

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

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И
РАДИОЛОГИИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ПО
НОЗОЛОГИИ «ЛИМФОМА ХОДЖКИНА»**

ТАШКЕНТ – 2025

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор Республиканского
специализированного научно-
практического медицинского центра
онкологии и радиологии
М.Н. Тилляшайхов



_____ 2025 год

НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ПО НОЗОЛОГИИ «ЛИМФОМА ХОДЖКИНА»

ТАШКЕНТ – 2025

Оглавление

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА	4
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО МЕДИЦИНСКИМ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМ ПРИ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА	63
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА	74
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА	87

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
ПРОТОКОЛЫ ДИАГНОСТИКИ И
ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ
«ЛИМФОМА ХОДЖКИНА»**

ТАШКЕНТ – 2025

1. Вводная часть

- Краткая аннотация. Данный национальный клинический протокол по С81 – Лимфомы Ходжкина, разработана с целью формирования единой концепции по обеспечению своевременной и качественной диагностики, лечебной тактики, паллиативной помощи направленной на достижение контроля и профилактики лимфомы Ходжкина в соответствии с современными научными данными, основанными на принципах доказательной медицины.

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

Код(ы) МКБ-9.10.11:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
С81.	Лимфома Ходжкина.	40.11	Биопсия лимфатической структуры.
С81.0	Лимфома Ходжкина, лимфоидное преобладание.	40.21	Иссечение глубокого шейного лимфатического узла.
С81.1	Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз.	40.23	Иссечение подмышечного лимфатического узла.
С81.2	Лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант.	40.24	Иссечение пахового лимфатического узла.
С81.3	Лимфома Ходжкина, лимфоидное истощение.	40.29	Простое иссечение другой лимфатической структуры.
С 81.7	Другие формы Лимфома Ходжкина.	40.30	Локальное иссечение лимфоузла.
41.98		Другие манипуляции на костном мозге.	
С81.9	Лимфома Ходжкина неуточненная.	40.11	Биопсия лимфатической структуры.
99.791		Заготовка стволовых гемопоэтических клеток крови для аутотрансплантации.	
Скачать (ссылка с МКБ-10): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456			

МКБ-11	
Код	Название
2В30	Лимфома Ходжкина.
2В30.0	Нодулярный тип лимфоидного преобладания лимфомы Ходжкина.

2B30.1	Классическая лимфома Ходжкина.
2B30.10	Нодулярный склероз классической лимфомы Ходжкина.
2B30.12	Смешанно-клеточный вариант (классической) лимфомы Ходжкина.
2B30.13	Лимфоидное истощение (классической) лимфомы Ходжкина.
2B30.11	Лимфоцитарная (Lymphocyte-rich - богатая лимфоцитами) (классическая) лимфома Ходжкина.
2B30.1Z	Другие формы (классической) лимфомы Ходжкина. Классическая лимфома Ходжкина неуточненного типа.
2B30.Z	Лимфома Ходжкина неуточненная.
Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru	

- Дата разработки и пересмотра протокола:

2025/2028 год.

- Организация, ответственная за разработку национального клинического протокола и стандартов: Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии.

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

- Члены междисциплинарной рабочей группы

1. Юсупбеков Абдорбек Ахмеджанович – д.м.н., профессор, заместитель директора по науке РСНПМЦОиР;
2. Нишанов Данияр Анарбаевич – д.м.н., заместитель директора по лечебным работам РСНПМЦОиР;
3. Камышов Сергей Викторович – д.м.н., руководитель отделений химиотерапии РСНПМЦОиР;
4. Гофур-Охунов Мирзаали Алёрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников;
5. Рахимов Нодир Махаматович – д.м.н., директор межрегионального хосписа города Самарканда;
6. Исмаилова Муножат Хаётовна – к.м.н., заведующий кафедрой онкологии ташкентской Медицинской Академии.

- Список междисциплинарных авторов, дополнительная команда соавторов:

1. Ходжаев Абдувохид Валиевич – д.м.н., профессор, Председатель Ассоциации онкологов Узбекистана;

2. Камышов Сергей Викторович – д.м.н., руководитель отделений химиотерапии РСНПМЦОиР;
3. Туйджанова Хожиниса Хашимовна – заведующий обледения 1-химиотерапии РСНПМЦОиР;
4. Имамов Олим Абдилходжаевич – ведущий специалист отделения 1-химиотерапии РСНМПЦОиР;
5. Исраилова Феруза Абдухамидовна – ведущий специалист отделения 1-химиотерапии РСНМПЦОиР;
6. Хушвакова Сабина Уткировна – ведущий специалист отделения 1-химиотерапии РСНМПЦОиР;
7. Равшанова Насиба Бердиёровна – заведующий отделения 2-химиотерапии РСНМПЦОиР;
8. Израилбекова Камила Шавкатовна – ведущий специалист отделения 2-химиотерапии РСНМПЦОиР;
9. Норбекова Мунира Хамрокуловна – ведущий специалист отделения 2-химиотерапии РСНМПЦОиР;
10. Ниёзова Шахноза Хамойдиновна – ведущий специалист отделения 2-химиотерапии РСНМПЦОиР;
11. Мансурова Гуля Баходировна – заведующий отделения радиологии РСНМПЦОиР;

- Рецензенты:

Из республики:

Исхаков Элдор Жасурович – д.м.н. заведующий кафедры онкологии и гематологии Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников;

Из зарубежа:

Дениш Пендхаркар – профессор, Президент ассоциации онкологов Индии, директор института Сарвадоя, Фаридабад, Индия;

- Номер и дата выписки из протокола обсуждения проекта национальных клинических протоколов на заседании междисциплинарной рабочей группы: заседание №5 междисциплинарной рабочей группы состоялось в 21 мая 2025 года.

- Краткое изложение и выписка из протокола заседания ученого совета онкологических направлений, которое было проведено в порядке AGREE: №5 Ученый Совет был проведен 23 мая 2025 года.

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

Из республики:

Исламов Хуршид Джамшидович – к.м.н., руководитель отдела колопроктологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Из зарубежа:

Ким Сергей – профессор департамента внешних связей Бундангского госпиталя Сеулского Национального Университета.

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

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

АЛТ	–	Аланинаминотрансфераза
АСТ	–	Аспартатаминотрансфераза
ГСК	–	гемопозитические стволовые клетки
ГГТП	–	гаммаглутамилтранспептидаза
Гр	–	Грей
Ед	–	единица измерения
МЕ	–	международная единица
Мг	–	Миллиграмм
ИФА	–	иммуноферментный анализ
ИФТ	–	иммунофенотипирование
КП	–	клинический протокол
КТ	–	компьютерная томография
ЛДГ	–	лактатдегидрогеназа
Ara-C	–	Цитарабин

АллоТКМ	–	Аллогенная трансплантация костного мозга
АутоТКМ	–	Аутологичная трансплантация костного мозга
CD	–	кластер дифференцировки
МНО	–	международное нормализованное отношение
CALGB	–	Cancer and Leukemia Group B
ЕВМТ	–	European Group for blood and Marrow
ЕСОГ	–	Eastern Cooperative Oncology Group
HLA	–	система лейкоцитарных антигенов человека
МКБ	–	международная классификация болезней
РІСС	–	peripherally inserted central catheter
Мл	–	Миллилитр
ОАК	–	общий анализ крови
ОБП	–	органы брюшной полости
ПХТ	–	полихимиотерапия
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
РКИ	–	рандомизированное клиническое исследование
ТКМ	–	трансплантация костного мозга
ТГСК	–	Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
УД	–	уровень доказательности
УЗДГ	–	ультразвуковая доплерография
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ЭКГ	–	электрокардиограмма
ПЭТ/КТ	–	позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография
FISH	–	Fluorescence in situ hybridization
TRM	–	Treatment-related mortality
GHSG	–	German Hodgkin Study Group
EF	–	Early Favorable
EU	–	Early Unfavorable
IPS	–	International prognostic score
ЛХ	–	Лимфома Ходжкина
ХТ	–	Химиотерапия

- Пользователи национального протокола и стандарта по данной нозологии:

- Врачи- онкологи;
- Врачи-гематологи;
- Врачи- взрослые хирурги;
- Врачи общей практики;
- Организаторы здравоохранения;
- Врачи-терапевты;
- Студенты медицинских ВУЗов, магистры, ординаторы и аспиранты.

- Категория пациентов соответствующие данному клиническому протоколу и стандарту по данной нозологии: взрослые (старше 18 лет).

- Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины:

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

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

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

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»

5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов
----------	---

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

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

2. Основная часть

- Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – это В-клеточная лимфома с выраженным реактивным полиморфноклеточным микроокружением. К опухолевой популяции лимфомы Ходжкина относят клетки Ходжкина, клетки Березовского-Рид-Штернберга, лакунарные, мумифицированные, LP-клетки. Выделяют классическую лимфому Ходжкина и нодулярную лимфому Ходжкина с лимфоидным преобладанием.

Классическая лимфома Ходжкина включает гистологические варианты: нодулярный склероз (NS I и II типа по Британской гистологической градации), смешанно-клеточный вариант, классический вариант с большим количеством лимфоцитов и редко встречающийся вариант с лимфоидным истощением.

Все варианты классической лимфомы Ходжкина характеризуются единым иммунофенотипом: CD30 (dot-like, мембранная, цитоплазматическая реакция), CD15 (dot-like, мембранная, цитоплазматическая реакция), PAX-5 (слабая ядерная реакция по сравнению с В-клетками реактивного микроокружения). В опухолевых клетках может обнаруживаться вирус Эпштейна-Барр (LMP1/EBER).

Опухолевые клетки в части случаев экспрессируют пан-В-клеточный маркер CD20 (гетерогенная по интенсивности мембранная реакция); экспрессия опухолевыми клетками CD45 и CD3 отсутствует.

При установлении диагноза классической лимфомы Ходжкина - необходимо указать гистологический вариант и особенности иммунофенотипа (экспрессия

CD20, EBV, если выполнялось иммуногистохимическое исследование) (см. табл. 1). Иммуногистохимической верификации подлежат все случаи лимфомы Ходжкина. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием отличается от классической лимфомы Ходжкина по клиническим и иммуноморфологическим характеристикам. Опухолевые LP-клетки одинаково интенсивно экспрессируют CD20, Pax5, и другие В-клеточные антигены, часто ЕМА. Их окружают розетки из CD3+, CD57+, PD1+ Т-лимфоцитов. Экспрессия CD30 и CD15 на опухолевых клетках отсутствует.

- Общая характеристика нозологии

Лимфома Ходжкина – опухоль лимфатической системы, определяющим морфологическим субстратом которой являются гигантские многоядерные клетки Рид-Штернберга (производные В-клеток герминальных центров лимфоидного фолликула) и одноядерные клетки Ходжкина, обычно располагающиеся в своеобразном клеточном скоплении – «гранулема», образованной смесью опухолевых и неопухолевых реактивных клеток: лимфоцитов, нейтрофилов, плазмочитов, иногда окруженных волокнами коллагена [1].

- Клиническая классификация

В пересмотренной классификации опухолей гемопоетической и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г. выделяют два типа ЛХ:

I - классическую ЛХ (кЛХ) (по МКБ-10 С81.1-С81.9) и

II - нодулярную с лимфоидным преобладанием ЛХ (НЛПЛХ) (по МКБ-10 – С81.0 Нодулярный тип лимфоидного преобладания лимфомы Ходжкина).

Классическая ЛХ включает следующие гистологические варианты:

- вариант с нодулярным склерозом (I и II типа),
- смешанно-клеточный вариант,
- классический вариант с большим количеством лимфоцитов и
- редко встречающийся вариант с лимфоидным истощением (морфологическая и иммуногистохимическая диагностика различных вариантов ЛХ).

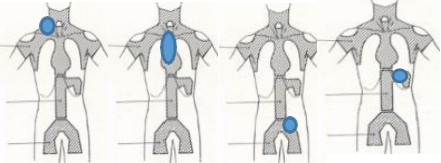
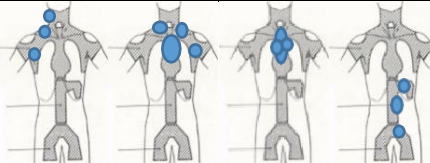
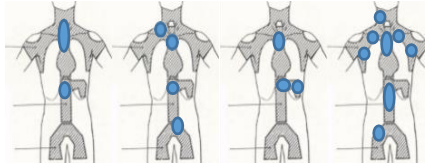
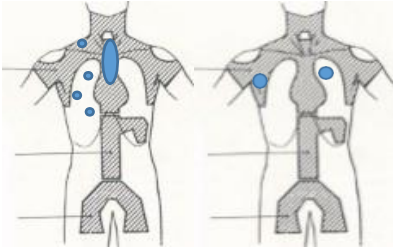
Кроме определения типа ЛХ и гистологического варианта кЛХ, у каждого пациента должна быть определена стадия заболевания, а для кЛХ также группа риска.

Морфологическая классификация лимфомы Ходжкина ВОЗ, 2008 г [2].

Лимфома Ходжкина	Варианты	Иммунофенотип опухолевого субстрата
Классическая	<ul style="list-style-type: none"> • нодулярный склероз, типы I и II; • смешанно-клеточный; 	CD30+, CD15+, CD20-/+(CD20+ около 20-40% случаев), CD45-, PAX5

	<ul style="list-style-type: none"> • богатый лимфоцитами; • лимфоидное истощение 	(слабая ядерная экспрессия), BoB.1-, MUM.1+
Нодулярное лимфоидное преобладание		CD20+, CD45+, CD30-, CD15- (в единичных случаях позитивная экспрессия), BCL-6+/-, PU.1+, J-chain+, BoB.1+, MUM.1-/+

Классификация лимфом Ann Arbor, модификация Cotswold [3]

Стадия I	Поражение одной лимфатической зоны (рис. 1) или структуры ¹	
Стадия II	Поражение двух или более ² лимфатических зон по одну сторону диафрагмы ³	
Стадия III	Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы ⁴	
Стадия IV	<ul style="list-style-type: none"> • Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов. • Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов. • Поражение печени и/или костного мозга. 	
Для всех стадий		
A	Отсутствие признаков B-стадии.	
B ⁵	<p>Один или более из следующих симптомов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления. • Ночные профузные поты 	

	<ul style="list-style-type: none"> Похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев 	
E ⁶	<p>Локализованное (единственное) экстранодальное поражение (только при I-II стадиях):</p> <ul style="list-style-type: none"> Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента с поражением только региональных лимфатических узлов При стадиях I или II с ограниченным экстранодальным вовлечением прилежащего органа или ткани 	
S	Поражение селезенки (при I-III стадиях)	
X ⁷	Массивное (bulky) опухолевое поражение – очаг более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс ⁸ более 1/3	

¹ К лимфатическим структурам относят лимфатические узлы, селезенку, вилочковую железу, кольцо Вальдейера, червеобразный отросток, пейеровы бляшки.

² При ЛХ для второй стадии необходимо дополнительно арабской цифрой указывать количество пораженных лимфатических зон (рис. 1) (например, стадия II₄).

³ Средостение – единая лимфатическая зона, бронхопульмональные лимфатические узлы – отдельные лимфатические зоны (уточнение в модификации Cotswold)

⁴ Рекомендуется различать стадию III₁, с поражением верхних абдоминальных лимфатических узлов (ворота печени, селезенки, чревные л/у), и стадию III₂, с поражением забрюшинных лимфузлов.

⁵ Кожный зуд исключен из симптомов интоксикации.

⁶ Выделение массивных конгломератов (X) и локализованного экстранодального поражения (E) имеет значение только для локализованных I и II стадий, так как определяет выбор более интенсивной терапии.

⁷ Выделение массивных конгломератов (X) и локализованного экстранодального поражения (E) имеет значение только для локализованных I и II стадий, так как определяет выбор более интенсивной терапии.

⁸ Медиастинально-торакальный индекс – отношение ширины срединной тени в самом широком месте к диаметру грудной клетки в самом широком ее месте – на уровне Th5-6 на стандартных прямых рентгенограммах.

Критерии вовлеченности (по D.Cheson соавт. в модификации) [4]:

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

Стратификация группы риска Лимфомы Ходжкина.

Для ранних/промежуточных стадий рекомендуется использовать шкалу GHSG [5]:

Ранние стадии, благоприятные (EF)	Промежуточные стадии, не благоприятные (EU)
Стадия IA или IB и IIA или IIB по Ann-Arbor без факторов риска	Стадия IA или IB и стадия IIA с ≥ 1 или несколькими факторами риска Стадия IIB, если высокая СОЭ и/или ≥ 3 пораженных лимфатических узлов

* факторы риска включают:

- ✓ Наличие объемного образования средостения; масса средостения считается большой, если она составляет не менее одной трети поперечного диаметра грудной клетки.
- ✓ Экстранодальное образование, то есть любое распространение опухоли с вовлечением других тканей, кроме лимфатических узлов, селезенки, тимуса, миндалин Вальдейера, аппендикса и пейеровских бляшек.
- ✓ Высокая скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 50 мм/ч при наличии А-симптомов и 30 мм/ч при наличии В-симптомов.
- ✓ Поражение трех и более участков лимфатических узлов. Области лимфатических узлов не соответствуют областям лимфатических узлов согласно системе классификации Ann-Arbor (область лимфатических узлов может включать несколько областей лимфатических узлов).

Для продвинутых стадий рекомендуется использовать шкалу IPS [6]:

Продвинутые стадии	Стадия IIIA или IIIB Стадия IVA или IVB *Стадия IIB, если есть экстранодальное поражение (Е-поражения) и/или большая масса средостения присутствуют в качестве факторов риска
---------------------------	---

✓ Стандартный риск	0-1 балл
✓ Средний риск	2-3 балла
✓ Высокий риск	4-7 баллов

*** факторы риска включают:**

- ✓ Мужской пол
- ✓ Возраст ≥ 45 лет
- ✓ Стадия IV
- ✓ Лейкоцитоз $\geq 15 \cdot 10^9/\text{л}$
- ✓ Лимфопения $< 0,6 \cdot 10^9/\text{л}$.

*1 фактор=1 балл

- Диагностические критерии:

Решающее значение для верификации диагноза лимфомы являются гистологическое и иммуногистохимическое исследования (ИГХ). Дополнительные методы необходимы для определения распространенности опухолевого процесса и стратификации пациентов по группам риска. [5,7]

Жалобы, анамнез, данные физического исследования играют важную роль в диагностике и дифференциальной диагностике лимфопролиферативных заболеваний, но неспецифичны в связи с чем не относятся к диагностическим критериям. [5,7]

Диагноз ЛХ устанавливается на основе морфологического и иммуногистохимического исследования биопсийного материала и формулируется в соответствии с пересмотренной классификацией опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г. [5,7]

3. Методы, подходы диагностики, подходы медицинских вмешательств и диагностические процессы.

