

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

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ, ГЕМАТОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ПО
НОЗОЛОГИИ «НЕХОДЖКИНСКАЯ ЛИМФОМА У
ДЕТЕЙ»**

ТАШКЕНТ – 2025

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор Республиканского
специализированного научно-
практического центра детской
онкологии, гематологии и
иммунологии

Податова Д.Ш.



**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ПО
НОЗОЛОГИИ «НЕХОДЖКИНСКАЯ ЛИМФОМА У
ДЕТЕЙ»**

ТАШКЕНТ – 2025

Оглавление

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ У ДЕТЕЙ	5
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО МЕДИЦИНСКИМ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМ ПРИ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЕ У ДЕТЕЙ	100
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЕ У ДЕТЕЙ	124
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЕ У ДЕТЕЙ	142

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
ПРОТОКОЛЫ ДИАГНОСТИКИ И
ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ
«НЕХОДЖКИНСКАЯ ЛИМФОМА У
ДЕТЕЙ»**

1. Вводная часть

- Краткая аннотация. Данный национальный клинический протокол по С82-С92.9; С83-С83.9; С84-С84.5; С85-С85.9 - Фолликулярная (нодулярная), диффузная, периферические и кожные Т-клеточные, другие и неуточненные типы неходжинских лимфом у детей, разработана с целью формирование единой концепции по обеспечению своевременной и качественной диагностики, лечебной тактики, паллиативной помощи направленной на достижение контроля и профилактики неходжинских лимфом у детей в соответствии с современными научными данными, основанными на принципах доказательной медицины.

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

- Коды МКБ-10:

МКБ-10:		МКБ-11	
С82-С92.9	– Фолликулярная (нодулярная) неходжинская лимфома	2А40.Z	Неходжинская лимфома
С83-С83.9	– Диффузная неходжинская лимфома		
С84-С84.5	– Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы		
С85-С85.9	– Другие и неуточненные типы неходжинской лимфомы		
https://mkb-10.com/index.php?pid=1456 см		https://www.google.com/search?sca_esv=fae13716536bd034&q	

- Дата разработки и пересмотра протокола:

2025 /2030 год.

- **Организация, ответственная за разработку национального клинического протокола и стандартов:** Республиканский специализированный научно практический медицинский центр детской онкологии, гематологии и клинической 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 ЦДГОиКИ;
2. Исламов Улугбек Фазлиддинович – к.м.н., заместитель директора ЦДГОиКИ;
3. Хужаев Шохрух Каххарович – заместитель главного врача клиники ЦДГОиКИ;
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;

- Список междисциплинарных авторов, дополнительная команда соавторов:

1. Полатова Джамия Шайгаратовна – д.м.н., профессор, директор ЦДГОиКИ МЗ РУз;
2. Исламов Улугбек Фазлиддинович – к.м.н., заместитель директора ЦДГОиКИ МЗ РУз;
3. Рустамова Хилола Мирзакаримова - к.м.н., заведующий отделением химиотерапии (онкологии) ЦДГОиКИМЗ РУз.;
4. Нуриддинов Комолитдин Рамизович – врач отделения химиотерапии (онкологии) ЦДГОиКИ МЗ РУз.;
5. Мустафоев Тождидин Курбанович – к.м.н., врач отделения хирургии ЦДГОиКИ МЗ РУзб.;
6. Абдухакимова Матлуба Ибрагимовна – врач отделения химиотерапии (онкологии) ЦДГОиКИ МЗ РУз.;
7. Хайитова Анора Тажимурадовна – врач отделения химиотерапии (онкологии) ЦДГОиКИ МЗ РУз.;
8. Солиев Ёрбек Хайдарович – врач отделения химиотерапии (онкологии) ЦДГОиКИ МЗ РУзб.;
9. Каримова Наргиза Мансуровна – к.м.н., научный сотрудник ЦДГОиКИ МЗ РУзб.;

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

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

- Рецензенты:

Из республики:

1. **Исхаков Эльдор Жасурович** - д.м.н., заведующий кафедры «Гематологии, детский онкологии, клинической Иммунологии и трансфузиологии» Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников,

2. **Исмаилова Муножат Хаятовна** - к.м.н., заведующий кафедры «медицинской радиологии» Ташкентской Медицинской Академии.

Из зарубежа:

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

- Номер и дата выписки из протокола обсуждения проекта национальных клинических протоколов на заседании междисциплинарной рабочей группы: заседание №1 междисциплинарной рабочей группы состоялось в 15 мая 2025 года.

- Краткое изложение и выписка из протокола заседания ученого совета онкологических направлений, которое было проведено в порядке AGREE: №1 Ученый Совет был проведен 20 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 Миньков – профессор, врач-гематолог, онколог, Детская больница Св.Анны, Клиника Австрийского университета, Вена.

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

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработан заместителем министра здравоохранения Рахимовым Ф.Р., главой департамента Алмардоновым Ш.К., начальником отдела разработки клинического протокола и

стандартов Убайдуллаевой С.А. и главными специалистами Нуримовой Ш.Р., Джумаевой Г.Т.

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

АллоТКМ	–	Аллогенная трансплантация костного мозга
АЛТ	–	Аланинаминотрансфераза
АСТ	–	Аспартатаминотрансфераза
АутоТКМ	–	Аутологичная трансплантация костного мозга
БАЛ	–	Бронхо-альвеолярный лаваж
БПВ	–	Безпрогрессивная выживаемость
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ВИЧ	–	Вирус иммунодефицита человека
ВДХТ	–	Высокодозная химиотерапия
В-НХЛ	–	В клеточная неходжкинская лимфома
Гр	–	Грей
ГСК	–	гемопоэтические стволовые клетки
Г-КСФ	–	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
Ед	–	Единица измерения
ЖКТ	–	Желудочно-кишечный тракт
ИББДВ	–	Интегрированное ведение болезней детского возраста
ИФА	–	Иммунноферментный анализ
ИФТ	–	Иммунофенотипирование
ИХЛ	–	Иммунохемилюминисценция
ИГХ	–	Иммуногистохимия
КП	–	Клинический протокол
КТ	–	Компьютерная томография
КЩС	–	Кислотно-щелочное состояние
КМ	–	Костный мозг
ЛДГ	–	Лактатдегидрогеназа
ЛБ	–	Лимфома Беркитта
ЛТ	–	Лучевая терапия

ЛПЗ	– Лимфопролиферативное заболевание
ЛП	– Люмбальная пункция
МЕ	– Международная единица
МКБ	– Международная классификация болезней
Мл	– Миллилитр
МРТ	– Магнитно-резонансная томография
НХЛ	– Неходжкинская лимфома
ОАК	– Общий анализ крови
ОГК	– Органы грудной клетки
ОБП	– Органы брюшной полости
ОМТ	– Органы малого таза
ОВ	– Общая выживаемость
ПХТ	– Полихимиотерапия
ПО	– Полный ответ
ПР	– Прогрессия
ПЦР	– Полимеразная цепная реакция
ПЭТ/КТ	– Позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография
СМЖ	– Спинно-мозговая жидкость
СОЭ	– Скорость оседания эритроцитов
СКФ	– Скорость клубочковой фильтрации
ССС	– Сердечно-сосудистая система
СТ	– Стабилизация
СРБ	– С-реактивный белок
СЗП	– Свежезамороженная плазма
ТГСК	– Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТГ	– Терапевтическая группа
ТКМ	– Трансплантация костного мозга
УД	– Уровень доказательности
УЗДГ	– Ультразвуковая доплерография
УЗИ	– Ультразвуковое исследование
ФГДС	– Фиброгастродуоденоскопия

ХТ	–	Химиотерапия
ЦМВ	–	цитомегаловирус
ЦНС	–	Центральная нервная система
ЧО	–	Частичный ответ
ЭКГ	–	Электрокардиография
ЭХО-КГ	–	Эхокардиография
ЭБВ	–	Эбштейн Барр вирус
ХГЧ	–	Хорионгонадотропин человека
ЯМРТ	–	Ядерно-магнитная резонансная томография
АРА-С	–	арабинозид (цитозар)
ECOG	–	Eastern Cooperative Oncology Group
FISH	–	Fluorescence in situ hybridization
GCSF	–	гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
HR	–	высокий риск
MR	–	средний риск
MTX	–	метотрексат
NCCN	–	National comprehensive cancer network
SR	–	стандартный риск
Pred	–	преднизолон

- Пользователи национального протокола и стандарта по данной нозологии:

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

- Категория пациентов соответствующие данному клиническому протоколу и стандарту по данной нозологии: дети (младше 21 лет).

- Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины:

Оценка степени доказательности приводимых рекомендаций

Шкала уровня достоверности

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
С	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

2. Основная часть

- Введение

Неходжкинские лимфомы — это первично локализованные злокачественные заболевания лимфатической системы.

Примечание*: Их часть среди злокачественных заболеваний детей до 15 лет составляет около 6%. Наиболее частой локализацией являются шейные лимфоузлы, кишечник и ретроперитонеальная зона, средостение и носоглоточное кольцо, другими местами манифестации являются кости, костный мозг (КМ), центральная нервная система (ЦНС), эпидуральное пространство, яички, яичники,

кожа, мягкие ткани. Из паренхиматозных органов чаще всего поражаются почки, затем печень, селезенка, лёгкие. Очень редко поражаются поджелудочная железа и надпочечники.

- Общая характеристика нозологии

Среди злокачественных опухолей у детей НХЛ составляют 5-7%, у подростков старше 15 лет - до 10%. Распространенность НХЛ у детей и подростков до 18 лет в странах Европы и Северной Америки составляет 0,6-1,5 случая на 100 000, в России этот показатель, по данным существующей статистики, находится в таких же пределах. Пик заболеваемости приходится на возраст 5-10 лет, дети до 3-х лет болеют НХЛ крайне редко. До 14 лет преобладают мальчики – соотношение мальчики:девочки среди заболевших составляет ~3,5:1, у подростков ~1,5:1.

Резко повышен риск заболеть НХЛ у детей с первичными иммунодефицитными состояниями, болезнями нестабильности хромосом, после трансплантации органов и тканей.

НХЛ у детей и подростков - первично генерализованные злокачественные опухоли с диффузной гистологической структурой и высоким пролиферативным потенциалом, чувствительные к специфической цитостатической химиотерапии. Характерна высокая частота экстранодалных локализаций, инициальное вовлечение в процесс костного мозга (КМ) и центральной нервной системы (ЦНС). Независимо от клинического оформления при выявлении в костном мозге более 25% опухолевых клеток (лимфобластов в случаях НХЛ из предшественников) заболевание определяется как острый лейкоз (ОЛЛ), при морфологии L3 (по ФАБ – классификации) как В-клеточный острый лейкоз (В-ОЛ или лейкоз Бёркитта).

Терапия: риск-адаптированная интенсивная (по дозам и временным режимам) полихимиотерапия (ПХТ) при условии адекватного выполнения комплекса сопроводительных мероприятий. Хирургические вмешательства ограничены диагностической биопсией и помощью при неотложных состояниях; резекция опухоли при возможности малотравматичного удаления, осложнения неоправданно обширных операций и задержка ПХТ ухудшает прогноз. В последнее 10-летие в лечении НХЛ также используют иммунотерапию.

В 2023 году количество впервые взятых под диспансерное наблюдение детей в возрасте от 0 до 18 лет составило 856 (2022 г - 881). Показатель заболеваемости ЗН у детей составил 6,6 (2022 г – 7,5) на 100 000 детского населения. В структуре онкологических заболеваний ведущие позиции занимали: гемобластозы (32,0%), опухоли головного и спинного мозга (20,0%), ЗН костей и суставов (9,1%), ЗН соединительных и мягких тканей (7,0%), ЗН почки (6,4%), ретинобластома (4,8%), брюшинного пространства (3,4%), что в сумме составляет 82,7% от всех впервые выявленных ЗН у детей.

Под диспансерным наблюдением в онкологических учреждениях в 2023 году находилось 5277 (2022 г - 4907) детей. Показатель распространенности ЗН в детской популяции в 2023 г. составил 48,4 на 100 000 детского населения.

Показатель смертности от ЗН на 100 000 детского населения в 2023 году составил 2,0 (2022 г. - 2,8). Показатель одногодичной летальности среди детей до 18 лет составлял 3,9% (2022 г. - 3,6%). Основными причинами смертей детского населения являются: опухоли головного мозга (26,2%), гемобластозы (23,4%), ЗН почки (9,1%), ЗН костей и суставов (8,7%), ЗН соединительной и других мягких тканей (7,9%), ЗН забрюшинного пространства (4,4%) и, что в сумме составляло почти 79,8 % от всех смертных случаев от ЗН среди детей.

- Клиническая классификация

Нозологические единицы по классификации ВОЗ 2008

Основные варианты НХЛ возрастной группы до 21 лет (дети и подростки):

В-клеточные:

- Лейкоз/лимфома из В-клеток-предшественников
- лимфома/лейкоз Бёркитта
- диффузные В-крупноклеточные лимфомы
- первичная медиастинальная В-клеточная НХЛ
- Фолликулярная лимфома педиатрическая

Т-клеточные

- Лейкоз/лимфома из Т-клеток-предшественников - лимфобластные
- Лимфомы из зрелых Т-клеток - периферические Т-клеточные НХЛ
- анапластическая крупноклеточная лимфома
- периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная
- другие редкие Т- и НК-клеточные лимфомы

Согласно классификации опухолей, гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2008г., НХЛ подразделяют на В - и Т/НК-клеточные на основании принадлежности опухолевых клеток к линии дифференцировки опухолевых клеток, дальнейшая детализация определяется степенью дифференцировки, локализацией и гистологической структурой опухоли, особенностями течения. В возрасте до 21 лет самыми частыми вариантами лимфоидных опухолей являются зрелоклеточные В-НХЛ (лимфома / лейкоз Беркитта и диффузные крупноклеточные); среди лимфом из клеток предшественников (лимфобластных) преобладают Т-клеточные.

Основные виды НХЛ, свойственные этой возрастной группе, представлены в

таблице ниже:

Варианты, код МКБ	Иммуномаркеры	Частота (%)
В-клеточные		
Из В-предшественников		
Лимфобластная В-НХЛ. С91.0	CD19+ и/или CD79a+ и/или CD22cyt+ большинство случаев TdT+ HLA-DR+	3-5%
Из зрелых В-клеток		
Лимфома/лейкоз Беркита, С83.7	CD19+ и/или CD79a+; CD20+; CD10 Bcl6+; Ki 67 \geq 99%; sIgM+, или λ -цепи + Bcl6+; C-myc+	45-55
Диффузные В-крупноклет., С83.3	CD19+ и/или CD79a+; CD20+; CD10 \pm ; Bcl6+; Ki 67 \geq 90%; Bcl6 Bcl6+; Bcl2 \pm	8-10
Первичная медиастинальная В-крупноклет.	CD20+; CD10-; Bcl2; Bcl6-; CD19+; CD45+	2-3
Т-клеточные		
Из Т-предшественников		
Лимфобластная Т-НХЛ С83.5	CD7+; CD2+; и/или CD5+; CD4 или CD8+; CD1a \pm ; CD3cyt+; TCR δ /v+/TCR γ /д +	20-25
Из посттимических Т-клеток (периферические)		
Анапластическая крупноклеточная, С84.4	CD3+; Т-клеточные; CD4 \pm ; CD8 \pm ; CD30 \pm ; alk+. Потеря многих Т-клеточных антигенов	8-10
другие	CD3mem+, CD1a -; TCR δ /v+/TCR γ /д +	1-2
Неклассифицируемые		

Морфоиммунологическая классификация неходжкинских лимфом (ВОЗ):

В-клеточные опухоли

Из предшественников В-клеток:

- В-лимфобластная лимфома /лейкоз из клеток-предшественников.
- В-клеточный острый лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников.
- В-клеточные опухоли из периферических клеток
- Диффузная В-крупноклеточная лимфома.

- Медиастинальная диффузная В-крупноклеточная лимфома.
- Лимфома, первично ассоциированная с выпотом.
- Лимфома / лейкоз Беркита.

Т-клеточные опухоли

Из предшественников Т-клеток:

- Т-лимфобластная лимфома/лейкоз из клеток предшественников
- Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз из клеток предшественников.
- Т-клеточные опухоли из периферических клеток.

Анапластическая крупноклеточная лимфома, Т/О-клеточная, с первичным поражением кожи.

Анапластическая крупноклеточная лимфома, Т/О-клеточная, с первичным системным поражением.

Распределение пациентов с неходжкинскими лимфомами на терапевтические группы.

Лимфобластные лимфомы. Терапевтическая группа I (ТГ I)	В-лимфобластная лимфома. Т-лимфобластная лимфома. Периферическая т-клеточная лимфома
В-клеточные лимфомы. Терапевтическая группа II (ТГ II)	Диффузная В-крупноклеточная лимфома. Медиастинальная В-крупноклеточная лимфома. Лимфома Беркитта/Лейкемия из клеток Беркитта.
Крупноклеточная анапластическая лимфома. Терапевтическая группа III (ТГ III)	Крупноклеточная анапластическая лимфома.

Внутри терапевтических групп выделяются группы риска, которые определяют длительность и объём терапии.

Группы риска, формируются с учетом распространения опухолевого процесса (стадия), ответа опухоли на проводимое лечение, а в случае зрелых В-клеточных лимфом, учитывается и уровень лактатдегидрогеназы, как маркёр опухолевой массы.

Стадия I - диагностируется при одиночной экстранодальной или нодальной опухоли, исключая медиастинальную, абдоминальную, или эпидуральную локализацию.

Стадия II - диагностируется при одиночной экстранодальной опухоли с

вовлечением регионарных лимфатических узлов; при поражении лимфоузлов двух или более анатомических областей по одну сторону диафрагмы; при наличии двух одиночных экстранодальных очагов опухоли с/без вовлечением регионарных лимфоузлов по одну сторону диафрагмы; при первичной опухоли ЖКТ, обычно в илеоцекальном углу, с/без вовлечением только соответствующих мезентериальных узлов, полностью (IIR) или частично (IINR) резецированной.

Исключаются опухоли медиастинальной и эпидуральной локализаций.

Стадия III - диагностируется при наличии двух одиночных экстранодальных очагов опухоли по разные стороны диафрагмы; при поражении двух или более областей лимфоузлов по разные стороны диафрагмы; во всех случаях интраторакального расположения опухоли (средостение, плевра, тимус); во всех случаях распространенных интраабдоминальных опухолей, нерезектабельных; при всех параспинальных или эпидуральных локализациях опухоли.

Стадия IV - диагностируется при любом поражении, перечисленном выше, с инициальным вовлечением центральной нервной системы и/или костного мозга (<25%).

Для терапевтической группы лимфобластных лимфом группа риска определяется с учётом стадии заболевания и ответа на проводимое лечение.

Группы риска для лимфобластных неходжкинских лимфом

Группа риска	Стадия
Стандартная	I-II
Средняя	III-IV
Высокая	Остаточная опухоль более 30%, от первоначального объёма на 33 день терапии. более 70%

Для терапевтической группы зрелых В-клеточных неходжкинских лимфом группа риска определяется распространением опухолевого процесса (стадия) и инициальным значением активности ЛДГ, который следует учитывать в зависимости от возраста.

Группы риска для зрелой В-клеточной НХЛ:

Группа риска	Объём операции	Стадия	ЛДГ.
R1	Полное удаление	I+II	Любое.
R 2		I+II	Любое.

	Неполное удаление	III	В пределах возрастной нормы.
R 3	-	III	Выше возрастной нормы, но не более чем в 2 раза.
		IV, В-ОЛЛ	Не превышает 2 возрастных нормы.
R 4	-	III, IV, В-ОЛЛ.	Выше 2 возрастных норм.
		медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, - отдельно лечится параменингеальное поражение	Любое.
R 4 ЦНС +	-	IV с поражением ЦНС	Любое

Для терапевтической группы крупноклеточных анапластических лимфом группа риска определяется стадией, локализацией поражения.

Группы риска для крупноклеточных анапластических лимфом:

1. Изолированное поражение кожи	Если не выявлено других опухолевых очагов, то выбирается тактика наблюдения.
2. Группа низкого риска (LR)	Стадия 1. Опухоль полностью удалена.
3. Группа стандартного риска (SR)	- нет поражения кожи - нет поражения органов средостения - нет поражения печени, селезенки, легких.
4. Группа высокого риска (HR)	К этой группе отнесены больные, имеющие хотя бы 1 область поражения из нижеперечисленного: - поражение кожи (доказанное морфологически), за исключением изолированного поражения кожи или вовлечения кожи над пораженным лимфоузлом. Поражение кожи над опухолевоизмененным лимфоузлом не считается первичным поражением кожи. - вовлечение органов средостения

	- поражение печени (выступает из-под края реберной дуги >5 см/или наличие очагов), селезенки (>5 см и/или очаги), легких (биопсия не обязательна). - Поражение к/м
5. Больные с инициальным поражением ЦНС.	Наличие злокачественных клеток в ликворе, выявление клеток с транслокацией t(2;5) в ликворе, очаговая симптоматика, очаговые изменения на КТ, МРТ. Вопрос о проведении поддерживающей химиотерапии и лучевой терапии решается индивидуально.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ**: [A,1]

1) Диагностические критерии

Жалобы и анамнез:

Наиболее частым симптомом является безболезненное увеличение лимфатических узлов. При абдоминальном поражении появляются перемежающиеся боли в животе, инвагинация, илеус. При медиастинальном поражении отмечается хронический кашель, в продвинутых стадиях стрidor, застой шейных вен. При ЦНС-поражении — паралич черепно-мозговых нервов, головная боль. При эпидуральном поражении появляются симптомы поперечного поражения. Наиболее частым общим симптомом является температура неясного происхождения. Гепато- и спленомегалия появляются преимущественно в продвинутых стадиях; при отдельных формах лимфом, как, например, периферические Т-клеточные лимфомы — также на более ранних стадиях. Острыми ситуациями могут быть синдром верхней полой вены, трахеокомпрессия и тампонада перикарда при медиастинальной лимфоме, олигоанурия с опасностью гиперкалиемии при инфильтрации почек, синдром поперечного сечения при эпидуральной лимфоме и амавроз при лимфомах передней камеры глаза.

Физикальное обследование: общий осмотр пациента — включает обязательную оценку всех групп периферических лимфоузлов, осмотр кожных покровов, определение размеров печени и селезенки ниже реберной дуги, у мальчиков пальпацию яичек;

Лабораторные исследования:

общий анализ крови с формулой и СОЭ, б/х анализ с ЛДГ, азотемией, печеночными пробами, электролитами

Инструментальные исследования:

- УЗИ органов брюшной полости и почек, УЗИ л/у, яичек у мальчиков
- Р-графия 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;

2) Диагностический алгоритм – мероприятия необходимо проводить как можно быстрее, т.к. лимфомы у детей являются крайне агрессивными и быстрорастущими опухолями.



3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
НХЛ	Увеличение периферических л/у, одышка, кашель, синдром сдавления верхней полой вены, боли в животе – кишечная непроходимость, ЖКТ кровотечение, тошнота, рвота, клиника острого живота, пальпируемая опухоль в брюшной полости (в зависимости от локализации), анемический и геморрагический синдромы, похудание более чем на 10% от веса за последние 3-6 мес, ночные проливные поты, оссалгии. Анамнез недлительен – от 1 дня до 2-х месяцев.	ОАК, СОЭ, УЗИ ОБП+почек, УЗИ периферических л/у, R-графия грудной клетки в 2-х проекциях; - КТ грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза, головного мозга и других зон поражения - при наличии показаний (подозрение на поражение), консультация узких специалистов	Увеличение л/у (периферических, внутригрудных, внутрибрюшных), полисерозиты (асцит, плеврит, перикардит), симптомы интоксикации. На УЗИ ОБП – наличие л/у в диаметре более 1см, гепатоспленомегалия, асцит. Рентгенограмма ОГК – увеличение л/у средостения, наличие плеврита. Исключен туберкулез, лимфоаденит
Лимфома Ходжкина	Увеличение периферических л/у постепенное, ассиметричное. одышка, кашель, синдром сдавления верхней полой вены, боли в животе, похудание более чем на 10% от веса за	ОАК, СОЭ, УЗИ ОБП+почек, УЗИ периферических л/у, R-графия грудной клетки в 2-х проекциях; - КТ грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза,	Увеличение л/у (периферических, внутригрудных, внутрибрюшных), полисерозиты (асцит, плеврит, перикардит), симптомы интоксикации. На УЗИ ОБП – наличие л/у в диаметре более 1см,

	последние 3-6 мес, ночные проливные поты, кожный зуд.	головного мозга и других зон возможного поражения - при наличии показаний (подозрение на поражение), консультация узких специалистов	гепатоспленомегалия, асцит. Рентгенограмма ОГК – увеличение л/у средостения, наличие плеврита. Исключен туберкулез, лимфоаденит
Острый лейкоз	Анемический, геморрагический синдромы, оссалгии, гепатоспленомегалия, экзофтальм, синдром сдавления верхней полой вены	ОАК с подсчетом лейкоформулы.	Увеличение л/у (периферических, внутригрудных, внутрибрюшных), полисерозиты (асцит, плеврит, перикардит), симптомы интоксикации. На УЗИ ОБП – наличие л/у в диаметре более 1см, гепатоспленомегалия, асцит. Рентгенограмма ОГК – увеличение л/у средостения, наличие плеврита. В ОАК - анемия, тромбоцитопения, лимфоцитоз, ускоренное СОЭ, наличие бластов
Лимфоаденит	Л/у болезненные, мягкой консистенции, флюктуация, малоподвижны, изменение кожи над л/узлом, гипертермия	ОАК+тромб., СОЭ, ИФА на инфекции, паразиты, проба Манту, консультация хирурга,	В ОАК – нейтрофиллез, умеренное повышение СОЭ, анемия не выражена, преимущественная локализация – шея, наличие очагов

		фтизиатра, инфекциониста	инфекции (ангина, отит, кариес, пневмония)
--	--	-----------------------------	--

4) Тактика лечения: А [1]:

На уровне ПМСП рекомендуется проводить антибактериальную, анальгетическую, дезинтоксикационную и симптоматическую терапию.

Немедикаментозное лечение - режим и диета по тяжести состояния пациента. Режим предпочтителен палатный. Диета с исключением острых, жирных, жареных блюд, в то же время, обогащенная белком.

Медикаментозное лечение – в зависимости от степени тяжести заболевания и клинических симптомов согласно принципам ИВБДВ.

5) Показания для консультации специалистов:

- консультация инфекциониста, фтизиатра, хирурга – по показаниям;
- консультация регионального онколога – для направления в специализированный центр.

6) Профилактические мероприятия:

- Своевременно и качественно диагностировать заболевание;
- Профилактика послеоперационных, цитотоксических, постлучевых осложнений, симптомов ВЧД – сопроводительная терапия (антибактериальная, антиэметогенная, колониестимулирующая, дезинтоксикационная, дегидратационная, гормонотерапия, и т.д.).

7) Мониторинг состояния пациента: (карта наблюдения за пациентом, индивидуальная карта наблюдения пациента, индивидуальный план действий);

- оказание консультативной и диагностической помощи больным со ЗНО и с подозрением на них и, при необходимости, направление больного в онкологический диспансер;
- лечение в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи больным со ЗНО;
- диспансерное наблюдение за больными со ЗНО и некоторыми формами предопухолевых заболеваний;
- консультации и патронаж на дому больных со ЗНО (по показаниям);

- контроль за своевременной госпитализацией больных для специального, паллиативного и симптоматического лечения, анализ причин отказов от госпитализации;
- анализ и разбор диагностических ошибок с врачами амбулаторно-поликлинических учреждений;
- методическая помощь врачам общей сети по организации профилактических осмотров, диспансеризации больных с предопухолевыми и хроническими заболеваниями, санитарно-просветительной работы среди населения;
- заполняется учетная форма “Извещение о больном впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования”. “Извещение” должно быть заполнено в день установления диагноза, выслано в онкологическое учреждение регионального уровня (областное, республиканское, краевое) по месту постоянного жительства больного в 3-дневный срок с момента заполнения.

