S. Whole body MR imaging: applications in oncology. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Apr;32(3):239-46.
- 17) Binkovitz LA, Olshefski RS, Adler BH. Coincidence FDG-PET in the evaluation of Langerhans' cell histiocytosis: preliminary findings. *Pediatr Radiol*. 2003 Sep;33(9):598-602.
- 18) Minkov M, Grois N, Heitger A, Potschger U, Westermeier T, Gadner H. Response to initial treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis: an important prognostic indicator. *Med Pediatr Oncol*. 2002 Dec;39(6):581-5.
- 19) Vasallo R, Ryu J, Colby T, Hartman T, Limper A. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *N Engl J Med*. 2000;342(26):1969-78.
- 20) Grois N, Fahrner B, Arceci RJ, Henter JJ, McClain K, Lassmann H, et al. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr*. 2010 Jun;156(6):873-81, 81 e1.
- 21) Grois N, Potschger U, Prosch H, Minkov M, Arico M, Braier J, et al. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Feb;46(2):228-33.
- 22) Allen CE, Ladisch S, McClain KL. How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2015 Jul 02;126(1):26-35.
- 23) Lau LM, Stuurman K, Weitzman S. Skeletal Langerhans cell histiocytosis in children: permanent consequences and health-related quality of life in long-term survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Mar;50(3):607-12.
- 24) Hutter C, Minkov M. Insights into the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis: the development of targeted therapies. *Immunotargets Ther*. 2016;5:81-91.
- 25) Minkov M. Multisystem Langerhans cell histiocytosis in children: current treatment and future directions. *Paediatr Drugs*. 2011 Apr 1;13(2):75-86.
- 26) Minkov M, Rodriguez-Galindo C. Treatment of Langerhans cell histiocytosis: it is time to learn from the past. *Br J Haematol*. 2015 Oct;171(1):148-9.
- 27) Monsereenusorn C, Rodriguez-Galindo C. Clinical Characteristics and

Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015 Oct;29(5):853-73.

28) Donadieu J, Bernard F, van Noesel M, Barkaoui M, Bardet O, Mura R, et al. Cladribine and cytarabine in refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of an international phase 2 study. *Blood.* 2015 Sep 17;126(12):1415-23.

29) Minkov M, Grois N, Broadbent V, Ceci A, Jakobson A, Ladisch S. Cyclosporine A therapy for multisystem langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol.* 1999 Nov;33(5):482-5.

30) Weitzman S, Braier J, Donadieu J, Egeler RM, Grois N, Ladisch S, et al. 2'-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) as salvage therapy for Langerhans cell histiocytosis (LCH). results of the LCH-S-98 protocol of the histiocyte society. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 Dec 15;53(7):1271-6.

31) Bernard F, Thomas C, Bertrand Y, Munzer M, Landman Parker J, Ouache M, et al. Multi-centre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside combined chemotherapy in refractory Langerhans cell histiocytosis with haematological dysfunction. *Eur J Cancer.* 2005 Nov;41(17):2682-9.

32) Akkari V, Donadieu J, Piguet C, Bordigoni P, Michel G, Blanche S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe Langerhans cell histiocytosis and hematological dysfunction: experience of the French Langerhans Cell Study Group. *Bone Marrow Transplant.* 2003 Jun;31(12):1097-103.

33) Minkov M, Steiner M, Potschger U, Arico M, Braier J, Donadieu J, et al. Reactivations in multisystem Langerhans cell histiocytosis: data of the international LCH registry. *J Pediatr.* 2008 Nov;153(5):700-5, 5 e1-2.

34) Morimoto A, Kobayashi R, Maeda M, Asami K, Bessho F, Imashuku S. Impact of reactivation on the sequelae of multi-system Langerhans cell histiocytosis patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Apr;50(4):931-2; author reply 2.

35) Pollono D, Rey G, Latella A, Rosso D, Chantada G, Braier J. Reactivation and risk of sequelae in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007 Jun 15;48(7):696-9.

36) Minkov M. Langerhans cell histiocytosis: pragmatic empirism on the road to rational cure. *Expert Opin Pharmacother.* 2012 Jun 20.

37) Simko SJ, McClain KL, Allen CE. Up-front therapy for LCH: is it time to test an alternative to vinblastine/prednisone? *Br J Haematol.* 2015 Apr;169(2):299-301.

38) Abraham A, Alsultan A, Jeng M, Rodriguez-Galindo C, Campbell PK. Clofarabine salvage therapy for refractory high-risk langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Jun;60(6):E19-22.

39) Rodriguez-Galindo C, Jeng M, Khuu P, McCarville MB, Jeha S. Clofarabine in refractory Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Nov;51(5):703-6.

40) Simko SJ, Tran HD, Jones J, Bilgi M, Beupin LK, Coulter D, et al. Clofarabine salvage therapy in refractory multifocal histiocytic disorders, including

Langerhans cell histiocytosis, juvenile xanthogranuloma and Rosai-Dorfman disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Mar;61(3):479-87.

- 41) Arzoo K, Sadeghi S, Pullarkat V. Pamidronate for bone pain from osteolytic lesions in Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med*. 2001 Jul 19;345(3):225.
- 42) Brown RE. More on pamidronate in Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med*. 2001 Nov 15;345(20):1503.
- 43) Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, Kanegane H, Sato T, Kudo K, et al. Nationwide survey of bisphosphonate therapy for children with reactivated Langerhans cell histiocytosis in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Jan;56(1):110-5.
- 44) Veys PA, Nanduri V, Baker KS, He W, Bandini G, Biondi A, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for refractory Langerhans cell histiocytosis: outcome by intensity of conditioning. *Br J Haematol*. 2015 Jun;169(5):711-8.
- 45) Rollins BJ. Genomic Alterations in Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015 Oct;29(5):839-51.
- 46) Bubolz AM, Weissinger SE, Stenzinger A, Arndt A, Steinestel K, Bruderlein S, et al. Potential clinical implications of BRAF mutations in histiocytic proliferations. *Oncotarget*. 2014 Jun 30;5(12):4060-70.
- 47) Charles J, Beani JC, Fiandrino G, Busser B. Major response to vemurafenib in patient with severe cutaneous Langerhans cell histiocytosis harboring BRAF V600E mutation. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Sep;71(3):e97-9.
- 48) Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Arnaud L, Maksud P, Charlotte F, et al. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. *Blood*. 2013 Feb 28;121(9):1495-500.
- 49) Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Maksud P, Drier A, Toledano D, et al. Reproducible and sustained efficacy of targeted therapy with vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-mutated Erdheim-Chester disease. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 10;33(5):411-8.
- 50) Heritier S, Jehanne M, Leverger G, Emile JF, Alvarez JC, Haroche J, et al. Vemurafenib Use in an Infant for High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis. *JAMA Oncol*. 2015 Sep;1(6):836-8.
- 51) Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):726-36.
- 52) Donadieu J, Larabi IA, Tardieu M, Visser J, Hutter C, Sieni E, et al. Vemurafenib for Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: An International Observational Study. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 1;37(31):2857-65.
- 53) Donadieu J, Piguet C, Bernard F, Barkaoui M, Ouache M, Bertrand Y, et al. A new clinical score for disease activity in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 Dec;43(7):770-6.