- Жалобы и анамнез:

- ✓ увеличение лимфоузлов (чаще безболезненное);
- ✓ кашель без выделения мокроты – возникает за счет сдавления дыхательных путей увеличенными лимфоузлами средостения;
- ✓ отеки лица, шеи, рук – возникают за счет сдавления верхней полой вены;
- ✓ тяжесть в левом подреберье – за счет увеличения селезенки;
- ✓ кожный зуд, преимущественно в области увеличенных лимфоузлов, реже – по всему телу;
- ✓ повышение температуры тела, преимущественно в вечернее и ночное время;
- ✓ снижение массы тела (более 10-15 кг в течение 2-3 месяцев);
- ✓ общая слабость, повышенная утомляемость;
- ✓ усиленное потоотделение, особенно в ночное время

- Физикальные обследования:

- ✓ определяется цвет кожных покровов (возможна бледность);
- ✓ при кожном зуде на коже могут быть следы расчесов;
- ✓ при пальпации определяется увеличение лимфоузлов;
- ✓ при перкуссии – возможно увеличение селезенки;
- ✓ пульс может быть учащенным, а артериальное давление – сниженным.

- Лабораторные исследования:

- ✓ Общий анализ крови – подсчет лейкоформулы, тромбоцитов в мазке: ОАК может быть в пределах нормы, однако может быть умеренный нейтрофильный 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.
- ✓ Коагулограмма – для оценки повышения уровня Д-димеров.
- ✓ Гистологическое исследование – с целью верификации морфологической формы ЛПЗ;
- ✓ Иммуногистохимическое исследование – с целью верификации морфологической формы ЛПЗ.
- ✓ Обязательным компонентом определения распространенности опухолевого процесса (стадии) является гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. В процессе первичного обследования рекомендуется выполнять биопсию билатерально. Морфологическое исследование пунктата костного мозга не заменяет гистологическое исследование трепанобиоптата [7].

- Инструментальные исследования:

- ✓ ПЭТ/КТ – для более точного стадирования процесса в дебюте заболевания, а также адекватной оценки ответа на лечение, в том числе при подозрении на рецидив заболевания является необходимым проведение позитронно эмиссионной томографии, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с туморотропными радиофармпрепаратами (РФП) [10].
- ✓ КТ с контрастированием (органов брюшной полости, малого таза) – при невозможности проведения ПЭТ/КТ рекомендуется выполнить КТ шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) для стадирования заболевания и уточнения наличия, размеров и распространенности опухолевых очагов [7].
- ✓ УЗИ периферических и внутрибрюшных лимфоузлов – увеличение размеров и изменение структуры лимфоузлов;

- Перечень обязательных исследований на стационарном уровне:

1. ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;

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

- Перечень дополнительных исследований по показаниям:

1. Вирус Эбштейна-Барр, герпес 1-2 типа, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ПЦР
2. ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно)
3. ПЦР на COVID-19
4. Определение КЩС и газов крови;
5. Исследование спинномозговой жидкости: общий анализ ликвора +/- вирусологическое, бактериологическое исследование
6. Прямая и непрямая пробы Кумбса;
7. Стандартное цитогенетическое исследование;
8. Исследование методом FISH и молекулярно-генетическое исследование;
9. Определение ферритина, фолаты, сывороточное железо, Витамин В12;
10. ProBNP
11. Прокальцитонин
12. Антитромбин III, Д-димер
13. Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ
14. Миелограмма
15. ИФТ периферической крови
16. Антитела к Т-лимфотропному вирусу человека I/II-IgG
17. Стандартное –цитогенетическое исследование
18. Молекулярно-генетические исследования методом FISH, ПЦР
19. Рентгенография придаточных пазух носа;
20. Ортопантограмма;
21. Компьютерная томография грудного сегмента

- 22.КТ головы, шеи, ОБП с контрастированием;
- 23.ФГДС;
- 24.Бронхоскопия;
- 25.Колоноскопия;
- 26.УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
- 27.Спирография.
- 28.МРТ-головного мозга
- 29.УЗИ плевральной полости, периферических лимфоузлов, ОМТ, мочевого пузыря
- 30.Холтеровское – мониторирование ЭКГ

* В случае если не было проведено ранее.

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

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

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

- Показания для консультации специалистов:

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

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

- Диагностический алгоритм:

Диагностический алгоритм включает в себя выявление образования или увеличенных лимфоузлов с помощью методов лучевой диагностики, проведение биопсии и/или удаление выявленного образования с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. В зависимости от клинической ситуации перечень диагностических мероприятий может быть расширен.

Схема 1. Алгоритм диагностики лимфопролиферативных заболеваний



Таблица 1. Дифференциально-диагностические критерии ЛХ в зависимости от морфологической классификации и иммунофенотипа [2]

Лимфома Ходжкина		
Морфологическая классификация	Гистологические признаки	Иммунофенотип опухолевого субстрата
Лимфоидное истощение	Характеризуется преобладанием опухолевых клеток на относительно бедном реактивно-воспалительном фоне. Выделяют два гистологических варианта. В одном на фоне гистиоцитов и малых лимфоцитов преобладает фиброз. Для второго характерно формирование полей опухолевых клеток, многие из которых Штернберга—Рид с выраженным полиморфизмом.	Клетки Штернберга—Рид и их варианты в большинстве случаев экспрессируют CD30, в 75-85% случаев— CD15; PAX5 (очень слабо) и MUM1. В 20-40 % случаев наблюдается экспрессия CD20 (обычно гетерогенная, от слабой до умеренно выраженной и интенсивной); в части случаев обнаруживают переменную/частичную экспрессию OCT-2 и BOB1 (обычно либо одного, либо другого антигена). Клетки Штернберга—Рид не экспрессируют CD45 и ЕМА.
Смешанноклеточный вариант	В лимфатическом узле ткань замещена пролифератом из разрозненных клеток Ходжкина и Штернберга—Рид на фоне из смеси лимфоцитов, эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов, гистиоцитов и плазматических клеток.	Большинство фоновых неопухолевых лимфоцитов представлены Т-клетками, преимущественно CD4+. Определение РНК ВЭБ методом гибридизации in situ дает положительный результат в 75% случаев классической лимфомы Ходжкина (смешанноклеточный вариант и вариант с лимфоидным истощением). В остальных двух подтипах классической лимфомы Ходжкина ВЭБ обнаруживают лишь в отдельных случаях.
Богатый лимфоцитами	Подтип проявляется в двух вариантах – нодулярном (чаще) и диффузном (реже) Рисунок строения лимфатического узла, как правило, стерт. Лимфоидная ткань замещена нодулярными структурами, которые образованы малыми лимфоцитами и эксцентрично расположенным атрофичным герминативным центром. В нодулярных структурах обычно обнаруживают клетки Ходжкина и Штернберга—Рид. Опухолевые клетки нередко имеют строение лакунарных и LP-клеток, обнаруживаемых в нодулярной лимфоме Ходжкина с лимфоидным преобладанием.	
Нодулярный склероз (grade1 grade2)*	В лимфатических узлах утолщена капсула, лимфоидная ткань замещена нодулярным пролифератом, в котором фиброзные дуги и кольца окружают опухолевые узлы. Клеточный состав представлен разрозненными лакунарными клетками (иногда встречаются клетки Штернберга—Рид и Ходжкина) на фоне малых лимфоцитов, гистиоцитов, эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов. Опухолевые клетки могут формировать скопления, иногда возле очагов некроза.	
Неклассическая лимфома Ходжкина, вариант с лимфоидным преобладанием	В лимфатическом узле обычно обнаруживается пролиферат нодулярного, нодулярного и диффузного или преимущественно диффузного (лишь с единичными узлами) строения. В зависимости от степени выраженности диффузного роста и количества реактивных мелких В- и Т-клеток выделяют шесть иммуноархитектурных вариантов	LP-клетки экспрессируют маркеры В-лимфоцитов (CD20, CD79a и PAX5), а также CD45, OCT2, BOB1, BCL6, ЕМА (50 % случаев). Обычно отсутствует экспрессия CD15 и CD30. Мелкие реактивные лимфоциты представлены смесью В-

	<p>«неклассической» лимфомы Ходжкина. Самый распространенный вариант представлен пролифератом нодулярного строения из неопухолевых В-лимфоцитов. Узлы обычно крупные (макроузлы), с преобладанием малых лимфоцитов и разрозненных макрофагов, эпителиоидных гистиоцитов и опухолевых «клеток лимфоидного преобладания» — LP-клеток. Они находятся как в узлах, так и за их пределами. LP-клетки крупные, как правило, с мультилобулярными ядрами и несколькими мелкими ядрышками, скудной цитоплазмой. Своим строением напоминают воздушную кукурузу. Внешний вид LP-клеток может варьировать. Встречаются клетки с одним ядром и выраженным ядрышком, а также многоядерные, похожие на клетки Ходжкина и Штернберга—Рид. В лимфатическом узле, пораженном нодулярной лимфомой Ходжкина с лимфоидным преобладанием, может присутствовать очаговая фолликулярная гиперплазия, иногда с прогрессивной трансформацией герминативных центров.</p>	<p>лимфоцитов и Т-клеток с фенотипом фолликулярных Т-хелперов с экспрессией CD3, CD4, PD-1, CD57. Клетки, экспрессирующие PD1, располагаются розетками (кольцом в один слой) вокруг LP-клеток. Сеть фолликулярных дендритных клеток в узлах экспрессируют CD21 и CD23</p>
--	---	---

- Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Таблица 2. Дифференциальная диагностика ЛХ.

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Лимфома Ходжкина		ИГХ	В биоптатах лимфоузлов больных с ЛХ удается обнаружить большое количество клеток БШ, эозинофилов и гранулоцитов, при ИФТ CD30 и CD15 позитивны
Неходжкинские лимфомы	Немотивированная лихорадка и лимфоаденопатия	ИГХ	Картина лимфоузла менее полиморфна и состоит из лимфоидных элементов преимущественно высокой, промежуточной или высокой степени зрелости, многие из которых имеют свой характерный иммунофенотип и кариотип

Туберкулез лимфоузлов		Цитологические и иммунологические исследования Туберкулиновые пробы	Результаты цитологических и иммунологических обследований на наличие в организме туберкулезной палочки Туберкулиновые пробы - положительны
-----------------------	--	--	---

4. Тактика лечения на амбулаторном уровне.

1) Немедикаментозное лечение (режим, диета и пр. лучевое):

Режим: общеохранительный

Диета: стол №15 (общая)

2) Медикаментозное лечение:

На этапе дообследования, по индивидуальным показаниям возможно проведение симптоматической терапии.

После верификации: применение курсов ХТ, таргетной терапии и лучевой терапии.

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

Таблица-1

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

Фармако-терапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Антинеопластические лекарственные средства	Блеомицин	Внутривенное	А
	Бендамустин	Внутривенное	С
	Винбластин	Внутривенное	А
	Винкристин	Внутривенное	А
	Винорельбин	Внутривенное	А
	Гемцитабин	Внутривенное	С
	Доксорубицин	Внутривенное	А
	Дакарбазин	Внутривенное	А

	Даунорубицин	Внутривенное	С
	Прокарбазин	Внутрь	А
	Циклофосфамид	Внутривенное	С
	Цитарабин	Внутривенное	С
	Этопозид	Внутривенное	С
Таргетные препараты	Ритуксимаб	Внутривенное	В
	Брентуксимаб-ведотин	Внутривенное	А
	Ниволумаб	Внутривенное	В
	Пембролизумаб	Внутривенное	В
Глюкокортикостероиды	Преднизолон		В
	Метилпреднизолон		В
	Дексаметазон		В
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Ондансетрон	Внутривенное	В
	Трамадол	Внутривенное	В
Колонистимулирующий фактор	Филграстим	Подкожно, внутривенно	А
Скачать (ссылки)	https://medvestnik.ru/content/medarticles/Rekomendacii-osnovannye-na-dokazatelstvah.html		

Таблица-2

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

Фармако-терапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Аллопуринол	Внутрь	-
Антибактериальные средства	Офлоксацин	Внутривенное	С
	Цефоперазон сульбактам	Внутривенное	С
	Метронидазол	Внутривенное Внутрь	А

	Левифлоксацин	Внутривенное Внутрь	-
	Ципрофлоксацин	Внутривенное Внутрь	С
	Сульфаметоксазол /триметоприм	Внутривенное Внутрь	А
Противогрибковые лекарственные средства	Вориконазол	Внутривенное Внутрь	В
	Итраконазол	Внутрь	В
	Флуконазол	Внутривенное Внутрь	С
	Позаконазол	Внутрь	В
Противовирусные лекарственные средства	Ацикловир	Внутривенное Внутрь	А
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови	Надропарин	Подкожное	С
	Эноксапарин	Подкожное	С
Другие лекарственные средства	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	Местное применение	Д
	Омепразол	Внутривенное Внутрь	А
	Фамотидин	Внутривенное	А
	Амброксол	Внутрь	
	Амлодипин	Внутрь	В
	Дротаверин	Внутривенное Внутрь	
	Каптоприл	Внутрь	В
	Лизиноприл	Внутрь	В
	Лактулоза	Внутрь	В
	Спиронолактон	Внутрь	В
	Повидон – йод	Наружное	-
	Тобрамицин	Внутривенное	-
	Торасемид	Внутрь	-
	Фолиевая кислота	Внутрь	-
	Фуросемид	Внутривенное Внутрь	-
	Хлоргексидин	Наружное	-
	Скачать (ссылки)	https://medvestnik.ru/content/medarticles/Rekomendacii-osnovannye-na-dokazatelstvah.html	

3) Хирургическое вмешательство:

проводится по индивидуальным показаниям

4) Дальнейшее ведение.

Полный ответ должен быть подтвержден по ПЭТ/КТ через 3 мес от завершения инициальной терапии [6]

Взрослым пациентам, завершившим лечение по поводу ЛХ с достижением ПР, рекомендуется диспансерное наблюдение у врача-онколога или врача-гематолога в течение 1-го года после завершения терапии каждые 3 мес, 2-го года – каждые 6 мес, в дальнейшем – ежегодно [3]

ОАК, Биохимический анализ крови необходимо проводить каждые 3 месяца в течение 1-го года жизни, затем каждые 6 месяцев в течении 2-го года и в дальнейшем – один раз в год

В случае применения лучевой терапии (ЛТ) на область шеи, рекомендован контроль ТТГ как минимум ежегодно [6]

КТ шеи, ОГК, ОБП, таза с контрастированием каждые 6-мес в первые 2 года от завершения терапии, либо по клиническим показаниям. ПЭТКТ проводится в случае если последний ПЭТКТ был 4-5б Deauville для подтверждения полного ответа/ в случае подозрения на прогрессию/рецидив заболевания [6]

5) Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе.

Всем пациентам с ЛХ, 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 [3,4].

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 ЛЛЗ:

Таблица 3.

Полная ремиссия (ПР):	1. Полное исчезновение всех проявлений заболевания, в том числе выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они
-----------------------	---

	<p>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>
<p>Неуверенная полная ремиссия (ПРН):</p>	<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 3см 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</p>

	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.
Стабилизация (Ст)	Показатели опухоли не соответствуют ни критериям ПР или ЧР, ни критериям прогрессирования.
Рецидив (после ПР) или прогрессирование (после ЧР или Ст)	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. 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.

5. Показания для госпитализации с учетом видов оказания медицинской помощи.

1) Показания для плановой госпитализации:

1. Проведение курсов химиотерапии, таргетной терапии и иных видов лечения
2. Проведение биопсии лимфатического узла/экстранодального образования или трепанобиопсии
3. Проведения мобилизации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток
4. Проведение аутологичной/аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

2) Показания для экстренной госпитализации:

1. Соматически тяжелый пациент (ECOG ≥ 3 баллов):
 - ✓ Опухолевая интоксикация, синдром сдавление
 - ✓ Тяжелой анемический/геморрагический синдром, требующий заместительной терапии.
 - ✓ Полиорганная недостаточность в следствии основного заболевания
2. Фебрильная нейтропения

6. Тактика лечения на стационарном уровне.

- 1) Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (схемы, алгоритмы).

Первая линия терапии кЛХ, у пациентов 18–60 лет.

Первичным пациентам с верифицированной кЛХ в ранних стадиях, подтвержденной ПЭТ/КТ, с благоприятным прогнозом проводится 2–4 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме ABVD [8]

Пациентам с верифицированной кЛХ ранней стадии, ПЭТ/КТ-позитивных (4–5 баллов по шкале Deauville) после 2 курсов ABVD, рекомендуется усиление терапии – проведение дополнительно 2–4 циклов ХТ по схеме BEACOPP-эскалированный [9]

Первичным пациентам с распространенными стадиями кЛХ без симптомов интоксикации с МПИ 0–2 при отсутствии абсолютной лимфоцитопении менее $0,6 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется ПХТ по схеме ABVD [9]

Количество циклов ABVD зависит от ответа на лечение (оценка после 2–4 циклов). Рекомендуется суммарно 6 циклов при достижении полной ремиссии (ПР) после 2 и/или 4 циклов [9]

У пациентов с распространенными стадиями кЛХ, выполнивших ПЭТ/КТ до начала лечения, ПЭТ/КТ-позитивных (4–5 баллов по шкале Deauville) после 2 циклов ABVD, рекомендовано усиление терапии - BEACOPP-эскалированный (4–6 циклов) или BEACOPP-14 – 6 циклов [10,11]

Пациентам, получающим терапию режимами BEACOPP-эскалированный, BEACOPP-14 необходимо назначение Г-КСФ для обеспечения возможности проведения последующего курса терапии в требуемые сроки [10]

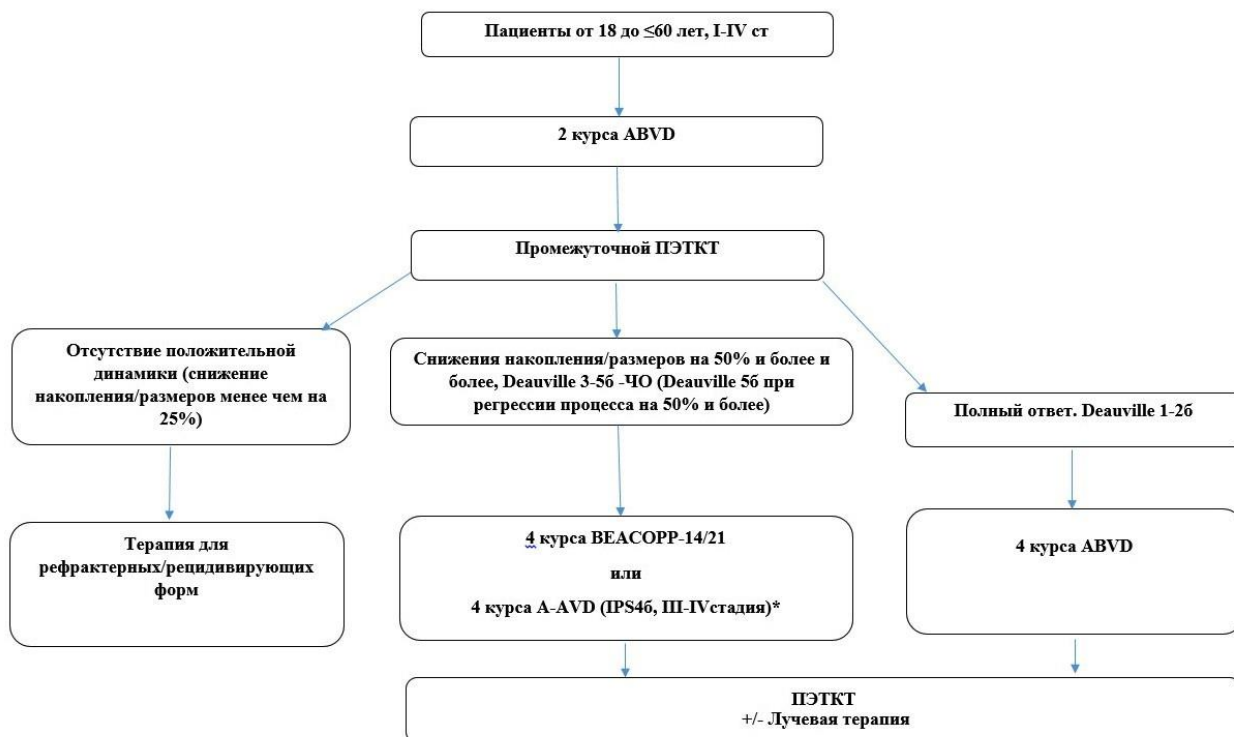
**введение Г-КСФ начинается на 9-е сутки (через 1 сут после введения винкристина) независимо от количества лейкоцитов и продолжается до восстановления уровня нейтрофилов более $1 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$, но только в том случае, если пик падения уже пройден.*

Пациентам с кЛХ, подтвержденной иммуногистохимически (CD30+), которым показано, но невозможно проведение или продолжение интенсивных программ ХТ 1-й линии, или имеющим высокий риск развития пульмонита при применении блеомицина, в качестве варианта терапии 1-й линии может быть рекомендована комбинация Brentuxимаб ведотина с ХТ по схеме AVD – режим BV-AVD [11].