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

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ А [1]:

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

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 ОДБ по месту жительства для проведения симптоматической терапии. При запущенных случаях, поздней диагностике, таких пациентов также необходимо госпитализировать в ОДБ по месту жительства в профильное отделение.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ А [1]:

При ухудшении состояния в межблочном периоде требующие стационарной коррекции состояния необходимо госпитализировать в ОДБ по месту жительства для проведения симптоматической терапии.

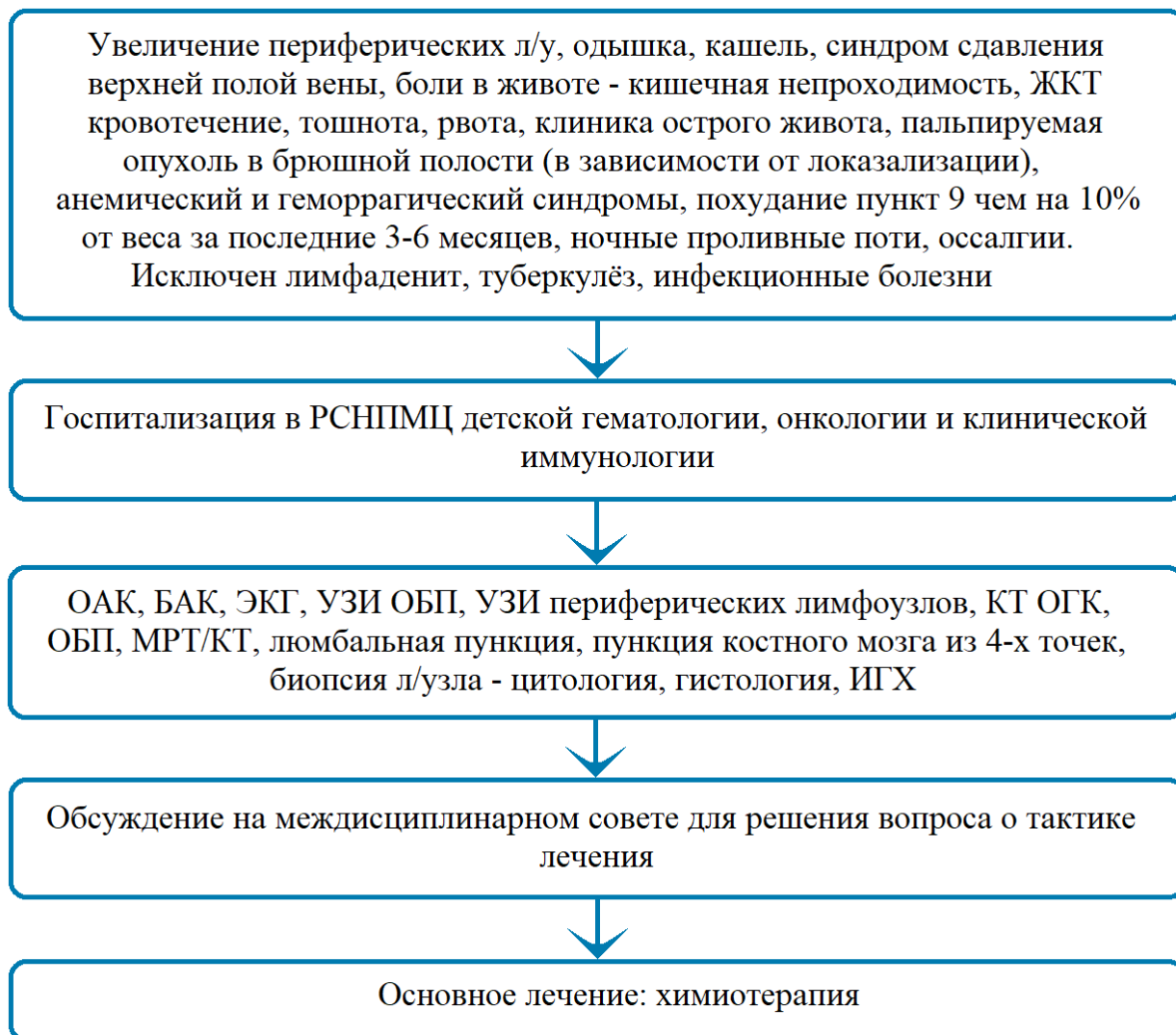
1) Диагностические мероприятия: сбор жалоб и анамнеза, общий осмотр, измерение температуры тела, АД, ЭКГ, определение уровня сахара.

2) Медикаментозное лечение: обезболивающая терапия, жаропонижающая терапия, противосудорожная терапия, инфузионная терапия при необходимости. При наличии показаний госпитализация в стационар по месту жительства.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ А [1]:

1) **Диагностические критерии на стационарном уровне:** см. амбулаторный уровень.

2) **Диагностический алгоритм: (схема)**



3) **Перечень основных диагностических мероприятий:**

- 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, УЗИ яичек у мальчиков.

- 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).
- Примечание*: Запрещены инвазивные диагностические исследования, исследования под седацией у пациентов с большой массой опухоли в средостении при наличии респираторных расстройств или синдрома верхней полой вены. В этом случае проводится предлечение преднизолоном/дексаметазоном, при необходимости вместе с циклофосфамидом. Инвазивная диагностика проводится после стабилизации общего состояния.
- для стадирования - КТ с контрастом шеи, гр клетки, бр полости, малого таза;

4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- 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;
- при поражении яичек- УЗИ;
- 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 осложнений 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;
- аудиограмма – оценка слуха из-за ототоксичности химиопрепаратов;
- 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 кандиды 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 M 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 M 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;
- Хелик тест при подозрении на Хеликобактер ассоциированный гастрит;
- Цитогенетическое исследование на хромосомные aberrации;
- По показаниям помимо указанных обследований возможны другие методы исследования.

Симптомы биологической активности процесса:

- повышение уровня ЛДГ выше 500 Е/л;
- повышение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови выше 200 Е/л.

Наличие этих симптомов обозначается символом «б», а отсутствие – «а».

Симптомы интоксикации – снижение веса более чем на 10%, лихорадка выше 37,5 – 38⁰С, потливость. Наличие этих симптомов обозначается символом «Б», а отсутствие – А».

5) Тактика лечения:

Немедикаментозное лечение:

- изолированные (боксовые) палаты;
- ламинарный поток воздуха;
- низко бактериальная пища;
- усиленное питание – высококалорийная диета с полуторным по сравнению с возрастными нормами количеством белков, витаминизированная, богатая минеральными веществами; при назначении глюкокортикоидов рацион обогащают продуктами, содержащими много солей калия и кальция.

Медикаментозное лечение:

Лечение детей с НХЛ осуществляется по следующим протоколам

Таблица 1. Лечение пациентов с лимфобластными неходжкинскими лимфомами.

Группа риска	Лечение
Стандартная	Протокол I, Протокол M, Поддерживающая терапия (EuroLB2000). ¹
Промежуточная	Протокол I, Протокол M, Протокол II, Поддерживающая терапия (EuroLB2000).
Высокая	Протокол I, фаза I, 6 блоков химиотерапии высокого риска, II протокол, ЛТ на головной мозг при поражении ЦНС в дозе 12 гр., Поддерживающая терапия (EuroLB2000).

Таблица 2. Лечение пациентов с зрелыми В-клеточными неходжкинскими лимфомами

Группа риска	Лечение
R1	A → B (B-NHL BFM 04). ¹⁻³
R2	Профаза → A → B → A → B (B-NHL BFM 04).
R3	Профаза → AA → BB → CC → AA → BB (B-NHL BFM 04).
R4	Профаза → AA (редукция дозы MTX до 1 г/м ² кроме R4 с параменингеальным поражением) + ритуксимаб → BB (редукция дозы MTX до 1 г/м ² кроме R4 с параменингеальным поражением) + ритуксимаб → CC + ритуксимаб → AA + ритуксимаб → BB → CC. При наличие остаточной опухоли после 4 блока (AA + ритуксимаб) проводится забор ПСК, после 5 блока (BB) → повторная операция, при наличие жизнеспособных клеток проводится аутоТКМ с ритуксимабом (B-NHL-M 2004).

R4 ЦНС +	Профаза → AAz + ритуксимаб → BBz + ритуксимаб → CCz + ритуксимаб → AAz + ритуксимаб → BBz → CCz При наличие остаточной опухоли после 4 блока (AA+ритуксимаб) проводится забор ПСК, после 5 блока (BB) → повторная операция, при наличие жизнеспособных клеток проводится аутоТКМ с ритуксимабом (B-NHL-M 2004).
----------	--

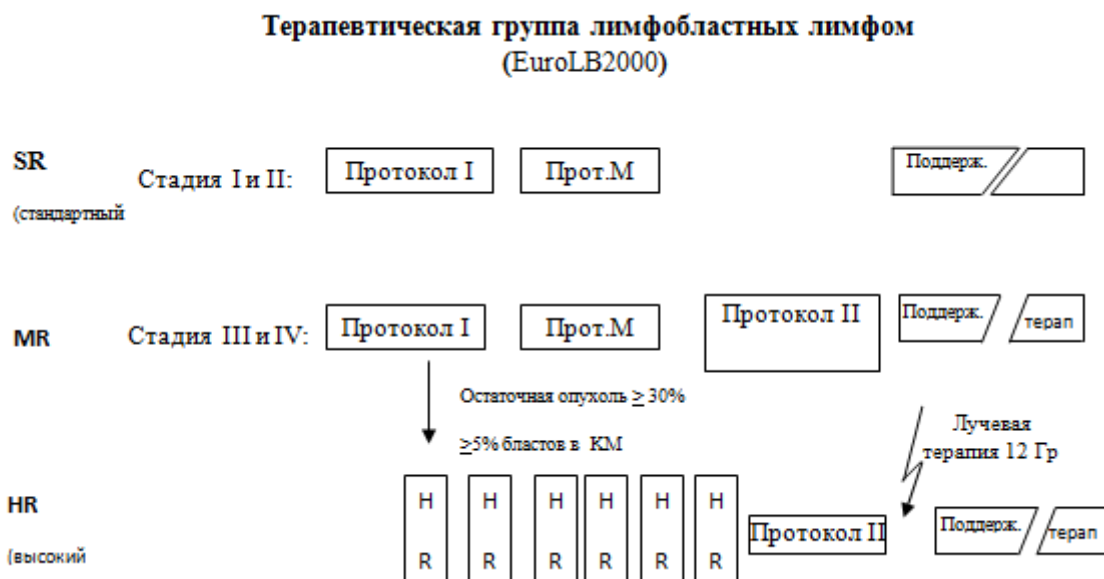
Лечение пациентов с крупноклеточной анапластической лимфомой осуществляется в зависимости от группы риска (табл. 3).

Таблица 3. Лечение пациентов с крупноклеточными анапластическими лимфомами, при наличии АЛК в высокой группе риска реком применение кризотиниба

Группа риска	Лечение
Низкий риск (LR)	Профаза → А → В → А. (ALCL 99)
Стандартный риск (SR)	Профаза → А → В → А → В → А → В (ALCL 99).
Высокий риск (HR)	Профаза → AM1 → BM1 → AM2 → BM2 → AM3 → BM3 (ALCL 99)
Инициальное поражение ЦНС	Профаза, AAz → BBz → CCz → AAz → BBz → CCz , вопрос о поддерживающей и лучевой терапии решается индивидуально (B-NHL- 2004).

Общие схемы лечения детей с НХЛ представлены ниже.

Рис. 1. Общая схема лечения пациентов терапевтической группы лимфобластных лимфом.

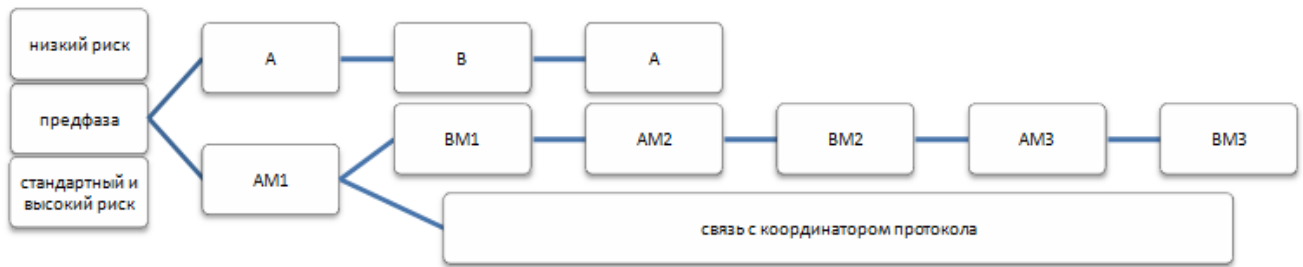


на 33 день остаточная опухоль должна быть более 70% для высокой группы риска

Рис. 2. Общая схема лечения пациентов терапевтической группы 2 зрелых В НХЛ/ОЛЛ (B-NHL M)



Рис. 3 Общая схема лечения пациентов терапевтической группы III крупноклеточных анапластических лимфом (ALCL 99).



Схемы лечения детей терапевтической группы лимфобластных лимфом (протокол I, M, II, блоки HR 1, HR 2, HR 3) представлены на рис. 4, 5, 6, 7, 8, 9.

Лимфобластные лимфомы: протокол I (EuroLB2000)

Преднизолон 60 мг/м²/день р.о.

Винкристин 1,5 мг/м²/день в/в

Давнорубинин 30 мг/м²/день инф. (1 час)

Аспарагиназа 10.000 ЕД/м²/день инф. (1 час)
Medac

Циклофосфан 1.000 мг/м²/день инф. (1 час)

Цитозар 75 мг/м²/день в/в

Меркаптопурин 60 мг/м²/день р.о.

МТХ э/п/омбально.

Доза зависит от возраста: <1 1 2 >=3 лет

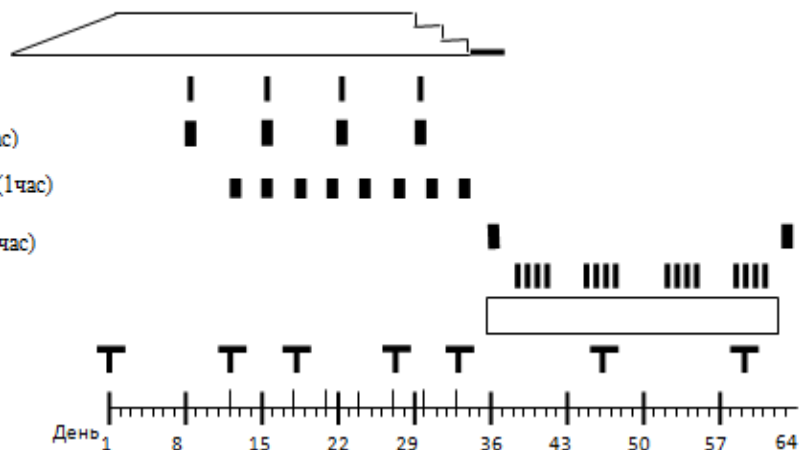


Рис. 4. Протокол I в лечении детей терапевтической группы лимфобластных лимфом:

- Преднизолон в дни с 1-7 начало с 25% от расчетной дозы с постепенным увеличением, под контролем клинического ответа, редукции количества лейкоэмических клеток, уменьшения органомегалии. Дни с 8 по 28 - 60 мг/м² в день внутрь в 3 приема, дни с 29 по 31 - 30 мг/м² в день, дни с 32 по 34 - 15 мг/м² в день, дни с 35 по 37 - 7,5 мг/м² в день.
- Винкристин 1,5 мг/м² в/в, стр., дни 8, 15, 22, 29.
- Даунорубин 30 мг/м² в/в, кап. за 1 час, дни 8, 15, 22, 29.
- L аспарагиназа (Medac) 10 000 Ед/м² в/в, кап. за 1 час, дни 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33.

Начало 2 фазы протокола I: сокращение опухоли не менее чем на 30% на 33 день, удовлетворительное общее состояние, отсутствие инфекций, уровень клиренса по эндогенному креатинину в пределах возрастной нормы, уровень лейкоцитов периферической крови $\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцитов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$. Начало цитозаровых блоков при уровне лейкоцитов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$.

- Циклофосфан 1000 мг/м² в день в/в, кап. за 1 час, дни 36 и 64, уромитексан 400 мг/м² в/в, стр. на 0, 4 и 8 час от начала инфузии циклофосфана.
- 6 меркаптопурин 60 мг/м² в день, внутрь в один прием, дни с 36 по 63 (28 дней).
- Цитозар 75 мг/м² в день в/в, стр. в виде 4х блоков по 4 дня каждый: дни с 38 по 41; с 45 по 48; с 52 по 55; с 59 по 62.
- ЛП с введением метотрексата в возрастных дозах, дни 1, 12, 18, 27, 33, при проведении 2 фазы протокола - день 45 и день 59.

Лимфобластные лимфомы: протокол M (EuroLB2000)

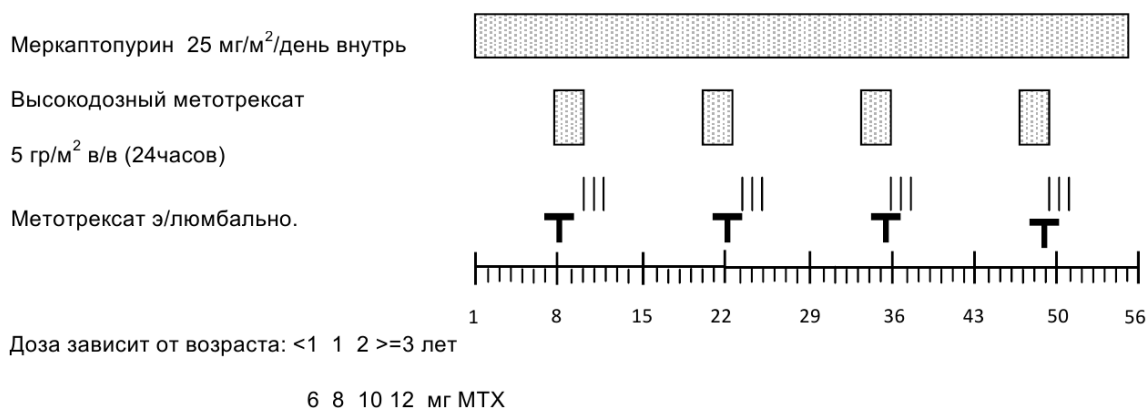


Рис. 5. Протокол M в лечении терапевтической группы лимфобластных лимфом.

Протокол М проводится всем пациентам группы стандартного и среднего риска. Критерии начала протокола: удовлетворительное общее состояние, отсутствие инфекций, клиренс по эндогенному креатинину в пределах возрастной нормы, уровень печеночных трансаминаз не превышает нормальный более чем в 5 раз, уровень лейкоцитов периферической крови $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцитов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$.

6 меркаптопурин 25 мг/м² в день, ежедневно, внутрь в один прием (вечером) в течение 8 недель.

Высокодозный метотрексат 5 г/м² в/в, титрованием в течение 24 часов, дни 8, 22, 36, 50. 1/10 дозы вводится за 30 минут, 9/10 – за 23 часа 30 минут. Контроль уровня метотрексата проводится на 42, 48 и 54 час от начала введения.

Лейковорин вводится в дозе 30 мг/м² в/в, стр на 42, 15мг/м на 48 и 54 час от начала инфузии метотрексата, при уровне метотрексата на 42 час 1 до 1,0 $\mu\text{моль/л}$, и при уровне Мтх на 48ч до 0,4. При уровне Мтх на 42 час от 1 до 5 доза лейковорина увеличивается на 15мг/м каждые 6 часов (45-30-30), при уровне Мтх на 42 час более 5 – доза лейковорина рассчитывается по формуле (уровень Мтх) x (вес пациента в кг). При необходимости повышения дозы лейковорина параллельно повышается скорость инфузии растворов до 4,5л/кв м и вводится планово лазикс каждые 6 часов. Уровень Рн мочи должен быть не менее 7,5 в каждой порции, при необходимости в инфузию дополнительно вводите натрия гидрокарбонат 3% - 30мл

ЛП с введением метотрексата в возрастных дозах проводится через 2 часа от начала введения метотрексата в/в (в возрасте менее 1 года – 6 мг, от 1 года до 2 лет – 8 мг, от 2 лет до 3 лет – 10 мг, старше 3 лет – 12 мг).

Лист инфузии:

ПРОТОКОЛ М

Ф.И. _____

Диагноз _____

Рост, вес, площадь поверхности _____ кг _____ см _____ м²

Суточный подвод жидкости из расчета _____ л/м² = _____ мл/сут

Дата _____ время _____

5% глюкоза- 400,0 0,9% NaCl- 400,0

7,5% KCl- 12,0 чередовать 7,5% KCl- 12,0

3% сода - 42,0 3% сода - 42,0

Скорость инфузии _____ мл/час _____ капель/мин

Фуросемид _____

Дата _____ время _____

Метотрексат _____ мг + 5% глюкоза- 400,0 мл в/в через инфузомат первые 30 минут
скорость 80 мл/час, затем 10 мл/час

Метотрексат закончить _____

Дата _____ Лейковорин в/в струйно: 6.00 _____

12.00 _____

18.00 _____

Дата _____ время _____

Ондасетрон _____ мг + 50,0 мл физ. раствора в/в кап. за 30 мин. (скорость 33 кап. в мин.)

Инфузию отключить _____ после осмотра деж. врача!

1. Контроль АД.
2. Контроль диуреза.
3. Контроль pH мочи.
4. Обработка кожи, слизистых и полоскания зева раствором фурациллина, 3% содовым раствором, хлоргексидином, бетадином.

Лимфобластные лимфомы: протокол II (EuroLB2000)

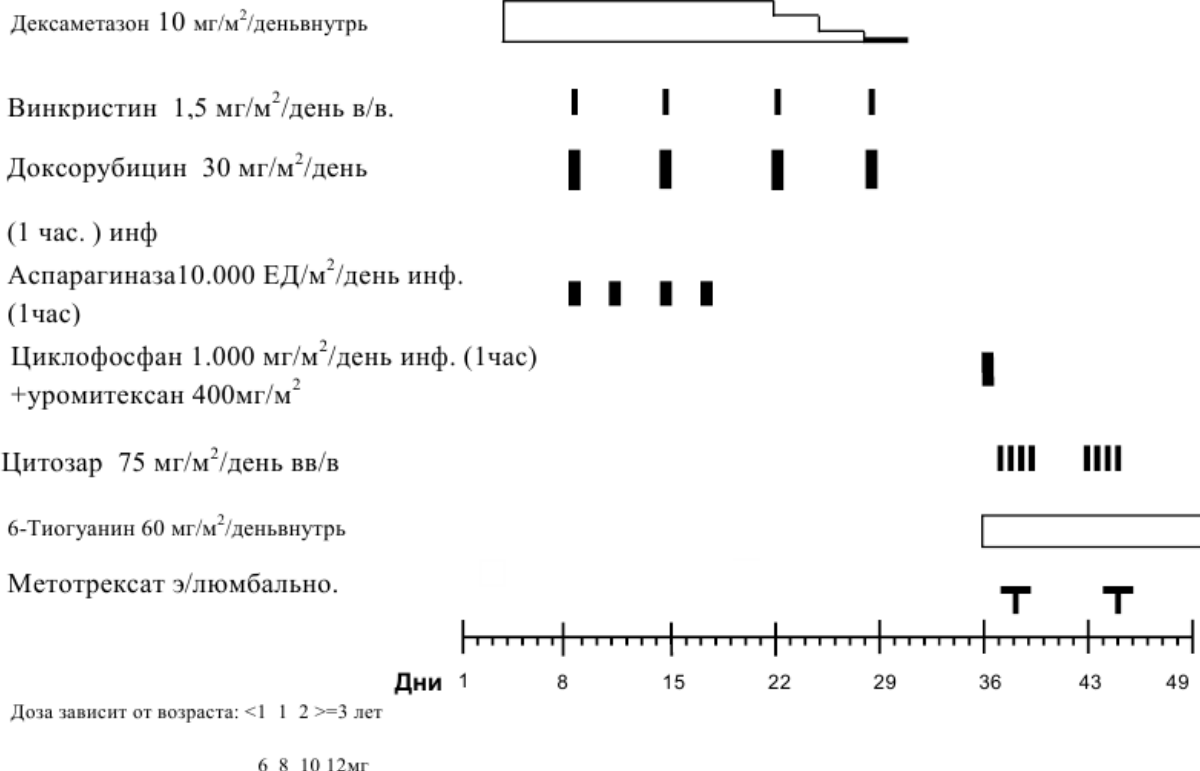
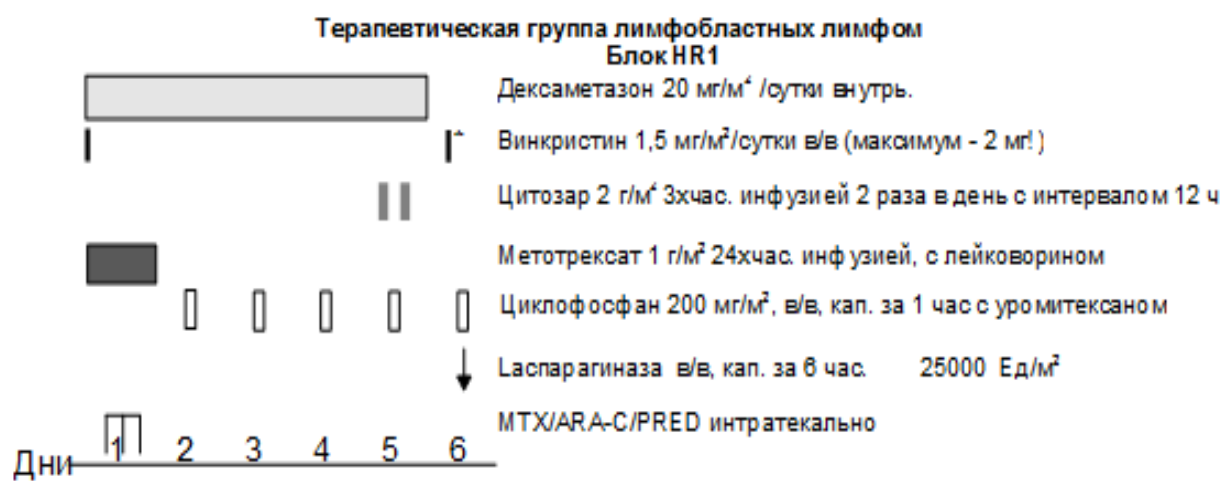


Рис. 6. Протокол II в лечении терапевтической группы лимфобластных лимфом.

Протокол II начинается через 2 недели после окончания М протокола (группы стандартного и среднего риска) и через 3 недели после 6 HR блока (группа высокого риска). Критерии начала: клинико-лабораторная ремиссия, удовлетворительное общее состояние, отсутствие инфекций, уровень лейкоцитов периферической крови $\geq 2,5 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцитов $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$.