Пациентам с кЛХ, получающим в качестве 1-й линии терапии режим BV-AVD, рекомендована первичная профилактика нейтропении Г-КСФ, начиная с 1-го цикла ХТ [12,13].

**профилактику нейтропении следует начинать не позднее 5-го дня после каждого введения химиопрепаратов по схеме BV+AVD, начиная с 1-го*

Алгоритм терапии классической Лимфомы Ходжкина впервые выявленной.



Лучевая терапия (ЛТ).

ЛТ во всех программах лечения ЛХ должна быть начата в сроки от 2 до 4 нед после окончания ХТ, но не позднее 6-й недели.

Дозы лучевая терапия при ЛХ у взрослых [6]

✓ В рамках комбинированной терапии.

- Не объемное заболевание (non-bulky disease) (I-II стадия): 20-30 Гр (при лечении ABVD); 1,5-2,0 Гр на фракцию
- Не объемное заболевание (non-bulky disease) (IB-IIВ стадия): 30 Гр; 1,5-2,0 Гр на фракцию
- Объемное заболевание (bulky disease) (вне стадии): 30-36 Гр; 1,5-2,0 Гр на фракцию
- Частичный ответ после лечения химиотерапией: 36-45 Гр

✓ ЛТ в монорежиме – обычно не применяется, только при ЛХ с лимфоидным преобладанием.

- Вовлеченные участки: 30-36 Гр (30 Гр в основном используется при ЛХ с лимфоидным преобладанием); 1,5-2,0 Гр на фракцию
- Невовлеченные участки: 25-30 Гр; 1,5-2,0 Гр на фракцию. ЛТ для ЛХ с лимфоидным преобладанием в том числе клинически значимых изначально непораженных узлов.

✓ Паллиативная ЛТ: 4-30 Гр.

Тактика лечения при прогрессии и рецидивах лимфомы Ходжкина.

Пациентам до 60 лет в хорошем соматическом статусе (отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний) с рефрактерным течением заболевания (не достигнута ЧР после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), либо с первым ранним рецидивом (продолжительность ремиссии менее 1 года после завершения индукционного лечения), в первом позднем рецидиве или во втором позднем рецидиве, не получавшим в первом рецидиве высокодозной ХТ (ВДХТ) с аутоТГСК, рекомендуется проведение ХТ по любой из схем терапии 2-й линии с перспективой высокодозной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [14, 15, 16]

Пациентам с иммуногистохимически доказанной кЛХ, которым выполнена аутоТГСК, имеющим высокий риск рецидива или прогрессирования заболевания, восстановленных после ауто-ТГСК рекомендуется проведение консолидирующей терапии Brentuximabом ведотином с целью воздействия на минимальную остаточную болезнь [17]

**консолидирующую терапию рекомендовано проводить в объеме 16 циклов (введений), с контрольным обследованием каждые 4 введения*

Критерии высокого риска рецидива/прогрессии после аутоТГСК:

- ✓ резистентность к 1-й линии терапии
- ✓ рецидив или прогрессирование лимфомы в течение 12 мес после окончания 1-й линии терапии
- ✓ наличие экстранодального поражения при рецидиве до аутоТГСК

Пациентам с кЛХ с рецидивом или рефрактерностью после аутоТГСК, а также не-кандидатам на аутоТГСК, рецидивировавшим после 2 или более линий предшествующей терапии, рекомендуется проведение терапии Brentuximabом ведотином в монорежиме [18].

при подтверждении чувствительности опухоли проводится как минимум 8, но не более 16 циклов (введений) терапии с осуществлением контроля в процессе лечения каждые 4 цикла. После окончания лечения контроль осуществляется в стандартном режиме.

Пациентам с кЛХ с рецидивом или рефрактерностью после аутоТГСК и брентуксимаба ведотина в качестве одной из возможных опций рекомендуется проведение терапии ниволумабом [19].

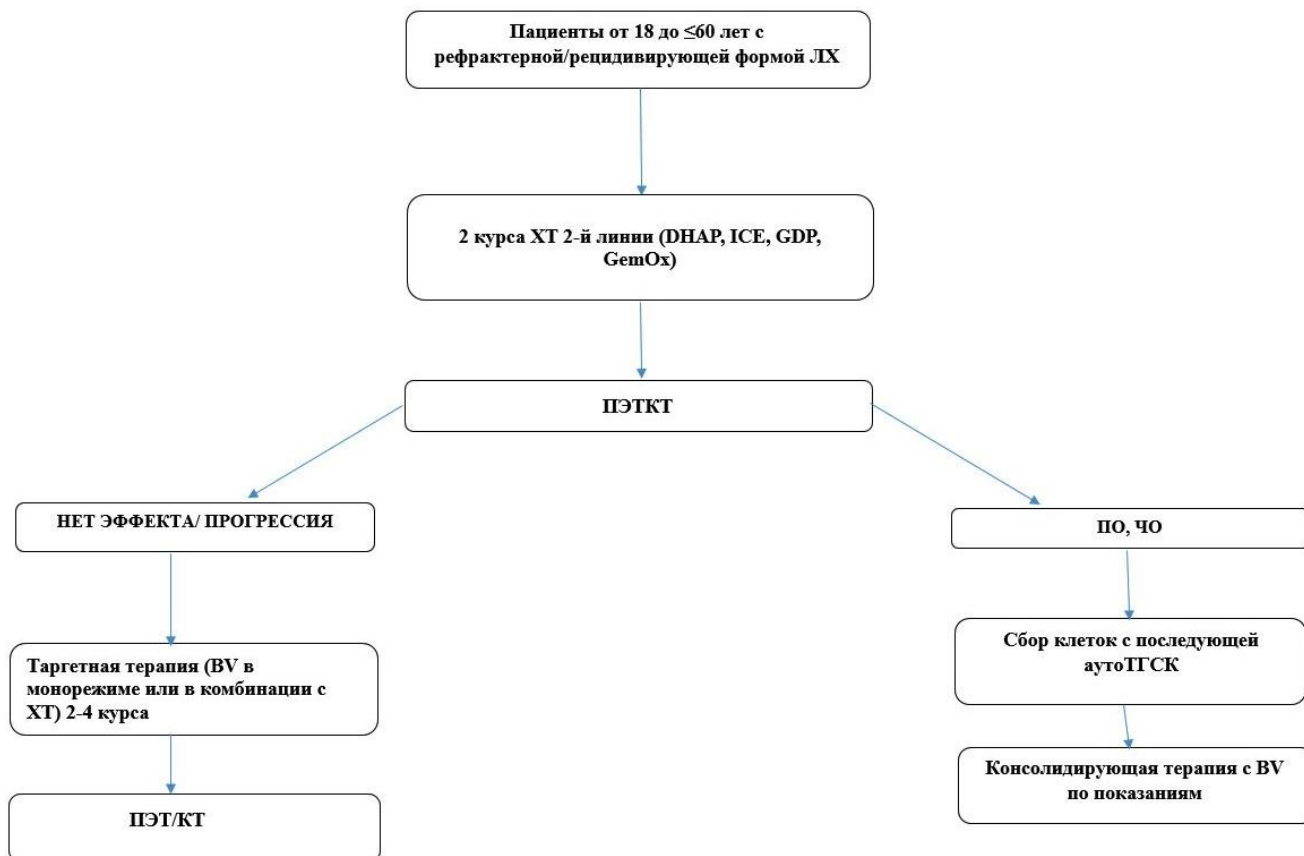
лечение препаратом проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности. Показания для отмены препарата обсуждаются отдельно в каждой клинической ситуации по результатам обследования каждые 6 мес.

Пациентам с кЛХ с рецидивом или рефрактерностью после 3 и более линий системной терапии в качестве одной из возможных опций рекомендуется проведение терапии пембролизумабом [20].

лечение препаратом проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности. Показания для отмены препарата обсуждаются отдельно в каждой клинической ситуации по результатам обследования каждые 6 мес.

Рисунок 2.

Алгоритм терапии рефрактерной/рецидивирующей классической Лимфомы Ходжкина



ЛХ и беременность.

Клинический диагноз устанавливается на основании стандартных гистологических и иммуногистохимических критериев диагностики ЛХ [2]. Стадию заболевания определяют в соответствии с общепринятой классификацией Ann Arbor [3].

Особенностью стадирования в период беременности является применение нерентгенологических методов визуализации - УЗИ периферических лимфатических узлов, брюшной полости и малого таза, средостения. При наличии показаний (синдром сдавления верхней полой вены, признаки компрессии воздухоносных путей, пищевода) выполняется МРТ [21]. В послеродовом периоде стадирование заболевания осуществляется в полном объеме по стандартному протоколу обследования при лимфомах с использованием КТ грудной клетки и брюшной полости, билатеральной трепанобиопсии.

Ведение ЛХ во время беременности определяется сроком беременности, стадией и течением заболевания [22]

Сочетание беременности с ЛХ в ремиссии не служит показанием к прерыванию беременности [3]

I триместр беременности.

У пациенток с ранней стадией ЛХ с небольшой опухолевой массой, отсутствием В-симптомов, желающих сохранить беременность, возможно наблюдение при контроле с интервалом в 2—4 недели.

У пациенток с продвинутыми стадиями заболевания, выраженными В-симптомами, наличием осложнений от сдавления или прорастания опухолью органов и тканей, т. е. при жизненно необходимом незамедлительном начале ПХТ, рекомендуется прерывание беременности. [22]

II, III триместры беременности.

Решение принимается на основании первичного обследования и динамического контроля 1 раз в 3 недели.

При благоприятной клинической ситуации в процессе наблюдения за больной возможна отсрочка начала лечения до послеродового периода. При наличии или возникновении экстренных показаний к началу терапии возможно проведение ПХТ по программам АВVD без существенных нежелательных эффектов для плода [23].

Показаниями к срочному началу лечения являются быстрый рост опухоли, выраженные В-симптомы, наличие или появление таких тяжелых осложнений, как синдром сдавления верхней полой вены, плеврит, перикардит.

Программа терапии и число курсов определяются индивидуально в каждой ситуации, с учетом срока беременности и срока до предстоящих родов, объема опухолевого поражения, наличия симптомов интоксикации и осложнений, а также соматического статуса пациентки. Применение Г-КСФ во время лечения не рекомендуется. [22]

ПХТ необходимо завершить за 3 недели до планируемых родов, чтобы роды не совпали с периодом миелотоксической цитопении у матери и плода. С учетом последующего лечения необходим отказ от лактации [3,22]

Тактика лечения в послеродовом периоде.

В послеродовой период возобновление или начало ПХТ рекомендуется через 3—4 недели после выполнения полноценного стадирования заболевания с применением лучевых методов диагностики. Программа терапии и число курсов определяются в соответствии с протоколом терапии классической лимфомы Ходжкина в зависимости от стадии заболевания, объема опухолевого поражения. Консолидирующая лучевая терапия также проводится в соответствии с протоколом лечения классической ЛХ [22]

Особенности ведения пациентов старше 60 лет с кЛХ.

кЛХ у пожилых пациентов ассоциируется с худшими исходами заболевания [24]. В этой популяции чаще встречаются В-симптомы, низкая работоспособность, смешано-клеточный гистологический подтип, EBV + подтип опухоли и сопутствующие соматические заболевания [25].

Стандартные режимы химиотерапии ассоциированы со снижением доз, токсичностью лечения, и смертностью связанной с лечением у пожилых пациентов [26,27]. Проспективные данные, оценивающие альтернативы стандартным методам лечения у пожилых пациентов ограничены. Выбор стандартной или альтернативной терапии первой линии для пожилых пациентов должен основываться на клинической оценке, с целью минимизации токсичности при максимальной эффективности.

ХТ на основе ABVD в первой линии является стандартом терапии пожилых пациентов с кЛХ, которые достаточно сохранены для ПХТ. Однако из-за соответствующей токсичности, вызванной блеомицином, наблюдаемой у пожилых людей, получающих более 2-х циклов ABVD, блеомицин следует отменить после 2-го цикла ХТ у этой группы пациентов [27-30]. СНОР-21 является хорошо переносимым и эффективным средством для лечения пожилых пациентов с лимфомой Ходжкина [31].

Проведение только ЛТ является опцией в лечении, когда системная химиотерапия не считается осуществимой или безопасной.

Перечисленные ниже схемы следует рассматривать у пожилых пациентов, чтобы уменьшить/ минимизировать токсичность

Рекомендуемые курсы ХТ в первой линия для пациентов старше 60 лет с кЛХ.

- ✓ ABVD 2 курса +/- AVD 2-4 курса +/- ЛТ
- ✓ СНОР до 6 курсов +/-ЛТ

Рефрактерные/рецидивирующие формы кЛХ у пациентов старше 60 лет.

Результаты лечения одинаково неудовлетворительны у пожилых пациентов с рецидивом или рефрактерным течением заболевания [32].

Нет единого мнения относительно оптимальной схемы химиотерапии для данной группы пациентов. Рекомендуется индивидуальный выбор программы лечения в зависимости от сопутствующих заболеваний пациента [32].

Варианты паллиативной терапии включают:

- ✓ Бендамустин
- ✓ Брентуксимаб-ведотин
- ✓ ЛТ
- ✓ Ниволумаб
- ✓ Пембролизумаб

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) – это самостоятельная редкая лимфома с иным, чем у кЛХ, патогенезом и иммунофенотипом.

НЛХЛП отличается от кЛХ и клеточным составом (лимфоцитарно-гистиоцитарные клетки), и иммунофенотипом, и клиническим поведением, и, соответственно, подходом к терапии.

Заболевание чаще диагностируется у мужчин в возрасте 20–40 лет и неплохо поддается лечению.

Прогноз нодулярной лимфомы благоприятный, однако у 3–5% пациентов отмечается ее трансформация в крупноклеточную В-клеточную лимфому, богатую Т-лимфоцитами. В случае рецидива крайне необходима повторная биопсия, так как есть вероятность трансформации

Ранее не получавшим лечение пациентам с НЛХЛП I–IIA стадии без массивного опухолевого поражения рекомендовано проведение ЛТ СОД 30 Гр и/или монотерапии ритуксимабом в режиме для ранних стадий В-клеточных неходжкинских лимфом [33,34].

Ранее не получавшим лечение пациентам с НЛПЛХ I–II стадии с массивным опухолевым поражением и/или с симптомами интоксикации (В-симптомами) рекомендовано проведение ХТ по схеме АВVD в комбинации с ритуксимабом и ЛТ СОД 30 Гр [35].

Ранее не получавшим лечение пациентам с распространенными (III–IV) стадиями НЛПЛХ рекомендовано применение режима R-СНОР [36].

Пациентам с рецидивами или рефрактерным течением НЛПЛХ без признаков трансформации в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому рекомендована терапия рецидивов по схемам ХТ, аналогичным схемам для лечения рецидивов кЛХ, с добавлением Ритуксимаба и дальнейшем решением вопроса о возможности аутоТГСК [37,38].

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (Алло-ТГСК).

Пациенты, рецидивирующие после ауто-ТГСК, имеют плохой прогноз с 5-летней ОВ менее 30%. Ранний рецидив, IV стадия заболевания, bulky disease, возраст ≥ 50 лет при неэффективности ауто-ТГСК являются предикторами плохого исхода [39]

Алло-ТГСК по-прежнему считается потенциально излечивающим вариантом терапии для пациентов с кЛХ, рецидивирующих или прогрессирующих после ауто-ТГСК. Согласно рекомендациям EBMT аллогенная (полностью совместимая)

трансплантация ГСК является стандартом терапии при рецидиве ЛХ после аутоТГСК [39]

2) Немедикаментозное лечение.

Режим: общеохранительный

Диета: стол №15 (общая)

Трансфузионная поддержка.

Показания к проведению трансфузионной терапии определяются в первую очередь клиническими проявлениями индивидуально для каждого пациента с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, переносимости химиотерапии и развития осложнений на предыдущих этапах лечения.

Лабораторные показатели для определения показаний имеют вспомогательное значение, в основном для оценки необходимости профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов.

Показания к трансфузиям также зависят от времени, после проведения курса химиотерапии – принимаются во внимание, прогнозируемое снижение показателей в ближайшие несколько дней.

Эритроцитарная масса/взвесь (УДД):

- Уровень гемоглобина не нужно повышать, пока обычные резервы и компенсационные механизмы достаточны для удовлетворения потребностей тканей в кислороде;
- Существует только одно показание для трансфузий эритроцитсодержащих сред при хронических анемиях – симптомная анемия (проявляющаяся тахикардией, одышкой, стенокардией, синкопе, de novo депрессией или элевацией ST);
- Уровень гемоглобина менее 30 г/л является абсолютным показанием для трансфузии эритроцитов;
- При отсутствии декомпенсированных заболеваний сердечно-сосудистой системы и легких показаниями для профилактической трансфузии эритроцитов при хронических анемиях могут быть уровни гемоглобина:

– Возраст (лет)	– Триггерный уровень Hb (г/л)
– <25	– 35-45
– 25-50	– 40-50
– 50-70	– 55
– >70	– 60

Концентрат тромбоцитов (УДД):

- При снижении уровня тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$ или появлении геморрагических высыпаний на коже (петехии, синячки) проводится профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов;
- Профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов у пациентов с лихорадкой, пациентам, которым планируется инвазивное вмешательство может проводиться при более высоком уровне – $20 \times 10^9/\text{л}$;
- При наличии геморрагического синдрома петехиально-пятнистого типа (носовые, десневые кровотечения, мено-, метроррагии, кровотечения других локализаций) трансфузия концентрата тромбоцитов проводится с лечебной целью.

Свежезамороженная плазма (УДД):

- Трансфузии СЗП проводятся у пациентов с кровотечением или перед проведением инвазивных вмешательств
- Пациенты с МНО ≥ 2.0 (при нейрохирургических вмешательствах ≥ 1.5) рассматриваются как кандидаты для трансфузии СЗП при планировании инвазивных процедур. При плановых вмешательствах возможно назначение не менее, чем за 3 дня до вмешательства фитоменадиона не менее 30 мг/сут внутривенно или внутрь.

3) Медикаментозное лечение.

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

Таблица-1

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

Фармако-терапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Антинеопластические лекарственные средства	Блеомицин	Внутривенное	А
	Бендамустин	Внутривенное	С
	Винбластин	Внутривенное	А
	Винкристин	Внутривенное	А
	Винорельбин	Внутривенное	А

	Гемцитабин	Внутривенное	С
	Доксорубицин	Внутривенное	А
	Дакарбазин	Внутривенное	А
	Даунорубицин	Внутривенное	С
	Ифосфамид	Внутривенное	С
	Карбоплатин	Внутривенное	С
	Мелфалан	Внутривенное	С
	Оксалиплатин	Внутривенное	С
	Прокарбазин	Внутривенное	А
	Циклофосфамид	Внутривенное	С
	Цитарабин	Внутривенное	С
	Этопозид	Внутривенное	С
	Цисплатин	Внутривенное	С
Таргетные препараты	Ритуксимаб	Внутривенное	В
	Брентуксимаб-ведотин	Внутривенное	А
	Ниволумаб	Внутривенное	А
	Пембролизумаб	Внутривенное	В
Глюкокортикостероиды	Преднизолон	Внутривенное	С
	Метилпреднизолон	Внутривенное	С
	Дексаметазон	Внутривенное	С
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Ондансетрон	Внутривенное	-
	Трамадол	Внутривенное	-
	Аллопуринол	Внутривенное	-
	Дексаметазон	Внутривенное	С
Колонистимулирующий фактор	Филграстим	Подкожно, внутривенно	-
Скачать (ссылки)	https://medvestnik.ru/content/medarticles/Rekomendacii-osnovannye-na-dokazatelstvah.html		

Таблица-2

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

Фармако-терапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Антибактериальные средства	Пиперациллин тазобактам	Внутривенное	А
	Офлоксацин	Внутривенное	С
	Амикацин	Внутривенное	В
	Цефоперазон сульбактам	Внутривенное	С

	Ванкомицин	Внутривенное	А
	Гентамицин	Внутривенное	-
	Метронидазол	Внутривенное Внутрь	А
	Имипенем	Внутривенное	А
	Колистиметат натрия	Внутривенное	А
	Меропенем	Внутривенное	А
	Линезолид	Внутривенное	А
	Левифлоксацин	Внутривенное Внутрь	-
	Цефтазидим	Внутривенное	А
	Цефепим	Внутривенное	С
	Ципрофлоксацин	Внутривенное Внутрь	С
	Эртапенем	Внутривенное	В
	Сульфаметоксазол /триметоприм	Внутривенное Внутрь	А
Противогрибковые лекарственные средства	Амфотерицин В	Внутривенное	С
	Вориконазол	Внутривенное Внутрь	В
	Итраконазол	Внутрь	В
	Каспофунгин	Внутривенное	В
	Микофунгин	Внутривенное	В
	Флуконазол	Внутривенное Внутрь	С
	Анидулафунгин	Внутривенное	В
	Позаконазол	Внутрь	В
Противовирусные лекарственные средства	Ацикловир	Внутривенное Внутрь	А
	Ганцикловир	Внутривенное	С
	Валганцикловир	Внутрь	
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови	Гепарин	Внутривенное Подкожное	С
	Аминокапроновая кислота	Внутривенное	С
	Губка гемостатическая	Местно	С
	Надропарин	Подкожное	С
	Эноксапарин	Подкожное	С
	Антиингибиторный коагулянтный комплекс	Внутривенное	В
Другие лекарственные средства	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	Местное применение	Д

	Иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgM]	Внутривенное	А
	Омепразол	Внутривенное Внутрь	А
	Фамотидин	Внутривенное	А
	Амброксол	Внутрь	
	Амлодипин	Внутрь	В
	Дротаверин	Внутривенное Внутрь	
	Каптоприл	Внутрь	В
	Лизиноприл	Внутрь	В
	Лактулоза	Внутрь	В
	Спиронолактон	Внутрь	В
	Повидон – йод	Наружное	-
	Тобрамицин	Внутривенное	-
	Торасемид	Внутрь	-
	Фолиевая кислота	Внутрь	-
	Фуросемид	Внутривенное Внутрь	А
	Хлоргексидин	Наружное	-
Скачать (ссылки)	https://medvestnik.ru/content/medarticles/Rekomendacii-osnovannye-na-dokazatelstvah.html		

4) Хирургическое вмешательство:

По индивидуальным показаниям

5) **Дальнейшее ведение:** см. пункт 4 в протоколе тактики лечения в амбулаторном уровне.

6) **Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:** см. пункт 5 в протоколе тактики лечения в амбулаторном уровне.

7. Основные схемы химиотерапии.

ABVD [40-42]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Доксорубицин	25 мг/м ²	1 и 15	в/в
Блеомицин	10 мг/м ²	1 и 15	в/в

Винбластин	6 мг/м ²	1 и 15	в/в, (суммарно не более 10 мг)
Дакарбазин	375 мг/м ²	1 и 15	в/в
Курсы повторяют каждые 28 сут.			

*при НЛХЛП Ритуксимаб 375мг/м² при в День 0 или 1

Escalated BEACOPP [41,43]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Этопозид	200 мг/м ²	1-3	в/в
Доксорубин	35 мг/м ²	1	в/в
Циклофосфамид	1250 мг/м ²	1	в/в
Винкристин	1,4 мг/м ²	8	в/в (суммарно не более 2 мг)
Блеомицин	10 мг/м ²	8	в/в
Прокарбазин	100 мг/м ²	1-7	внутри, (возможна замена на в/в дакарбазин 375 мг/м ² в 1-й день)
Преднизолон	40 мг/м ²	1-14	внутри
Г-КСФ	5 мкг/кг/сут	С 8 по 12 или до восстановления показателей лейкоцитов	подкожно
Курсы повторяют каждые 22 сут.			

BEACOPP-14 [41,43]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Этопозид	100 мг/м ²	1-3	в/в
Доксорубин	25 мг/м ²	1	в/в
Циклофосфамид	650 мг/м ²	1	в/в
Винкристин	1,4 мг/м ²	8	в/в (суммарно не более 2 мг)
Блеомицин	10 мг/м ²	8	в/в
Прокарбазин	100 мг/м ²	1-7	внутри, (возможна замена на в/в дакарбазин 375 мг/м ² в 1-й день)
Преднизолон	40 мг/м ²	1-7	Внутри. Отмена преднизолона в один день на 8й день цикла. При возникновении синдрома отмены – в 3 дня).

G-КСФ	5 мкг/кг/сут	С 9 по 13 или до восстановления показателей лейкоцитов	Подкожно, 1 раз в сутки
Курсы повторяют каждые 14 сут.			

BV-AVD [12]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Брентуксимаб ведотин	1,2мг/кг	1, 15	Внутривенно инфузия 30 мин через 1 ч после завершения введения AVD
Доксорубицин	25мг/м2	1, 15	Внутривенно капельно или струйно
Винбластин	6 мг/м2 (не более 10 мг)	Внутривенно, за 5-10 мин	1, 15
Дакарбазин	375 мг/м2	Внутривенно капельно	1, 15
Лечение возобновляется на 29-й день. Накануне и с первого дня цикла рекомендуется увеличивать объем потребляемой жидкости до 2 л в день. При большой опухолевой массе каждому пациенту назначают аллопуринол в дозе 300 мг/сут и в первые 3 дня цикла назначают гидратирующую терапию в объеме до 3 л/м2 при строгом контроле за диурезом и электролитными показателями. Первичная профилактика Г-КСФ рекомендована всем пациентам независимо от их возраста, начиная в первые 4 дня после введения химиопрепаратов, но не позднее 5-го дня			

ДНАР [44-46]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Дексаметазон	40 мг	1-4	в/в или внутрь
Цисплатин	100 мг/м2/сут	1	в/в капельно, 24-часовая инфузия
Цитарабин	2000 мг/м2	2	в/в, капельно, в течение 3 часов; 2 раза в день
Курсы повторяют каждые 21-28сут.			

ICE [47]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Этопозид	100 мг/м2	1-3	в/в, капельно

Ифосфамид	5000 мг/м ²	2	в/в, 24-часовая инфузия + урометиксан в аналогичной дозе
Карбоплатин	400 мг/м ²	2	в/в капельно
Курс возобновляется на 22 сут.			

GDP [48]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Цисплатин	100 мг/м ²	1	в/в, капельно
Гемцитабин	1000 мг/м ²	1,8	в/в, капельно
Дексаметазон	40 мг	1-4	внутри
Курс возобновляется на 22й сут			

Монотерапия Brentuximab-ведотином [18, 49]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Брентуксимаб ведотин	1,8мг/кг	1	в/в, капельно, в течение 30 минут. Вводить обязательно сразу после разведения
Курс повторяется на 22 сут.			

Брентуксимаб-ведотин+Бендамустин [50]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Брентуксимаб ведотин	1,8мг/кг	1	в/в, капельно, в течение 30 минут. Вводить обязательно сразу после разведения
Бендамустин	100 мг/м ²	2,3	в/в, в течение 30 минут
Курс повторяется на 22 сут.			

Монотерапия Ниволумабом [19, 51-53]

Монотерапия ниволумабом			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Ниволумаб	3 мг/кг или 240мг независимо от массы тела или 480 мг независимо от массы тела	Внутривенно В течение 60 мин	1
Лечение возобновляется на 15-й день (для дозы 3 мг/кг или 240 мг) или на 29-й день (для дозы 480 мг)			

Монотерапия Пембролизумабом [20, 54-55]

Монотерапия пембролизумабом			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Пембролизумаб	200мг	Внутривенно В течение 30 мин	1
Лечение возобновляется на 22-й день			

R-СНОР [36]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м ² /сут	0 или 1	в/в, капельно
Доксорубицин	50 мг/м ² /сут	1	в/в, капельно
Циклофосфамид	750 мг/м ² /сут	1	в/в, капельно
Винкристин	1,4 мг/м ² /сут	1	в/в (суммарно не более 2 мг)
Преднизолон	100 мг	1-5	внутри
Курс возобновляется на 22 день.			

8. Приложения

Приложение 1

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 усилением	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		

Приложение 2

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 плазмочцитома 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 медиастинальная (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, неуточненная;
- 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 Эрдгейма-Честер

Приложение 3

Классификация лимфом Ann Arbor, модификация Cotswold

Стадия I	<ul style="list-style-type: none"> • Поражение одной лимфатической зоны или структуры * • Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента
Стадия II	<ul style="list-style-type: none"> • Поражение двух или более** лимфатических зон по одну сторону диафрагмы • Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы
Стадия III	<ul style="list-style-type: none"> • Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы *** • Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с поражением других лимфатических областей по обе стороны диафрагмы

Стадия IV	<ul style="list-style-type: none"> • Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов, с или без поражения лимфатических узлов • Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов • Поражение печени и/или костного мозга
Для всех стадий	
A	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие признаков B-стадии
B****	<p>Один или более из следующих симптомов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления • Ночные профузные поты • Похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев
E	<ul style="list-style-type: none"> • Локализованное экстранодальное поражение (при I-III стадиях)
S	<ul style="list-style-type: none"> • Поражение селезенки (при I-III стадиях)
X	<ul style="list-style-type: none"> • Массивное (bulky) опухолевое поражение –очаг более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс***** более 1/3

- * К лимфатическим структурам относят лимфатические узлы, селезенку, вилочковую железу, кольцо Вальдейера, червеобразный отросток, пейеровы бляшки
- ** При лимфоме Ходжкина для второй стадии необходимо дополнительно арабской цифрой указывать количество пораженных лимфатических зон (например, стадия II4)
- *** Рекомендуется различать стадию III1, с поражением верхних абдоминальных лимфатических узлов (ворота печени, селезенки, чревные л/у), и стадию III2, с поражением забрюшинных лимфузлов
- **** Кожный зуд исключен из симптомов интоксикации
- ***** Медиастинально-торакальный индекс – отношение ширины срединной тени в самом широком месте к диаметру грудной клетки в самом широком ее месте – на уровне Th5-6 на стандартных прямых рентгенограммах

Приложение 4

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 свидетельствовать об остаточной болезни.	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 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	Не применяется

		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.	
--	--	---	--

^{a3} 3 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 систем)	ПЭТ КТ (метаболический ответ)	КТ (радиологический ответ) ^d
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
	Неизмеряемые 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 см в любой оси, 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



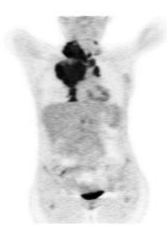
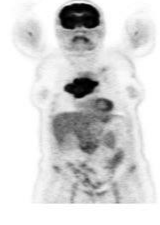
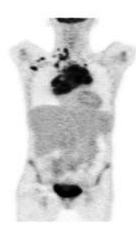
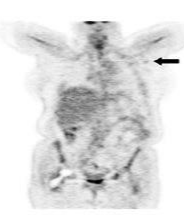



LDi - самый длинный поперечный диаметр поражения

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 ≤средостения	Накопление >средостения ≤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 поражённых 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).

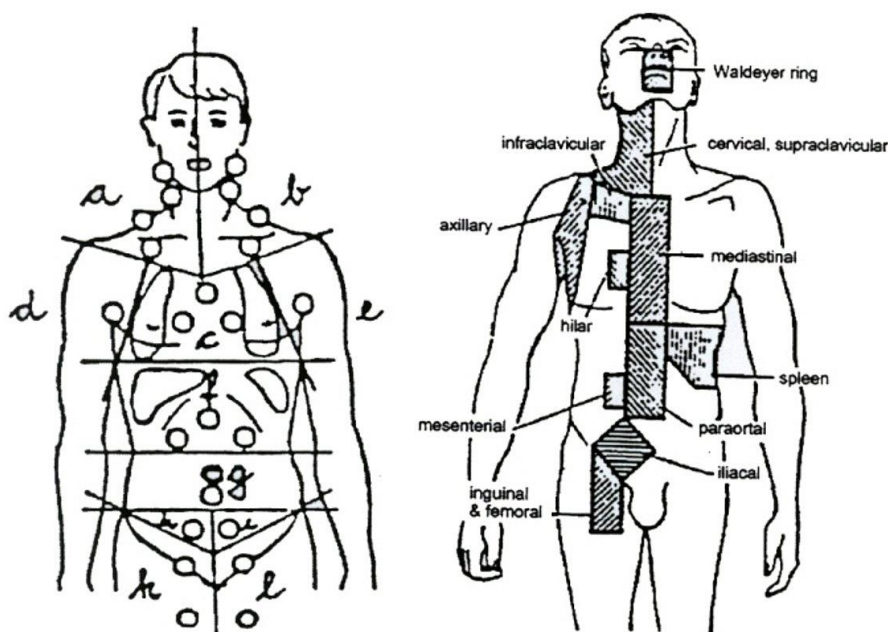
Каждое лечебное поле должно подтверждаться рентгеновскими снимками с помощью симулятора или системой контроля изображения на ускорителе.

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 7

Факторы риска и профилактика тромботических и тромбозмболических осложнений.

Факторы риска и профилактика тромботических и тромбозмболических осложнений у пациентов, которые получают талидомид или леналидомид

Факторы риска	Рекомендуемые действия
<p>Индивидуальные факторы риска</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ожирение (ИМТ более 30 кг/м²); • Предшествующие тромботические события; • Центральнй венознь катетер или искусственнь водителъ ритма; • Ассоциированны заболевания и состояния: заболевания ССС, хроническая болезнь почек, диабет, острые инфекции, иммобилизация; 	<ul style="list-style-type: none"> • Нет факторов риска или один фактор риска (индивидуальнь или связаннь с лимфопролиферативньм заболеванием): ацетилсалициловая кислота 80-325 мг 1 раз в сутки; • 2 и более индивидуальньх или связанньх с лимфопролиферативньм заболеванием факторов риска:

<ul style="list-style-type: none"> • Хирургические вмешательства: общая хирургия, травма, любая анестезия; • Использование эритропоэтина; • Тромбофилии. 	<ul style="list-style-type: none"> - Низкомолекулярные гепарины (эквивалент эноксапарина 40 мг 1 раз в сутки); ИЛИ - Полная доза варфарина (целевое значение МНО 2-3)
<p>Факторы риска связанные с лимфопролиферативным заболеванием:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Само наличие лимфомы, миеломы в особенности при большой инициальной опухолевой массе; • Повышенная вязкость крови. 	
<p>Факторы, связанные с лечением:</p> <p>Сочетание талидомида или леналидомида с:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Высокими дозами дексаметазона (более 480 мг в месяц); • Доксорубицином; • Полихимиотерапией. 	<ul style="list-style-type: none"> • Низкомолекулярные гепарины (эквивалент эноксапарина 40 мг 1 раз в сутки); ИЛИ • Полная доза варфарина (целевое значение МНО 2-3).

Прогностическая модель ассоциированных с химиотерапией тромбоемболических осложнений Khorana А.А. и соавт.

Характеристики пациента		Баллы
Верифицированная лимфома		1
Количество тромбоцитов до начала химиотерапии 350 тыс/мкл и выше		1
Уровень гемоглобина ниже 100 г/л или использование эритропоэтинов		1
Уровень лейкоцитов до начала химиотерапии выше 11 тыс/мкл		1
ИМТ выше 35 кг/м ²		1
Общее количество баллов	Категория риска	Риск симптомной тромбоемболии
0	Низкий	0,8-3%
1, 2	Промежуточный	1,8-8,4%
3 и более	Высокий	7,1-41%

Рекомендации American Society of Clinical Oncology по профилактике и лечению тромбозов вен и тромбоемболий у онкологических больных*

Цель	Препарат	Схема ¹
<i>Профилактика</i>		
Госпитализированные онкологические больные хирургического или	Нефракционированный гепарин	5000 ЕД каждые 8 ч ²
	Далтепарин	5000 МЕ/сут

терапевтического профиля ³	Эноксапарин	40 мг/сут
	Фондапаринукс ⁴	2,5 мг/сут
<i>Лечение ТВ и ТЭЛА</i>		
Начальное ⁵	Далтепарин ⁴	100 МЕ/кг каждые 12 ч
		200 МЕ/кг/сут ⁷
	Эноксапарин ⁶	1 мг/кг каждые 12 ч
		1,5 мг/кг/сут ⁶
	Гепарин	80 ЕД/кг в/в струйно, затем 18 ЕД/кг/ч в/в (скорость введения корректируют с учетом АЧТВ**)
	Фондапаринукс ⁶	< 50 кг — 5 мг/сут
		50–100 кг — 7,5 мг/сут
> 100 кг — 10 мг/сут		
Тинзапарин	175 МЕ/кг/сут	
Долгосрочное ³	Далтепарин	200 МЕ/кг/сут в течение 1 мес., затем 150 МЕ/кг/сут
	Варфарин	5–10 мг/сут внутрь, дозу корректируют так, чтобы МНО составляло 2–3

***ПРИМЕЧАНИЯ.** Общая длительность антикоагулянтной терапии зависит от особенностей случая. Больным с активным злокачественным процессом обычно требуется терапия продолжительностью не менее 6 мес.