- Дексаметазон $10 \text{ мг}/\text{м}^2$ в день внутрь в 2-3 приема, дни с 1 по 21; $5 \text{ мг}/\text{м}^2$ в день, дни с 22 по 24; $2,5 \text{ мг}/\text{м}^2$ в день, дни с 25 по 27; $1,25 \text{ мг}/\text{м}^2$ в день, дни с 28 по 30
- Винкристин $1,5 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, стр., дни 8, 15, 22, 29.
- Доксорубин (адриамицин) $30 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, кап. за 1 час, дни 8, 15, 22, 29
- L аспарагиназа (EcoLi) $10\ 000 \text{ Ед}/\text{м}^2$ в/в, кап. за 1 час, дни 8, 11, 15, 18.
- Начало 2 фазы протокола II: удовлетворительное общее состояние, отсутствие инфекций, уровень лейкоцитов периферической крови $\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцитов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$. Начало цитозаровых блоков при уровне лейкоцитов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$.
- Циклофосфан $1000 \text{ мг}/\text{м}^2$ в день в/в, кап. за 1 час, день 36, уромитексан $400 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в, стр. на 0, 4 и 8 час от начала инфузии циклофосфана.
- 6 тиогуанин $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ в день, внутрь в один прием, дни с 36 по 49 (14 дней).
- Цитозар $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ в день в/в, стр. в виде 2х блоков по 4 дня каждый: дни с 38 по 41 и с 45 по 48.
- ЛП с введением метотрексата в возрастных дозах, день 38 и день 45.



*Винкристин не вводится на первом блоке HR (после протокола I).

Рис. 7. Блок HR 1 (EuroLB2000) в лечении терапевтической группы лимфобластных лимфом

- Дексаметазон $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в или внутрь, за 3 приема, дни 1-5.

- Винкристин 1,5 мг/м² (макс. 2 мг) в/в, струйно, день 1 и 6*.
- Метотрексат 5 г/м² в/в, титрованием за 24 часа, начало в день 1 (10% дозы вводится за 30 мин. И 90% за 23,5 часа). Начало введения при рН мочи более 7,25, при падении рН мочи менее 7,0 в/в, за 30 минут вводится 4% NaHCO₃ в дозе 1 ммоль/кг, разведенный в 0,9% NaCl .
- Лейковорин 30 мг/м² в/в, струйно на 42 час и 15 мг/м² в/в, струйно на 48 и 54 час от начала инфузии метотрексата. см указания к протоколу М
- Люмбальная пункция с введением 3 препаратов в возрастных дозах: в день 1 (через 30мин от начала инфузии метотрексата) (табл. 4).
- Циклофосфан 200 мг/м² в/в, кап. за 1 час, всего 5 введений, дни 2-6, уромитексан (месна) 70 мг/м² в/в, струйно на 0, 4, 8 час от начала инфузии циклофосфана, дни 2-6.
- Цитозар 2000 мг/м² в/в, капельно за 3 часа с интервалом в 12 часов, день 5, всего 2 введения. Витамин В₆ в дозе 150 мг/м² за 30 минут до введения цитозара, каждые 12 часов, дни 1-2. Капли с дексаметазоном и 0,9% NaCl закапывать чередуя в оба глаза, каждые 4 часа.
- L- аспарагиназа 25000 Ед/м² в/в, капельно за 6 часов.

Таблица 4. Дозы эндолумбального введения препаратов в зависимости от возраста пациентам с лимфобластными лимфомами

Возраст/препарат	Метотрексат, мг	Цитозар, мг	Преднизолон, мг
Менее 1 года	6	16	4
1-2 года	8	20	6
2-3 года	10	26	8
Старше 3 лет	12	30	10

Схемы лечения детей терапевтической группы В зрелых НХЛ/ОЛЛ (профаза, блоки А, АА, АА_z, В, ВВ, ВВ_z, СС, СС_z)

Профаза начинается немедленно по окончании диагностического периода, а по жизненным показаниям, после морфологического/цитологического заключения.

Зрелые В-НХЛ/ОЛЛ профаза (В-NHL-M 2004)

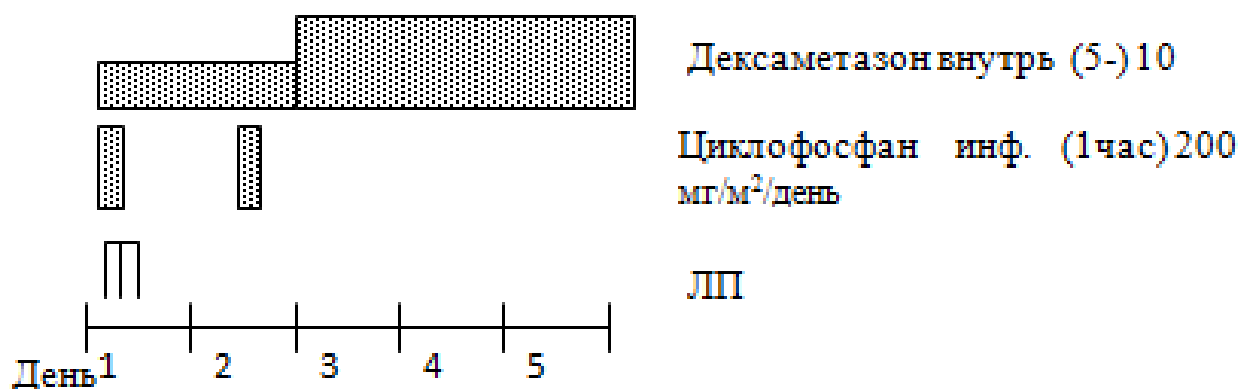


Рис. 8. Профаза в лечении больных зрелыми НХЛ/ОЛЛ

Дексаметазон 5 мг/м² в/в или внутрь за один прием, дни 1,2; 10 мг/м² в/в или внутрь за 2 приема, дни 3-5.

Циклофосфан 200 мг/м² в/в, капельно за 1 час, дни 1, 2.

Люмбальная пункция, день 1, дозы в зависимости от возраста, проводится 3 препаратами – метотрексат, цитозар, преднизолон (табл. 5). Дополнительно в день 3 при поражении ЦНС.

Инфузионная терапия 3000 мл/м² в сутки с ощелачиванием.

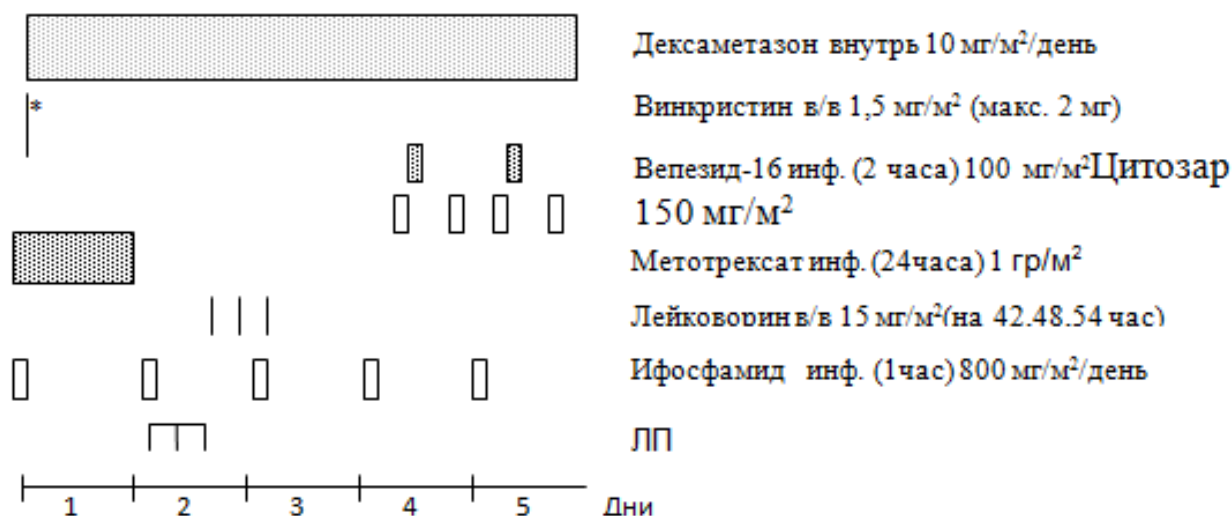
Аллопуринол 300 мг/м² в сутки в 2 приема.

Оценка ответа опухоли на 5 день (клинически, R, УЗИ).

Таблица 5. Дозы эндолюмбального введения препаратов в зависимости от возраста пациентам с В НХЛ/ОЛЛ

Возраст/препарат	Метотрексат, мг	Цитозар, мг	Преднизолон, мг
Менее 1 года	6	16	4
1–2 года	8	20	6
2–3 года	10	26	8
Старше 3 лет	12	30	10

Зрелые В-НХЛ/ОЛЛ Блок А(В-NHL-M 2004)



*Винкристин вводится только в группе R2 зрелых В НХЛ/ОЛЛ

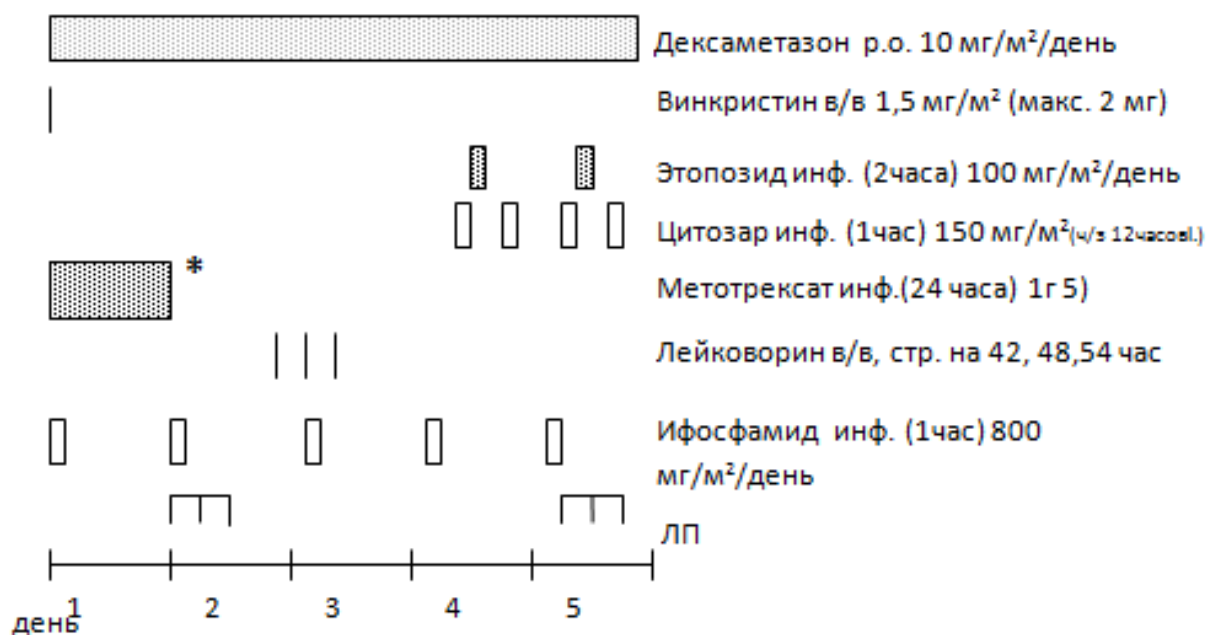
Рис. 9. Блок А для лечения больных зрелыми В НХЛ/ОЛЛ

- Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, за 2-3 приема, дни 1-5.
- Винкристин вводится только в группе R2 В зрелых НХЛ/ОЛЛ 1,5 мг/м² (макс. 2 мг) в/в, стр., день 1.
- Метотрексат 1 г/м² в/в, титрованием за 24 часа, начало в день 1 (10% дозы вводится за 30 мин. И 90% за 23,5 часа). см указания к протоколу М
- Лейковорин 15 мг/м² в/в, струйно на 42, 48 и 54 час от начала инфузии метотрексата.
- Люмбальная пункция с введением 3 препаратов (метотрексат, цитозар, преднизолон) в возрастных дозах в день 2, через 24 часа после начала инфузии метотрексата (табл. 6).
- Ифосфамид 800 мг/м² в/в, кап. за 1 час, дни 1-5, уромитексан (месна) 330 мг/м² в/в, струйно на 0, 4, 8 час от начала инфузии ифосфамида, дни 1-5.
- Цитозар 150 мг/м² в/в, капельно за 1 час с интервалом в 12 часов, дни 4, 5, всего 4 введения.
- Этопозид 100 мг/м² в/в, капельно за 2 часа, после инфузии цитозара, дни 4,5. Разводить 0,4 мг/мл.
- Гидратация 3000 мл/м² в сутки с ощелачиванием до 48 часов от начала введения метотрексата, затем 3000 мл/м² в сутки в/в или внутрь до 12 часов после последнего ифосфамида.

Таблица 6. Дозы эндолюмбального введения препаратов в зависимости от возраста пациентам с В НХЛ/ОЛЛ

Возраст/препарат	Метотрексат, мг	Цитозар, мг	Преднизолон, мг
Менее 1 года	6	16	4
1–2 года	8	20	6
2–3 года	10	26	8
Старше 3 лет	12	30	10

Зрелые В-НХЛ/ОЛЛ Блок АА (В-NHL-M 2004)



* Доза метотрексата редуцирована до 1 г/м² для больных группы R 1, R2 и 5 г/м² для больных групп R3 R4 (кроме параменнгеального поражения) на первом блоке АА+ритуксимаб (В-NHL-M 2004)

Рис. 10. Блок АА для лечения больных зрелыми В НХЛ/ОЛЛ

- Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, за 2-3 приема, дни 1-5.
- Винкристин 1,5 мг/м² (макс. 2 мг) в/в, стр., день 1.
- Метотрексат 1 г/м² в/в, титрованием за 24 часа, начало в день 1 (10% дозы вводится за 30 мин. И 90% за 23,5 часа). Начало введения при рН мочи более 7,25, при падении рН мочи менее 7,0 в/в, за 30 минут вводится 4% NaHCO₃ в дозе 1 ммоль/кг, разведенный в 0,9% NaCl .
- Лейковорин при проведении метотрексата в дозе 5 г/м² вводится в дозе 30 мг/м² в/в, струйно на 42 час и 15 мг/м² в/в, стр. на 48 и 54 час от начала инфузии метотрексата.

- Лейковорин при проведении метотрексата в дозе 1 г/м² вводится в дозе 15 мг/м² в/в, струйно на 42, 48 и 54 час от начала инфузии метотрексата. см указания к протоколу М
- Люмбальная пункция с введением 3 препаратов в возрастных дозах: в день 2 (через 24 часа после начала инфузии метотрексата) и в день 5 (табл. 7).
- Ифосфамид 800 мг/м² в/в, кап. за 1 час, дни 1-5, уромитексан (месна) 330 мг/м² в/в, струйно на 0, 4, 8 час от начала инфузии ифосфамида, дни 1-5.
- Цитозар 150 мг/м² в/в, капельно за 1 час с интервалом в 12 часов, дни 4, 5, всего 4 введения.
- Этопозид 100 мг/м² в/в, капельно за 2 часа, после инфузии цитозара, дни 4,5. Разводить 0,4 мг/мл.
- Гидратация 3000 мл/м² в сутки с ощелачиванием до 48 часов от начала введения метотрексата, затем 3000 мл/м² в сутки в/в или внутрь до 12 часов после последнего ифосфамида.

Таблица 7. Дозы эндолюмбального введения препаратов в зависимости от возраста пациентам с В НХЛ/ОЛЛ (блок АА)

Возраст/препарат	Метотрексат, мг	Цитозар, мг	Преднизолон, мг
Менее 1 года	3	8	2
1-2 года	4	10	3
2-3 года	5	13	4
Старше 3 лет	6	15	5

Лист инфузии

(В-NHL-M 2004)

Блок АА

Ф.И. _____

Диагноз _____

Рост, вес, площадь поверхности _____ см _____ кг _____ м² _____

Дата _____

Суточный подвод жидкости из расчета _____ л/м² = _____ л/сут

5% глюкоза- 400,0 0,9% NaCl- 400,0

7,5% KCl- 12,0 чередовать 7,5% KCl- 12,0

3% сода - 42,0 3% сода - 42,0

Скорость инфузии _____ мл/час _____ капель/мин

Лазикс _____

Дата _____ время _____

Винкристин _____ мг в/в струйно

Дата _____ время _____

Вепезид _____ мг+ 200 физ. р-ра в/в кап за 1 час

Дата _____ время _____ : **Цитозар** _____ мг+
_____ мл физ р-ра в/в кап за 1 час

Дата: _____ время: _____ **Метотрексат** _____ мг+ _____ мл 5%
глюкозы в/в через инфузomat со скоростью __80мл/час в первые 30минут, далее
15мл/час _____

Дата _____

лейковорин _____ мг в/в струйно время _____

лейковорин _____ мг в/в струйно время _____

Дата _____ время _____ : **Ифосфамид** _____ мг
_____ мл физ-р-ра в/в кап за 1 час

Дата _____ время _____

Урометоксан _____ мг в/в струйно

Ондасетрон _____ мг в/в кап 30 мин + физ р-р 50мл
время _____

Промывку отключить _____ **после осмотра деж. врача!**

- Контроль АД, диуреза!
- Контроль рН мочи.
- Обработка кожи и слизистых р-ром фурациллина, лейковорина, 3% содовым раствором.

Зрелые В-НХЛ/ОЛЛ Блок AAz(B-NHL-M 2004)

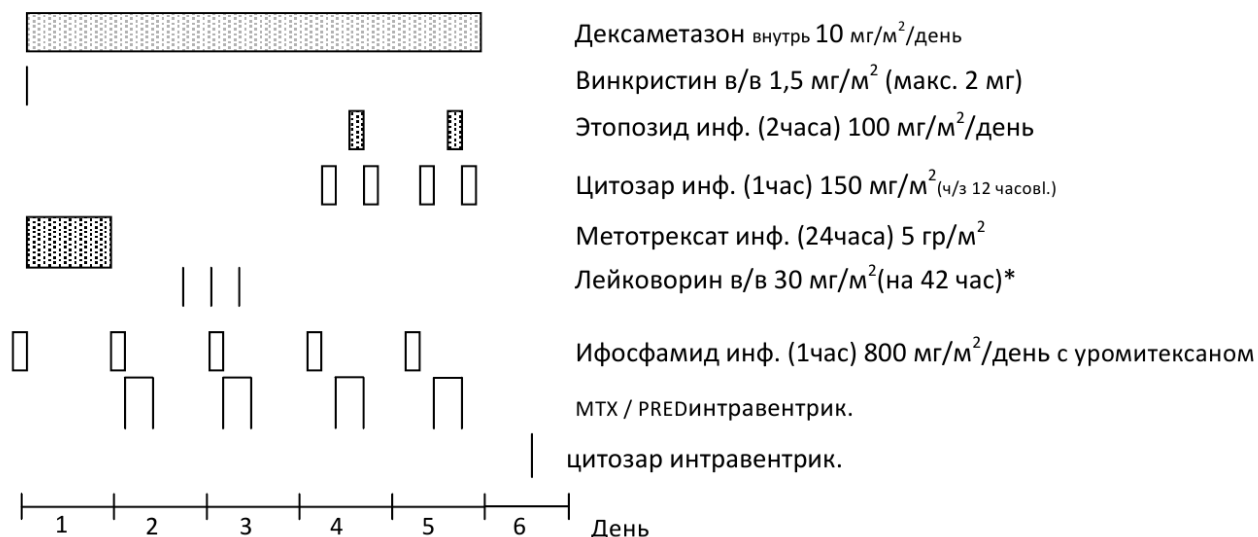


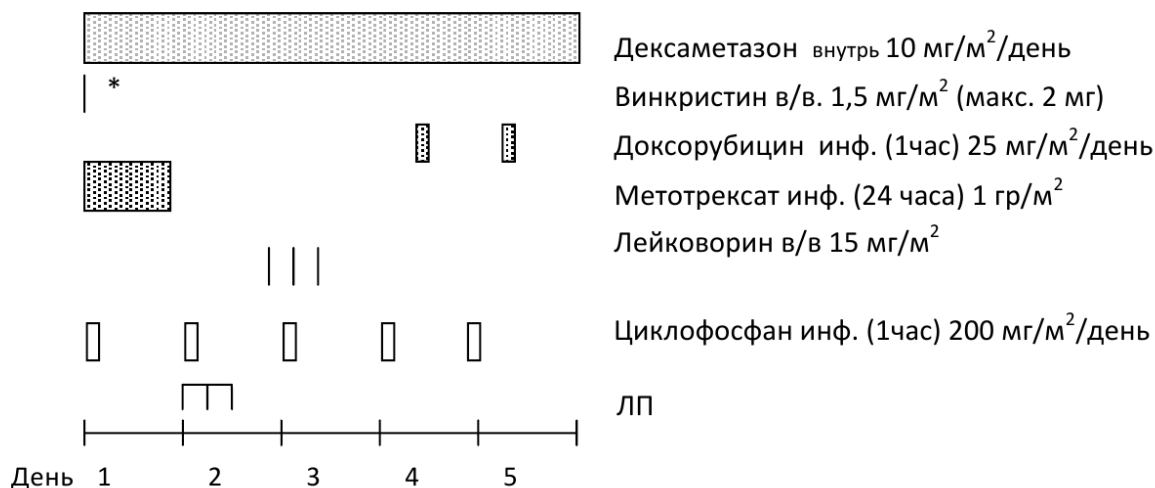
Рис. 11. Блок AAz для лечения больных зрелыми В НХЛ/ОЛЛ

- Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, за 2-3 приема, дни 1-5.
 - Винкрестин 1,5 мг/м² (макс. 2 мг) в/в, стр., день 1.
 - Метотрексат 1 - 5 г/м² в/в, титрованием за 24 часа, начало в день 1 (10% дозы вводится за 30 мин. И 90% за 23,5 часа). Начало введения при рН мочи более 7,25, при падении рН мочи менее 7,0 в/в, за 30 минут вводится 4% NaHCO₃ в дозе 1 ммоль/кг, разведенный в 0,9% NaCl.
 - Лейковорин 30 мг/м² в/в, струйно на 42 час и 15 мг/м² в/в, струйно на 48 и 54 час от начала инфузии метотрексата. см указания к протоколу М
- Проводится 3 люмбальные пункции во 2, 4 и 6 дни блока с введением 3 препаратов в дозах для блока AA, поделенных на 3 разовые дозы или введения в резервуар Оммайя
- Ифосфамид 800 мг/м² в/в, кап. за 1 час, дни 1-5, уромитексан (месна) 330 мг/м² в/в, струйно на 0, 4, 8 час от начала инфузии ифосфамида, дни 1-5.
 - Цитозар 150 мг/м² в/в, капельно за 1 час с интервалом в 12 часов, дни 4, 5, всего 4 введения.
 - Этопозид 100 мг/м² в/в, капельно за 2 часа, после инфузии цитарабина, дни 4,5. Разводить 0,4 мг/мл.
 - Гидратация 3000 мл/м² в сутки с ощелачиванием до 48 часов от начала введения метотрексата, затем 3000 мл/м² в сутки в/в или внутрь до 12 часов после последнего ифосфамида.

Таблица 8. Дозы интравентрикулярного введения препаратов в зависимости от возраста пациентам с В НХЛ/ОЛЛ (блок AAz)

Возраст/препарат	Метотрексат, мг	Преднизолон, мг	Цитозар, мг
Менее 1 года	1,5	1	16
1-2 года	2	1,5	20
2-3 года	2,5	2	26
Старше 3 лет	3	2,5	30

Зрелые В-НХЛ/ОЛЛ БлокВ(В-NHL-M 2004)



*Винкристин вводится только в группе R2 зрелых В НХЛ/ОЛЛ

Рис. 12. Блок В для лечения больных зрелыми В НХЛ/ОЛЛ

- Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, за 2 - 3 приема, дни 1-5.
- Винкристин вводится только в группе R2 В зрелых НХЛ/ОЛЛ 1,5 мг/м² (макс. 2 мг) в/в, стр., день 1.
- Метотрексат 1 - 5 г/м² в/в, титрованием за 24 часа, начало в день 1 (10% дозы вводится за 30 мин. И 90% за 23,5 часа).
- Лейковорин 15 мг/м² в/в, струйно на 42, 48 и 54 час от начала инфузии метотрексата.
- ЛП с введением 3 препаратов (метотрексат, цитозар, преднизолон) в возрастных дозах в день 2, через 24 часа после начала инфузии метотрексата - (табл. 9).
- Циклофосфан 200 мг/м² в/в, кап. за 1 час, дни 1-5. Уромитексан (месна) 70 мг/м² в/в, стр. на 0,4, 8 час от начала введения циклофосфана.
- Доксорубицин 25 мг/м² в/в, капельно за 1 час, дни 4, 5.
- Гидратация 3000 мл/м² в сутки с ощелачиванием до 48 часов от начала введения метотрексата, затем 3000 мл/м² в сутки в/в или внутрь до 12 часов после последнего ифосфамида.

Таблица 9. Дозы эндолюмбального введения препаратов в зависимости от возраста пациентам с В НХЛ/ОЛЛ

Возраст/препарат	Метотрексат, мг	Цитозар, мг	Преднизолон, мг
Менее 1 года	6	16	4
1-2 года	8	20	6
2-3 года	10	26	8
Старше 3 лет	12	30	10

**Зрелые В-НХЛ/ОЛЛ
БлокВВ (В-NHL-M 2004)**



*Доза метотрексата редуцирована до 1 г/м² для больных группы R 1 R 2 и 5г/м² для больных групп R3 R4 (кроме параменингеального поражения) на первом блоке ВВ+ритуксимаб (В-NHL-M 2004)

Рис. 13. Блок ВВ для лечения больных зрелыми В НХЛ/ОЛЛ

- Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, за 2-3 приема, дни 1-5.
- Винкрестин 1,5 мг/м² (макс. 2 мг) в/в, стр., день 1.
- Метотрексат 5 (1) г/м² в/в, титрованием за 24 часа, начало в день 1 (10% дозы вводится за 30 мин. И 90% за 23,5 часа). Начало введения при pH мочи более 7,25, при падении pH мочи менее 7,0 в/в, за 30 минут вводится 4% NaHCO₃ в дозе 1 ммоль/кг, разведенный в 0,9% NaCl.
- Лейковорин при проведении метотрексата в дозе 5 г/м² вводится в дозе 30 мг/м² в/в, струйно на 42 час и 15 мг/м² в/в, стр. на 48 и 54 час от начала инфузии метотрексата. см указания к протоколу М
- Лейковорин при проведении метотрексата в дозе 1 г/м² вводится в дозе 15 мг/м² в/в, струйно на 42, 48 и 54 час от начала инфузии метотрексата.

- Люмбальная пункция с введением 3 препаратов в возрастных дозах: в день 2 (через 24 часа после начала инфузии метотрексата) и в день 5 (табл. 10).
- Циклофосфан 200 мг/м² в/в, кап. за 1 час, дни 1-5. Уромитексан (месна) 70 мг/м² в/в, стр. на 0,4, 8 час от начала введения циклофосфана.
- Доксорубин 25 мг/м² в/в, капельно за 1 час, дни 4, 5.
- Гидратация 3000 мл/м² в сутки с ощелачиванием до 48 часов от начала введения метотрексата, затем 3000 мл/м² в сутки в/в или внутрь до 12 часов после последнего ифосфамида.