Относительные противопоказания к назначению антикоагулянтов включают следующее:

- некупируемое кровотечение;
- острая стадия внутричерепного кровоизлияния;
- расслаивающая аневризма аорты или аневризма сосудов головного мозга;
- бактериальный эндокардит;
- перикардит;
- обострение язвы желудка или других отделов ЖКТ;
- тяжелая, злокачественная артериальная гипертензия или гипертензия без надлежащего лечения;
- тяжелая травма головы;
- беременность (варфарин);
- гепариновая тромбоцитопения (гепарин, нефракционированный и низкомолекулярный);
- введение эпидурального катетера.

Сокращения: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение.

¹Если нет особых показаний, все дозы вводятся подкожно.

²Используется также введение 5000 МЕ каждые 12 ч, но этот режим, по видимому, менее эффективен.

³Длительность равна сроку госпитализации или времени до перехода на амбулаторное лечение.

⁴FDA США не одобрило применение для этой цели.

⁵Минимальный срок 5–7 дней; переход на варфарин возможен, только если МНО находится в допустимых границах 2 дня подряд.

⁶Большую роль играет выведение почками. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин препарат назначать нежелательно; если применение все-таки необходимо, следует ориентироваться на анти-Ха-активность.

⁷Как правило, используется АЧТВ, в 1,5–2,5 раза превышающее контрольное значение. Лучший метод определения терапевтического диапазона АЧТВ, соответствующего уровню гепарина 0,3–0,7 МЕ/мл, — это хромогенное определение уровня фактора Ха.

Приложение 8

Синдром лизиса опухоли.

При разрушении опухолевых клеток образуется пять основных субстанций, которые выводятся исключительно почками: продукты распада пурина → ксантин, гипоксантин и мочевая кислота; калий; фосфат.

Аллопуринол тормозит распад ксантина и гипоксантина до мочевой кислоты путем ингибирования ксантиноксидазы, снижая образование уратов в сыворотке крови.

При превышении порога растворимости ксантин, гипоксантин и мочевая кислота могут кристаллизоваться в почечных канальцах и собирательных трубочках. Фосфат, соединяясь с кальцием, образует фосфат кальция и выпадает как в почечных канальцах, так и в концевых капиллярах тканей, следствием чего являются гипокальциемия, олиго/анурия и тканевые некрозы. Растворимость ксантина и мочевой кислоты в щелочной среде намного выше, чем в кислой, но щелочная среда напротив благоприятствует выпадению в осадок фосфата кальция. Кроме того при $\text{pH} > 7,5$ может кристаллизоваться гипоксантин. Следовательно перезащелачивание мочи тоже может благоприятствовать выпадению продуктов клеточного распада.

Если перед началом циторедуктивной терапии наблюдается повышение уровня мочевой кислоты и/или калия, и/или фосфатов и/или креатинина, то мероприятия по нормализации этих показателей должны быть проведены до начала циторедуктивной терапии. Однако начало этой терапии не должно откладываться более чем на 24 часа.

Главным мероприятием является инициирование и поддержание высокого диуреза - 100-250 мл/м²/ час. Если этого удастся добиться, то метаболические нарушения бывают редко.

Если адекватного диуреза несмотря на достаточный объём инфузии, применение различных мочегонных средств (лазикс, маннитол, альбумин) добиться не удастся, должны быть своевременно сделаны все необходимые приготовления к гемодиализу. Причиной олиго/анурии в этом случае является распространённое опухолевое поражение почек и/или обструкция опухолью

(лимфомой) нисходящих мочевых путей, либо развитие тяжёлой уратной или кальциево-фосфатной нефропатии, либо комбинация этих патологических состояний.

Гиперкалиемия является наиболее опасным осложнением синдрома острого лизиса опухоли. Если после проведения профилактических/терапевтических мероприятий уровень калия повышается или при предшествующей гиперкалиемии не происходит его быстрого снижения, то угрожающее состояние может развиваться в течение нескольких ближайших часов.

Тяжелый синдром острого лизиса опухоли часто осложняется развитием гипокоагуляционной фазы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), требующего массивной заместительной терапии свежезамороженной плазмой (не менее 1000 мл 2 раза в день), концентратами тромбоцитов и нередко – проведения плазмафереза.

Профилактика синдрома лизиса опухоли.

1. Аллопуринол - 10 мг/кг в сутки в 2-3 приема (max – 600 мг/сутки) в течение 3 - 8 дней.
2. 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.
 - Контрольное взвешивание 1-2 раза в сутки.
 - Интенсивность контроля за диурезом должна соответствовать ситуации и возрасту пациента.
 - при недостаточном мочеиспускании - лазикс 1-10 мг/кг в сутки внутривенно или инфузией, при сопутствующей гипопротеемии даже умеренной - альбумин, при необходимости - допамин 3-5 мкг/кг/мин.
 - Инициальная инфузия - без калия. Умеренная гипокалиемия - желательна.
 - Защелачивание мочи: - NaHCO₃ 40 - 80 ммоль/л добавить к постоянной инфузии (или 100-200 ммоль/м²/сутки параллельной инфузией).
 - Регулирование необходимого объёма NaHCO₃ соответственно рН мочи
 - значение рН мочи=7,0 является идеальным! - сохраняется достаточная растворимость для мочевой кислоты и ксантина и отсутствует опасность образования фосфорнокальциевых конкрементов.

Лабораторный контроль каждые 12-24 часа: биохимический анализ крови - Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺, фосфаты, мочевая кислота, креатинин, мочеви́на, белок, альбумин.

Приложение 9

Коррекция водно-электролитных нарушений

Гиперурикемия	<ul style="list-style-type: none">• 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.
Гиперкалиемия	<p><u>при $K^+ > 6$ ммоль/л:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • подготовить пациента к гемодиализу и перевести в соответствующий центр с возможностью проведения гемодиализа; • как неотложное мероприятие: глюкоза – 1г/кг + инсулин 0,3 Ед/кг, в качестве 30-минутной инфузии (это приводит только к перераспределению K^+ внутри клетки, а через 2 - 4 часа распределение K^+ возвращается к исходному. Следовательно, это только выигрыш во времени для подготовки к гемодиализу). • при ЭКГ-изменениях: глюконат кальция 10% - 0,5 - 1(-2) мл/кг внутривенно медленно (опасность брадикардии) + $NaHCO_3$ - 2 ммоль/кг внутривенно медленно струйно. <p><u>при $K > 7$ ммоль/л:</u> срочно - гемодиализ! и если есть техническая возможность - трансвенозный сердечный регулятор ритма.</p>
Гиперфосфатемия	<p>($P^{++} > 1,5$ $\mu\text{mol/l}$ или 3 мг/100 мл)</p> <ul style="list-style-type: none"> • увеличить объем инфузии до 5000 мл/м²/сутки. • рН мочи не должен быть более 7,0 • назначить aluminiumhydroxid - 0,1 г/кг р.о. (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 (монитор, опасность брадикардии). • если фосфат > 10 мг/100 мл (5 $\mu\text{mol/l}$) или фосфат кальция > 6,0 ммоль/л – срочно гемодиализ
Гипокальциемия	<p>Коррекция проводится только при появлении клинических симптомов гипокальциемии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 магнесии 0,1-0,4 мл/кг в сутки).
Олиго-/анурия	<p>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. Диурез должен оцениваться только вместе с объёмом реально вводимой жидкости.</p>

	<p>Возможные причины:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● УЗИ: Обструкция мочевыводящих путей; Инфильтрация почек. ● лаборатория: K^+, Ca^{++}, мочевая кислота, фосфат. ● моча: кристаллы уратов, кристаллы фосфата кальция. ● терапия: гемодиализ, самое позднее при подъёме $K^+ > 6$ mmol/L.
Показания к гемодиализу	<ul style="list-style-type: none"> ● $K^+ > 7$ mmol/L или подъём > 6 mmol/L несмотря на достаточную инфузионную терапию и диуретики; ● фосфат > 10 мг/100 мл (5 ммоль/л) или продукт СахР $> 6,0$ ммоль/л ● отделение мочи менее 50 мл/м² в час, несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме $130-200$ мл/м² в час ● двусторонняя высокая или полная обструкция мочевыводящих путей

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
ПРОТОКОЛЫ МЕДИЦИНСКИХ
ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ
«ЛИМФОМА ХОДЖКИНА»**

ТАШКЕНТ – 2025

Код(ы) МКБ-9.10.11:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
C81.	Лимфома Ходжкина.	40.11	Биопсия лимфатической структуры.
C81.0	Лимфома Ходжкина, лимфоидное преобладание.	40.21	Иссечение глубокого шейного лимфатического узла.
C81.1	Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз.	40.23	Иссечение подмышечного лимфатического узла.
C81.2	Лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант.	40.24	Иссечение пахового лимфатического узла.
C81.3	Лимфома Ходжкина, лимфоидное истощение.	40.29	Простое иссечение другой лимфатической структуры.
C 81.7	Другие формы Лимфома Ходжкина.	40.30	Локальное иссечение лимфоузла.
41.98	Другие манипуляции на костном мозге.		
C81.9	Лимфома Ходжкина неуточненная.	40.11	Биопсия лимфатической структуры.
99.791	Заготовка стволовых гемопоэтических клеток крови для аутотрансплантации.		
Скачать (ссылка с МКБ-10): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456			

МКБ-11	
Код	Название
2B30	Лимфома Ходжкина.
2B30.0	Нодулярный тип лимфоидного преобладания лимфомы Ходжкина.
2B30.1	Классическая лимфома Ходжкина.
2B30.10	Нодулярный склероз классической лимфомы Ходжкина.
2B30.12	Смешанно-клеточный вариант (классической) лимфомы Ходжкина.
2B30.13	Лимфоидное истощение (классической) лимфомы Ходжкина.
2B30.11	Лимфоцитарная (Lymphocyte-rich - богатая лимфоцитами) (классическая) лимфома Ходжкина.
2B30.1Z	Другие формы (классической) лимфомы Ходжкина. Классическая лимфома Ходжкина неуточненного типа.
2B30.Z	Лимфома Ходжкина неуточненная.
Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru	

1. Основная часть

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – это В-клеточная лимфома с выраженным реактивным полиморфноклеточным микроокружением. К опухолевой популяции лимфомы Ходжкина относят клетки Ходжкина, клетки Березовского-Рид-Штернберга, лакунарные, мумифицированные, LP-клетки. Выделяют классическую лимфому Ходжкина и нодулярную лимфому Ходжкина с лимфоидным преобладанием.

Классическая лимфома Ходжкина включает гистологические варианты: нодулярный склероз (NS I и II типа по Британской гистологической градации), смешанно-клеточный вариант, классический вариант с большим количеством лимфоцитов и редко встречающийся вариант с лимфоидным истощением.

Все варианты классической лимфомы Ходжкина характеризуются единым иммунофенотипом: CD30 (dot-like, мембранная, цитоплазматическая реакция), CD15 (dot-like, мембранная, цитоплазматическая реакция), PAX-5 (слабая ядерная реакция по сравнению с В-клетками реактивного микроокружения). В опухолевых клетках может обнаруживаться вирус Эпштейна-Барр (LMP1/EBER).

Опухолевые клетки в части случаев экспрессируют пан-В-клеточный маркер CD20 (гетерогенная по интенсивности мембранная реакция); экспрессия опухолевыми клетками CD45 и CD3 отсутствует.

При установлении диагноза классической лимфомы Ходжкина - необходимо указать гистологический вариант и особенности иммунофенотипа (экспрессия CD20, EBV, если выполнялось иммуногистохимическое исследование) (см. табл. 1). Иммуногистохимической верификации подлежат все случаи лимфомы Ходжкина. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием отличается от классической лимфомы Ходжкина по клиническим и иммуноморфологическим характеристикам. Опухолевые LP-клетки одинаково интенсивно экспрессируют CD20, Pax5, и другие В-клеточные антигены, часто EMA. Их окружают розетки из CD3+, CD57+, PD1+ Т-лимфоцитов. Экспрессия CD30 и CD15 на опухолевых клетках отсутствует.

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 Ходжкинской лимфомы 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 лимфомы Ходжкина.
- Химио и/или лучевая терапия проводится с целью:
- уничтожения опухолевых клеток;
- уменьшения размера образования, остановки его роста;
- предотвращения рецидива ЛХ;
- Как основной метод лечения она показана при системных злокачественных образованиях, в том числе и при лимфоме Ходжкина, 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 онкологических, химиотерапевтических и радиологических отделениях медицинских организаций, оказывающих онкологическую помощь населению, должен иметь соответствующие знания и квалификацию, подтвержденные необходимыми документами, и относиться 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 «Онкология», «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:

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

Перечень дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:

1. Вирус Эбштейна-Барр, герпес 1-2 типа, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ПЦР
2. ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно)
3. ПЦР на COVID-19
4. Определение КЩС и газов крови;
5. Исследование спинномозговой жидкости: общий анализ ликвора+/- вирусологическое, бактериологическое исследование
6. Прямая и непрямая пробы Кумбса;
7. Стандартное цитогенетическое исследование;
8. Исследование методом FISH и молекулярно-генетическое исследование;
9. Определение ферритина, фолаты, сывороточное железо, Витамин В12;

10. ProBNP
11. Прокальцитонин
12. Антитромбин III, Д-димер
13. Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ
14. Миелограмма
15. ИФТ периферической крови
16. Антитела к Т-лимфотропному вирусу человека I/II-IgG
17. Стандартное –цитогенетическое исследование
18. Молекулярно-генетические исследования методом FISH, ПЦР
19. Рентгенография придаточных пазух носа;
20. Ортопантограмма;
21. Компьютерная томография грудного сегмента
22. КТ головы, шеи, ОБП с контрастированием;
23. ФГДС;
24. Бронхоскопия;
25. Колоноскопия;
26. УЗИ сосудов (вен и/или артерий);
27. Спирография.
28. МРТ-головного мозга
29. УЗИ плевральной полости, периферических лимфоузлов, ОМТ, мочевого пузыря
30. Холтеровское – мониторирование ЭКГ

* В случае если не было проведено ранее.

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

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

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

б) Требования к проведению процедуры или вмешательства:

А) Квалифицированный персонал [8] (смотрите 4-раздел - требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство).

Рекомендуемые штатные нормативы кабинета/отдела химиотерапевта (онколога)

№ п/п	Наименование должности	Количество должностей
1.	Врач-онколог (химиотерапевт, лучевой терапевт)	1 на 200 тыс. взрослого населения
2.	Медицинская сестра	1 на 1 врача-химиотерапевта
3.	Медицинская сестра процедурной	1
4.	Санитар	1 на кабинет химиотерапии и онкологии; 1 на 2 койко-места (при оказании кабинетом химиотерапии и/или онкологии) медицинской помощи по

		профилю "химиотерапия" и "онкология" в условиях стационара (дневного стационара)
5.	Медицинская сестра палатная (постовая)	1 на 2 койко-места (при оказании кабинетом химиотерапии (онкологии) медицинской помощи по профилю "химиотерапия" и "онкология" в условиях стационара (дневного стационара))
6.	Младшая медицинская сестра по уходу за больными	1 на 2 койко-места (при оказании кабинетом химиотерапии (онкологии) медицинской помощи по профилю "химиотерапия" и "онкология" в условиях стационара (дневного стационара))

Б) Требования к соблюдению мер безопасности [8]: Соблюдение всех санитарных норм и правил химио- и радиационной безопасности согласно нормативно – правовым актам Республики Узбекистон.

В) Требования к оснащению:

Стандарт оснащения кабинета/отдела химиотерапевта (онколога)

№ п/п	Наименование оборудования	Количество, шт.
1.	Весы медицинские напольные (например, <u>Весы медицинские электронные ВМЭН-150-50/100-Д-А</u>)	1
2.	Микроскоп бинокулярный (например, <u>Микроскопы и запчасти</u>)	1
3.	Рабочее место врача-гематолога с персональным компьютером (например, <u>Стол письменный для врача</u>)	1
4.	Ростомер (например, <u>Ростомер РМ-1</u>)	1
5.	Рабочее место медицинской сестры с персональным компьютером	по числу врачей
6.	<u>Дезар</u>	1
7.	<u>Кушетка</u>	1
8.	Контейнер для транспортировки биоматериалов	1
9.	Шкаф для лекарственных средств и препаратов (например, <u>Шкаф медицинский металлический ШМ-02-МСК</u>)	1
10.	Мешок Амбу (например, <u>Дыхательный аппарат Westmed 562048 (мешок типа Амбу)</u>)	1

11.	Манипуляционный столик (например, <u>Столик манипуляционный СМ2-Л-М с одним ящиком и двумя полками</u>)	1
12.	Малый операционный стол	1
13.	Холодильник бытовой с морозильной камерой	1
14.	<u>Кушетка</u> *	1
15.	Перистальтический объемнометрический инфузионный насос*	1
16.	Шприцевой инфузионный насос*	1
17.	Вытяжной шкаф для разведения химиопрепаратов*	1
18.	Контейнер для транспортировки биоматериалов*	1
19.	Стойки для капельниц на колесах*	2
20.	Кресла донорские*	2
21.	Шкаф для лекарственных средств и препаратов* (например, <u>Шкаф медицинский металлический ШМ-02-МСК</u>)	1
22.	Мешок Амбу* (например, <u>Дыхательный аппарат Westmed 562048 (мешок типа Амбу)</u>)	1
23.	Холодильник бытовой с морозильной камерой*	1
24.	Холодильник фармацевтический на 2-14 градусов* (например, <u>Холодильник фармацевтический ХФ-250-2 ПОЗИС</u>)	1
25.	<u>Центрифуга лабораторная (1,5-3 тыс. об/мин)*</u>	1
26.	Манипуляционный столик* (например, <u>Столик манипуляционный СМ2-Л-М с одним ящиком и двумя полками</u>)	1
27.	Дезар*	1

* оснащение кабинета химиотерапевта (онколога) при оказании медицинской помощи по профилю "химиотерапия" и/или "онкология" в условиях стационара (дневного стационара).

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 ЛХ, 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 [3,4].

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.

<p>Полная ремиссия (ПР):</p>	<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: а) $\leq 1,5$ см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были больше 1,5 см; б) $\leq 1,0$ см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были 1,5 – 1,1 см;</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>
<p>Неуверенная полная ремиссия (ПРН):</p>	<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</p>

	<p>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>
Стабилизация (Ст)	Показатели опухоли не соответствуют ни критериям ПР или ЧР, ни критериям прогрессирования.
Рецидив (после ПР) или прогрессирование (после ЧР или Ст)	<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
«ЛИМФОМА ХОДЖКИНА»**

ТАШКЕНТ – 2025

Код(ы) МКБ-9.10.11:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
C81.	Лимфома Ходжкина.	40.11	Биопсия лимфатической структуры.
C81.0	Лимфома Ходжкина, лимфоидное преобладание.	40.21	Иссечение глубокого шейного лимфатического узла.
C81.1	Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз.	40.23	Иссечение подмышечного лимфатического узла.
C81.2	Лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант.	40.24	Иссечение пахового лимфатического узла.
C81.3	Лимфома Ходжкина, лимфоидное истощение.	40.29	Простое иссечение другой лимфатической структуры.
C 81.7	Другие формы Лимфома Ходжкина.	40.30	Локальное иссечение лимфоузла.
41.98	Другие манипуляции на костном мозге.		
C81.9	Лимфома Ходжкина неуточненная.	40.11	Биопсия лимфатической структуры.
99.791	Заготовка стволовых гемопоэтических клеток крови для аутотрансплантации.		
Скачать (ссылка с МКБ-10): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456			

МКБ-11	
Код	Название
2B30	Лимфома Ходжкина.
2B30.0	Нодулярный тип лимфоидного преобладания лимфомы Ходжкина.
2B30.1	Классическая лимфома Ходжкина.
2B30.10	Нодулярный склероз классической лимфомы Ходжкина.
2B30.12	Смешанно-клеточный вариант (классической) лимфомы Ходжкина.
2B30.13	Лимфоидное истощение (классической) лимфомы Ходжкина.
2B30.11	Лимфоцитарная (Lymphocyte-rich - богатая лимфоцитами) (классическая) лимфома Ходжкина.
2B30.1Z	Другие формы (классической) лимфомы Ходжкина. Классическая лимфома Ходжкина неуточненного типа.
2B30.Z	Лимфома Ходжкина неуточненная.
Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru	

1. Основная часть

- Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – это В-клеточная лимфома с выраженным реактивным полиморфноклеточным микроокружением. К опухолевой популяции лимфомы Ходжкина относят клетки Ходжкина, клетки Березовского-Рид-Штернберга, лакунарные, мумифицированные, LP-клетки. Выделяют классическую лимфому Ходжкина и нодулярную лимфому Ходжкина с лимфоидным преобладанием.

Классическая лимфома Ходжкина включает гистологические варианты: нодулярный склероз (NS I и II типа по Британской гистологической градации), смешанно-клеточный вариант, классический вариант с большим количеством лимфоцитов и редко встречающийся вариант с лимфоидным истощением.

Все варианты классической лимфомы Ходжкина характеризуются единым иммунофенотипом: CD30 (dot-like, мембранная, цитоплазматическая реакция), CD15 (dot-like, мембранная, цитоплазматическая реакция), PAX-5 (слабая ядерная реакция по сравнению с В-клетками реактивного микроокружения). В опухолевых клетках может обнаруживаться вирус Эпштейна-Барр (LMP1/EBER).

Опухолевые клетки в части случаев экспрессируют пан-В-клеточный маркер CD20 (гетерогенная по интенсивности мембранная реакция); экспрессия опухолевыми клетками CD45 и CD3 отсутствует.

При установлении диагноза классической лимфомы Ходжкина - необходимо указать гистологический вариант и особенности иммунофенотипа (экспрессия CD20, EBV, если выполнялось иммуногистохимическое исследование) (см. табл. 1). Иммуногистохимической верификации подлежат все случаи лимфомы Ходжкина. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием отличается от классической лимфомы Ходжкина по клиническим и иммуноморфологическим характеристикам. Опухолевые LP-клетки одинаково интенсивно экспрессируют CD20, PAX5, и другие В-клеточные антигены, часто EMA. Их окружают розетки из CD3+, CD57+, PD1+ Т-лимфоцитов. Экспрессия CD30 и CD15 на опухолевых клетках отсутствует.

Профилактическая медицина (ссылка на источник: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0) (профилактикология, греч. πρόφύλακτικός — «предохранительный»^[1] 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^{[2][3]}.

Собственно профилактика подразделяется на^[4]:

- индивидуальную и общественную (социальную);

- первичную, вторичную и третичную.

В рамках профилактики также существуют специфическая профилактика инфекционных заболеваний и психопрофилактика^[4].

Профилактика — основное направление медицины^{[2][5]} 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^[6], архитектурно-планировочного, санитарно-технического, просветительского по медицинским вопросам населения характера^[7]. Основывается на научном статистическом причинно-следственном анализе связи факторов и рисков с заболеваниями^{[8][9]}.

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^{[10][11]}.

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^[1]) — 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^{[2][3][4]}.

В отличие от лечения, реабилитация проводится во время отсутствия острой фазы патологического процесса в организме^[5].

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^[17]. 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^[17]. 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)^[16].
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^[15].

2.2. Принципы проведения общественных профилактических мероприятий и индивидуальной профилактики:

1. Реабилитация

- Всем пациентам с лимфомой Ходжкина на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения рекомендуется комплексная реабилитация, а также, при необходимости, поддерживающая терапия [119, 120].

- Специальных методов реабилитации при ЛХ не существует. Реабилитация пациентов с ЛХ 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 лимфомы Ходжкина в настоящее время не существует, поскольку неизвестны этиологические факторы, ведущие к развитию заболевания.

- Взрослым пациентам, завершившим лечение по поводу ЛХ с достижением ПР, рекомендуется диспансерное наблюдение у врача-онколога или врача-гематолога с соблюдением следующей частоты обследований пациента - в течение первого года после завершения терапии каждые 3 месяца, 2-го года - каждые 6 месяцев, в дальнейшем - ежегодно, после 5 лет - каждые 2 года [11, 17, 18].

- 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 ЛХ с достижением ПР, рекомендуется диспансерное наблюдение у врача-онколога или врача-гематолога по графику [121].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5). Комментарий:

График диспансерного наблюдения детей после завершения терапии по поводу ЛХ

Обследование	1-ый год	2-ой год	3-ий год	4-ый год	5-ый год	6-ой год
Клинический осмотр	4 - 8х	4 - 8х	4х	2х	2х	Индивидуально
ОАК	4х	4х	2х	2х	2х	
ФВД	1х	Индивидуально				
УЗИ	4х	4х	2х	2х	2х	
КТ, МРТ	2х	2 - 1х	1х	1х	1х	
Гормоны щитовидной	1х	1х	1х	1х	1х	

железы					
ЭКГ, ЭХО-КГ		1х			1х

2.3. Методы и процедуры профилактики:

1) Цель профилактики:

предупреждение возникновения лимфомы Ходжкина, недопущение и устранение факторов риска их развития, раннее выявление и предупреждение осложнений заболевания после лечения.

2) Первичная профилактика:

Специфической профилактики лимфомы Ходжкина не разработано. Уменьшить риск развития этой патологии поможет соблюдение следующих рекомендаций:

- Отказ от контактов с канцерогенными веществами.
- Своевременное лечение инфекционных заболеваний.
- Вакцинация, меры по укреплению иммунитета.
- Отказ от вредных привычек, ведение здорового образа жизни.
- Прохождение профилактических осмотров.
- Посещение онколога при появлении сомнительных симптомов, особенно для пациентов из группы риска.
- скрининговые обследования при обнаружении факторов риска.

Они предназначены для всех, проводится индивидуально, везде и всегда (особенно при ремиссии заболевания после получения радикального лечения и при наличии факторов риска).

3) Скрининг - если существуют методы скрининга в данной нозологии,

- Больным завершившим лечение по поводу ЛХ с достижением ПР, рекомендуется скрининг поздних эффектов терапии, скрининг органных осложнений проведенного лечения и скрининг по кардиотоксическим эффектам [121].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Скрининг поздних эффектов противолимфомной терапии

1 год от окончания терапии(каждые 3 мес.)	<ul style="list-style-type: none"> - осмотр (рост/вес, объем яичек, признаки полового созревания) - ежемесячное самообследование молочных желез - общий анализ крови + СОЭ - Рентгенография органов грудной клетки/КТ шеи/грудной клетки для I - II + КТ живота/таза для III - IV стадий - ЭКГ/эхоКГ/Холтер, LH, FSH, эстрогены /тестостерон, гормоны щит. железы
---	--

2 год от окончания терапии	- осмотр, анализы и КТ каждые 6 мес. - ежегодно - маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса
3 год от окончания терапии	- осмотр, анализы и КТ каждые 12 мес. - маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса
4 год от окончания терапии	- осмотр, анализы и КТ каждые 12 мес. - маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса
5 год от окончания терапии	Переход под наблюдение в катamnестическую службу

Скрининг по кардиотоксическим эффектам

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

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 лимфомы Ходжкина:

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

- Посещать онколога 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:

- 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 лимфомы Ходжкина приводит к уменьшению вероятности заболеть с ЛХ путем предотвращения факторов риска, излечения от хронических инфекционных заболеваний и осложнений.

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

Третичная – реабилитационная профилактическая терапия проводится всем больным лимфомой Ходжкина, 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).

- Первичная профилактика рекомендуется всем слоям населения, особенно молодым людям, с целью предотвращения развития лимфомы Ходжкина [1, 3]. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4);*
- Всем пациентам с лимфомой Ходжкина и/или с тяжелыми клиническими видами заболевания рекомендовано проведение профилактики осложнений специфической терапии с целью предотвращения развития инвалидизации и летальности пациентов [4, 11]. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4);*
- Пациентам после завершения специфической цитостатической терапии всем больным рекомендовано проведение третичной – реабилитационной профилактики [20, 27]. *Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4).*

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

Реабилитационные процедуры проводятся:

1 год от окончания терапии (каждые 3 мес.):

- осмотр (рост/вес, объем яичек, признаки полового созревания)
- ежемесячное самообследование молочных желез
- общий анализ крови + СОЭ
- Рентгенография органов грудной клетки/КТ шеи/грудной клетки для I - II + КТ живота/таза для III-IV стадий
- ЭКГ/эхоКГ/Холтер, LH, FSH, эстрогены/тестостерон, гормоны щит. железы.

2 год от окончания терапии:

- осмотр, анализы и КТ каждые 6 мес.
- ежегодно - маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса.

3 год от окончания терапии:

- осмотр, анализы и КТ каждые 12 мес.
- маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса.

4 год от окончания терапии:

- осмотр, анализы и КТ каждые 12 мес.

- маммолог, оценка функции сердца, легких, щитовидной железы и гормонального статуса.

4 год от окончания терапии:

- Переход под наблюдение в катamnестическую службу

4. Этапы и объемы реабилитации:

Пациенты с лимфомой Ходжкина должны наблюдаться группой специалистов различного профиля, включающей врача-гематолога, врача-педиатра, врача-онколога, медицинского психолога, имеющих опыт работы с больными Ходжкинской лимфомой [1,24]. Осмотр пациентов врачом-гематологом, 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 онкологии располагающий достаточной клинико-лабораторной базой [1,6].

Диспансерное наблюдение за пациентами с лимфомой Ходжкина включает: Динамический мониторинг состояния пациента с оценкой наличия признаков рецидива или метастазирования заболевания, наличия нежелательных явлений при проведении общеукрепляющей терапии после заверенных циклов цитостатической терапии, соблюдать за индивидуальной переносимостью препарата, вирусная контаминация, изменения психологического или социального статуса пациента, 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. Всех пациентов с лимфомой Ходжкина рекомендовано регистрировать и наблюдать в специализированном центре онкологии либо гематологии [1,3]. *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, мочеви́на, креатинин, моче́вая 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
- Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ
- Антитела к Т-лимфотропному вирусу человека I/II-IgG
- 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 – мониторингирование ЭКГ
- КТ с контрастированием

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

6. Тактика медицинской профилактики или реабилитации с указанием уровня:

1) основные профилактические или реабилитационные мероприятия с указанием уровня доказательности:

Полный ответ должен быть подтвержден по ПЭТ/КТ через 3 мес от завершения инициальной терапии [6] *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

Взрослым пациентам, завершившим лечение по поводу ЛХ с достижением ПР, рекомендуется диспансерное наблюдение у врача-онколога или врача-гематолога в течение 1-го года после завершения терапии каждые 3 мес, 2-го года – каждые 6 мес, в дальнейшем – ежегодно [3] *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

ОАК, Биохимический анализ крови необходимо проводить каждые 3 месяца в течение 1-го года жизни, затем каждые 6 месяцев в течении 2-го года и в дальнейшем – один раз в год *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

В случае применения лучевой терапии (ЛТ) на область шеи, рекомендован контроль ТТГ как минимум ежегодно [6] *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

КТ шеи, ОГК, ОБП, таза с контрастированием каждые 6-мес в первые 2 года от завершения терапии, либо по клиническим показаниям. ПЭТ/КТ проводится в случае если последний ПЭТ/КТ был 4-5б Deauville для подтверждения полного ответа/ в случае подозрения на прогрессию/рецидив заболевания [6] *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

2) дополнительные профилактические и реабилитационные мероприятия с указанием уровня доказательности:

Дополнительным профилактическим мерам входит приём рекомендованных препаратов для снижения риска рецидива и повышения иммунитета, полноценное питание, исключение вредных привычек и воздействия неблагоприятных внешних факторов, выполнять рекомендации лечащего врача с учетом состояния своего здоровья. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).*

7. 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 лимфоме Ходжкина следующие:

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

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
ПРОТОКОЛЫ ПАЛЛИАТИВНОГО
ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ
«ЛИМФОМА ХОДЖКИНА»**

ТАШКЕНТ – 2025

Код(ы) МКБ-9.10.11:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
C81.	Лимфома Ходжкина.	40.11	Биопсия лимфатической структуры.
C81.0	Лимфома Ходжкина, лимфоидное преобладание.	40.21	Иссечение глубокого шейного лимфатического узла.
C81.1	Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз.	40.23	Иссечение подмышечного лимфатического узла.
C81.2	Лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант.	40.24	Иссечение пахового лимфатического узла.
C81.3	Лимфома Ходжкина, лимфоидное истощение.	40.29	Простое иссечение другой лимфатической структуры.
C 81.7	Другие формы Лимфома Ходжкина.	40.30	Локальное иссечение лимфоузла.
41.98		Другие манипуляции на костном мозге.	
C81.9	Лимфома Ходжкина неуточненная.	40.11	Биопсия лимфатической структуры.
99.791		Заготовка стволовых гемопоэтических клеток крови для аутотрансплантации.	
Скачать (ссылка с МКБ-10): https://mkb-10.com/index.php?pid=1456			

МКБ-11	
Код	Название
2B30	Лимфома Ходжкина.
2B30.0	Нодулярный тип лимфоидного преобладания лимфомы Ходжкина.
2B30.1	Классическая лимфома Ходжкина.
2B30.10	Нодулярный склероз классической лимфомы Ходжкина.
2B30.12	Смешанно-клеточный вариант (классической) лимфомы Ходжкина.
2B30.13	Лимфоидное истощение (классической) лимфомы Ходжкина.
2B30.11	Лимфоцитарная (Lymphocyte-rich - богатая лимфоцитами) (классическая) лимфома Ходжкина.
2B30.1Z	Другие формы (классической) лимфомы Ходжкина. Классическая лимфома Ходжкина неуточненного типа.
2B30.Z	Лимфома Ходжкина неуточненная.
Скачать (ссылка с МКБ-11): https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru	

1. Основная часть

1) Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – это В-клеточная лимфома с выраженным реактивным полиморфноклеточным микроокружением. К опухолевой популяции лимфомы Ходжкина относят клетки Ходжкина, клетки Березовского-Рид-Штернберга, лакунарные, мумифицированные, LP-клетки. Выделяют классическую лимфому Ходжкина и нодулярную лимфому Ходжкина с лимфоидным преобладанием.

Классическая лимфома Ходжкина включает гистологические варианты: нодулярный склероз (NS I и II типа по Британской гистологической градации), смешанно-клеточный вариант, классический вариант с большим количеством лимфоцитов и редко встречающийся вариант с лимфоидным истощением.

Все варианты классической лимфомы Ходжкина характеризуются единым иммунофенотипом: CD30 (dot-like, мембранная, цитоплазматическая реакция), CD15 (dot-like, мембранная, цитоплазматическая реакция), PAX-5 (слабая ядерная реакция по сравнению с В-клетками реактивного микроокружения). В опухолевых клетках может обнаруживаться вирус Эпштейна-Барр (LMP1/EBER).

Опухолевые клетки в части случаев экспрессируют пан-В-клеточный маркер CD20 (гетерогенная по интенсивности мембранная реакция); экспрессия опухолевыми клетками CD45 и CD3 отсутствует.

При установлении диагноза классической лимфомы Ходжкина - необходимо указать гистологический вариант и особенности иммунофенотипа (экспрессия CD20, EBV, если выполнялось иммуногистохимическое исследование) (см. табл. 1). Иммуногистохимической верификации подлежат все случаи лимфомы Ходжкина. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием отличается от классической лимфомы Ходжкина по клиническим и иммуноморфологическим характеристикам. Опухолевые LP-клетки одинаково интенсивно экспрессируют CD20, PAX5, и другие В-клеточные антигены, часто EMA. Их окружают розетки из CD3+, CD57+, PD1+ Т-лимфоцитов. Экспрессия CD30 и CD15 на опухолевых клетках отсутствует.

2) Определение синдрома развившийся в процессе течения данной нозологии:

Лимфома Ходжкина – опухоль лимфатической системы, определяющим морфологическим субстратом которой являются гигантские многоядерные клетки Рид-Штернберга (производные В-клеток герминальных центров лимфоидного фолликула) и одноядерные клетки Ходжкина, обычно располагающиеся в своеобразном клеточном скоплении – «гранулема», образованной смесью опухолевых и неопухолевых реактивных клеток: лимфоцитов, нейтрофилов,

плазмочитов, иногда окруженных волокнами коллагена [1].

3) Классификация:

В пересмотренной классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г. выделяют два типа ЛХ:

I - классическую ЛХ (кЛХ) (по МКБ-10 С81.1-С81.9) и

II - нодулярную с лимфоидным преобладанием ЛХ (НЛПЛХ) (по МКБ-10 – С81.0 Нодулярный тип лимфоидного преобладания лимфомы Ходжкина).

Классическая ЛХ включает следующие гистологические варианты:

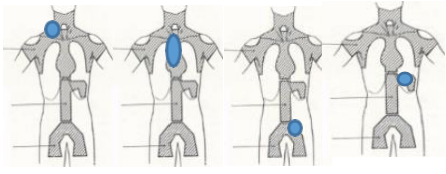
- вариант с нодулярным склерозом (I и II типа),
- смешанно-клеточный вариант,
- классический вариант с большим количеством лимфоцитов и
- редко встречающийся вариант с лимфоидным истощением (морфологическая и иммуногистохимическая диагностика различных вариантов ЛХ).