Таблица 10. Дозы эндолюмбального введения препаратов в зависимости от возраста пациентам с В НХЛ/ОЛЛ

Возраст/препарат	Метотрексат, мг	Цитозар, мг	Преднизолон, мг
Менее 1 года	6	16	4
1-2 года	8	20	6
2-3 года	10	26	8
Старше 3 лет	12	30	10

**Зрелые В-НХЛ/ОЛЛ
Блок ВВz(В-NHL-M 2004)**

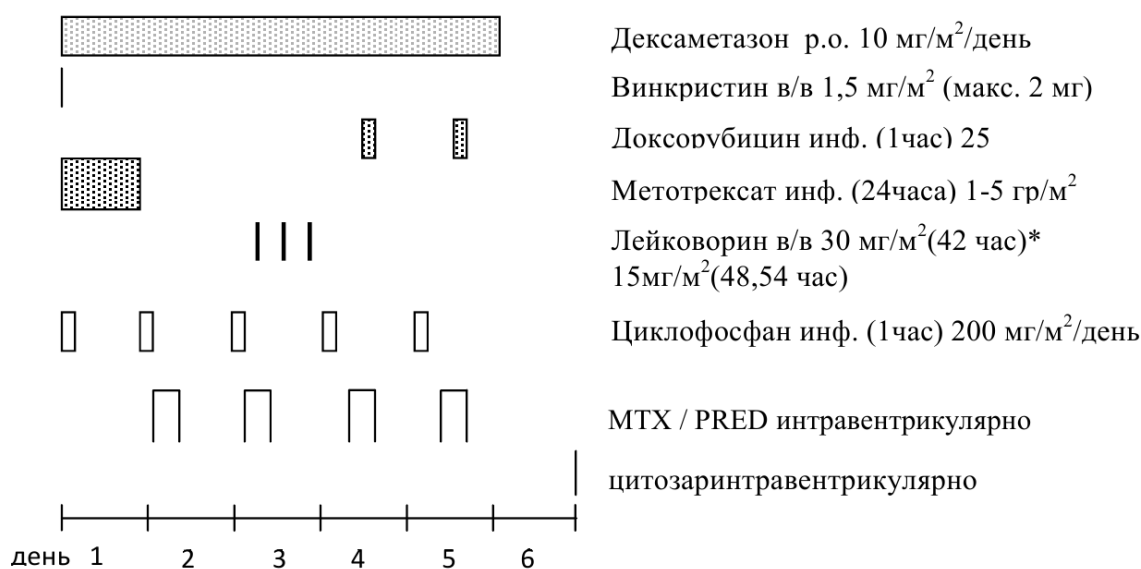


Рис. 14. Блок ВВz для лечения больных зрелыми В НХЛ/ОЛЛ

- Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, за 2-3 приема, дни 1-5.
- Винкрестин 1,5 мг/м² (макс. 2 мг) в/в, стр., день 1.
- Метотрексат 1 - 5 г/м² в/в, титрованием за 24 часа, начало в день 1 (10% дозы вводится за 30 мин. И 90% за 23,5 часа). Начало введения при рН мочи более

7,25, при падении рН мочи менее 7,0 в/в, за 30 минут вводится 4% NaHCO_3 в дозе 1 ммоль/кг, разведенный в 0,9% NaCl .

- Лейковорин 15 мг/м² в/в, струйно на 42, 48 и 54 час от начала инфузии метотрексата.
- 3 люмбальные пункции в 2, 4 и 6 дни блока с введением 3 препаратов в дозах для блока АА, поделенных на 3 разовые дозы.
- Циклофосфан 200 мг/м² в/в, кап. за 1 час, дни 1-5. Уромитексан (месна) 70 мг/м² в/в, стр. на 0,4, 8 час от начала введения циклофосфана.
- Доксорубин 25 мг/м² в/в, капельно за 1 час, дни 4, 5.
- Гидратация 3000 мл/м² в сутки с ощелачиванием до 48 часов от начала введения метотрексата, затем 3000 мл/м² в сутки в/в или внутрь до 12 часов после последнего ифосфамида.

Зрелые В-НХЛ/ОЛЛ БлокСС (В-NHL-M 2004)

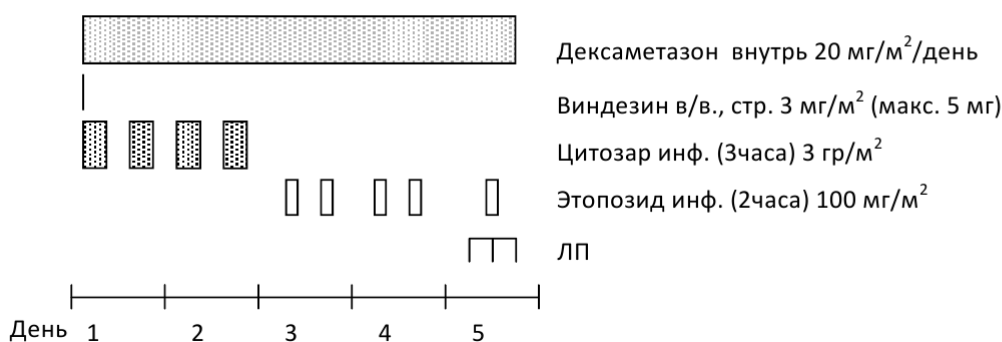


Рис. 15. Блок СС для лечения больных зрелыми В НХЛ/ОЛЛ

- Дексаметазон 20 мг/м² в/в или внутрь, за 2-3 приема, дни 1-5.
- Виндезин 3 мг/м² (макс. 5 мг) в/в, стр., день 1 за 1 час до инфузии цитозара.
- Цитозар 3000 мг/м², препарат разводится в 400 мл/м² 0,9% NaCl , вводится за 3 часа, всего 4 введения, дни 1-2, с интервалом в 12 часов. Витамин В₆ в дозе 150 мг/м² за 30 минут до введения цитозара, каждые 12 часов, дни 1-2. Капли с дексаметазоном и 0,9% NaCl закапывать чередуя в оба глаза, каждые 4 часа.
- Этопозид 100 мг/м² в/в, капельно за 2 часа, разведение 1:50 0,9% NaCl , всего 5 введений с интервалом в 12 часов, дни 3-5.
- Люмбальная пункция выполняется после последнего (пятого) введения вепезида, 3 препаратами, день 5 (табл. 11).
- Инфузия начинается за 12 часов до начала блока химиотерапии 5% глюкозой и 0,9% NaCl 3000 мл/м², KCl 4% 180 мл/м² в день.

Таблица 11. Дозы эндолюмбального введения препаратов в зависимости от возраста пациентам с В НХЛ/ОЛЛ

Возраст/препарат	Метотрексат, мг	Цитозар, мг	Преднизолон, мг
Менее 1 года	6	16	4
1-2 года	8	20	6
2-3 года	10	26	8
Старше 3 лет	12	30	10

Блок СС_z для лечения больных зрелыми В НХЛ/ОЛЛ

- Дексаметазон 20 мг/м² в/в или внутрь, за 2-3 приема, дни 1-5.
- Виндезин 3 мг/м² (макс. 5 мг) в/в, стр., день 1 за 1 час до инфузии цитозара.
- Цитозар 3000 мг/м², препарат разводится в 400 мл/м² 0,9% NaCl, вводится за 3 часа, всего 4 введения, дни 1-2, с интервалом в 12 часов. Витамин В₆ в дозе 150 мг/м² за 30 минут до введения цитозара, каждые 12 часов, дни 1-2. Капли с дексаметазоном и 0,9% NaCl закапывать чередуя в оба глаза, каждые 4 часа.
- Этопозид 100 мг/м² в/в, капельно за 2 часа, разведение 1:50 0,9% NaCl, всего 5 введений с интервалом в 12 часов, дни 3-5.
- 3 люмбальные пункции в 3, 5 и 7 дни блока с введением 3 препаратов в дозах для блока СС, поделенных на 3 разовые дозы.
- Инфузия начинается за 12 часов до начала блока химиотерапии 5% глюкозой и 0,9% NaCl 3000 мл/м². KCl 4% 180 мл/м² в день.

Схемы лечения детей терапевтической группы III АККЛ (анапластическая крупноклеточная лимфома)

Группа 0 - изолированное поражение кожи

Очень редко пациенты с изолированным поражением кожи (с полностью /частично удаленной опухолью) не получают лечение.

Выбор выжидательной тактики требует очень подробного обследования и анализа. Тактику обсудить с координатором протокола

Группа 1 - низкий риск (1 стадия, опухоль полностью удалена)

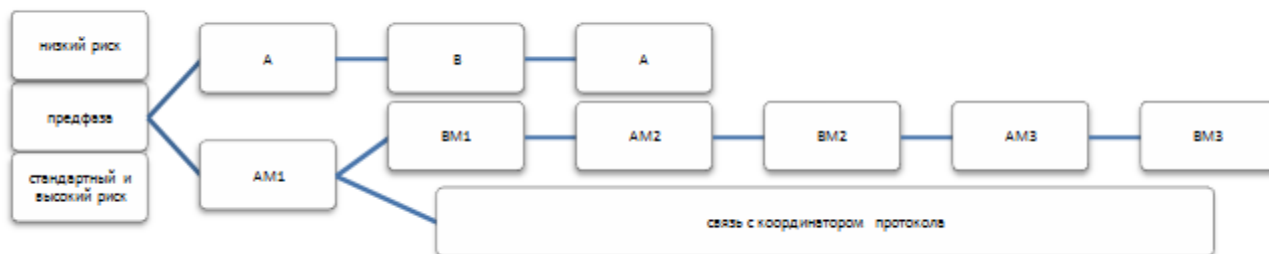
Предфаза - курсы А1-В1-А2 с метотрексатом 1г/м²/24час +э.л.введения

Продолжительность лечения составляет 10 недель.

Группа 2 - стандартный риск (первичная опухоль не удалена стадия >I, нет поражения кожи, средостения, печени, селезенки или легких)

Группа 3 – высокий риск (наличие любого из указанных выше факторов риска):
 предфаза- 6 курсов АМ1-ВМ1-АМ2-ВМ2-АМ3-ВМ3 с метотрексатом 3г/м² за 3 часа без э.л. введений

Рис. 16. Протокол АККЛ 2013, Схема терапии



*Контроль после курса АМ1 : нет прогрессии - продолжение лечения по схеме; есть прогрессия – обсуждение тактики дальнейшего лечения с координатором протокола.

Если достигнута полная ремиссия (ПР) лечение заканчивается. Пациент продолжает наблюдаться.

Примечание*: при прогрессировании заболевания после курса 1 (АМ1): тактику дальнейшей терапии обсудить с руководителем протокола

Пациенты с поражением ЦНС:

Инициальное поражение ЦНС при ALK+АККЛ бывает крайне редко, в 2-3% случаев. В таких случаях рекомендована терапия, которая используется для лечения ЦНС –позитивных зрелоклеточных В-лимфом (протокол В-НХЛ-БФМ-04) + краниальное облучение в конце лечения; пациенты в возрасте от 1 до 2 лет и младенцы до 1 года не получают лучевой терапии, с 2 до 3-х лет и старше –12Гр

Инициальное поражение ЦНС диагностируется в следующих случаях:

- наличие опухолевых клеток в ликворе*
- образования в головном мозге / в мозговой оболочке (по данным КТ/МРТ);
- паралич черепно-мозговых нервов даже при отсутствии опухолевых клеток в ликворе и отсутствии внутримозговых образований по данным визуализации.

При инициальном поражении ЦНС интратекальные введения препаратов на блоках АА и ВВ проводить в 1 и 5 дни блока, в полной дозировке в соответствии с возрастом; на блоке СС – однократно, на 5 день, в полной дозировке в соответствии с возрастом.

Таблица 12. Дозирование препаратов для эндолюмбальных введений (по возрасту)

возраст	Метотрексат, мг	Преднизолон мг	Цитозар мг
Менее 1 года	6	4	16
От 1 г.-до 2 лет	8	6	20
От 2 л.до 3 лет	10	8	26
>3 лет	12	10	30

Детали проведения химиотерапии

Предфаза

Этот курс лечения начинать сразу, как только подтвержден диагноз.

Дни	1	2	3	4	5
Дексаметазон	•	•	••	••	••
Циклофосфамид	•	•			
Инtrateкальное введение	•				

Дексаметазон 5 мг/м²/день в одной суточной дозе в/в или перорально в дни 1 и 2

10 мг/м²/день (за 2 введения) в/в или перорально в дни с 3 по 5

Циклофосфамид 200 мг/м² 60-тиминутной инфузией в дни 1 и 2

Инtrateкально День 1

MTX	ARA-C	PRED	ВОЗРАСТ
6mg	16 mg	4 mg	<1 года
8 mg	20 mg	6 mg	1 - <2 лет
10 mg	26 mg	8 mg	2 - <3 лет
12 mg	30 mg	10 mg	> 3 лет

Инфузия - 3000 мл/м²/день в/в (Sol.NaCl 0,85% + Sol.Glucosae 5% 1:1)

У пациентов с большой опухолевой массой есть риск развития метаболических нарушений, связанных с опухолевым лизисом (редко).

- Аллопуринол 300 мг/м² ежедневно

Не менее одного раза в день - б/х крови (электролиты, кальций, фосфор, мочевины), в зависимости от размеров опухоли.

Оценка ответа –клинические данные - 5-й день терапии
рентгенологическое и ультразвуковое обследование – по показаниям.

Курс А (А1, А2)

Курс А1 начинается на 6-й день терапии.

Последующие курсы начинать по восстановлении показателей периферической крови: нейтрофилы > 0,5 x 10⁹/л, тромбоциты > 50 x 10⁹/л,

удовлетворительное общее состояние пациента и отсутствие лихорадки в течение более 3 дней (в среднем ~21 день).

Дни	1	2	3	4	5
Дексаметазон	••	••	••	••	••
Метотрексат + лейковорин	•				
Инtrateкальное введение	•				
Ифосфамид	•	•	•	•	•
Цитарабин				••	••
Этопозид				•	•

Дексаметазон 10 мг/м² (за два введения) с 1 по 5 дни перорально или в/в

Метотрексат 1 г/м² за 24 часа в день 1 (10% дозы от общей дозы за 30 минут, затем 90% инфузией за 23.5 часа). См. приложение 4.1

Лейковорин 15 мг/м² в/в на 42, 48 и 54 час от начала инфузии МТХ

Инtrateкально ДЕНЬ 1 (через полчаса после начала инфузии метотрексата)

МТХ	АРА-С	PRED	ВОЗРАСТ
6 mg	16 mg	4 mg	<1 год

	8 mg	20 mg	6 mg	< 2 лет
	10 mg	26 mg	8 mg	2 - < 3 лет
	12 mg	30 mg	10 mg	>3 лет
Ифосфамид	800 мг/м ² /в/в инфузией за 1 час в дни с 1 по 5. (В день 1 вводить за 6 часов до начала инфузии МТХ) Месна в/в струйно в дозе 300 мг/м ² / на 0, 4 и 8 час после инфузии ифосфамида.			
Цитарабин	150 мг/м ² / в/в инфузией за 1 час каждые 12 часов в дни 4 и 5. Суммарная суточная дозировка 300 мг/м ²			
Этопозид	100 мг/м ² 2-х часовая инфузия, дни 4 и 5 (после инфузии цитарабина). Разведение 0.4 мг/мл			
Инфузия	Защелачивание в течение 48 часов после инфузии метотрексата.			

В/в или оральная гидратация в объеме 3000 мл/м²/день

(Sol.NaCl 0,85% + Sol.Glucosae 5% 1:1) - продолжать в течение 12 часов после введения последней дозы Ифосфамида.

Примечание: Профилактическое введение G-CSF не рекомендуется.

Курс В (В1)

Курс В1 начинать по восстановлении показателей периферической крови: нейтрофилы > 0,5 x10⁹/л, тромбоциты > 50 x 10⁹/л, при удовлетворительном состоянии пациента и отсутствием лихорадки в течение более 3 дней (в среднем ~21 день).

Дни	1	2	3	4	5
Дексаметазон	••	••	••	••	••
Метотрексат + лейковорин	•				
Инtrateкальное введение	•				
Циклофосфамид	•	•	•	•	•
Доксорубицин				•	•

Дексаметазон	10 мг/ м2 (за два введения) в дни с 1 по 5 перорально или в/в			
Метотрексат	1 г/м2 за 24 часа в день 1:10% от общей дозы за 30 минут, затем 90% инфузией за 23.5 часа. (См. приложение 4.1).			
Лейковорин	15 мг/м2 в/в на 42, 48 и 54 ч с от начала инфузии МТХ			
Инtrateкально	День 1 (через полчаса после начала инфузии метотрексата)			
	МТХ	АРА-С	PRED	ВОЗРАСТ
	6 mg	16 mg	4 mg	<1 год
	8 mg	20 mg	6 mg	1 < 2 лет
	10 m	26 mg	mg	2 <3 лет
	12 mg	30 mg	10 mg	>3 лет
Циклофосфамид	200 мг/м2 инфузией на 60 минут в дни с 1 по 5. (В день 1 назначить за 6 часов до начала инфузии МТХ).			
Доксорубицин	25 мг/м2 /в/в инфузией за 1 час в дни 4 и 5			
Гидратация	Защелачивание в течение 48 часов после инфузии Метотрексата. в/в или оральную гидратацию в объеме 3000 мл/м2/день (Sol.NaCl 0,85% + Sol.Glucosae 5% 1:1) продолжить в течение 12 часов после введения последней дозы Циклофосфамида.			

Примечание: профилактическое введение GCSF не рекомендуется

Курс АМ (АМ1, АМ2, АМ3)

Курс АМ1 начинать на 6-й день лечения.

Курсы АМ2 и АМ3 начинают как только восстанавливаются показатели периферической крови: нейтрофилы > 0,5 x10⁹/л, тромбоциты > 50 x 10⁹/л, удовлетворительное состояние пациента и отсутствие лихорадки > 3 дней (в среднем, ~21 д.).

Дни	1	2	3	4	5
Дексаметазон	••	••	••	••	••
Метотрексат+лейковорин	•				
Ифосфамид	•	•	•	•	•

Цитарабин				••	••
Этопозид				•	•

Дексаметазон	10 мг/м ² (за два введения) в дни с 1 по 5 перорально или в/в
Метотрексат	3 г/м ² инфузией за 3 часа день 1
Лейковорин	15 мг/м ² в/в или перорально каждые 6 часов, суммарно 12 доз (или по требованию в зависимости от уровня Мtx. См. приложение; лейковорин начинать через 24 часа от начала инфузии МТХ.
Ифосфамид	800 мг/м ² инфузией за 1 час в дни с 1 по 5. В день 1 вводить за 6 часов до начала инфузии МТХ. Месна в/в струйно в дозе 300 мг/м ² /в/в на 0, 4 и 8 час после инфузии ифосфамида.
Цитарабин	150 мг/м ² инфузией за 1 час каждые 12 часов в дни 4 и 5. Суммарная суточная дозировка 300 мг/м ²
Этопозид	100 мг/м ² 2-часовой инфузией в дни 4 и 5 (после инфузии Цитарабина). Разведение 0.4 мг/мл
Гидратация	Защелачивание в течение 72 часов после инфузии Метотрексата. В/в или оральную гидратацию в объеме 3000 мл/м ² /день продолжить в течение 12 часов после введения последней дозы Ифосфамида

Примечание: Профилактическое введение G-CSF не рекомендуется

Курс ВМ (ВМ1, ВМ2, ВМ3)

Курсы ВМ1, ВМ2 и ВМ3 начинаются как только восстанавливаются гематологические показатели периферической крови: нейтрофилы > 0,5 x 10⁹/л, тромбоциты > 50 x 10⁹/л, удовлетворительное состояние пациента, отсутствие лихорадки > 3 дней (в среднем, 21 д).

Дни	1	2	3	4	5
Дексаметазон	••	••	••	••	••
Метотрексат + лейковорин	•				

Циклофосфамид	•	•	•	•	•
Доксорубицин				•	•

Дексаметазон	10 мг/м ² (за два введения) в дни с 1 по 5 перорально или в/в
Метотрексат	3 г/м ² инфузией за 3 часа в день 1
Лейковорин	15 мг/м ² в/в или перорально каждые 6 часов, суммарно 12 доз (или по требованию в зависимости от уровня Мтх. См. приложение 2 для дополнительной информации). ; лейковорин начинать через 24 часа от начала инфузии МТХ.
Циклофосфамид	200 мг/м ² инфузией за 60 минут в дни с 1 по 5. В день 1 назначить за 6 часов до начала инфузии МТХ.
ДоксорубицинН	25 мг/м ² инфузией за 1 час в дни 4 и 5
Инфузия	Защелачивание в течение 72 часов после инфузии Метотрексата. В/в или оральную гидратацию в объеме 3000 мл/м ² /день продолжить в течение 12 часов после введения последней дозы Ифосфамида. Примечание: профилактическое введение G-CSF не рекомендуется

Модификация доз препаратов для детей с весом менее 10 кг

Дозирование медикаментов как для внутривенного, так и для перорального применения осуществляется исключительно на площадь тела пациентов. Доза препаратов пересчитывается перед каждым блоком химиотерапии в соответствии с вновь определенной площадью поверхности тела.

Обязательным является врачебный контроль приготовленных сестрой для парентерального введения препаратов. Такие препараты как дексаметазон в период нахождения больного в отделении должны приниматься ребёнком только в присутствии медсестры.

Детям с весом < 10кг препараты должны назначаться в дозе 2/3/м² от стандартной, или же дозы должны быть рассчитаны на 1 кг веса

- младенцам <6 мес. – 2/3 от расчета на м² поверхности тела;
- 7-12 мес. – ¾ от дозы, рассчитанной на м² поверхности тела;
- детям старше 1 года при массе тела менее 10кг расчет доз химиопрепаратов проводится на расчетную площадь 100% (30кг = 1 м²).

При дефиците массы тела > 25% - химиотерапия не проводится до восстановления.

Дозы препаратов для интратекального введения определяются соответственно возрасту

Схемы лечения рецидива Т-лимфобластных НХЛ:

Циторедуктивная профаза

Цель назначения циторедуктивной профазы – достижение хорошо контролируемого снижения опухолевой массы. Для того чтобы избежать синдрома острого лизиса опухоли, необходимо тщательно контролировать биохимические показатели (ЛДГ, моченая кислота, фосфаты, кальций, мочевины, креатинин) и назначать аллопуринол и ощелачивание мочи. Пациенты стандартно получают дексаметазон в дозе 6 мг/м² в течение 5 дней. У детей с большой клеточной массой опухоли изначально проводится редукция дозы. Если необходимо, профаза может продлеваться до 10 дней. Если не отмечается циторедуктивного эффекта, или болезнь прогрессирует, профаза может укорачиваться. Время проведения профазы должно использоваться для постановки центрального венозного катетера (катетер Broviac или порт-а-кат) и завершения первичного диагностического комплекса.

Интратекальная терапия

Первое введение химиотерапии интратекально выполняется во время диагностической люмбальной пункции. Все пациенты получают введение трех цитостатиков интратекально во время интенсивной фазы лечения, как определено, на каждом блоке. Пациенты с поражением ЦНС получают дополнительное интратекальное введение на день 6 блока F1, если цереброспинальная жидкость не очистилась от бластов в день 1 блока F1. Пациенты с поражением ЦНС получают дополнительные интратекальные введения на 5 день каждого блока R2. Пациенты с поражением ЦНС, которые лечатся по ветви А, получают дополнительное интратекальное введение на день 8 протокола II-IDA. Интервал между интратекальными введениями должен быть не меньше 5 дней.

Таблица 13. Дозы интратекальной химиотерапии тремя препаратами.

Возраст (г.)	Метотрексат (мг)	Цитозар (мг)	Преднизолон (мг)	0,9% NaCl (ml)
< 1	6	16	4	1,5
1	8	20	6	2,0
2	10	26	8	2,5

>3	12	30	10	3,0
----	----	----	----	-----

Блок F1 (Индукция)

Препараты	Введения	Доза	Дни
Дексаметазон	Через рот	20мг/м ² /день	1-5
Винкристин	в/венно струйно	1,5мг/ м ² /день	1, 6
Метотрексат	36 часовая инфузия	1г/м ²	1
Л-аспарагиназа*	6 часов	10000Ед/м ²	4
Метотрексат	Инtrateкально	В зависимости от возраста	1
Цитозар	Инtrateкально	В зависимости от возраста	1
Преднизолон	Инtrateкально	В зависимости от возраста	1

*в случае аллергической реакции использовать альтернативный препарат в соответствии с рекомендациями протокола.

Блок F2

Препараты	Введения	Доза	Дни
Дексаметазон	Через рот	20мг/м ² /день	1-5
Винкристин	в/венно струйно	1,5мг/ м ² /день	1
Цитозар	3 часовая инфузия	3г/м ² x 2	1-2
Л-аспарагиназа*	6 часов	10000Ед/м ²	4
Метотрексат	Инtrateкально	В зависимости от возраста	5
Цитозар	Инtrateкально	В зависимости от возраста	5
Преднизолон	Инtrateкально	В зависимости от возраста	5

*в случае аллергической реакции использовать альтернативный препарат в соответствии с рекомендациями протокола.

Блок R2

Препараты	Введения	Доза	Дни
Дексаметазон	Через рот	20мг/м ² /день	1-5
б-тиогуанин	Через рот	100мг/м ² /день	1-5
Виндезин	в/венно струйно	3мг/ м ² /день	1

Метотрексат	36 часовая инфузия	1г/м2	1
Ифосфамид	1 часовая инфузия	400мг /м2 /день	1-5
Даунорубицин	24часовая инфузия	35мг/ м2 /день	5
L-аспарагиназа*	6 часов	10000Ед/м2	6
Метотрексат	Инtrateкально	В зависимости от возраста	1
Цитозар	Инtrateкально	В зависимости от возраста	1
Преднизолон	Инtrateкально	В зависимости от возраста	1

*в случае аллергической реакции использовать альтернативный препарат в соответствии с рекомендациями протокола.

В случаях с вовлечением в процесс ЦНС повторить эндолюмбальную химиотерапию на 5 день.