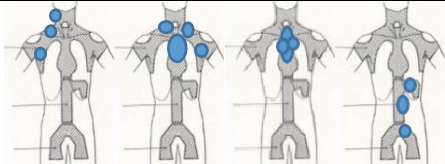
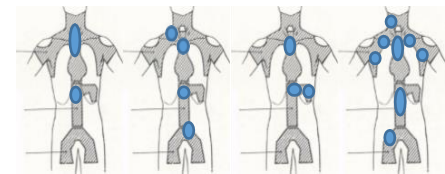
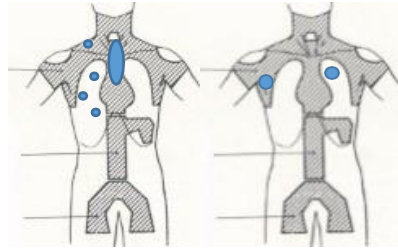
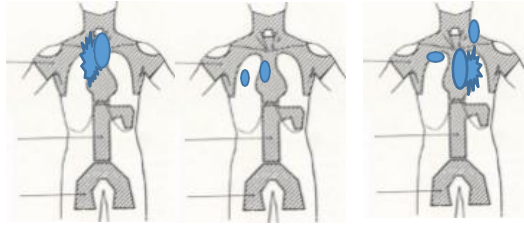
Кроме определения типа ЛХ и гистологического варианта кЛХ, у каждого пациента должна быть определена стадия заболевания, а для кЛХ также группа риска.

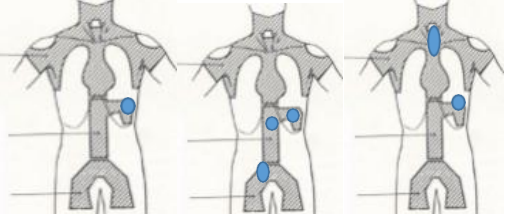
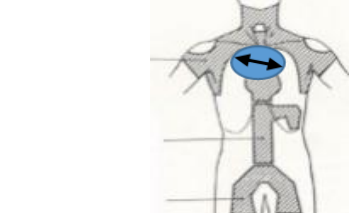
Морфологическая классификация лимфомы Ходжкина ВОЗ, 2008 г [2].

Лимфома Ходжкина	Варианты	Иммунофенотип опухолевого субстрата
Классическая	<ul style="list-style-type: none"> • нодулярный склероз, типы I и II; • смешанно-клеточный; • богатый лимфоцитами; • лимфоидное истощение 	CD30+, CD15+, CD20-/+ (CD20+ около 20-40% случаев), CD45-, PAX5 (слабая ядерная экспрессия), ВоВ.1-, MUM.1+
Нодулярное лимфоидное преобладание		CD20+, CD45+, CD30-, CD15- (в единичных случаях позитивная экспрессия), BCL-6+/-, PU.1+, J-chain+, ВоВ.1+, MUM.1-/+

Классификация лимфом Ann Arbor, модификация Cotswold [3]

Стадия I	Поражение одной лимфатической зоны (рис. 1) или структуры ¹	
----------	--	---

Стадия II	Поражение двух или более ² лимфатических зон по одну сторону диафрагмы ³	
Стадия III	Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы ⁴	
Стадия IV	<ul style="list-style-type: none"> • Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов. • Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов. • Поражение печени и/или костного мозга. 	
Для всех стадий		
A	Отсутствие признаков В-стадии.	
B ⁵	<p>Один или более из следующих симптомов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления. • Ночные профузные поты • Похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев 	
E ⁶	<p>Локализованное (единственное) экстранодальное поражение (только при I-II стадиях):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента с поражением только регионарных лимфатических узлов • При стадиях I или II с ограниченным экстранодальным вовлечением прилежащего органа или ткани 	

S	Поражение селезенки (при I-III стадиях)	
X ⁷	Массивное (bulky) опухолевое поражение – очаг более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс ⁸ более 1/3	

¹ К лимфатическим структурам относят лимфатические узлы, селезенку, вилочковую железу, кольцо Вальдейера, червеобразный отросток, пейеровы бляшки.

² При ЛХ для второй стадии необходимо дополнительно арабской цифрой указывать количество пораженных лимфатических зон (рис. 1) (например, стадия II₄).

³ Средостение – единая лимфатическая зона, бронхопульмональные лимфатические узлы – отдельные лимфатические зоны (уточнение в модификации Cotswold)

⁴ Рекомендуется различать стадию III₁, с поражением верхних абдоминальных лимфатических узлов (ворота печени, селезенки, чревные л/у), и стадию III₂, с поражением забрюшинных лимфузлов.

⁵ Кожный зуд исключен из симптомов интоксикации.

⁶ Выделение массивных конгломератов (X) и локализованного экстранодального поражения (E) имеет значение только для локализованных I и II стадий, так как определяет выбор более интенсивной терапии.

⁷ Выделение массивных конгломератов (X) и локализованного экстранодального поражения (E) имеет значение только для локализованных I и II стадий, так как определяет выбор более интенсивной терапии.

⁸ Медиастинально-торакальный индекс – отношение ширины срединной тени в самом широком месте к диаметру грудной клетки в самом широком ее месте – на уровне Th5-6 на стандартных прямых рентгенограммах.

Стратификация группы риска Лимфомы Ходжкина.

Для ранних/промежуточных стадий рекомендуется использовать шкалу GHSB [5]:

Ранние стадии, благоприятные (EF)	Промежуточные стадии, не благоприятные (EU)
Стадия IA или IB и IIA или IIIB по Ann-Arbor без факторов риска	Стадия IA или IB и стадия IIA с ≥ 1 или несколькими факторами риска Стадия IIIB, если высокая СОЭ и/или ≥ 3 пораженных лимфатических узлов

*** факторы риска включают:**

- ✓ Наличие объемного образования средостения; масса средостения считается большой, если она составляет не менее одной трети поперечного диаметра грудной клетки.
- ✓ Экстранодальное образование, то есть любое распространение опухоли с вовлечением других тканей, кроме лимфатических узлов, селезенки, тимуса, миндалин Вальдейера, аппендикса и пейеровских бляшек.
- ✓ Высокая скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 50 мм/ч при наличии А-симптомов и 30 мм/ч при наличии В-симптомов.
- ✓ Поражение трех и более участков лимфатических узлов. Области лимфатических узлов не соответствуют областям лимфатических узлов согласно системе классификации Ann-Arbor (область лимфатических узлов может включать несколько областей лимфатических узлов).

Для продвинутых стадий рекомендуется использовать шкалу IPS [6]:

Продвинутые стадии	Стадия IIIA или IIIB Стадия IVA или IVB *Стадия IIIB, если есть экстранодальное поражение (Е-поражения) и/или большая масса средостения присутствуют в качестве факторов риска
✓ Стандартный риск	0-2 балл
✓ Средний риск	2-3 балла
✓ Высокий риск	4-7 баллов

*** факторы риска включают:**

- ✓ Мужской пол
- ✓ Возраст ≥ 45 лет
- ✓ Стадия IV
- ✓ Лейкоцитоз $\geq 15 \cdot 10^9/\text{л}$
- ✓ Лимфопения $< 0,6 \cdot 10^9/\text{л}$.

*1 фактор=1 балл

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:

- ✓ увеличение лимфоузлов (чаще безболезненное);
- ✓ кашель без выделения мокроты – возникает за счет сдавления дыхательных путей увеличенными лимфоузлами средостения;
- ✓ отеки лица, шеи, рук – возникают за счет сдавления верхней полой вены;
- ✓ тяжесть в левом подреберье – за счет увеличения селезенки;
- ✓ кожный зуд, преимущественно в области увеличенных лимфоузлов, реже – по всему телу;
- ✓ повышение температуры тела, преимущественно в вечернее и ночное время;
- ✓ снижение массы тела (более 10-15 кг в течение 2-3 месяцев);
- ✓ общая слабость, повышенная утомляемость;
- ✓ усиленное потоотделение, особенно в ночное время

2) Общее, физикальное обследование:

- ✓ определяется цвет кожных покровов (возможна бледность);
- ✓ при кожном зуде на коже могут быть следы расчесов;
- ✓ при пальпации определяется увеличение лимфоузлов;
- ✓ при перкуссии – возможно увеличение селезенки;
- ✓ пульс может быть учащенным, а артериальное давление – сниженным.

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 нейтрофильный

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, мочевины, для выявления синдрома лизиса опухоли, а также сопутствующего поражения органов.
- ✓ Коагулограмма – для оценки повышения уровня Д-димеров.
- ✓ Гистологическое исследование – с целью верификации морфологической формы ЛПЗ;
- ✓ Иммуногистохимическое исследование – с целью верификации морфологической формы ЛПЗ.
- ✓ Обязательным компонентом определения распространенности опухолевого процесса (стадии) является гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. В процессе первичного обследования рекомендуется выполнять биопсию билатерально. Морфологическое исследование пунктата костного мозга не заменяет гистологическое исследование трепанобиоптата [7].

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

- ✓ ПЭТ/КТ – для более точного стадирования процесса в дебюте заболевания, а также адекватной оценки ответа на лечение, в том числе при подозрении на рецидив заболевания является необходимым проведение позитронно эмиссионной томографии, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с туморотропными радиофармпрепаратами (РФП) [10].
- ✓ КТ с контрастированием (органов брюшной полости, малого таза) – при невозможности проведения ПЭТ/КТ рекомендуется выполнить КТ шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием) для стадирования заболевания и уточнения наличия, размеров и распространенности опухолевых очагов [7].
- ✓ УЗИ периферических и внутрибрюшных лимфоузлов – увеличение размеров и изменение структуры лимфоузлов;

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.

Первичным пациентам с распространенными стадиями кЛХ без симптомов интоксикации с МПИ 0–2 при отсутствии абсолютной лимфоцитопении менее $0,6 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется ПХТ по схеме АВВД [9]

Количество циклов АВВД зависит от ответа на лечение (оценка после 2–4 циклов). Рекомендуется суммарно 6 циклов при достижении полной ремиссии (ПР) после 2 и/или 4 циклов [9]

У пациентов с распространенными стадиями кЛХ, выполнивших ПЭТ/КТ до начала лечения, ПЭТ/КТ-позитивных (4–5 баллов по шкале Deauville) после 2 циклов АВВД, рекомендовано усиление терапии - ВЕАСОРР-эскалированный (4–6 циклов) или ВЕАСОРР-14 – 6 циклов [10,11]

Пациентам, получающим терапию режимами ВЕАСОРР-эскалированный, ВЕАСОРР-14 необходимо назначение Г-КСФ для обеспечения возможности проведения последующего курса терапии в требуемые сроки [10]

**введение Г-КСФ начинается на 9-е сутки (через 1 сут после введения винкристина) независимо от количества лейкоцитов и продолжается до восстановления уровня нейтрофилов более $1 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$, но только в том случае, если пик падения уже пройден.*

Пациентам с кЛХ, подтвержденной иммуногистохимически (CD30+), которым показано, но невозможно проведение или продолжение интенсивных программ ХТ 1-й линии, или имеющим высокий риск развития пульмонита при применении блеомицина, в качестве варианта терапии 1-й линии может быть рекомендована комбинация Brentuximab vedotin с ХТ по схеме AVD – режим BV-AVD [11].

Пациентам с кЛХ, получающим в качестве 1-й линии терапии режим BV-AVD, рекомендована первичная профилактика нейтропении Г-КСФ, начиная с 1-го цикла ХТ [12,13].

**профилактику нейтропении следует начинать не позднее 5-го дня после каждого введения химиопрепаратов по схеме BV+AVD, начиная с 1-го*

Пациентам с кЛХ с рецидивом или рефрактерностью после аутоТГСК, а также не-кандидатам на аутоТГСК, рецидивировавшим после 2 или более линий предшествующей терапии, рекомендуется проведение терапии Brentuximab vedotin в монорежиме [18].

при подтверждении чувствительности опухоли проводится как минимум 8, но не более 16 циклов (введений) терапии с осуществлением контроля в процессе лечения каждые 4 цикла. После окончания лечения контроль осуществляется в стандартном режиме.

Пациентам с кЛХ с рецидивом или рефрактерностью после аутоТГСК и Brentuximab vedotin в качестве одной из возможных опций рекомендуется проведение терапии nivolumabом [19].

лечение препаратом проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности. Показания для отмены препарата обсуждаются отдельно в каждой клинической ситуации по результатам обследования каждые 6 мес.

Пациентам с кЛХ с рецидивом или рефрактерностью после 3 и более линий системной терапии в качестве одной из возможных опций рекомендуется проведение терапии пембролизумабом [20].

лечение препаратом проводится до прогрессирования или непереносимой токсичности. Показания для отмены препарата обсуждаются отдельно в каждой клинической ситуации по результатам обследования каждые 6 мес.

кЛХ у пожилых пациентов ассоциируется с худшими исходами заболевания [24]. В этой популяции чаще встречаются В-симптомы, низкая работоспособность, смешано-клеточный гистологический подтип, EBV + подтип опухоли и сопутствующие соматические заболевания [25].

Стандартные режимы химиотерапии ассоциированы со снижением доз, токсичностью лечения, и смертностью связанной с лечением у пожилых пациентов [26,27]. Проспективные данные, оценивающие альтернативы стандартным методам лечения у пожилых пациентов ограничены. Выбор стандартной или альтернативной терапии первой линии для пожилых пациентов должен основываться на клинической оценке, с целью минимизации токсичности при максимальной эффективности.

ХТ на основе ABVD в первой линии является стандартом терапии пожилых пациентов с кЛХ, которые достаточно сохранны для ПХТ. Однако из-за соответствующей токсичности, вызванной блеомицином, наблюдаемой у пожилых людей, получающих более 2-х циклов ABVD, блеомицин следует отменить после 2-го цикла ХТ у этой группы пациентов [27-30]. СНОР-21 является хорошо переносимым и эффективным средством для лечения пожилых пациентов с лимфомой Ходжкина [31].

Проведение только ЛТ является опцией в лечении, когда системная химиотерапия не считается осуществимой или безопасной.

Перечисленные ниже схемы следует рассматривать у пожилых пациентов, чтобы уменьшить/ минимизировать токсичность

Рекомендуемые курсы ХТ в первой линия для пациентов старше 60лет с кЛХ:

- ✓ ABVD 2 курса +/- AVD 2-4 курса +/- ЛТ
- ✓ СНОР до 6 курсов +/-ЛТ

Рефрактерные/рецидивирующие формы кЛХ у пациентов старше 60лет.

Результаты лечения одинаково неудовлетворительны у пожилых пациентов с рецидивом или рефрактерным течением заболевания [32].

Нет единого мнения относительно оптимальной схемы химиотерапии для данной группы пациентов. Рекомендуется индивидуальный выбор программы лечения в зависимости от сопутствующих заболеваний пациента [32].

Варианты паллиативной терапии включают:

- ✓ Бендамустин
- ✓ Brentuximab-vedotin
- ✓ ЛТ
- ✓ Ниволумаб
- ✓ Пембролизумаб

Ранее не получавшим лечение пациентам с распространенными (III–IV) стадиями НЛПЛХ рекомендовано применение режима R-CHOP [36].

Пациентам с рецидивами или рефрактерным течением НЛПЛХ без признаков трансформации в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому рекомендована терапия рецидивов по схемам ХТ, аналогичным схемам для лечения рецидивов кЛХ, с добавлением Ритуксимаба и дальнейшем решением вопроса о возможности аутоТГСК [37,38].

Лучевая терапия (ЛТ).

ЛТ во всех программах лечения ЛХ должна быть начата в сроки от 2 до 4 нед после окончания ХТ, но не позднее 6-й недели.

Дозы лучевая терапия при ЛХ у взрослых [6]

- ✓ Паллиативная ЛТ: 4-30 Гр.

1) Немедикаментозное лечение.

Режим: общеохранительный

Диета: стол №15 (общая)

Трансфузионная поддержка.

Показания к проведению трансфузионной терапии определяются в первую очередь клиническими проявлениями индивидуально для каждого пациента с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, переносимости химиотерапии и развития осложнений на предыдущих этапах лечения.

Лабораторные показатели для определения показаний имеют вспомогательное значение, в основном для оценки необходимости профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов.

Показания к трансфузиям также зависят от времени, после проведения курса химиотерапии – принимаются во внимание, прогнозируемое снижение показателей в ближайшие несколько дней.

Эритроцитарная масса/взвесь (УДД):

- Уровень гемоглобина не нужно повышать, пока обычные резервы и компенсационные механизмы достаточны для удовлетворения потребностей тканей в кислороде;
- Существует только одно показание для трансфузий эритроцитсодержащих сред при хронических анемиях – симптомная анемия (проявляющаяся тахикардией, одышкой, стенокардией, синкопе, de novo депрессией или элевацией ST);
- Уровень гемоглобина менее 30 г/л является абсолютным показанием для трансфузии эритроцитов;
- При отсутствии декомпенсированных заболеваний сердечно-сосудистой системы и легких показаниями для профилактической трансфузии эритроцитов при хронических анемиях могут быть уровни гемоглобина:

– Возраст (лет)	– Триггерный уровень Hb (г/л)
– <25	– 35-45
– 25-50	– 40-50
– 50-70	– 55
– >70	– 60

Концентрат тромбоцитов (УДД):

- При снижении уровня тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$ или появлении геморрагических высыпаний на коже (петехии, синячки) проводится профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов;
- Профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов у пациентов с лихорадкой, пациентам, которым планируется инвазивное вмешательство может проводиться при более высоком уровне – $20 \times 10^9/\text{л}$;
- При наличии геморрагического синдрома петехиально-пятнистого типа (носовые, десневые кровотечения, мено-, метроррагии, кровотечения других локализаций) трансфузия концентрата тромбоцитов проводится с лечебной целью.

Свежезамороженная плазма (УДД):

- Трансфузии СЗП проводятся у пациентов с кровотечением или перед проведением инвазивных вмешательств
- Пациенты с МНО ≥ 2.0 (при нейрохирургических вмешательствах ≥ 1.5) рассматриваются как кандидаты для трансфузии СЗП при планировании инвазивных процедур. При плановых вмешательствах возможно назначение не

менее, чем за 3 дня до вмешательства фитоменадиона не менее 30 мг/сут внутривенно или внутрь.

3) Медикаментозное лечение.