Блок R1

Препараты	Введения	Доза	Дни
Дексаметазон	Через рот	20мг/м2 /день	1-5
б-меркаптопурин	Через рот	100мг/м2 /день	1-5
Винкристин	в/венно струйно	1,5мг/ м2 /день	1, 6
Метотрексат	36 часовая инфузия	1г/м2	1
Цитозар	3 часовая инфузия	2г /м2 /день x 2	5
L-аспарагиназа*	6 часов	10000Ед/м2	6
Метотрексат	Инtrateкально	В зависимости от возраста	1
Цитозар	Инtrateкально	В зависимости от возраста	1
Преднизолон	Инtrateкально	В зависимости от возраста	1

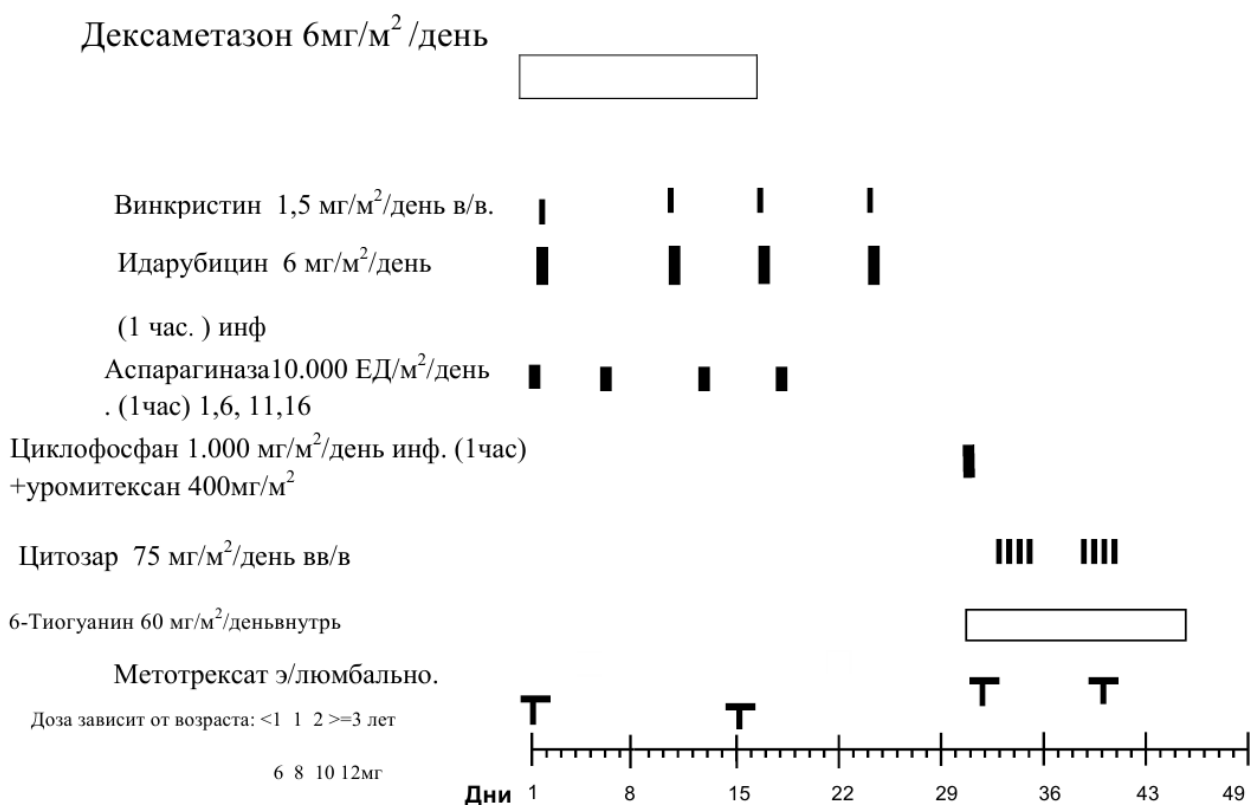
*в случае аллергической реакции использовать альтернативный препарат в соответствии с рекомендациями протокола.

Протокол II-IDA

Препараты	Введения	Доза	Дни
Дексаметазон	Через рот	6мг/м2 /день	1-14
Идарубицин	в/венно струйно	6мг/м2 /день	1, 8, 15, 22

Винкристин	в/венно струйно	1,5мг/ м2 /день	1, 8, 15, 22
Циклофосфан	часовая инфузия	1г/м2	29
Цитозар	в/венно струйно	100мг /м2 /день x 2	31-34, 38-41
L-аспарагиназа*	6 часов	10000Ед/м2	1, 6, 11, 16
6-тиогуанин	Через рот	60мг/м2 /день	29-43
Метотрексат	Инtrateкально	В зависимости от возраста	1, 15, 31, 38
Цитозар	Инtrateкально	В зависимости от возраста	1, 15, 31, 38
Преднизолон	Инtrateкально	В зависимости от возраста	1, 15, 31, 38

Схема



*в случае аллергической реакции использовать альтернативный препарат в соответствии с рекомендациями протокола

В случаях с вовлечением в процесс ЦНС повторить эндолумбальную химиотерапию на 8 день.

КРИТЕРИИ НАЧАЛА БЛОКОВ, КРАТНОСТЬ ОБСЛЕДОВАНИЯ НА ПРОТОКОЛЕ

Для лимфобластных лимфом

Протокол I, фаза 1:

Начинается сразу по окончании диагностического периода, а по жизненным показаниям после морфологического/цитологического заключения.

Протокол I, фаза 2:

- Отсутствие тяжёлых инфекций;
- Удовлетворительное общее состояние;
- Уровень креатинина в пределах возрастной нормы;
- Гематологические показатели: лейкоциты $> 2,0 \times 10^9/\text{л}$ гранулоциты $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $50 \times 10^9/\text{л}$.

Для начала блоков с цитозаром: лейкоциты $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $30 \times 10^9/\text{л}$.

Для введения 2-го циклофосфана: лейкоциты $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$, гранулоциты $> 0,3 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $50 \times 10^9/\text{л}$.

Протокол M:

- Отсутствие тяжёлых инфекций;
- Удовлетворительное общее состояние;
- Уровень креатинина в пределах возрастной нормы;
- Уровень билирубина не превышает возрастную норму более чем в 3 раза;
- Гематологические показатели: лейкоциты $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$, гранулоциты $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $50 \times 10^9/\text{л}$.

Протокол II, фаза 1:

- Отсутствие тяжёлых инфекций;
- Удовлетворительное общее состояние;
- Уровень креатинина в пределах возрастной нормы;
- Гематологические показатели: лейкоциты $> 2,5 \times 10^9/\text{л}$, гранулоциты $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $100 \times 10^9/\text{л}$.

Протокол II, фаза 2:

- Отсутствие тяжёлых инфекций;
- Удовлетворительное общее состояние;
- Уровень креатинина в пределах возрастной нормы;
- Гематологические показатели: лейкоциты $> 2,0 \times 10^9/\text{л}$, гранулоциты $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $50 \times 10^9/\text{л}$.

Для начала блоков с цитозаром: лейкоциты $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $30 \times 10^9/\text{л}$.

Поддерживающая терапия

Коррекция дозы зависит от уровня лейкоцитов.

Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	Доза 6-МР/МТХ
$< 1,0$	0%
1,0 – 2,0	50%
2,0 – 3,0	100%
$> 3,0$	До 150%
Лимфоциты $< 0,3 \times 10^9/\text{л}$	50%

Обследование (рентгенологическое или УЗИ) первичных опухолевых очагов на протоколе

День терапии	Р-графия грудной клетки	УЗИ брюшной полости	Б/Х крови.	КТ/ЯМР очагов первичного поражения
8-ой	+	+	+	-
15-ый	+	+	+	-
22-ой	+	+	-	-
33-ий	+	+	+	+

При инициальном поражении КМ – контроль на 33 день.

При инициальном поражении ЦНС – контроль на 8, 15, 22, 29 дни.

Для зрелых В-клеточных лимфом

Профаза:

Начинается сразу по окончании диагностического периода, а по жизненным показаниям, после морфологического/цитологического заключения.

Блоки химиотерапии:

- Отсутствие тяжёлых инфекций;
- Удовлетворительное общее состояние;
- Уровень креатинина в пределах возрастной нормы;
- Нормальный клиренс по эндогенному креатинину;
- АСАТ/АЛАТ < 5-кратной соответствующей возрасту нормы;
- Билирубин < 3-кратной соответствующей возрасту нормы;
- Гематологические показатели:

гранулоциты > 0,2 x 10 ⁹ /л для первых 2-х блоков;
гранулоциты > 0,5 x 10 ⁹ /л начиная с 3-го блока;
тромбоциты > 50 x 10 ⁹ /л для всех блоков

Для анапластических крупноклеточных лимфом:

Профаза:

Начинается сразу по окончании диагностического периода, а по жизненным показаниям, после морфологического/цитологического заключения.

Блоки химиотерапии: курс А1 начинается на 6-й день терапии. Последующие курсы начинать по восстановлении показателей периферической крови: нейтрофилы > 0,5 x 10⁹/л, тромбоциты > 50 x 10⁹/л, удовлетворительное общее состояние пациента и отсутствие лихорадки в течение более 3 дней (в среднем ~21 день).

Обследование (рентгенологическое или УЗИ) первичных опухолевых очагов на протоколе

День терапии	Р-графия грудной клетки	УЗИ брюшной полости	Б/Х крови.	КТ/ЯМР очагов первичного поражения
Конец профазы.	+	+	+	-
Перед 2-ым блоком	+	+	+	-
Перед 3-им блоком	+	+	+	-

Перед 4-ым блоком	-	-	+	+
-------------------	---	---	---	---

При инициальном поражении КМ и/или ЦНС – контроль после профазы и далее перед 2, 3, 4 –ым блоком химиотерапии.

СУММАРНЫЕ ДОЗЫ ЦИТОСТАТИКОВ

Для Зрелых В-крупноклеточных лимфом:

Цитостатик	R1 мг/м ²	R2 мг/м ²	R3 мг/м ²	R4 мг/м ²
Дексаметазон вн.	100 мг.	240 мг.	340 мг.	440 мг.
Винкристин в.в	-	6 мг.	6 мг.	6 мг.
Вепезид в.в	200 мг	400 мг.	900мг.	1400мг.
Цитозар в.в	600 мг.	1200 мг.	1200 мг.	1200 мг.
Высокодозный цитозар в.в	-	-	12000 мг.	12000 мг.
Высокодозный метотрексат в.в	2000 мг.	4000 мг.	20000 мг.	20000 мг.
Ифосфамид в.в	4000 мг.	8000 мг.	8000 мг.	8000 мг.
Циклофосфан в.в	1000 мг.	2400 мг.	2400 мг.	2400 мг.
Доксорубицин в.в	50 мг.	100 мг.	100 мг.	100 мг.
Виндезин в.в	-	-	3 мг.	6 мг.
Метотрексат э/л	24 мг.	60 мг.	72 мг.	84 мг
Цитозар э/л	60 мг.	150 мг.	180 мг.	210 мг.
Дексаметазон э/л	20 мг.	50 мг.	60 мг.	70 мг.

Для лимфобластных лимфом

Цитостатик	SR мг/м ²	MR мг/м ²	HR мг/м ²	Поддерживающая терапия мг/м ²
Преднизолон вн.	2370 мг.	-	2370 мг.	-

Дексаметазон вн.	-	265 мг.	865 мг.	-
Винкристин в.в	6 мг.	12 мг.	18 мг.	-
Виндезин	-	-	6 мг.	-
Вепезид в.в	-	-	450 мг.	-
Цитозар в.в	1200 мг.	1800 мг.	600 мг.	-
Аспарагиназа в.в	40000 ЕД (Medak)	80000 ЕД	230000 мг.	-
метотрексат в.в	20000 мг.	20000 мг.	20000 мг.	-
Высокодозный цитозар в.в	-	-	12000 мг.	-
Ифосфамид в.в	мг.	мг.	4000 мг.	-
Циклофосфан в.в	2000 мг.	3000 мг.	1000 мг.	-
Доксорубицин в.в	120 мг.	240 мг.	340 мг.	.-
Меркаптопурин вн.	3080 мг.	3860 мг.	780 мг.	25950 мг.
Тигуанин	-	-	1000 мг.	-
Метотрексат вн.	-	-	-	1480 мг.
Метотрексат э/л	96 мг.	120 мг.	132 мг.	-
Цитозар э/л	мг.	мг.	180	-
Преднизолон э/л		-	60 мг.	-
Лучевая терапия		-	12 Гр.	

Для крупноклеточных анапластических лимфом

Цитостатик	LR мг/м2	SR мг/м2	HR мг/м2
Дексаметазон вн.	190 мг.	340 мг.	340 мг.
Винбластин в.в	-	-	348 мг.

Вепезид в.в	400 мг.	600 мг.	600 мг.
Цитозар в.в	1200 мг.	1800 мг.	1800 мг.
метотрексат в.в	3000 мг.	6000 мг.	6000 мг.
Ифосфамид в.в	8000 мг.	12000 мг.	12000 мг.
Циклофосфан в.в	1400 мг.	3400 мг.	3400 мг.
Доксорубицин в.в	50 мг.	150 мг.	150 мг.
Метотрексат э/л	48 мг.	84 мг.	84 мг.
Цитозар э/л	120 мг.	210 мг.	210 мг.
Гидрокортизон э/л	40 мг.	70 мг.	70 мг.
Кризотиниб			200мг

Дозирование и приготовление препаратов для полихимиотерапии:

Дозирование медикаментов как для внутривенного, так и для перорального применения осуществляется исключительно на площадь тела пациентов. У грудных детей доза препаратов составляет в первые шесть месяцев жизни $2/3$ (две трети), а с седьмого по двенадцатый месяцы жизни $3/4$ (три четверти) от дозы, вычисленной в соответствии с поверхностью тела. Каждый раз перед началом нового этапа терапии вновь определяется площадь поверхности тела и соответственно пересчитываются дозы препаратов. При интратекальном введении препаратов и облучении черепа дозирование осуществляется в соответствии с возрастом пациента, но не с площадью поверхности тела.

Обязателен врачебный контроль приготовленных сестрой для парентерального введения цитостатических препаратов. Для уменьшения вероятности ошибки и облегчения контроля все препараты для парентерального применения должны разводиться в соответствии с требованиями, представленными в специальной таблице разведений. Парентеральное введение таких препаратов, как винкристин и даунорубицин (рубомидин), и пункция периферических вен для этого должны производиться врачом или опытной сестрой в обязательном присутствии врача. Такие препараты как дексаметазон и б-меркаптопурин в период нахождения больного в отделении должны приниматься ребёнком только в присутствии дежурной медсестры.

Перечень дополнительных лекарственных средств:

Сопроводительная терапия

Для адекватного выполнения терапевтического протокола необходимо строгое соблюдение принципов сопроводительной терапии, которые подробно

описаны в каждом терапевтическом протоколе и зависят от применяемой ХТ. Однако существуют «общие» рекомендации, которые включают в себя следующее [20].

- Всем пациентам младше 21 лет на период интенсивной терапии **рекомендуется** установка центрального венозного катетера [20].

Перечень дополнительных лекарственных средств:

Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов:

- ондансетрон, раствор для инъекций 8 мг/4мл, таблетки 8мг (УД С) [21];
- трописетрон, раствор для в/в инъекций 5мг/5мл, капсулы по 5мг, (УД В) [28], [29];
- трамадол для в/в ведения 5% 1мл, трамадол таблетка для приема внутрь 50мг – после регистрации(УД А) [22];
- филграстим раствор для инъекций 0,3мг/мл, зарегистрирован, (УД А) [30];
- грамицидин С+дексаметазон+фрамицетин капли глазные.

Антибактериальные средства:

- азитромицин, таблетка/капсула, 500 мг; порошок лиофилизированный для приготовления раствора для в/в инфузий, 500 мг;
- амикацин, порошок для инъекций, 500 мг/2 мл или порошок для приготовления раствора для инъекций, 0,5 г, (УД А) [15];
- амоксициллин/клавулановая кислота, таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 1000мг; порошок для приготовления раствора для в/в и в/м введения 600мг;
- ванкомицин, порошок/лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения 500мг, (УД А) [15];
- гентамицин, раствор для инъекций 80мг/2мл 2мл;
- имипинем, циластатин порошок для приготовления раствора для инфузий, 500 мг/500 мг;
- левофлоксацин, раствор для инфузий 500 мг/100 мл; таблетка 500 мг;
- ципрофлоксацин, раствор для в/в введения 100мг/10мл, (УД С) [15].
- линезолид, раствор для инфузий 2 мг/мл(УД А) [23];

- меропенем, лиофилизат/порошок для приготовления раствора для инъекций 500мг, 1000мг;
- офлоксацин, таблетка, 400 мг; раствор для инфузий 200 мг/100 мл;
- пиперациллин, тазобактам порошок для приготовления раствора для инъекций 4,5г;
- тикарциллин/клавулановая кислота, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий 3000 мг/200мг;
- цефепим, порошок для приготовления раствора для инъекций 500 мг,1000 мг (УД С) [15];
- цефоперазон+сульбактам, порошок для приготовления раствора для инъекций 2:
- ципрофлоксацин, раствор для инфузий 200 мг/100 мл, 100 мл; 500 мг, УДС [15];
- таблетка, эритромицин, таблетка 250 мг.
- Эртапенем лиофилизат, для приготовления раствора для в/в и в/м инъекции 1 г
- цефтриаксон, порошок лиофилизированный для приготовления инъекционного раствора для в/в введения 250мг;
- нетилмицин, раствор для инъекций 50мг, 2мл для в/во введения;
- цефтазидим, порошок для приготовления инъекционного раствора для в/в введения 1000мг(УД А) [15];
- метронидазол, раствор для в/в инфузий 100мл – 500мг, таблетки 250мг, (УД А) [14];

Противогрибковые лекарственные средства:

- амфотерицин В, лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекции, 50 мг/флакон;
- вориконазол, порошок для приготовления раствора для инфузий 200 мг/флакон; таблетка, 50 мг;
- каспофунгин, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг, зарегистрирован, противопоказан до 3мес;
- микафунгин, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 50 мг;
- флуконазол, капсула/таблетка 150 мг; раствор для инфузий 200 мг/100 мл, 100 мл, УД А [14];
- позаконазол, раствор, капсулы для приема внутрь;

Противовирусные лекарственные средства:

- ацикловир таблетка 200 мг; порошок для приготовления раствора для инфузий, 250 мг, (УД А) [14];
- ганцикловир*, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500мг;
- Лекарственные средства, применяемые для профилактики пневмоцистной пневмонии 5мг/кг/сут по ТМП 3 раза в неделю (делать перерыв на время введения высокодозного Мтх в протоколе М и в блоках):
- сульфаметоксазол/триметоприм, таблетка 480 мг, (УД А) [23];

Дополнительные иммуносупрессивные лекарственные средства:

- дексаметазон, раствор для инъекций 4мг/мл 1 мл, (УД В) [16];
- преднизолон, раствор для инъекций 30 мг/мл 1мл; таблетка, 5 мг, (УД В) [16];
- иммуноглобулин человеческий IgG, раствор для внутривенного введения 10% 2г/20мл и 5г/50мл;

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

- альбумин, раствор для инфузий 10 % - 100 мл, 20 % - 100 мл, (УД Д) [31];
- вода для инъекций, раствор для инъекций 5мл;
- декстроза, раствор для инфузий 5% - 250мл, 500 мл, (УД А) [32];
- декстроза, раствор для инъекций 40% - 10 мл, 20 мл;
- калия хлорид, раствор для внутривенного введения 40мг/мл, 10мл, (УД А) [24];
- кальция глюконат, раствор для инъекций 10%, 5 мл, (УД А) [35];
- кальция хлорид, раствор для инъекций 10% 5мл;
- магния сульфат, раствор для инъекций 25% 5 мл;
- маннитол, раствор для инъекций 15%-200,0 [25];
- натрия хлорид, раствор для инфузий 0,9% - 250мл, 500 мл, (УД А) [34];
- натрия хлорид, калия хлорид, натрия гидрокарбонат раствор для инфузий 400мл, (УД А) [33];

1. L-аланин, L-аргинин, глицин, L-гистидин, L-изолейцин, L-лейцин, L-лизина гидрохлорид, L-метионин, L-фенилаланин, L-пролин, L-серин, L-треонин, L-триптофан, L-тирозин, L-валин, натрия ацетат тригидрат, натрия глицерофосфата

пентигидрат, калия хлорид, магния хлорид гексагидрат, глюкоза, кальция хлорид дигидрат, оливкового и бобов соевых масел смесь эмульсия д/инф.: контейнеры трехкамерные 2 л, (УД С) [24];

2. гидроксиэтилкрахмал (пентакрахмал), раствор для инфузий 6 % 500 мл;
3. комплекс аминокислот, эмульсия для инфузий, содержащая смесь оливкового и соевого масел в соотношении 80:20, раствор аминокислот с электролитами, раствор декстрозы, с общей калорийностью 1800 ккал 1 500 мл трехсекционный контейнер;
4. нутрикомп* 500 мл в контейнерах.

Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови:

- антиингибиторный коагулянтный комплекс, лиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора, 500 МЕ и 1000 МЕ;
- гепарин, раствор для инъекций 5000 МЕ/мл - 5 мл, гель в тубе 100000ЕД 50г;
- губка гемостатическая, размер 7*5*1;
- губка гемостатическая рассасывающаяся, размер 8*3;
- рекомбинантный фактор VII а, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 1,2 мг и 2,4мг;
- концентрат Виллебрандта и фактора VIII, флакон лиофилизат для в/венного введения 450МЕ;

Другие лекарственные средства:

- простой инсулин, раствор для в/в введения;
- алюминия гидроксида+магния гидроксид, для приема внутрь;
- аскорбиновая кислота, раствор для в/в введения 5% 2мл;
- ипратропия бромид+фенотерол,раствор для ингаляций;
- пиридоксин,раствор для в/в введения 50мг;
- дексаметазон, капли глазные 0,1% 8 мл;
- ацетазоламид,таблетки для приема внутрь;
- диклофенак, таблетки 25мг для приема внутрь;
- этамзилат, таблетки для приема внутрь;
- этамзилат, для в/в введения 2мл;
- цетиризин, сироп для приема внутрь;

- каптоприл, таблетка 12,5 мг;
- фамотидин, 10 мг для в/в введения, (УД А) [27];
- кетопрофен, раствор для инъекций 100 мг/2 мл, таблетки 100 мг для приема внутрь;
- лактулоза, сироп 667 г/л по 500 мл, (УД С) [36];
- лидокаин, раствор для инъекций, 2% по 2 мл, (УД Д) [14];
- метронидазол, гель стоматологический 20 г;
- омепразол, капсула 20 мг, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 40 мг (УД А) [27];
- пантопрозол, для приема внутрь 20 мг;
- ацетоминофен, таблетка для приема внутрь 200 мг (УД А) [14];
- повидон– йод, раствор для наружного применения 1 л;
- сальбутамол, раствор для небулайзера 5 мг/мл-20 мл;
- спиронолактон, капсула 100 мг;
- хлоропирамин, таблетки;
- трамадол, раствор для инъекций 100 мг/2 мл (УД А) [22];
- трамадол, таблетки 50 мг (УД А) [22];
- фуросемид, раствор для инъекций 1% 2 мл, таблетки, (УД А) [37];
- хлоргексидин, раствор 0,05% 100 мл, зарегистрирован;
- хлоропирамин, раствор для инъекций 20 мг/мл 1 мл;
- метоклопрамид, таблетки для приема внутрь;
- аллопуринол, таблетки для приема внутрь 100 мг, (УД В) [16];
- 4% натрия гидрокарбонат, раствор для в/в введения 200 мл, (УД А) [33];
- метамизол натрия, для внутривенного введения 50% 1 мл, зарегистрирован;
- дифенгидрамин, для внутривенного введения 10 мг/1 мл.

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

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. Одна ко в дальнейшем должна проводиться коррекция электролитов в соответствии с данными биохимических анализов. Главным мероприятием является иницирование 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 лейкоэмических 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 котримоксазол [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 [20,30].

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 эритромаcсы [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 лет 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 тромбомаcсы должно содержаться $0,5 - 0,7 \times 10^{11}$ тромбоцитов. При необходимости выполнения инвазивных манипуляций тромбомаcса 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 терапии:
- 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 аза в сут;
- При недостаточном мочевыведении - 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 NaHCO₃ - 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 гипомagneзиемии: 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 объёмом реально вводимой жидкости.

УЗИ - обструкция мочевыводящих путе, инфильтрация почек.

Лабораторный контроль: K⁺, Ca⁺⁺, мочева кислота, фосфат

моча: кристаллы уратов? кристаллы фосфата кальция?

терапия: гемодиализ, самое позднее при подъёме K⁺> 6 mmol/L.

Показания к гемодиализу:

- $K^{+} > 7 \text{ mmol/L}$ или подъём $> 6 \text{ mmol/L}$ несмотря на достаточную инфузионную терапию и диуретики;
- фосфат $> 10 \text{ мг/100 мл}$ (5 ммоль/л) или продукт $Ca \times P > 6,0 \text{ ммоль/л}$;
- отделение мочи менее 50 мл/м^2 в час несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме $130\text{-}200 \text{ мл/м}^2$ 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: CMV, А, В, С, ЭБВ, 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 сульфаметоксазолу per os – в течение всего периода лечения. Закончить не позднее чем через месяц после окончания протокола. Во время проведения курсов, содержащих метотрексат, препарат не дается;
- уход за ротовой полостью: 6-10 раз в день полоскание полости рта 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 х 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 х 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).

Лечение инфекционных осложнений

Лихорадкой у больного с нейтропенией (нейтрофилов < 500/мкл) считается однократное повышение температуры тела > 37,9⁰С длительностью более часа или несколько подъемов (3 - 4 раза в сутки) до 38⁰С. Принимая во внимание высокий риск фатального исхода инфекции лихорадку у пациента с нейтропенией, развившейся в ходе миелосупрессивной ПХТ, расценивают как наличие инфекции, что диктует немедленное начало эмпирической антибактериальной терапии и проведение обследования с целью уточнения характера инфекции.

Клинико-лабораторные мероприятия включают:

- определение С-реактивного белка в сыворотке в динамике количественным методом;
- Повторные бактериологические исследования:
- культура крови из катетера (аэробы, анаэробы, грибы), забор крови из периферической вены не рекомендуется мбактериологическое исследование очагов инфекции посев мочи из средней порции струи (количество и культура микроорганизмов, а также наличие *Candida albicans*);
- рентгенография грудной клетки недостаточна, объективная оценка возможна только при КТ исследовании;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости при наличии абдоминальной;
- симптоматики или увеличении печени и селезенки, по показаниям КТ, инвазивные исследования;
- БАЛ при респираторных нарушениях.

Антибактериальная терапия

Предложено много инициальных антибактериальных режимов, эффективность которых в целом идентична.

Общие положения:

- стартовая комбинация должна включать бета-лактамы широкого спектра с высокой «антисинегнойной» активностью в сочетании с амикацином;
- Приемлемы следующие сочетания: цефтазидим+амикацин, тазоцин+амикацин или цефепим+амикацин; монотерапия, учитывая высокий риск поражения слизистых и бактериемии, должна быть редким исключением;
- при выборе стартовой комбинации антибиотиков необходимо учитывать: результаты повторных бактериологических исследований в данной клинике у других пациентов; длительность текущей нейтропении, предшествующий курс

химиотерапии, инфекционный анамнез больного, предшествующие курсы антибиотиков и их эффективность;

- наряду с появлением лихорадки все остальные клинические данные: артериальная гипотензия, нестабильная гемодинамика ® немедленно карбопенемы (меропенем (или имипенем/циластатин))+аминогликозид (амикацин) +ванкомицин;
- длительно стоящий ЦВК и лихорадка после его промывания и/или не просто лихорадка, а потрясающие ознобы ®ванкомицин уже в стартовой комбинации;
- клиника энтероколита с диареей: к инициальной комбинации – ванкомицин р.о. 20 мг/кг в сутки. Возможно назначение метронидазола (peros и/или в/в);
- тяжелый стоматит с воспалительными изменениями дёсен ® пенициллин, клиндамицин в сочетании с бета-лактамом или меропенем (имипенем);
- характерная сыпь и/или наличие друз грибов в моче и/или характерные очаги в печени и селезёнке при сонографии®амфотерицин (фунгизон), вориконазол, кансидас;
- При инфекции мягких тканей (кроме промежности) рассмотреть вопрос о назначении линезолида (Зивокс).

Смена антибиотиков с учетом чувствительности выделенной флоры

Эффективность стартовой антибактериальной терапии оценивать через 72 часа, однако всегда необходим повторный с интервалами 8-12 часов детальный осмотр такого больного с оценкой стабильности гемодинамики и степени интоксикации, появления новых инфекционных очагов.

Антибактериальная терапия продолжается до разрешения нейтропении и полного разрешения всех инфекционных очагов.

При обоснованном подозрении или документации системной грибковой инфекции следует применить внутривенную терапию Амфотерицином В. Стартовая доза - 0,5 мг/кг в 1-ый день, на следующий день - полная терапевтическая доза - 1 мг/кг в день однократно. При применении Амфотерицина В необходимо контролировать функцию почек и делать биохимический анализ крови (электролиты, креатинин). Необходима постоянная коррекция калия до нормальных величин. Во время инфузии Амфотерицина В, а также в течение примерно 3-4 часов после инфузии могут наблюдаться реакции на введение препарата в виде лихорадки, потрясающего озноба, тахикардии, которые купируются промедолом и анальгетиками. При нарушении функции почек необходимо применять вориконазол, кансидас, липидные формы амфотерецина В.

При развитии симптомов пневмоцистной пневмонии (*Pneumocystiscarinii*) (очень редко при проведении профилактики бисептолом), доза бисептола должна быть увеличена до 20 мг/кг/день по триметоприму в 2-4 введения/ день в/в капельно.

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

Коррекция антимикробной терапии – по результатам микробиологических исследований.

При глубокой аплазии, риске развития септических осложнений пассивная иммунизация иммуноглобулинами.

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.

Энтеральное и парентеральное питание у детей

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

Причиной нутритивных проблем у онкологических пациентов:

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

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

Энтеральное питание показано детям, которые потеряли больше 10% массы тела, также пациентам с большими опухолевыми «массами». Проводится через назогастральный зонд, при необходимости показана гастростомия. Преимущество энтерального питания, возможность продолжения кормления в домашних условиях, обученными родителями.

Применяются смеси для кормления, индивидуально, с учетом энергетической потребности пациента.

Парентеральное питание является вариантом выбора, ввиду длительного пребывания в стационаре и наличия центрального венозного доступа.

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

При развитии антибиотик ассоциированной диареи используются лактобактерии, бифидумбактерии.

Коррекция токсичности химиопрепаратов:

- Инфузионная терапия: глюкоза 5% и NaCl 0,9% 3000 мл на м², коррекция электролитов, контроль диуреза во время курсов высокодозной ПХТ, таких как BEAM, IEP, dexaBEAM;
- Для предотвращения развития стероидного гастрита и язвы – назначаются антацидные препараты (альмагель, маалокс), в тяжелых случаях развития эрозивного поражения – возможно назначение короткого курса H₂-блокаторов (ранитидин, фамотидин) или сайтотека в возрастных дозах;
- Купирование тошноты, рвоты, связанной с применением прокарбазина, циклофосфана, высоких доз цитозара, с помощью антиэметиков: NT5 – антогонисты ондасетрон (зофран, эмесет) 0,45 мг/кг в сутки, гранисетрон (китрил) 0,04 мг/кг в сутки, трописетрон (навобан) 0,2 мг/кг в сутки;
- При выраженной нейротоксичности вследствие применения винкристина и винбластина (периферическая нейропатия, парестезии, онемение конечностей, атония кишечника, иногда протекающая с картиной кишечной непроходимости, периферические невриты и полиневриты с болевым синдромом, атаксия, арефлексия, мышечная слабость) используются глютаминовая кислота, мильгамма, церебролизин;
- При назначении адриамицина максимально допустимая кумулятивная доза не должна превышать 400 мг/м²;

- При применении этопозида возможны выраженные аллергические реакции (озноб, лихорадка, бронхоспазм, кожные сыпи). Для купирования данных симптомов могут быть использованы глюкокортикоиды;
- При применении блеомицина и кармустина могут быть явления легочной токсичности, сопровождаемые интерстициальным пульмонитом с кашлем и одышкой, что необходимо учитывать при специфическом поражении легочной ткани;

При использовании высоких доз циклофосфана, голоксана для профилактики геморрагического цистита обязательно назначение уромитексана.

Хирургическое вмешательство: по показаниям. В этом случае пациенту может быть проведена биопсия лимфатического узла или органа и ткани для проведения гистологической верификации заболевания, или в случаях, когда после лечения остается остаточная опухоль, остаточное образование может быть широко иссечена для гистологической верификации, то есть повторной биопсии. В ходе лечения может быть получена биопсия для повторного морфологического (гистологического, иммуногистохимического) исследования при развитии химиорезистентности.

Лучевая терапия - лучевая терапия проводится только при поражении ЦНС в дозе 12 Гр лицам старше 3 лет. В возрасте до 3 лет проводятся интратекальные введения тремя препаратами 1 раз в 3 мес в течение 1 года:

Возраст (г.)	Метотрексат (мг)	Цитозар (мг)	Преднизолон (мг)
< 1	6	16	4
1-2	8	20	6
2-3	10	26	8

Показания для консультации специалистов

Специалист	Показание
офтальмолог	Наличие сопутствующего заболевания со стороны глаз или осложнения на фоне химиотерапии

невропатолог	наличие неврологической симптоматики, нарушение функции органов малого таза, развитие осложнений на фоне химиотерапии.
пульмонолог	дыхательная недостаточность, при развитии воспалительных процессов со стороны органов дыхания, сопутствующие заболевания органов дыхания.
кардиолог	наличие сопутствующего заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы, развитие осложнений во время химиотерапии.
хирург	для планирования и проведения оперативного лечения, биопсия отдаленных метастазов, развитие сопутствующей острой хирургической патологии
эндокринолог	при трилатеральной ретинобластоме, поражение ЦНС с признаками нарушения гормонального статуса, развитие осложнений во время химиотерапии;
гастроэнтеролог	наличие сопутствующего заболевания, развитие осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта во время химиотерапии;
анестезиолог	выбор сосудистого доступа, катетеризация центральных вен, установка длительно-стоящих катетеров, перед оперативным вмешательством;
радиолог	перед лучевой терапией;
диетолог	коррекция питания у пациентов с кахексией на фоне запущенного заболевания, при проведении химиотерапии;
генетик	наследственная форма заболевания;
ЛОР	проверка слуха перед началом химиотерапии, развитие осложнений со стороны ЛОР-органов;
реаниматолог	необходимость коррекции интенсивной терапии
физиотерапевт	для проведения пассивной лечебной физкультуры;
инфекционист	наличие сопутствующей патологии, развитие осложнений на фоне химиотерапии;
нефролог	развитие осложнений или сопутствующая патология со стороны почек;

нейрохирург	сопутствующее заболевание, развитие осложнений на фоне химиотерапии, планирование оперативного лечения при поражении зрительного нерва, когда есть показание для проведения совместного оперативного вмешательства с офтальмологами
фтизиатр	наличие/подозрение сопутствующего специфического заболевания;
При необходимости возможна консультация других специалистов в зависимости от клинического случая.	

7) 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.

8) Индикаторы эффективности лечения.

Эффективность лечения оценивается после окончания первого курса химиотерапии. При недостаточном эффекте целесообразно изменить схемы химиотерапии, замена отдельных препаратов или схемы лечения препаратами альтернативного блока, применяемых при возникновении резистентности и рецидивов заболевания. Критериями оценки эффективности проведенного лечения является регрессия процесса.

Оценка ответа опухоли на лечение

С – стабилизация процесса.

ЧР – частичная регрессия.

ПР – полная регрессия.

П – прогрессирование

9) Дальнейшее ведение

После окончания интенсивного лечения ребенок наблюдается на диспансерном учете по месту жительства.

Проведение нижеперечисленных видов обследования возможно в условиях дневного стационара специализированного онкогематологического отделения.

Диспансеризация детей с НХЛ

Схема обследований НХЛ

Обследования	1-й год Первое обследование начинается после 6 нед. после проведенной химиотерапи и	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	Индиви - дуально
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.	
После ЛТ средостения и/или легких: функция внешнего дыхания	1 раз в год	индивидуально				
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 раз 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			
После ЛТ шеи: гормоны щитовидной железы	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	
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	

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		

Классификация лимфом. ВОЗ 2016 год.**В- клеточные опухоли:**

- Хронический лимфолейкоз/ лимфома из малых лимфоцитов;
- Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз;

- В-пролимфоцитарный лейкоз;
- Лимфома селезенки из клеток маргинальной зоны;
- Волосатоклеточный лейкоз;
- Лимфома/ лейкоз селезенки, неклассифицируемый:
 - Диффузная мелкоклеточная В- клеточная лимфома красной пульпы селезенки;
 - Волосатоклеточный лейкоз- подобный вариан.
- Лимфоплазмочитарная лимфома
 - Макроглобулинемия Вальденстрема
- Моноклональные гаммапатии неясного генеза (MGUS), IgM:
 - Болезнь α - тяжелых цепей;
 - Болезнь γ - тяжелых цепей;
 - Болезнь μ - тяжелых цепей.
- Моноклональные гаммапатии неясного генеза (MGUS), IgG/A:
 - Плазмочлеточная миелома;
 - Солитарная плазмочитома кости;
 - Экстремедуллярная миелома;
 - Болезнь накопления моноклональных иммуноглобулинов.
- Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT- лимфом);
- Нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны;
- Нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны, педиатрический вариант;
- Фолликулярная лимфома:
 - In situ фолликулярная неоплазия;
 - Фолликулярная лимфома дуоденального типа.
- Фолликулярная лимфома, педиатрический вариант;
- Крупноклеточная В- клеточная лимфома с IRF4;
- Первичная кожная центрофолликулярная лимфома;
- Лимфома из клеток мантии:
 - In situ неоплазия из клеток мантии;
- Диффузная крупноклеточная В- клеточная лимфома, NOS:
 - GCB-тип(анг. germinal center B-cell-like);
 - ABC-тип (англ. activated B-cell-like).
- В-клеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами;
- Первичная ДВККЛ центральной нервной системы (ЦНС);
- Первичная кожная диффузная крупноклеточная В- клеточная лимфома с поражением нижних конечностей;
- EBV1+ DLBCL, NOS;
- EBV1+, кожно-слизистая язва;

- ДВККЛ, связанная с хроническим воспалением;
- Лимфоматоидный гранулематоз;
- Первичная медиастиальная (тимическая) крупноклеточная В- клеточная лимфома;
- Внутрисосудистая крупноклеточная В- клеточная лимфома;
- ALK + крупноклеточная В- клеточная лимфома;
- Плазмобластная лимфома;
- Первичная экссудативная лимфома;
- HHV81 DLBCL, NOS*;
- Лимфома Беркитта;
- Беркитоподобная лимфома с абберацией 11q;
- В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, с мутациями MYC и BCL2 и /или BCL6;
- В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, NOS;
- В- клеточная лимфома, неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между диффузной крупноклеточной В- клеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина;

T/ НК- клеточные опухоли:

- Т- клеточный пролимфоцитарный лейкоз;
- Т- клеточный гранулярный лимфоцитарный лейкоз;
- Хроническое лимфопролиферативное НК- клеточное заболевание;
- Агрессивный НК- клеточный лейкоз;
- Системная EBV Т-клеточная лимфома у детей;
- Гидроаспенновидно- подобная лимфома;
- Т- клеточная лимфома/ лейкоз взрослых;
- Экстранодальная НК/ Т- клеточная лимфома, назальный тип;
- Ассоциированная с энтеропатией Т- клеточная лимфома;
- Мономорфная эпителиотропная кишечная Т-лимфома;
- Индолетние Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания ЖКТ;
- Гепатоспленическая Т- клеточная лимфома;
- Подкожная панникулит- подобная Т- клеточная лимфома;
- Грибовидный микоз;
- Синдром Сезари;
- Первичные кожные CD30- позитивные Т- клеточные лимфомы;
- Лимфоматоидный папулез;
- Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома;
- Первичная кожная $\gamma\delta$ Т- клеточная лимфома;

- Первичная кожная CD8+ агрессивная эпидермотропная цитотоксическая Т-клеточная лимфома;
- Первичная кожная CD8+ Т-клеточная лимфома
- Первичная кожная периферическая CD8+ Т-клеточная лимфома
- Первичная кожная CD4+ мелко/среднеклеточная Т-клеточная лимфома;
- Периферическая Т-клеточная лимфома, неутонченная;
- Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома;
- Фолликулярная Т-клеточная лимфома;
- Нодальная периферическая Т-клеточная лимфома с фенотипом TFH;
- Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-позитивная;
- Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная;
- Грудной имплантат-ассоциированной анапластическая крупно-клеточная лимфома;

Лимфома Ходжкина:

- Нодулярная с лимфоидным преобладанием лимфома Ходжкина;
- Классическая лимфома Ходжкина;
- Лимфома Ходжкина, вариант нодулярный склероз;
- Лимфома Ходжкина, вариант, богатый лимфоцитами;
- Лимфома Ходжкина, смешанноклеточный вариант;
- Лимфома Ходжкина, вариант с лимфоидным истощением.

Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания (PTLD):

- Плазматическая гиперплазия (PTLD);
- Инфекционный мононуклеоз (PTLD);
- Багровая фолликулярная гиперплазия;
- Полиморфная PTLD;
- Мономорфная PTLD (В- и Т-/NK-клеточные типы)
- Классическая лимфома Ходжкина (PTLD).

Новообразования гистиоцитарных и дендритных клеток:

- Гистиоцитарная саркома;
- Гистиоцитоз из клеток Лангергаса;
- Саркома из клеток Лангергаса;
- Неопределенный опухоль дендритных клеток;
- Саркома из дендритных клеток;
- Саркома фолликулярных дендритных клеток;
- Опухоль из ретикулярных фибробластических клеток;

- Рассеянная юношеская ксантогранулома
- Болезнь Эрджейма-Честер

Приложение 3

Критерии LUGANO для оценки ответа при НХЛ

ПЭТ должно быть проведено с контрастным усилением и КТ (можно провести одновременно или по отдельности).

Ответ	Локализация (Вовлечение органов и систем)	ПЭТ КТ (метаболический ответ)	КТ (радиологический ответ) ^d
Полный ответ	Лимфатические узлы и экстралимфатические поражения	1,2 или 3* балла по шкале Deauville, с/без остаточной массой	Все критерии из перечисленных: Лимфатические узлы / нодальные массы должны регрессировать к ≤ 1.5 см Без экстралимфатического поражения
	Не измеряемые очаги	Не применяется	Отсутствуют
	Увеличение в размерах внутренних органов	Не применяется	Уменьшение до нормальных размеров
	Новые очаги	Не обнаружено	Не обнаружено
	Костный мозг	Нет данных за накопление фтордезоксиглюкозы в мозге	Нормальная по морфологии; при сомнительном результате - проточная цитометрии и негативная ИГХ
Частичный ответ	Лимфатические узлы и экстралимфатические поражения	4 или 5 баллов по шкале Deauville с меньшим накоплением FDG по сравнению результатом в дебюте. Нет новых очагов поражения или прогрессирования. В промежуточном рестадировании эти данные свидетельствуют об ответе заболевания на лечение. В конце лечения эти результаты могут	Все критерии из перечисленных: -уменьшение размеров лимфатических узлов и экстралимфатических поражений на $\geq 50\%$; -когда степень поражения невозможно оценить на КТ из-за малых размеров (ориентировочный размер 5x5 мм); -полное отсутствие поражения, 0x0 мм; -для узлов >5 мм x 5 мм, но

		свидетельствовать об остаточной болезни.	меньше, чем в норме, (рекомендовано использование фактического измерения для расчета);
	Неизмеряемые очаги	Не применяется	Отсутствуют / нормальные, регрессирующие, но нет увеличения
	Увеличение в размерах внутренних органов	Не применяется	Уменьшение размеров селезенки на 50% в длину (но не достигших размеров нормы)
	Новые очаги	Не обнаружены	Не обнаружены
	Костный мозг	Остаточное поглощение FDG выше, чем поглощение в нормальном костном мозге, но снижено по сравнению с исходным уровнем (диффузное поглощение сочетается с реактивными изменениями после проведенной химиотерапии). Если имеются стойкие очаговые изменения в костном мозге на фоне ответа, рассмотреть дальнейшую оценку ответа с биопсией, или интервал сканирования.	Не применяется

^{a3} балла по шкале Deauville у многих пациентов указывает на хороший прогноз при стандартной терапии, особенно при промежуточном рестадировании. Однако, в испытаниях с участием ПЭТ, где исследовались деэскалация доз химиопрепаратов, ответ 3 балла по шкале Deauville расценивался как неадекватный ответ (чтобы избежать недостаточного лечения).

Критерии LUGANO для оценки ответа при НХЛ

ПЭТ должно быть проведено с контрастным усилением и КТ (можно провести одновременно или по отдельности).

Ответ	Локализация (Вовлечение органов и	ПЭТ КТ (метаболический ответ)	КТ (радиологический ответ) ^d
-------	-----------------------------------	-------------------------------	---

	систем)		
Нет ответа или стабилизация заболевания	Целевые узлы и узловые массы Экстралимфатические поражения	Результат 4 или 5 ^b баллов без каких-либо существенных изменений в поглощении FDG от исходного уровня в промежуточном исследовании или в конце лечения. Нет новых очагов или нет признаков прогрессирования	Уменьшение размеров лимфатических узлов и экстралимфатических поражений менее чем 50%; нет критериев соответствующих прогрессии заболевания
	Неизмеряемые очаги	Не применяется	Нет никакого увеличения
	Увеличение в размерах внутренних органов	Не применяется	Нет никакого увеличения
	Новые очаги	Не обнаружены	Не обнаружены
	Костный мозг	Нет изменений по сравнению со значениями в дебюте.	Не применяется
Прогрессирование заболевания	Целевые узлы и узловые массы Экстралимфатические поражения	Результат 4 или 5 ^b баллов по шкале Deauville с увеличением интенсивности поглощения от первоначальных значений и / или Новые FDG-накапливаемые фокусы в промежуточном исследовании или в конце лечения.	Требуется по крайней мере одно из перечисленных: PPD прогрессия: Отдельный узел / поражения должно быть ненормальным с: LDi>1.5 см и Увеличение на> 50% по сравнению с PPD минимального Увеличение LDi или SDi от минимального 0,5 см для поражений ≤2 см 1.0 см для поражений >2 см Спленомегалия: Селезеночная длина должна увеличиться на> 50% от первоначальных значений. Если это не первичная спленомегалия, то длина

			должна увеличиться, по крайней мере, 2 см от первоначальных значений. Новая или рецидивирующая спленомегалия
	Неизмер яемые очаги	Не обнаружены	Новые очаги или явное прогрессирование первично существующих не измеряемых очагов
	Новые очаги	Новые FDG - накапливаемые фокусы в соответствии с лимфомой, а не другой этиологии (например, инфекция, воспаление). Если есть неопределенность в отношении этиологии новых очагов, то необходима биопсия или пересмотреть интервал сканирования.	Дальнейший рост первичных очагов Новый узел > 1,5 см в любой оси Новое экстранодальное поражение размером > 1,0 см в любой оси; если <1,0 смлюбая ось, то его этиология должно быть точно отнесена к лимфоме. Оцениваемое заболевание любого размера однозначно относящаяся к лимфоме.
	Костный мозг	Новые или рецидивирующие, FDG - накапливаемые фокусы	Новые или рецидивирующие очаги

SPD - сумма произведения перпендикулярных диаметров для множественных повреждений


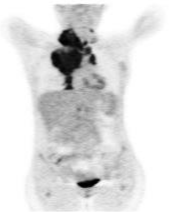



LDi - самый длинный поперечный диаметр поражения

SDi - короткая ось перпендикулярна к LDI

PPD - крест произведение LDI и перпендикулярного диаметра

Оценка эффективности проведенной терапии по шкале Deauville

Критерии Deauville

До лечения					
Ответ					
Баллы	1	2	3	4	5
	Нет накопления	Накопления \leq средостения	Накопление $>$ средостения \leq печень	Накопление умерено сильнее, чем в печени	Существенное возрастание накопления в любой области, включая новые очаги

Клинические и технические требования к лучевой терапии.

Клинические требования:

Оптимальный интервал между окончанием ХТ и началом лучевой терапии – 2-4 недели (но не более 6 недель).

Очень важным для планирования лучевой терапии является качество стадирования заболевания до начала химиотерапии. Описание очагов поражения по данным клинического осмотра, КТ, МРТ должно включать анатомически точную их локализацию, количество, максимальные размеры в сантиметрах, особенно зон массивного поражения, указание 3-х размеров зоны поражения, включая протяжённость. При описании поражения средостения обязательно определение медиастинально-торакального индекса (МТИ) по прямому рентгеновскому снимку. Для атипично расположенных пораженных лимфатических узлов, помимо описания их, необходимо указывать их координаты (расстояние в см по горизонтали и вертикали от легко определяемых анатомических ориентиров). Всю указанную выше информацию рекомендуется изображать графически на анатомической схеме человеческого тела во фронтальной проекции.

До начала ХТ при наличии полной информации об объеме исходного поражения рекомендуется совместная консультация гематологов-онкологов и радиологов. Особо должны быть выделены зоны сомнительного или вероятного

поражения, лечебная тактика в отношении которых должна быть предварительно согласована и повторно обсуждена после окончания ХТ.

При всех поддиафрагмальных поражениях в случае планирования облучения селезёнки рекомендуется радиоизотопное исследование функции почек. При наличии единственной левой почки либо при значительном нарушении функции правой почки следует обсудить целесообразность спленэктомии, как альтернативы ее облучению.

Технические требования:

Для проведения лучевой терапии можно использовать гамма-излучение Co^{60} , фотонное излучение энергией 6 МэВ и 18 МэВ (18 МэВ используется в случае глубокого расположения мишени, при больших значениях передне-задних размеров). Электронное излучение различных энергий может использоваться для лечения поверхностно расположенных лимфатических узлов.

Расчёт дозы ЛТ должен проводиться в соответствии с МКРЕ-50-62, где указаны относительные точки и суммарные дозы. Разовая очаговая доза не должна превышать 1,8-2,0 Гр, лечение проводится ежедневно 5 раз в неделю. Следует избегать начала ЛТ в пятницу и окончания курса ЛТ в понедельник.

В зависимости от технической оснащённости радиологического отделения могут использоваться различные методики лучевой терапии: от лечения несколькими фигурными полями (требующего четкой стыковки смежных полей облучения во избежание пере- или недооблучения) до новейших методик конформной лучевой терапии (IMRT, RAPIDARC), сводящих к минимуму лучевое воздействие на нормальные ткани.

Для точного воспроизведения положения пациента во время лечения необходимо использовать фиксирующие приспособления – подголовники, индивидуальные пластиковые маски, подставки для нижних конечностей. При облучении всех пораженных зон, кроме паховых и бедренных лимфатических узлов, используются встречные передне-задние фигурные поля (они формируются с помощью защитных блоков или многолепестковых коллиматоров диафрагмы ускорителя).

При дополнительном облучении отдельных групп лимфатических узлов возможно любое расположение полей, минимизирующее лучевое повреждение здоровых тканей. При ЛТ остаточных объёмных опухолей рекомендуется объёмное планирование облучения, применение методики облучения тангенциальными полями, использование компенсаторных клиньев, методик конформной лучевой терапии (3D CRT).

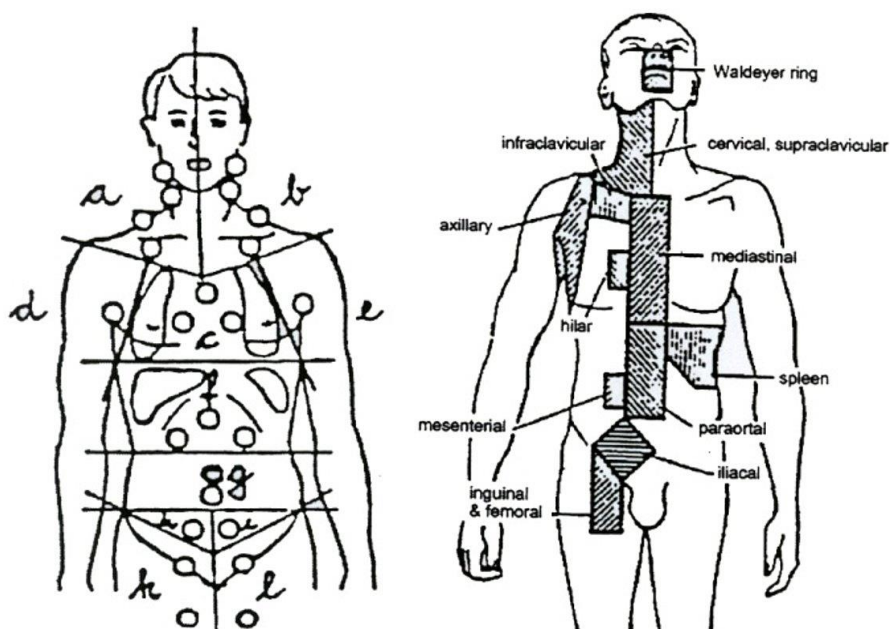
При поражении лимфоидной ткани кольца Вальдейера облучение проводится с двух боковых встречных полей (необходима предварительная санация полости рта, использование защитных кап).

Каждое лечебное поле должно подтверждаться рентгеновскими снимками с помощью симулятора или системой контроля изображения на ускорителе.

Объёмы облучения:

Для выбора адекватного объёма облучения необходимо помнить об определении областей и зон поражения. На V международном симпозиуме по лимфоме Ходжкина в 2001г. было уточнено, что термином «зона» обозначаются анатомические зоны, по которым устанавливается стадия заболевания в соответствии с классификацией Ann Arbor. Термин «область» – более широкое понятие, область может включать в себя одну или более зон. Так в одну область были включены шейные, над- и подключичные лимфатические узлы с одной стороны. Также в одну область объединены медиастинальные лимфатические узлы и лимфатические узлы корней легких, одной областью считаются лимфатические узлы «верхнего этажа» брюшной полости (ворота печени, ворота селезенки и корень брыжейки) и одной областью – лимфатические узлы “нижнего этажа” брюшной полости - парааортальные и мезентериальные (рисунок 1).

Рисунок 1. Области и зоны поражения при лимфомах.



Приложение 6

Критерии вовлеченности (по D.Cheson соавт. в модификации):

Локализация	Клинические признаки вовлечения	ПЭТ позитивность	Исследование	Лабораторно-инструментальные признаки вовлечения
Лимфоузлы	Пальпируются	+	ПЭТ/КТ	Повышение накопления ФДГ
		-	КТ, УЗИ	Необъяснимое увеличение лимфоузлов

Селезенка	Пальпируется	+	ПЭТ/КТ	Диффузное накопление, солитарное образование, милиарные очаги, узелки
		-	КТ, УЗИ	Длинник более 13 см, образования, узелки
Печень	Пальпируется	+	ПЭТ/КТ	Диффузное накопление, образования
		-	КТ, УЗИ	Узелки
ЦНС	Общемозговая симптоматика	-	КТ	Образования
		-	ЯМРТ	Инфильтрация мягкой мозговой оболочки, образования
			Исследование СМЖ	Цитоз по данным цитологического исследования, проточной цитометрии
Прочее (в т.ч. кожа, легкие, ЖКТ, кости, костный мозг)	В зависимости от локализации	-	ПЭТ/КТ	Накопление ФДГ
		-	Биопсия	Выявление специфической инфильтрации

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

ТАШКЕНТ – 2025

Коды МКБ-10:

МКБ-10:	
C82- C92.9	– Фолликулярная (нодулярная) неходжинская лимфома
C83- C83.9	– Диффузная неходжинская лимфома
C84- C84.5	– Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы
C85- C85.9	– Другие и неуточненные типы неходжинской лимфомы
Скачать (ссылка с МКБ): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456	

1. Основная часть

Введение

Неходжинские лимфомы — это первично локализованные злокачественные заболевания лимфатической системы.