Таблица-1

Перечень основных лекарственных средств с указанием уровня доказательности:

Фармако-терапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Антинеопластические лекарственные средства	Блеомицин	Внутривенное	А
	Бендамустин	Внутривенное	С
	Винбластин	Внутривенное	А
	Винкрестин	Внутривенное	А
	Винорельбин	Внутривенное	А
	Гемцитабин	Внутривенное	С
	Доксорубицин	Внутривенное	А
	Дакарбазин	Внутривенное	А
	Даунорубицин	Внутривенное	С
	Ифосфамид	Внутривенное	С
	Карбоплатин	Внутривенное	С
	Мелфалан	Внутривенное	С
	Оксалиплатин	Внутривенное	С
	Прокарбазин	Внутривенное	А
	Циклофосфамид	Внутривенное	С
	Цитарабин	Внутривенное	С
	Этопозид	Внутривенное	С
Цисплатин	Внутривенное	С	
Таргетные препараты	Ритуксимаб	Внутривенное	В
	Брентуксимаб-ведотин	Внутривенное	А
	Ниволумаб	Внутривенное	А
	Пембролизумаб	Внутривенное	В
Глюкокортикостероиды	Преднизолон	Внутривенное	С
	Метилпреднизолон	Внутривенное	С
	Дексаметазон	Внутривенное	С
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Ондансетрон	Внутривенное	-
	Трамадол	Внутривенное	-
	Аллопуринол	Внутривенное	-
	Дексаметазон	Внутривенное	С
Колониестимулирующий фактор	Филграстим	Подкожно, внутривенно	-

Скачать (ссылки)	https://medvestnik.ru/content/medarticles/Rekomendacii-osnovannye-na-dokazatelstvah.html
------------------	---

Таблица-2

Перечень дополнительных лекарственных средств с указанием уровня доказательности:

Фармако-терапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ применения	Уровень доказательности
Антибактериальные средства	Пиперациллин тазобактам	Внутривенное	А
	Офлоксацин	Внутривенное	С
	Амикацин	Внутривенное	В
	Цефоперазон сульбактам	Внутривенное	С
	Ванкомицин	Внутривенное	А
	Гентамицин	Внутривенное	-
	Метронидазол	Внутривенное Внутрь	А
	Имипенем	Внутривенное	А
	Колистиметат натрия	Внутривенное	А
	Меропенем	Внутривенное	А
	Линезолид	Внутривенное	А
	Левифлоксацин	Внутривенное Внутрь	-
	Цефтазидим	Внутривенное	А
	Цефепим	Внутривенное	С
	Ципрофлоксацин	Внутривенное Внутрь	С
	Эртапенем	Внутривенное	В
	Сульфаметоксазол /триметоприм	Внутривенное Внутрь	А
Противогрибковые лекарственные средства	Амфотерицин В	Внутривенное	С
	Вориконазол	Внутривенное Внутрь	В
	Итраконазол	Внутрь	В
	Каспофунгин	Внутривенное	В
	Микофунгин	Внутривенное	В
	Флуконазол	Внутривенное Внутрь	С
	Анидулафунгин	Внутривенное	В
Позаконазол	Внутрь	В	
	Ацикловир	Внутривенное	А

Противовирусные лекарственные средства		Внутрь		
	Ганцикловир	Внутривенное	С	
	Валганцикловир	Внутрь		
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови	Гепарин	Внутривенное Подкожное	С	
	Аминокапроновая кислота	Внутривенное	С	
	Губка гемостатическая	Местно	С	
	Надропарин	Подкожное	С	
	Эноксапарин	Подкожное	С	
	Антиингибиторный коагулянтный комплекс	Внутривенное	В	
Другие лекарственные средства	Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин	Местное применение	Д	
	Иммуноглобулин человека нормальный [IgG+IgA+IgM]	Внутривенное	А	
	Омепразол	Внутривенное Внутрь	А	
	Фамотидин	Внутривенное	А	
	Амброксол	Внутрь		
	Амлодипин	Внутрь	В	
	Дротаверин	Внутривенное Внутрь		
	Каптоприл	Внутрь	В	
	Лизиноприл	Внутрь	В	
	Лактулоза	Внутрь	В	
	Спиронолактон	Внутрь	В	
	Повидон – йод	Наружное	-	
	Тобрамицин	Внутривенное	-	
	Торасемид	Внутрь	-	
	Фолиевая кислота	Внутрь	-	
	Фуросемид	Внутривенное Внутрь	А	
	Хлоргексидин	Наружное	-	
	Скачать (ссылки)	https://medvestnik.ru/content/medarticles/Rekomendacii-osnovannye-na-dokazatelstvah.html		

3) Основные схемы паллиативной химиотерапии:

ABVD [40-42]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Доксорубицин	25 мг/м ²	1 и 15	в/в
Блеомицин	10 мг/м ²	1 и 15	в/в
Винбластин	6 мг/м ²	1 и 15	в/в, (суммарно не более 10 мг)
Дакарбазин	375 мг/м ²	1 и 15	в/в
Курсы повторяют каждые 28 сут.			

*при НЛХЛП Ритуксимаб 375мг/м² при в День 0 или 1

Escalated BEACOPP [41,43]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Этопозид	200 мг/м ²	1-3	в/в
Доксорубицин	35 мг/м ²	1	в/в
Циклофосфамид	1250 мг/м ²	1	в/в
Винкристин	1,4 мг/м ²	8	в/в (суммарно не более 2 мг)
Блеомицин	10 мг/м ²	8	в/в
Прокарбазин	100 мг/м ²	1-7	внутри, (возможна замена на в/в дакарбазин 375 мг/м ² в 1-й день)
Преднизолон	40 мг/м ²	1-14	внутри
G-КСФ	5 мкг/кг/сут	С 8 по 12 или до восстановления показателей лейкоцитов	подкожно
Курсы повторяют каждые 22 сут.			

BEACOPP-14 [41,43]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Этопозид	100 мг/м ²	1-3	в/в
Доксорубицин	25 мг/м ²	1	в/в
Циклофосфамид	650 мг/м ²	1	в/в
Винкристин	1,4 мг/м ²	8	в/в (суммарно не более 2 мг)
Блеомицин	10 мг/м ²	8	в/в
Прокарбазин	100 мг/м ²	1-7	внутри, (возможна замена на в/в дакарбазин 375 мг/м ² в 1-й день)
Преднизолон	40 мг/м ²	1-7	Внутри. Отмена преднизолона в один

			день на 8й день цикла. При возникновении синдрома отмены – в 3 дня).
G-КСФ	5 мкг/кг/сут	С 9 по 13 или до восстановления показателей лейкоцитов	Подкожно, 1 раз в сутки
Курсы повторяют каждые 14 сут.			

BV-AVD [12]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Брентуксимаб ведотин	1,2мг/кг	1, 15	Внутривенно инфузия 30 мин через 1 ч после завершения введения AVD
Доксорубицин	25мг/м ²	1, 15	Внутривенно капельно или струйно
Винбластин	6 мг/м ² (не более 10 мг)	Внутривенно, за 5-10 мин	1, 15
Дакарбазин	375 мг/м ²	Внутривенно капельно	1, 15
Лечение возобновляется на 29-й день. Накануне и с первого дня цикла рекомендуется увеличивать объем потребляемой жидкости до 2 л в день. При большой опухолевой массе каждому пациенту назначают аллопуринол в дозе 300 мг/сут и в первые 3 дня цикла назначают гидратирующую терапию в объеме до 3 л/м ² при строгом контроле за диурезом и электролитными показателями. Первичная профилактика Г-КСФ рекомендована всем пациентам независимо от их возраста, начиная в первые 4 дня после введения химиопрепаратов, но не позднее 5-го дня			

ДНАР [44-46]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Дексаметазон	40 мг	1-4	в/в или внутрь
Цисплатин	100 мг/м ² /сут	1	в/в капельно, 24-часовая инфузия
Цитарабин	2000 мг/м ²	2	в/в, капельно, в течение 3 часов; 2 раза в день
Курсы повторяют каждые 21-28сут.			

ICE [47]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Этопозид	100 мг/м ²	1-3	в/в, капельно

Ифосфамид	5000 мг/м ²	2	в/в, 24-часовая инфузия + урометиксан в аналогичной дозе
Карбоплатин	400 мг/м ²	2	в/в капельно
Курс возобновляется на 22 сут.			

GDP [48]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Цисплатин	100 мг/м ²	1	в/в, капельно
Гемцитабин	1000 мг/м ²	1,8	в/в, капельно
Дексаметазон	40 мг	1-4	внутри
Курс возобновляется на 22й сут			

Монотерапия Brentuximab-ведотином [18, 49]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Брентуксимаб ведотин	1,8мг/кг	1	в/в, капельно, в течение 30 минут. Вводить обязательно сразу после разведения
Курс повторяется на 22 сут.			

Брентуксимаб-ведотин+Бендамустин [50]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Брентуксимаб ведотин	1,8мг/кг	1	в/в, капельно, в течение 30 минут. Вводить обязательно сразу после разведения
Бендамустин	100 мг/м ²	2,3	в/в, в течение 30 минут
Курс повторяется на 22 сут.			

Монотерапия Ниволумабом [19, 51-53]

Монотерапия ниволумабом			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения

Ниволумаб	3 мг/кг или 240мг независимо от массы тела или 480 мг независимо от массы тела	Внутривенно В течение 60 мин	1
Лечение возобновляется на 15-й день (для дозы 3 мг/кг или 240 мг) или на 29-й день (для дозы 480 мг)			

Монотерапия Пембролизумабом [20, 54-55]

Монотерапия пембролизумабом			
Препарат	Стандартная доза	Путь введения	Дни введения
Пембролизумаб	200мг	Внутривенно В течение 30 мин	1
Лечение возобновляется на 22-й день			

R-СНОР [36]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м ² /сут	0 или 1	в/в, капельно
Доксорубицин	50 мг/м ² /сут	1	в/в, капельно
Циклофосфамид	750 мг/м ² /сут	1	в/в, капельно
Винкристин	1,4 мг/м ² /сут	1	в/в (суммарно не более 2 мг)
Преднизолон	100 мг	1-5	внутри
Курс возобновляется на 22 день.			

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

6. Хирургическое вмешательство.

Может быть применено для биопсии с целью гистологической (первично или повторной) верификации, в случаях наличия кишечной непроходимости, для уменьшения сильной боли, для извлечения плевральной и перитонеальной жидкости, при наличии распада и кровотечения из опухоли, для устранения инфекционных осложнений и т.д.

7. Дальнейшее ведение (сопровождение пациента на амбулаторном уровне):

Взрослым пациентам, при наличии противопоказаний на продолжения паллиативных курсов химиолучевой терапии по поводу ЛХ, рекомендуется диспансерное наблюдение у врача-онколога или врача-гематолога и проведение обезболивающей (при необходимости наркотической), симптоматической терапии [3].

ОАК, Биохимический анализ крови необходимо проводить при необходимости или при наличии признаков дисфункции внутренних органов.

КТ шеи, ОГК, ОБП, таза с контрастированием проводится по клиническим показаниям. ПЭТ/КТ проводится в случае если после паллиативной терапии отмечена ремиссия заболевания и в случае подозрения на прогрессию/рецидив заболевания [6]

8. Индикаторы эффективности паллиативного лечения:

Всем пациентам с ЛХ, после 2 и 4 циклов паллиативной ХТ, после окончания паллиативного химиотерапевтического этапа и после завершения всей программы паллиативного лечения, рекомендуется оценка ответа на терапию в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение лимфом для определения дальнейшей тактики ведения пациента [3,4].

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.

<p>Полная ремиссия (ПР):</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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. 2. Размеры лимфатических узлов: <ol style="list-style-type: none"> a) $\leq 1,5$см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были больше 1,5см; b) $\leq 1,0$см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были 1,5 –1,1см; 3. Печень, селезенка, если были увеличены до начала лечения, не пальпируются, по данным лучевых методов объемные образования в них не выявляются; 4. Костный мозг без признаков опухолевого поражения. Если результат морфологического исследования костного мозга неоднозначный, наличие или отсутствие поражения должно определяться иммуногистохимически. <p>ПР считается подтвержденной, если достигнутый эффект сохраняется не менее 2 недель или констатируется дальнейшее улучшение.</p>
------------------------------	---

<p>Неуверенная полная ремиссия (ПРН):</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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. 2. По другим показателям – соответствие критериям полной ремиссии.
<p>Частичная ремиссия (ЧР):</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (лимфоузлов и/или очагов экстранодального поражения) не менее чем на 50%. Если размеры пораженных очагов менее 3см 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. 2. Отсутствие новых очагов поражения, отсутствие признаков увеличения какого-либо из ранее диагностированных очагов поражения. 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>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>	<ol style="list-style-type: none"> 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. 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.

9. Список использованной литературы

1. Алгоритм диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови, том 2, Под ред. В.Г. Савченко.-М.: Практика, 2016, стр 41.
2. Lymph node pathology for clinicians / Michel R Nasr, Anamarija M. Perry, Pamela Skrabek Springer Nature Switzerland 2019., стр 159-167
3. Лимфома Ходжкина. Клинические рекомендации. Е.А. Демина, Г.С. Тумян, Т.Н. Моисеева., Современная онкология. 2020; 22 (2): 6–33.
4. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;
5. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† D. A. Eichenauer¹, B. M. P. Aleman², M. Andrer^{3,4}, M. Federico⁵, M. Hutchings⁶, T. Illidge^{7,8}, A. Engert¹ & M. Ladetto⁹, on behalf of the ESMO Guidelines Committee* Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv19–iv29, 2018 doi:10.1093/annonc/mdy080 Published online 23 May 2018
6. Richard T. Hoppe., et al. Hodgkin lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 3.2021
7. Общие принципы диагностики лимфом. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Демина Е.А. и др. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018; с. 9–27
8. Allen PB, Gordon LI. Frontline Therapy for Classical Hodgkin Lymphoma by Stage and Prognostic Factors. Clinical Medicine Insights: Oncology. SAGE Publications Ltd, 2017; 11.
9. Skoetz N et al. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017
10. Barrington SF et al. PET-CT for staging and early response: Results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study. Blood Am Soc Hematol 2016; 127 (12): 1531–8.
11. RATHL study: Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2016;374(25):2419-2429.
12. Connors JM et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2018; 378 (4): 331–44.
13. ECHELON-1: Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma [published correction appears in N Engl J Med 2018 Mar 13378(9):878] N Engl J Med 2018;378(4):331-344
14. Алгоритм диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови, том 2, Под ред. В.Г. Савченко.-М.: Практика, 2016, стр 52.

15. Fedele R et al. Clinical Options in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: An Updated Review. *J Immunol Res* 2015; 2015: 968212.
16. Nikolaenko L, Chen R, Herrera AF. Current strategies for salvage treatment for relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Ther Adv Hematol* 2017; 8 (10): 293–302.
17. Moskowitz CH et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood* 2018; 132 (25): 2639–42.
18. Chen R et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016; 128 (12): 1562–6.
19. Younes A et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, singlearm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17 (9): 1283–94.
20. Chen R et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood. Am Soc Hematol* 2019; 134 (14): 1144–53.
21. Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Curr Hematol Malig Rep* 2013; 8 (3): 211–7.
22. Алгоритм диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови, том 2, Под ред. В.Г. Савченко.-М.: Практика, 2016, стр 71-74
23. Pinnex C, Andraos TY, Milgrom S et al. the management of Lymphoma in the setting of pregnancy. *Curr hematol malig rep* 2017; 12:251
24. Jagadeesh D, Diefenbach C, Evens AM. XII. Hodgkin lymphoma in older patients: challenges and opportunities to improve outcomes. *Hematol Oncol* 2013,31 Suppl 1:69-75.
25. Evens AM, Sweetenham JV, Homing SJ. Hodgkin lymphoma in older patients: an uncommon disease in need of study. *Oncology (Wiliston Park)* 2008;22:1369-1379
26. Halbsguth TV, Nogova L, Mueller H, et al. Phase 2 study of BACOPP (bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone) in older patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2010;116:2026-2032.
27. Boll B, Gorgen H, Fuchs M, et al. ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 trials. *J Clin Oncol* 2013;31:1522-1529.
28. Boll B, Goergen H, Behringer K et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. *Blood* 2016; 127: 2189–2192.
29. Stamatoullas A, Brice P, Bouabdallah R, et al. Outcome of patients older than 60 years with classical Hodgkin lymphoma treated with front line ABVD chemotherapy: frequent pulmonary events suggest limiting the use of bleomycin in the elderly. *Br J Haematol* 2015;170:179-184.

30. Behringer K, Goergen H, Hitz F, et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;385:1418-1427.
31. Koistad A, Nome O, Delabie J, et al. Standard CHOP-21 as first line therapy for elderly patients with Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007;48:570-576.
32. Relapsed hodgkin lymphoma in older patients: a comprehensive analysis from the German hodgkin study group. *J Clin Oncol* 2013;31:4431-4437.
33. Nogova L et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2005; 16 (10): 1683–7.
34. Eichenauer DA et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: A report from the German Hodgkin Study Group. *Blood* 2011; 118 (16): 4363–5.
35. Cencini E, Fabbri A, Bocchia M. Rituximab plus ABVD in newly diagnosed nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2017; 176 (5): 831–3.
36. Fanale MA et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyt predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017; 130: 472–7.
37. Eichenauer DA et al. Relapsed and refractory nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: An analysis from the German Hodgkin Study Group. *Blood* 2018; 132 (14): 1519–25.
38. Eichenauer DA, Engert A. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A unique disease deserving unique management. *Hematology* 2017; 2017 (1): 324–8.
39. Enric C., Carlo D., et al *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Springer open access., 2019
40. Meyer RM et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2012; 366 (5): 399–408.
41. Allen PB, Gordon LI. *Frontline Therapy for Classical Hodgkin Lymphoma by Stage and Prognostic Factors*. Clinical Medicine Insights: Oncology. SAGE Publications Ltd, 2017; 11.
42. Skoetz N et al. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017.
43. Von Tresckow B et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin study group HD14 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30 (9): 907–13.

44. Josting A, Rudolph C, Reiser M, et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002;13(10):1628-1635.
45. Abali H, Urin Y, Oksizoglu B, Budakoglu B, et al. Comparison of ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) versus DHAP (cytosine arabinoside-cisplatin-dexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer Invest* 2008;26(4):401-406.
46. Jeon SY et al. The effect of the dexamethasone, cytarabine, and cisplatin (Dhap) regimen stem cell mobilization and transplant outcomes of patients with non-hodgkin's lymphoma who are candidates for up-front autologous stem cell transplantation. *Korean J Intern Med* 2018; 33 (6): 1169–81.
47. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. A 2-step comprehensive high- dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001;97(3):616-623.
48. Ramzi M, Rezvani A, Dehghani M. GDP versus ESHAP Regimen in Relapsed and/or Refractory Hodgkin lymphoma: A Comparison Study. *Int J Hematol Stem Cell Res* 2015; 9 (1): 10–4
49. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:2183-2189
50. O'Connor OA, Lue JK, Sawas A. et al, Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19: 257-266
51. Long GV et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. *Ann Oncol* 2018; 29 (11): 2208–13.
52. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372:311-319.
53. Timmerman J, Armand P, Lesokhin AM, et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory lymphoid malignancies and classical Hodgkin lymphoma: Updated results of a phase 1 study (CA 209-039) *Hematol Oncol* 2015;33
54. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35(19):2125-2132.
55. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, et al. KEYNOTE-204: Randomized, open-label, phase III study of pembrolizumab (pembro) versus brentuximab vedotin (BV) in relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma (R/R cHL). *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38:8005-8005.

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