Примечание*: Их часть среди злокачественных заболеваний детей до 15 лет составляет около 6%. Наиболее частой локализацией являются шейные лимфоузлы, кишечник и ретроперитонеальная зона, средостение и носоглоточное кольцо, другими местами манифестации являются кости, костный мозг (КМ), центральная нервная система (ЦНС), эпидуральное пространство, яички, яичники, кожа, мягкие ткани. Из паренхиматозных органов чаще всего поражаются почки, затем печень, селезёнка, лёгкие. Очень редко поражаются поджелудочная железа и надпочечники.

Среди злокачественных опухолей у детей НХЛ составляют 5-7%, у подростков старше 15 лет - до 10%. Распространенность НХЛ у детей и подростков до 18 лет в странах Европы и Северной Америки составляет 0,6-1,5 случая на 100 000, в России этот показатель, по данным существующей статистики, находится в таких же пределах. Пик заболеваемости приходится на возраст 5-10 лет, дети до 3-х лет болеют НХЛ крайне редко. До 14 лет преобладают мальчики – соотношение мальчики:девочки среди заболевших составляет ~3,5:1, у подростков ~1,5:1.

Резко повышен риск заболеть НХЛ у детей с первичными иммунодефицитными состояниями, болезнями нестабильности хромосом, после трансплантации органов и тканей.

НХЛ у детей и подростков - первично генерализованные злокачественные опухоли с диффузной гистологической структурой и высоким пролиферативным потенциалом, чувствительные к специфической цитостатической химиотерапии. Характерна высокая частота экстранодальных локализаций, инициальное вовлечение в процесс костного мозга (КМ) и центральной нервной системы (ЦНС). Независимо от клинического оформления при выявлении в костном мозге более 25% опухолевых клеток (лимфобластов в случаях НХЛ из предшественников) заболевание определяется как острый лейкоз (ОЛЛ), при морфологии L3 (по ФАБ – классификации) как В-клеточный острый лейкоз (В-ОЛ или лейкоз Бёркитта).

Терапия: риск-адаптированная интенсивная (по дозам и временным режимам) полихимиотерапия (ПХТ) при условии адекватного выполнения комплекса сопроводительных мероприятий. Хирургические вмешательства ограничены диагностической биопсией и помощью при неотложных состояниях; резекция опухоли при возможности малотравматичного удаления, осложнения неоправданно обширных операций и задержка ПХТ ухудшает прогноз. В последнее 10-летие в лечении НХЛ также используют иммунотерапию.

В 2023 году количество впервые взятых под диспансерное наблюдение детей в возрасте от 0 до 18 лет составило 856 (2022 г - 881). Показатель заболеваемости ЗН у детей составил 6,6 (2022 г – 7,5) на 100 000 детского населения. В структуре онкологических заболеваний ведущие позиции занимали: гемобластозы (32,0%), опухоли головного и спинного мозга (20,0%), ЗН костей и суставов (9,1%), ЗН соединительных и мягких тканей (7,0%), ЗН почки (6,4%), ретинобластома (4,8%), забрюшинного пространства (3,4%), что в сумме составляет 82,7% от всех впервые выявленных ЗН у детей/

Под диспансерным наблюдением в онкологических учреждениях в 2023 году находилось 5277 (2022 г - 4907) детей. Показатель распространенности ЗН в детской популяции в 2023 г. составил 48,4 на 100 000 детского населения.

Показатель смертности от ЗН на 100 000 детского населения в 2023 году составил 2,0 (2022 г. - 2,8). Показатель одногодичной летальности среди детей до 18 лет составлял 3,9% (2022 г. - 3,6%). Основными причинами смертей детского населения являются: опухоли головного мозга (26,2%), гемобластозы (23,4%), ЗН почки (9,1%), ЗН костей и суставов (8,7%), ЗН соединительной и других мягких тканей (7,9%), ЗН забрюшинного пространства (4,4%) и, что в сумме составляло почти 79,8 % от всех смертных случаев от ЗН среди детей.

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 неходжкинской лимфомы 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 неходжкинской лимфомы.

Химио и/или лучевая терапия проводится с целью:

- уничтожения опухолевых клеток;
- уменьшения размера образования, остановки его роста;
- предотвращения рецидива неходжкинской лимфомы у детей;
- Как основной метод лечения она показана при системных злокачественных образованиях, в том числе и при неходжкинской лимфомы у детей, в котором поражается весь организм. Специалисты тщательно подбирают

дозу препарата: если она окажется слишком маленькой, то шанс на излечение снизится, а если высокой, возрастет риск побочных эффектов.

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, и иметь доступ к работе с источниками радиоактивного и ионизирующего излучения, а также сертификаты с не истекшим сроком действия о прохождении курсов по радиационной безопасности.

- Специалист, имеющий сертификат по специальности «детская гематология, «детская онкология», «детская химиотерапия», «Лучевая терапия» (радиационная онкология) со стажем работы по специальности не менее 5 лет, повышение квалификации по вопросам высокотехнологичных методик химио- и/или лучевой терапии не менее 216 часов за последние 5 лет;

- Специалист с высшим образованием по физике и /или высшим техническим образованием со стажем работы по специальности не менее 3 лет, имеющий опыт работы с линейными ускорителями не менее 2 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, УЗИ яичек у мальчиков.
- 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 адъювантной 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).
- Примечание*: Запрещены инвазивные диагностические исследования, исследования под седацией у пациентов с большой массой опухоли в средостении при наличии респираторных расстройств или синдрома верхней полой вены. В этом случае проводится предлечение преднизолоном/дексаметазоном, при необходимости вместе с циклофосфамидом. Инвазивная диагностика проводится после стабилизации общего состояния.
- 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;
- при поражении яичек- УЗИ;
- 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;
- аудиограмма – оценка слуха из-за ототоксичности химиопрепаратов;
- 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 изначально 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 кандиды 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 M 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 M 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;
- Хелик тест при подозрении на Хеликобактер ассоциированный гастрит;
- Цитогенетическое исследование на хромосомные aberrации;
- 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

N п/п	Наименование оборудования	Код вида Номенклатурной классификации медицинских изделий	Наименование вида Номенклатурной классификации медицинских изделий	Требуемое количество, шт.
1.	Рабочее место медицинской сестры с персональным компьютером и интернетом	188320	Пост сестринский	1
2.	Процедурный кабинет -манипуляционная			1
2.1	Манипуляционный столик (наличие одной из указанных позиций)	270010	Стол для хирургических инструментов	1
		270020	Тележка для медицинских инструментов	
		202390	Тележка медицинская универсальная	
2.2.	Ультразвуковой сканер экспертного класса для навигации при выполнении пункционных вмешательств (наличие одной из указанных позиций)	260250	Система ультразвуковой визуализации универсальная	1
		292050	Система электромагнитного Позиционирования хирургическая	
2.3	Аппарат для измерения артериального давления (наличие одной из указанных позиций)	239410	Аппарат для измерения артериального давления anerоидный механический	1
		216350	Аппарат электронный для измерения артериального давления с автоматическим накачиванием воздуха, стационарный	
		216560	Аппарат электронный для измерения артериального давления автоматический, портативный, с манжетой на палец	
		216630	Аппарат электронный для измерения артериального давления автоматический, портативный, с манжетой на плечо/запястье	
		122850	Аппарат для измерения артериального давления электрический с ручным нагнетением, портативный	

		122830	Аппарат для измерения артериального давления электрический с ручным нагнетением, стационарный	
2.4	Ламинарная камера для стерильного разведения лекарственных препаратов	228180	Бокс ламинарный	1
2.5	Сейф для хранения сильнодействующих и психотропных средств	335210	Сейф-термостат для хранения наркотических препаратов	1
2.6	Инфузомат (наличие одной из указанных позиций)	260420	Насос инфузионный общего назначения, с питанием от сети	2
		329460	Насос инфузионный общего назначения, с питанием от батареи	
3.	Контейнер для биоматериалов (наличие одной из указанных позиций)	259720	Контейнер для сбора проб неспециализированный ИВД, без добавок, нестерильный	1
		259780	Контейнер для сбора проб неспециализированный ИВД, без добавок, стерильный	
4.	Облучатель-рециркулятор воздуха бактерицидный (наличие одной из указанных позиций)	209360	Установка для создания ламинарного потока передвижная	2
		152690	Очиститель воздуха фильтрующий высокоэффективный, передвижной	
		152700	Очиститель воздуха фильтрующий высокоэффективный, стационарный	
		131980	Лампа ультрафиолетовая бактерицидная	
5.	Негатоскоп (наличие одной из указанных позиций)	238570	Негатоскоп медицинский, с электропитанием	1
		238840	Негатоскоп медицинский, без электрического управления	
		248490	Негатоскоп для радиографических снимков большой оптической плотности	
6.	Шкаф для хранения документации (наличие одной из указанных позиций)	137020	Шкаф для хранения медицинских карт	1
		260470	Стеллаж общего назначения	
7.	Бестеневая лампа	129360	Светильник операционный	1
8.	Кушетка (наличие одной из указанных позиций)	187150	Стол для осмотра/терапевтических процедур, с питанием от сети	3

		187220	Стол для осмотра/терапевтических процедур, с гидравлическим приводом	
		187250	Стол для осмотра/терапевтических процедур, механический	
9.	Стул	260310	Табурет/стул общего назначения	2
10.	Ростомер	157600	Ростомер медицинский	1
11.	Весы медицинские напольные (наличие одной из указанных позиций)	258800	Весы напольные, электронные	1
		258830	Весы-стул, электронные	
		258840	Весы напольные, механические	
12.	Весы детские электронные	233210	Весы для младенцев, электронные	1
13.	Ростомер детский для грудных детей и детей раннего возраста	157600	Ростомер медицинский	1
14.	Облучатель бактерицидный	131980	Лампа ультрафиолетовая бактерицидная	1
15.	Микроскоп бинокулярный (наличие одной из указанных позиций)	136360	Микроскоп световой стандартный	1
		151480	Микроскоп световой фазо-контрастный	
		157950	Микроскоп стереоскопический	
		262800	Микроскоп световой флуоресцентный	
		269620	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 30 коек)

Наименование должности	Количество должностей
Заведующий отделением - врач-детский онколог-гематолог	1 на отделение
Врач - детский онколог-гематолог	1 на 6 коек
Врач-трансфузиолог	1 на отделение

Медицинский психолог	1 на отделение
Врач по лечебной физкультуре	1 на отделение
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
Воспитатель	1 на отделение

Стандарт оснащения отделения детской онкологии и гематологии

№ п/п	Наименование оборудования	Код вида Номенклатурной классификации медицинских изделий	Наименование вида Номенклатурной классификации медицинских изделий	Требуемое количество, шт.
1.	Функциональная кровать (наличие одной из указанных позиций)	120210	Кровать больничная механическая	по числу коек
		131200	Кровать больничная с гидравлическим приводом	
		136210	Кровать больничная стандартная с электроприводом	
2.	Функциональные кровати для детей грудного возраста	247980	Кроватка для новорожденного-младенца	1 на 5 коек
3.	Кроватки с подогревом или матрасики для обогрева (наличие одной из указанных позиций)	188160	Кроватка для младенца с подогревом, регулируемая	2
		188170	Кроватка для младенца с подогревом, нерегулируемая	
		290450	Система обогрева всего тела на основе электроодеяла	
4.	Пеленальный стол	233010	Стол пеленальный	1 на 5 коек
		303440	Стол пеленальный, стационарный	
5.	Тумба прикроватная	184150	Тумбочка прикроватная	по числу коек

6.	Рабочее место сестры с персональным компьютером	188320	Пост сестринский	3
7.	Микроскоп бинокулярный в отделении (наличие одной из указанных позиций)	136360	Микроскоп световой стандартный	2
		151480	Микроскоп световой фазоконтрастный	
		157950	Микроскоп стереоскопический	
		262800	Микроскоп световой флуоресцентный	
		269620	Микроскоп световой инвертированный	
8.	Шприцевой инфузионный насос	229860	Насос шприцевой	20
9.	Перистальтический объемнометрический инфузионный насос (наличие одной из указанных позиций)	260420	Насос инфузионный общего назначения, с питанием от сети	20
		329460	Насос инфузионный общего назначения, с питанием от батареи	
10.	Низкотемпературный холодильник (наличие одной из указанных позиций) (до -40°C)	321680	Холодильник/морозильник для хранения крови	1
		45090	Камера морозильная для плазмы крови	
11.	Низкотемпературный холодильник (до -80°C)	122990	Камера морозильная лабораторная для сверхнизких температур	2
12.	Терморегулятор для подогрева инфузионных растворов (наличие одной из указанных позиций)	151700	Аппарат для конвекционного подогрева крови/ инфузионных растворов	10
		293820	Аппарат для кондуктивного подогрева крови/ инфузионных растворов	
		293840	Аппарат для кондуктивного подогрева крови/ инфузионных растворов, с высокой скоростью потока	
13.	Холодильник фармацевтический на 2-14 градусов	215850	Холодильник фармацевтический	3
14.	Инкубатор для хранения тромбоцитов с перемешивателем	340350	Инкубатор для тромбоцитов	1
15.	Вытяжной шкаф для разведения химиопрепаратов	181470	Шкаф химический вытяжной	2

16.	Контейнер для транспортировки биоматериалов (наличие одной из указанных позиций)	186150	Контейнер для пересылки образцов, неизолированный	5
		186160	Контейнер для пересылки образцов, изолированный	
		293380	Контейнер для перевозки вакуумных пробирок для сбора крови	
17.	Кресло-каталка (наличие одной из указанных позиций)	207800	Кресло-коляска, управляемая пациентом/сопровождающим лицом, с приводом на задние колеса, нескладная	4
		207810	Кресло-коляска, управляемая пациентом/сопровождающим лицом, с односторонним рычажным приводом, складная	
		207990	Кресло-коляска, управляемая пациентом/сопровождающим лицом, с приводом на задние колеса, складная	
		208400	Кресло-коляска, управляемая пациентом/сопровождающим лицом, с односторонним рычажным приводом, нескладная	
		208250	Кресло-коляска, с электродвигателем, управляемая сопровождающим лицом, с электронным рулевым управлением, нескладная	
		208340	Кресло-коляска, с приводом, управляемая сопровождающим лицом, складная	
18.	Тележка для перевозки пациентов (наличие одной из указанных позиций)	201670	Каталка больничная, с электропитанием	2
		201690	Каталка внутрибольничная, неприводная	
19.	Тележка грузовая межкорпусная	259810	Тележка транспортировочная для доставки медицинских изделий с центрального склада	2
20.	Тележка для перемещения пациентов с подъемным	209440	Система подъема и перемещения пациента передвижная, с питанием от батареи	1

	механизмом и съемными носилками (наличие одной из указанных позиций)	209450	Система подъема и перемещения пациента передвижная, с питанием от сети	
		209530	Система подъема и перемещения пациента передвижная, с приводом	
21.	Сейф для хранения сильнодействующих средств	335210	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)	157130	Модуль системы мониторинга состояния пациента, многофункциональный	1 на 3 койки
		190840	Система мониторинга физиологических показателей нескольких пациентов для интенсивной/общей терапии	
		190850	Система мониторинга физиологических показателей одного пациента для интенсивной/общей терапии	
23.	Передвижной рентгеновский аппарат (наличие одной из указанных позиций)	208920	Система рентгеновская диагностическая передвижная общего назначения, аналоговая	1
		208940	Система рентгеновская диагностическая передвижная общего назначения, цифровая	
		209250	Система флюороскопическая рентгеновская общего назначения передвижная, аналоговая	
		209270	Система флюороскопическая рентгеновская общего назначения передвижная, цифровая	
24.	Передвижной аппарат для ультразвуковых исследований с набором датчиков в отделении (наличие одной из указанных позиций)	260250	Система ультразвуковой визуализации универсальная	1

25.	Вакуумный электроотсос (наличие одной из указанных позиций)	260570	Система аспирационная общего назначения, с питанием от сети	1 на 5 коек
		260580	Система аспирационная общего назначения, пневматическая	
		260650	Система аспирационная общего назначения, вакуумная	
		326770	Система низковакуумной аспирации универсальная	
26.	Аппарат искусственной вентиляции легких в отделении (наличие одной из указанных позиций)	113890	Аппарат искусственной вентиляции легких портативный электрический	1
		114040	Аппарат искусственной вентиляции легких портативный с пневмоприводом	
		125540	Аппарат вентиляции легких положительным давлением терапевтический	
		169180	Аппарат искусственной вентиляции легких стационарный высокочастотный с электроприводом	
		232870	Аппарат искусственной вентиляции легких для интенсивной терапии неонатальный/для взрослых	
		232880	Аппарат искусственной вентиляции легких для интенсивной терапии неонатальный	
		311390	Аппарат искусственной вентиляции легких высокочастотный с пневмоприводом портативный	
		314540	Аппарат искусственной вентиляции легких стационарный высокочастотный с пневмоприводом	
27.	Переносной набор для реанимации	271350	Набор для сердечно-легочной реанимации,	1

			многоразового использования	
28.	Мобильная реанимационная медицинская тележка (наличие одной из указанных позиций)	271400	Установка передвижная (тележка) для проведения сердечно-легочной реанимации, с оборудованием	1
		271410	Установка передвижная (тележка) для проведения сердечно-легочной реанимации, без оборудования	
29.	Портативный электрокардиограф (наличие одной из указанных позиций)	269170	Электрокардиограф многоканальный, профессиональный	1
		210160	Электрокардиограф, профессиональный, одноканальный	
30.	Инфузомат - автоматический дозатор лекарственных веществ шприцевой	229860	Насос шприцевой	1 на 1 койку
31.	Перфузор	229860	Насос шприцевой	1 на 3 койки
32.	Аппарат для измерения артериального давления (наличие одной из указанных позиций)	122830	Аппарат для измерения артериального давления электрический с ручным нагнетением, стационарный	2
		122850	Аппарат для измерения артериального давления электрический с ручным нагнетением, портативный	
		216560	Аппарат электронный для измерения артериального давления автоматический, портативный, с манжетой на палец	
		216350	Аппарат электронный для измерения артериального давления с автоматическим накачиванием воздуха, стационарный	
		216630	Аппарат электронный для измерения артериального давления автоматический, портативный, с манжетой на плечо/запястье	

		239410	Аппарат для измерения артериального давления anerоидный механический	
33.	Негатоскоп (наличие одной из указанных позиций)	238570	Негатоскоп медицинский с электропитанием	1
		238840	Негатоскоп медицинский, без электрического управления	
		248490	Негатоскоп для радиографических снимков большой оптической плотности	
34.	Бактерицидная лампа	131980	Лампа ультрафиолетовая бактерицидная	1 на 3 койки
35.	Бактерицидная лампа для перевязочной	131980	Лампа ультрафиолетовая бактерицидная	1
36.	Бактерицидная лампа для процедурной	131980	Лампа ультрафиолетовая бактерицидная	1
37.	Ингалятор (наличие одной из указанных позиций)	127540	Ингалятор ультразвуковой	1 на 5 коек
		213220	Система ингаляционной терапии, без подогрева	
		213210	Система ингаляционной терапии, с подогревом	
		202950	Ингалятор аэрозольный	
38.	Инструментальный стол для проведения процедур	270020	Тележка для медицинских инструментов	2
39.	Весы электронные для детей до 1 года	233210	Весы для младенцев, электронные	1
40.	Весы (наличие одной из указанных позиций)	258800	Весы напольные, электронные	1
		258840	Весы напольные, механические	
		258830	Весы-стул, электронные	
41.	Ростомер	157600	Ростомер медицинский	1
42.	Фонендоскоп	124550	Стетоскоп не автоматизированный	6
		292270	Стетоскоп электронный	6
43.	Дозаторы для жидкого мыла, средств дезинфекции и диспенсеры для бумажных полотенец	103650	Дозатор для мыла/дезинфицирующих средств	по числу палат
44.	Электронный термометр (наличие)	126370	Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, ушной	по числу коек

	одной из указанных позиций)	126390	Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, кожный	
		126390	Термометр инфракрасный для измерения температуры тела пациента, кожный	
45.	Штатив медицинский (инфузионная стойка)	131950	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.

Для проведения лучевой терапии:

- линейный ускоритель или гамма терапевтический аппарат;
- барабанный фантом (для проверок рабочих характеристик и калибровки аппарата);
- фантом для калибровки единиц Хаунсфилда системы визуализации СВСТ;
- терморегулируемая ванна/печь для термопластических масок;
- насос для вакуумных матрасов;
- встроенная, полностью интегрированная система дозиметрического планирования;
- стандартный набор дозиметрического оборудования;
- КТ с функцией виртуальной симуляции и апертурой не меньше 80см со специально приспособленной плоской декой на стол;
- МРТ аппарат с функцией виртуальной симуляции и апертурой не меньше 80 см со специально приспособленной декой на стол.
- подголовник;
- вакуумный матрац;
- капы, загубники;
- индексная рамка;
- подставки под колено;

- пластины термопластические (маски)

7) требования к подготовке пациента:

На основании подготовленных пациентом томографических снимков и направления, а также в результате осмотра пациента, определяется очаг заболевания и общее состояние организма, а также рассматривается целесообразность проведения химио и/или лучевой терапии.

В день первого визита химиотерапевтом и/или радиационным онкологом проводится медицинский осмотр и назначаются необходимые обследования.

Врач доступно разъясняет пациенту особенности его заболевания и метод лечения, подробно опрашивает пациента о симптомах и принимает решение на основании всей имеющейся информации.

В зависимости от состояния заболевания проведение химио и/или лучевой терапии может быть признано нецелесообразным.

Назначение курса химио и/или лучевой терапии решается химиотерапевтом и/или радиационным онкологом, МДГ и с письменного согласия пациента.

Режим лечения определяется в соответствии с клиническими рекомендациями и научно – исследовательскими протоколами. Терапевтические дозы подбираются в зависимости от гистологического типа, локализации, стадии, распространения опухоли.

Решение о проведении химио- и/или лучевой терапии принимается после комплексного обследования пациента, точно поставленного диагноза. Перед процедурой больному проводят премедикацию — вводят ряд препаратов, чтобы помочь организму лучше перенести предстоящее лечение:

- гепатопротекторы;
- противорвотные средства;
- иммуномодуляторы;
- пробиотики и др.

Перед каждым курсом химио- и/или лучевой терапии пациент сдает ряд анализов крови и мочи, при необходимости проходит УЗИ некоторых органов, ЭКГ и ряд других исследований в зависимости от конкретного случая.

8) индикаторы эффективности процедуры или вмешательства.

Всем пациентам с неходжкой лимфомой, после 2 и 4 циклов ХТ, после окончания химиотерапевтического этапа и после завершения всей программы лечения, рекомендуется оценка ответа на терапию в соответствии со стандартными

критериями ответа на лечение лимфом для определения дальнейшей тактики ведения пациента.

Для группы пациентов, которым в дебюте заболевания и для рестадирирования проводится ПЭТ/КТ, эффективность лечения оценивается по шкале Deauville (см. приложение 5).

В группе пациентов которым ПЭТ/КТ не проведено оценка проводится согласно общепринятым критериям оценки эффективности для ЛПЗ:

Таблица 3.

Полная ремиссия (ПР):	<p>1. Полное исчезновение всех проявлений заболевания, в том числе выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения.</p> <p>2. Размеры лимфатических узлов:</p> <p>а) $\leq 1,5$см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были больше 1,5см;</p> <p>б) $\leq 1,0$см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были 1,5 –1,1см;</p> <p>3. Печень, селезенка, если были увеличены до начала лечения, не пальпируются, по данным лучевых методов объемные образования в них не выявляются;</p> <p>4. Костный мозг без признаков опухолевого поражения. Если результат морфологического исследования костного мозга неоднозначный, наличие или отсутствие поражения должно определяться иммуногистохимически.</p> <p>ПР считается подтвержденной, если достигнутый эффект сохраняется не менее 2 недель или констатируется дальнейшее улучшение.</p>
Неуверенная полная ремиссия (ПРН):	<p>1. Остаточные изменения, выявляемые только при помощи лучевых методов исследования (особенно это касается остаточных объемных образований в месте массивного опухолевого поражения, чаще всего в средостении), в случае сокращения опухоли более чем на 75% от исходных размеров по сумме двух наибольших её диаметров. Эти остаточные изменения не должны увеличиваться в течение более чем 3 месяцев.</p> <p>2. По другим показателям – соответствие критериям полной ремиссии.</p>

<p>Частичная ремиссия (ЧР):</p>	<p>1. Уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (лимфоузлов и/или очагов экстранодального поражения) не менее чем на 50%. Если размеры пораженных очагов менее 3 см по наибольшему диаметру, то 2 наибольших очага должны уменьшиться не менее чем на 50% по наибольшему диаметру. При наличии более чем 6 очагов поражения более 3 см, достаточна оценка 6 наибольших очагов, доступных четкому измерению в двух перпендикулярных направлениях. При наличии медиастинальных и/или ретроперитонеальных очагов поражения, они обязательно должны учитываться при измерении.</p> <p>2. Отсутствие новых очагов поражения, отсутствие признаков увеличения какого-либо из ранее диагностированных очагов поражения.</p> <p>3. В случае исходного поражения костного мозга, статус костного мозга для определения ЧР не значим. Однако при сохранении поражения костного мозга в процессе и/или после завершения лечения, обязательно уточнение характеристики опухолевых клеток. Больные с исходным поражением костного мозга, у которых после завершения лечения клинически диагностируется ПР, но при этом сохраняется поражение костного мозга или костный мозг не может быть оценен, относятся к ЧР.</p>
<p>Стабилизация (Ст)</p>	<p>Показатели опухоли не соответствуют ни критериям ПР или ЧР, ни критериям прогрессирования.</p>
<p>Рецидив (после ПР) или прогрессирование (после ЧР или Ст)</p>	<p>1. Появление новых очагов (увеличение лимфатических узлов или объемных образований экстранодальных локализаций) более 1,5 см в наибольшем измерении в процессе или после завершения лечения, вне зависимости от изменения размеров других очагов поражения.</p> <p>2. Увеличение как минимум одного уже известного очага более чем на 25% от минимального. Для очагов менее 1 см в наибольшем измерении – увеличение до 1,5 см и более.</p>

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

ТАШКЕНТ – 2025

Коды МКБ-10:

МКБ-10:	
C82- C92.9	– Фолликулярная (нодулярная) неходжинская лимфома
C83- C83.9	– Диффузная неходжинская лимфома
C84- C84.5	– Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы
C85- C85.9	– Другие и неуточненные типы неходжинской лимфомы
Скачать (ссылка с МКБ): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456	

1. Основная часть

- Введение

Неходжинские лимфомы — это первично локализованные злокачественные заболевания лимфатической системы.

Примечание*: Их часть среди злокачественных заболеваний детей до 15 лет составляет около 6%. Наиболее частой локализацией являются шейные лимфоузлы, кишечник и ретроперитонеальная зона, средостение и носоглоточное кольцо, другими местами манифестации являются кости, костный мозг (КМ), центральная нервная система (ЦНС), эпидуральное пространство, яички, яичники, кожа, мягкие ткани. Из паренхиматозных органов чаще всего поражаются почки, затем печень, селезёнка, лёгкие. Очень редко поражаются поджелудочная железа и надпочечники.

- 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%B%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%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].

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) (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 неходжкинской лимфомы 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 неходжкинской лимфомы у детей не существует. Реабилитация пациентов с неходжкинской лимфомы 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 неходжкинской лимфомы 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. Для пациентов, получавших антрациклины и блеомицин в сочетании с облучением средостения - исследование функции сердца (ЭКГ и ЭхоКГ) и легких (спирография).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Детям и подросткам, завершившим лечение по поводу неходжкинской лимфомы 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 неходжкинской лимфомы у детей, недопущение и устранение факторов риска их развития, раннее выявление и предупреждение осложнений заболевания после лечения.

2) Первичная профилактика:

Специфической профилактики неходжкинской лимфомы у детей не разработано.

3) Скрининг:

- Больным завершившим лечение по поводу неходжкинской лимфомы 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 лимфомы, 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 человек 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 неходжкинской лимфомы 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 неходжкинской лимфомы 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 неходжкинской лимфомы у детей приводит к уменьшению вероятности заболеть с неходжкинской лимфомы у детей путем предотвращения факторов риска, излечения от хронических инфекционных заболеваний и осложнений.

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

Третичная – реабилитационная профилактическая терапия проводится всем больным неходжкинской лимфомы 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. Одна ко в дальнейшем должна проводиться коррекция электролитов в соответствии с данными биохимических анализов. Главным мероприятием является иницирование 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 объёма 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 18 лет, 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 эритромаcсы [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 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 тромбомаcсы должно содержаться $0,5-0,7 \times 10^{11}$ тромбоцитов. При необходимости выполнения инвазивных манипуляций тромбомаcса 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 аза в сут;
- При недостаточном мочевыведении - 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 гипомagneзиемии: 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 объёмом реально вводимой жидкости.

УЗИ - обструкция мочевыводящих путе, инфильтрация почек.

Лабораторный контроль: K^+ , Ca^{++} , мочева я кислота, фосфат

моча: кристаллы уратов? кристаллы фосфата кальция?

терапия: гемодиализ, самое позднее при подъёме $K^+ > 6 \text{ mmol/L}$.

Показания к гемодиализу:

- $K^+ > 7 \text{ mmol/L}$ или подъём $> 6 \text{ mmol/L}$ несмотря на достаточную инфузионную терапию и диуретики;
- фосфат $> 10 \text{ мг/100 мл}$ (5 ммоль/л) или продукт $Ca \times P > 6,0 \text{ ммоль/л}$;
- отделение мочи менее 50 мл/м^2 в час несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме $130\text{-}200 \text{ мл/м}^2$ 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: CMV, А, В, С, ЭБВ, 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 сульфаметоксазолу *per os* – в течение всего периода лечения. Закончить не позднее чем через месяц после окончания протокола. Во время проведения курсов, содержащих метотрексат, препарат не дается;
- уход за ротовой полостью: 6-10 раз в день полоскание полости рта 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 мг/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 НХЛ

Схема обследований НХЛ

Обследования	1-й год Первое обследование начинается после 6 нед. после проведенной химиотерапи и	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	Индиви - дуально
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.	
После ЛТ средостения и/или легких:	1 раз в год	индивидуально				

функция внешнего дыхания						
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			
После ЛТ шеи: гормоны щитовидной железы	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	
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 неходжкинской лимфомы должны наблюдаться группой специалистов различного профиля, включающей детского врача-гематолога, детского врача-педиатра, медицинского психолога, имеющих опыт работы с детьми неходжкинской лимфомой. 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 неходжкинской лимфомой включает: Динамический мониторинг состояния пациента с оценкой наличия признаков рецидива или метастазирования заболевания, наличия нежелательных явлений при проведении общеукрепляющей терапии после завершённых циклов цитостатической терапии, соблюдать за индивидуальной непереносимостью препарата, вирусная контаминация, изменения психологического или социального статуса ребенка, оценка состояния других важных систем.

Лечение осложнений химиолучевой терапии: коррекция показателей крови, гигиена полости рта, лечения осложнений со стороны ЖКТ, ЛОР-органов, патологии сердечно-сосудистой системы и др. и направление к профильным специалистам. Всем детей пациентов с неходжкинской лимфомой рекомендовано регистрировать и наблюдать в специализированном центре детской онкологии, гематологии и иммунологии либо гематологии. *Уровень убедительности рекомендаций С (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, мочевины, креатинин, мочевиная 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;
- 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.
- МРТ-головного мозга
- 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 неходжкинской лимфоме у детей лимфоме следующие:

- отсутствия рецидива заболевания;
- отсутствия метастазирования заболевания;
- отсутствия поздних осложнений цитостатической и лучевой терапии;
- полноценное возвращения 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 неходжкинской лимфомы у детей.

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

ТАШКЕНТ – 2025

Коды МКБ-10:

МКБ-10:	
C82- C92.9	– Фолликулярная (нодулярная) неходжинская лимфома
C83- C83.9	– Диффузная неходжинская лимфома
C84- C84.5	– Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы
C85- C85.9	– Другие и неуточненные типы неходжинской лимфомы
Скачать (ссылка с МКБ): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456	

1. Основная часть

1) Введение

Неходжинские лимфомы — это первично локализованные злокачественные заболевания лимфатической системы.

Примечание*: Их часть среди злокачественных заболеваний детей до 15 лет составляет около 6%. Наиболее частой локализацией являются шейные лимфоузлы, кишечник и ретроперитонеальная зона, средостение и носоглоточное кольцо, другими местами манифестации являются кости, костный мозг (КМ), центральная нервная система (ЦНС), эпидуральное пространство, яички, яичники, кожа, мягкие ткани. Из паренхиматозных органов чаще всего поражаются почки, затем печень, селезёнка, лёгкие. Очень редко поражаются поджелудочная железа и надпочечники.

2) Определение синдрома резвившийся в процессе течения данной нозологии:

Среди злокачественных опухолей у детей НХЛ составляют 5-7%, у подростков старше 15 лет - до 10%. Распространенность НХЛ у детей и подростков до 18 лет в странах Европы и Северной Америки составляет 0,6-1,5 случая на 100 000, в России этот показатель, по данным существующей статистики, находится в таких же пределах. Пик заболеваемости приходится на возраст 5-10 лет, дети до 3-х лет болеют НХЛ крайне редко. До 14 лет преобладают мальчики – соотношение мальчики:девочки среди заболевших составляет ~3,5:1, у подростков ~1,5:1.

Резко повышен риск заболеть НХЛ у детей с первичными иммунодефицитными состояниями, болезнями нестабильности хромосом, после трансплантации органов и тканей.

НХЛ у детей и подростков - первично генерализованные злокачественные опухоли с диффузной гистологической структурой и высоким пролиферативным потенциалом, чувствительные к специфической цитостатической химиотерапии. Характерна высокая частота экстранодальных локализаций, инициальное вовлечение в процесс костного мозга (КМ) и центральной нервной системы (ЦНС). Независимо от клинического оформления при выявлении в костном мозге более 25% опухолевых клеток (лимфобластов в случаях НХЛ из предшественников) заболевание определяется как острый лейкоз (ОЛЛ), при морфологии L3 (по ФАБ – классификации) как В-клеточный острый лейкоз (В-ОЛ или лейкоз Бёркитта).

Терапия: риск-адаптированная интенсивная (по дозам и временным режимам) полихимиотерапия (ПХТ) при условии адекватного выполнения комплекса сопроводительных мероприятий. Хирургические вмешательства ограничены диагностической биопсией и помощью при неотложных состояниях; резекция опухоли при возможности малотравматичного удаления, осложнения неоправданно обширных операций и задержка ПХТ ухудшает прогноз. В последнее 10-летие в лечении НХЛ также используют иммунотерапию.

3) Классификация

Нозологические единицы по классификации ВОЗ 2008

Основные варианты НХЛ возрастной группы до 18 лет (дети и подростки):

В-клеточные:

- Лейкоз/лимфома из В-клеток-предшественников
- лимфома/лейкоз Бёркитта
- диффузные В-крупноклеточные лимфомы
- первичная медиастинальная В-клеточная НХЛ
- Фолликулярная лимфома педиатрическая

Т-клеточные

- Лейкоз/лимфома из Т-клеток-предшественников - лимфобластные
- Лимфомы из зрелых Т-клеток - периферические Т-клеточные НХЛ
- анапластическая крупноклеточная лимфома
- периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная
- другие редкие Т- и НК-клеточные лимфомы

Согласно классификации опухолей, гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2008г., НХЛ подразделяют на В - и Т/НК-клеточные на основании принадлежности опухолевых клеток к линии дифференцировки опухолевых клеток, дальнейшая детализация определяется степенью дифференцировки, локализацией и гистологической структурой опухоли, особенностями течения. В возрасте до 18 лет самыми частыми вариантами лимфоидных опухолей являются зрелоклеточные В-НХЛ (лимфома / лейкоз Беркитта и диффузные крупноклеточные); среди лимфом из клеток предшественников (лимфобластных) превалируют Т-клеточные.

Основные виды НХЛ, свойственные этой возрастной группе, представлены в табл.1.

Варианты, код МКБ	Иммуномаркеры	Частота (%)
В-клеточные		
Из В-предшественников		
Лимфобластная В-НХЛ. С91.0	CD19+ и/или CD79a+ и/или CD22cyt+ большинство случаев TdT+ HLA-DR+	3-5%
Из зрелых В-клеток		
Лимфома/лейкоз Беркитта, С83.7	CD19+ и/или CD79a+; CD20+; CD10 Bcl6+; Ki 67 ≥ 99%; sIgM+, или λ-цепи + Bcl6+; C-myc+	45-55
Диффузные В-крупноклет., С83.3	CD19+ и/или CD79a+; CD20+; CD10±; Bcl6+; Ki 67 ≥ 90%; Bcl6 Bcl6+; Bcl2±	8-10
Первичная медиастинальная В-крупноклет.	CD20+; CD10-; Bcl2; Bcl6-; CD19+; CD45+	2-3
Т-клеточные		
Из Т-предшественников		
Лимфобластная Т-НХЛ С83.5	CD7+; CD2+; и/или CD5+; CD4 или CD8+; CD1a±; CD3cyt+; TCRβ/в+/TCRγ/д +	20-25
Из посттимических Т-клеток (периферические)		
Анапластическая крупноклеточная, С84.4	CD3+; Т-клеточные; CD4±; CD8±; CD30±; alk+. Потеря многих Т-клеточных антигенов	8-10
другие	CD3mem+, CD1a -; TCRβ/в+/TCRγ/д +	1-2

Неклассифицируемые

Морфоиммунологическая классификация неходжкинских лимфом (ВОЗ):

В-клеточные опухоли

Из предшественников В-клеток:

- В-лимфобластная лимфома /лейкоз из клеток-предшественников.
- В-клеточный острый лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников.
- В-клеточные опухоли из периферических клеток
- Диффузная В-крупноклеточная лимфома.
- Медиастинальная диффузная В-крупноклеточная лимфома.
- Лимфома, первично ассоциированная с выпотом.
- Лимфома / лейкоз Беркита.

Т-клеточные опухоли

Из предшественников Т-клеток:

- Т-лимфобластная лимфома/лейкоз из клеток предшественников
- Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз из клеток предшественников.
- Т-клеточные опухоли из периферических клеток.

Анапластическая крупноклеточная лимфома, Т/О-клеточная, с первичным поражением кожи.

Анапластическая крупноклеточная лимфома, Т/О-клеточная, с первичным системным поражением.

Распределение пациентов с неходжкинскими лимфомами на терапевтические группы.

Лимфобластные лимфомы. Терапевтическая группа I (ТГ I)	В-лимфобластная лимфома. Т-лимфобластная лимфома. Периферическая т-клеточная лимфома – это другая лимфома, лечится по-другому
В-клеточные лимфомы. Терапевтическая группа II (ТГ II)	Диффузная В-крупноклеточная лимфома. Медиастинальная В-крупноклеточная лимфома. Лимфома Беркитта/Лейкемия из клеток Беркитта.
Крупноклеточная анапластическая лимфома.	Крупноклеточная анапластическая лимфома.

Терапевтическая группа III (ТГ III)	
-------------------------------------	--

Внутри терапевтических групп выделяются группы риска, которые определяют длительность и объём терапии.

Группы риска, формируются с учетом распространения опухолевого процесса (стадия), ответа опухоли на проводимое лечение, а в случае зрелых В-клеточных лимфом, учитывается и уровень лактатдегидрогеназы, как маркёр опухолевой массы.

Стадия I - диагностируется при одиночной экстранодальной или нодальной опухоли, исключая медиастинальную, абдоминальную, или эпидуральную локализацию.

Стадия II - диагностируется при одиночной экстранодальной опухоли с вовлечением регионарных лимфатических узлов; при поражении лимфоузлов двух или более анатомических областей по одну сторону диафрагмы; при наличии двух одиночных экстранодальных очагов опухоли с/без вовлечением регионарных лимфоузлов по одну сторону диафрагмы; при первичной опухоли ЖКТ, обычно в илеоцекальном углу, с/без вовлечением только соответствующих мезентериальных узлов, полностью (IIR) или частично (IINR) резецированной.

Исключаются опухоли медиастинальной и эпидуральной локализаций.

Стадия III - диагностируется при наличие двух одиночных экстранодальных очагов опухоли по разные стороны диафрагмы; при поражении двух или более областей лимфоузлов по разные стороны диафрагмы; во всех случаях интраторакального расположения опухоли (средостение, плевра, тимус); во всех случаях распространенных интраабдоминальных опухолей, нерезектабельных; при всех параспинальных или эпидуральных локализациях опухоли.

Стадия IV - диагностируется при любом поражении, перечисленном выше, с инициальным вовлечением центральной нервной системы и/или костного мозга (<25%).

Для терапевтической группы лимфобластных лимфом группа риска определяется с учётом стадии заболевания и ответа на проводимое лечение.

Группы риска для лимфобластных неходжкинских лимфом

Группа риска	Стадия
Стандартная	I-II
Средняя	III-IV

Высокая	Остаточная опухоль более 30%, от первоначального объёма на 33 день терапии. более 70%
---------	---

Для терапевтической группы зрелых В-клеточных неходжкинских лимфом группа риска определяется распространением опухолевого процесса (стадия) и инициальным значением активности ЛДГ, который следует учитывать в зависимости от возраста.

Группы риска для зрелой В-клеточной НХЛ:

Группа риска	Объём операции	Стадия	ЛДГ.
R1	Полное удаление	I+II	Любое.
R 2	Неполное удаление	I+II	Любое.
		III	В пределах возрастной нормы.
R 3	-	III	Выше возрастной нормы, но не более чем в 2 раза.
		IV, В-ОЛЛ	Не превышает 2 возрастных нормы.
R 4	-	III, IV, В-ОЛЛ.	Выше 2 возрастных норм.
		медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, -отдельно лечится параменингеальное поражение	Любое.
R 4 ЦНС +	-	IV с поражением ЦНС	Любое

Для терапевтической группы крупноклеточных анапластических лимфом группа риска определяется стадией, локализацией поражения.

Группы риска для крупноклеточных анапластических лимфом:

1. Изолированное поражение кожи	Если не выявлено других опухолевых очагов, то выбирается тактика наблюдения.
---------------------------------	--

2. Группа низкого риска (LR)	Стадия 1. Опухоль полностью удалена.
3. Группа стандартного риска (SR)	- нет поражения кожи - нет поражения органов средостения - нет поражения печени, селезенки, легких.
4. Группа высокого риска (HR)	К этой группе отнесены больные, имеющие хотя бы 1 область поражения из нижеперечисленного: - поражение кожи (доказанное морфологически), за исключением изолированного поражения кожи или вовлечения кожи над пораженным лимфоузлом. Поражение кожи над опухолевоизмененным лимфоузлом не считается первичным поражением кожи. - вовлечение органов средостения - поражение печени (выступает из-под края реберной дуги >5 см/или наличие очагов), селезенки (>5 см и/или очаги), легких (биопсия не обязательна). - Поражение к/м
5. Больные с инициальным поражением ЦНС.	Наличие злокачественных клеток в ликворе, выявление клеток с транслокацией t(2;5) в ликворе, очаговая симптоматика, очаговые изменения на КТ, МРТ. Вопрос о проведении поддерживающей химиотерапии и лучевой терапии решается индивидуально.

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, лучевой и иных видов лечения;
- Проведение первичной или повторной биопсии лимфатического узла/экстранодального образования или трепанобиопсии;
- Развитие осложнений некорректирующихся проводимой амбулаторной терапией;
- Проведения симптоматической терапии.

2) Условия для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:

- Наступление срока проведения паллиативных курсов химиотерапии, таргетной терапии, лучевой 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 медиастинальном поражении отмечается хронический кашель, в продвинутых стадиях стрidor, застой шейных вен. При ЦНС-поражении — паралич черепно-мозговых нервов, головная боль. При эпидуральном поражении появляются симптомы поперечного поражения. Наиболее частым общим симптомом является температура неясного происхождения. Гепато- и спленомегалия появляются преимущественно в продвинутых стадиях; при отдельных формах лимфом, как, например, периферические Т-клеточные лимфомы — также на более ранних стадиях. Острыми ситуациями могут быть синдром верхней полой вены, трахеокомпрессия и тампонада перикарда при медиастинальной лимфоме, олигоанурия с опасностью гиперкалиемии при инфильтрации почек, синдром поперечного сечения при эпидуральной лимфоме и амавроз при лимфомах передней камеры глаза.

2) Общее, физикальное обследование:

общий осмотр пациента – включает обязательную оценку всех групп периферических лимфоузлов, осмотр кожных покровов, определение размеров печени и селезенки ниже реберной дуги, у мальчиков пальпацию яичек;

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

- Общий анализ крови – подсчет лейкоформулы, тромбоцитов 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 морфологической формы ЛПЗ;
- Иммуногистохимическое исследование – с целью верификации морфологической формы ЛПЗ.
- Гистологическое исследование гребня подвздошной кости – обязательным компонентом определения распространенности опухолевого процесса (стадии) является гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. В процессе первичного обследования рекомендуется выполнять биопсию билатерально. В случае первичного поражения костного мозга, трепанобиопсия должна выполняться в рестадировании и при завершении терапии. Морфологическое исследование пунктата костного мозга не заменяет гистологическое исследование трепанобиоптата.

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, яичек у мальчиков
- R-графия 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

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

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

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

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

3. Цель оказания паллиативной помощи – улучшение качества жизни.

4. Тактика оказания паллиативной 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).

4.1. 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.

5.1. 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».

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

Расчет диеты проводит врач.

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 – после регистрации в РУз:

- 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 200 мкг/кг каждые 4 часа, в возрасте от 12-18 лет по 5-10 мг каждые 4 часа;
- подкожно болюсно или в/в струйно (в течении минимум 5 мин) в возрасте до 1 мес. по 25 мкг/кг каждые 6 часов, в возрасте от 1-6 мес. по 100 мкг/кг каждые 6 часов, в возрасте от 6 мес.-12 лет по 100 мкг/кг каждые 4 часа (максимально разовая стартовая доза 2,5 мг), детям в возрасте от 12-18 лет по 2,5-5 мг каждые 4 часа (максимально суточная доза 20 мг в сутки);

- продолжительная подкожная или в/в инфузия со скоростью: в возрасте до 1 мес. по 5 мкг/кг в час, в возрасте от 1-6 мес. по 10 мкг/кг в час, в возрасте от 6 мес.-18 лет по 20 мкг/кг в час (максимум 20 мг за 24 часа); Увеличение разовой и суточной дозы:

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

- вариант 2 – суммировать все дозы морфина за последние 24 часа и разделить полученную сумму на 6, увеличить на это число каждую регулярную дозу, принимаемые каждые 4 часа, также необходимо увеличить дозу для купирования прорывной боли, так как увеличились регулярные дозы.

Морфин пролонгированного (длительного) действия – 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 1мкг/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 12лет 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 дёсенных кровотечениях – мягкая щетка для чистки зубов, антибактериальные средства для полоскания рта.

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

Местное гемостатическое лечение:

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

системное гемостатическое лечение:

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

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

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

7. 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.

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

9. Список использованной литературы:

- 1) Протокол по диагностике и лечению неходжкинской лимфомы – EuroLB2000,
- 2) B-NHL 2004, ACCL 99
- 3) Reiter A, Schrappe M, Tiemann M et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*. 1999; 94:3294-3306.
- 4) Cairo M; Gerraerd M, Sposto R, Auperin A, Pinkerton R, Michon J, Weston C, Davenport V, Patte C. Results of a randomized FAB LMB96 international study in children and adolescents (C + A) with advanced (bone marrow [BM] [B-ALL] and/or CNS) B-NHL (large cell [LCL], Burkitt's [BL] and Burkitt-like [BLL]): Pts with L3 leukemia/CNS- have an excellent prognosis [abstract]. *ASCO*, Volume 22. 2003.
- 5) Seidemann K, Tiemann M, Lauterbach I et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent patients: treatment and results from three therapeutic studies of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. *J Clin Oncol*. 2003;21:1782-1789.
- 6) Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol*. 1980;7:332-339.
- 7) Sasaki K, Tanaka J, Murakami T et al. Reduced citrovorum factor rescue for high-dose methotrexate therapy in childhood malignancies. *Cancer Drug Deliv*. 1985;2:77-86.
- 8) Masera G, Jankovic M, Zurlo MG et al. Urate-oxidase prophylaxis of uric acid-induced renal damage in childhood leukemia. *J Pediatr*. 1982;100:152-155.
- 9) Saarinen UM, Koskimies S, Myllyla G. Systematic use of leukocyte-free blood components to prevent alloimmunization and platelet refractoriness in multitransfused children with cancer. *Vox Sang*. 1993;65:286-292.
- 10) Hillyer CD, Emmens RK, Zago-Novaretti M, Berkman EM. Methods for the reduction of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection: filtration versus the use of seronegative donor units. *Transfusion*. 1994;34:929-934.
- 11) Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M et al. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood*. 1995;86:3598-3603.
- 12) van Prooijen HC, Visser JJ, van Oostendorp WR, de Gast GC, Verdonck LF. Prevention of primary transfusion-associated cytomegalovirus infection in bone marrow transplant recipients by the removal of white cells from blood

- components with high-affinity filters. *Br J Haematol.* 1994;87:144-147.
- 13) Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med.* 1993;328:1323-1332.
 - 14) Feusner JH, Hastings CA. Infections in children with acute myelogenous leukemia. Concepts of management and prevention. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1995;17:234-247.
 - 15) Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM et al. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Ann Intern Med.* 1993;118:495-503.
 - 16) Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®) - NCI (cancer.gov).
 - 17) A novel therapeutic approach against B-cell non-Hodgkin's lymphoma through co-inhibition of Hedgehog signaling pathway and autophagy - PubMed (nih.gov).
 - 18) ESCP on NHL final (siope.eu).
 - 19) Amylon, M. D. et al. Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia* 13, 335-342, doi:10.1038/sj.leu.2401310 (1999).
 - 20) Reiter, A. et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% eventfree survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood* 95, 416-421 (2000).
 - 21) Burkhardt, B. et al. Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. *J Clin.Oncol.* 24, 491-499 (2006).
 - 22) Uyttebroeck, A. et al. Treatment of childhood T-cell lymphoblastic lymphoma according to the strategy for acute lymphoblastic leukaemia, without radiotherapy: Long term results of the EORTC CLG 58881 trial. *Eur.J.Cancer* 44, 840-846 (2008).
 - 23) Abromowitch, M. et al. Shortened intensified multi-agent chemotherapy and non-cross resistant maintenance therapy for advanced lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: report from the Children's Oncology Group. *Br J Haematol* 143, 261-267, doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07320.x (2008).
 - 24) Abromowitch, M. et al. High-Dose Methotrexate and Early Intensification of Therapy Do Not Improve 3 Year EFS in Children and Adolescents with Disseminated Lymphoblastic Lymphoma. Results of the Randomized Arms of COG A5971 *Blood*, Abstract No. 3610 (2008).
 - 25) Pillon, M. et al. Long-term results of AIEOP LNH-92 protocol for the treatment of pediatric lymphoblastic lymphoma: A report of the Italian Association of pediatric

- hematology and oncology. *Pediatr Blood Cancer* 53, 953-959, doi:10.1002/pbc.22162 (2009).
- 26) Sandlund, J. T. et al. Effective treatment of advanced-stage childhood lymphoblastic lymphoma without prophylactic cranial irradiation: results of St Jude NHL13 study. *Leukemia* 23, 1127-1130, doi:10.1038/leu.2008.400 (2009).
- 27) Asselin, B. L. et al. Effectiveness of high-dose methotrexate in T-cell lymphoblastic leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma: a randomized study by the Children's Oncology Group (POG 9404). *Blood* 118, 874-883, doi: 10.1182/blood-2010-06-292615.
- 28) Перейти обратно:1 2 Профилактика / Лисицын Ю. П., Трофимов В. В. // Большая медицинская энциклопедия : в 30 т. / гл. ред. Б. В. Петровский. — 3-е изд. — М. : Советская энциклопедия, 1983. — Т. 21 : Преднизолон — Растворимость. — 560 с. ил.
- 29) Неходжинская лимфома НХЛ_ред 1.docx (nodgo.org) 2019г.
- 30) Профилактика : [арх. 19 октября 2022] // Большая российская энциклопедия : [в 35 т.] / гл. ред. Ю. С. Осипов. — М. : Большая российская энциклопедия, 2004—2017.
- 31) Полунина Н. В., Пивоваров Ю. П., Милушкина О. Ю. Профилактическая медицина — основа сохранения здоровья населения Архивная копия от 18 мая 2021 на Wayback Machine / ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, научная статья, DOI: 10.24075/vrgmu.2018.058 // М.: РНИУ им. Пирогова, журнал «Вестник Российского государственного медицинского университета», № 5, 2018 г., С. 5-13. ISSN: 2070-7320
- 32) Профилактика болезней посредством создания здоровой окружающей среды Архивная копия от 13 ноября 2018 на Wayback Machine // Статья на сайте ВОЗ от марта 2016 года
- 33) Буренков С. П., Лидов И. П., Сточик А. М. Первичная профилактика // Большая медицинская энциклопедия : в 30 т. / гл. ред. Б. В. Петровский. — 3-е изд. — М. : Советская энциклопедия, 1983. — Т. 21 : Преднизолон — Растворимость. — 560 с. : ил.
- 34) А. Б. Полетаев. «Превентивная медицина: введение в проблему» // Всероссийский междисциплинарный медицинский журнал. Архивировано 28 октября 2021 года.
- 35) Реабилитация Архивная копия от 12 мая 2022 на Wayback Machine // 10.11.2021 г. Просветительская статья на сайте ВОЗ.
- 36) Реабилитация больных и инвалидов : [арх. 25 сентября 2022] // Большая

российская энциклопедия [Электронный ресурс]. — 2017. (Реабилитация больных и инвалидов // Пустырник — Румчерод. — М. : Большая российская энциклопедия, 2015. — С. 277-278. — (Большая российская энциклопедия : [в 35 т.] / гл. ред. Ю. С. Осипов ; 2004—2017, т. 28). — ISBN 978-5-85270-365-1.).

- 37) Материалы для подготовки и квалификационной аттестации по специальности «Общественное здоровье и здравоохранение» (учебное пособие)./Под ред. В. С. Лучкевича и И. В. Полякова.— СПб,2005
- 38) Алексеенко С. Н., Дробот Е. В. Профилактика заболеваний // М.: Академия Естествознания, 2015. — 449 с. ISBN 978-5-91327-352-9. (Текст в электронном виде Архивная копия от 26 января 2021 на Wayback Machine на сайте monographies.ru)
- 39) Katz. D., Ater. A. "«Preventive medicine, integrative medicine and the health of the population»" (PDF). Архивировано (PDF) 27 августа 2010. Дата обращения: 20 июля 2020.