

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМА ХОДЖКИНА

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-9.10.11:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
С 81.	Лимфома Ходжкина	40.11	Биопсия лимфатической структуры
С 81.0	Лимфома Ходжкина, лимфоидное преобладание	40.21	Иссечение глубокого шейного лимфатического узла
С 81.1	Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз	40.23	Иссечение подмышечного лимфатического узла
С 81.2	Лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант	40.24	Иссечение пахового лимфатического узла
С 81.3	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

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

*NB! *Использование после разрешения к применению в РК.*

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2016 г. (пересмотр 2022 г).

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АллоТКМ	–	Аллогенная трансплантация костного мозга
АЛТ	–	Аланинаминотрансфераза
АСТ	–	Аспаратаминотрансфераза
АутоТКМ	–	Аутологичная трансплантация костного мозга
АЧТВ	–	Активированное частичное тромбопластиновое время
ВОЗ		Всемирная организация здравоохранения
ГГТП	–	Гаммаглутамилтранспептидаза
Гр	–	Грей
ГСК	–	Гемопозитические стволовые клетки
Г-КСФ	–	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
Ед	–	Единица измерения
ЖКТ	–	Желудочно-кишечный тракт
ИФА	–	Иммуноферментный анализ
ИФТ	–	Иммунофенотипирование
ИХЛ	–	Иммуногистохимия
ИГХ	–	Иммуногистохимия
КП	–	Клинический протокол
КТ	–	Компьютерная томография
КЩС	–	Кислотно-щелочное состояние
ЛДГ	–	Лактатдегидрогеназа
ЛХ	–	Лимфома Ходжкина
ЛТ	–	Лучевая терапия
ЛПЗ	–	Лимфопролиферативное заболевание
Мг	–	Миллиграмм
МЕ	–	Международная единица
МКБ	–	Международная классификация болезней
Мл	–	Миллилитр
МНО	–	Международное нормализованное отношение
НЛХЛП	–	Не классическая лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием
ОАК	–	Общий анализ крови
ОБП	–	Органы брюшной полости
ОГК	–	Органы грудной клетки
ПХТ	–	Полихимиотерапия

ОМТ	–	Органов малого таза
ПО	–	Полный ответ
ПР	–	Прогрессия
ПЦР	–	Полимеразная цепная реакция
ПЭТ/КТ	–	Позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография
ПВ	–	Протромбиновое время
ПТИ	–	Протромбиновый индекс
РКИ	–	Рандомизированное клиническое исследование
СМЖ	–	Спинно-мозговая жидкость
СОЭ	–	Скорость оседания эритроцитов
СКФ	–	Скорость клубочковой фильтрации
ССС	–	Сердечно-сосудистая система
СТ	–	Стабилизация
СРБ	–	С-реактивный белок
СЗП	–	Свежезамороженная плазма
ТГСК	–	Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТКМ	–	Трансплантация костного мозга
УД	–	Уровень доказательности
УЗДГ	–	Ультразвуковая доплерография
УЗИ	–	Ультразвуковое исследование
ФГДС	–	Фиброгастродуоденоскопия
ФДГ	–	Фтордезоксиглюкоза
ХТ	–	Химиотерапия
ЦНС	–	Центральная нервная система
ЧО	–	Частичный ответ
ЭКГ	–	Электрокардиография
ЭХО-КГ	–	Эхокардиография
ХГЧ	–	Хорионгонадотропин человека
ЯМРТ	–	Ядерно-магнитная резонансная томография
Ara-C	–	Цитарабин
CALGB	–	Cancer and Leukemia Group B
CD	–	Кластер дифференцировки
EBMT	–	European Group for blood and Marrow
ECOG	–	Eastern Cooperative Oncology Group
EF	–	Early Favorable
EU	–	Early Unfavorable
FISH	–	Fluorescence in situ hybridization
GHSG	–	German Hodgkin Study Group
HLA	–	система лейкоцитарных антигенов человека
IPS	–	International prognostic score
ProBNP	–	Мозговой натрийуретический гормон
TRM	–	Treatment-related mortality

1.4 Пользователи протокола: врачи общей практики, терапевты, онкологи, гематологи, акушер-гинеколог.

1.5 Категория пациентов: взрослые, беременные.

1.6 Шкала уровня доказательности:

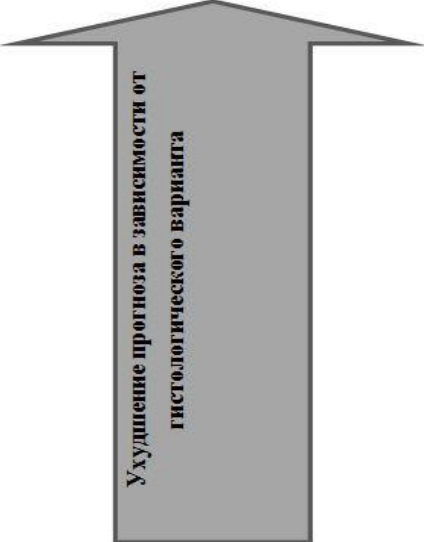
А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или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

1.7 Определение:

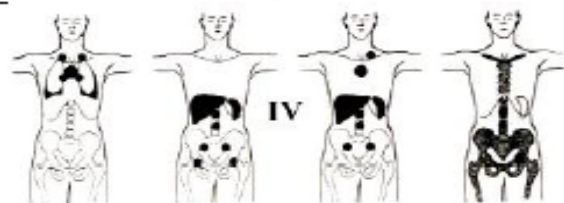
Лимфома Ходжкина – опухоль лимфатической системы, определяющим морфологическим субстратом которой являются гигантские многоядерные клетки Рид-Штернберга (производные В-клеток герминальных центров лимфоидного фолликула) и одноядерные клетки Ходжкина, обычно располагающиеся в своеобразном клеточном скоплении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

1.8 Классификация

Морфологическая классификация [2]:

Лимфома Ходжкина -		
Морфологические варианты	Распространенность	Прогноз
Лимфоидное истощение	Очень редко (менее 1%)	 Ухудшение прогноза в зависимости от гистологического варианта
Смешанно-клеточный вариант	Чаще встречается в пожилом возрасте, второй по частоте вариант ЛХ (15-30%)	
Богатый лимфоцитами	Редкий (5%), чаще у пожилых	
Нодулярный склероз (grade1,grade2)1	Наиболее распространенный тип (60-80%), преимущественно у женщин	
Неклассическая лимфома Ходжкина, вариант с лимфоидным преобладанием	Редкий (5%)	

Система стадирования Ann-Arbor в модификации Cotswold[3]:

Стадия	Вовлеченные области/органы, другие симптомы		
I	Одна группа лимфоузлов		
II	Множественные группы лимфоузлов по одну сторону диафрагмы		
III	Множественные группы лимфоузлов по обе стороны от диафрагмы или лимфоузлов выше диафрагмы и селезенки		
IV	Диссеминированное вовлечение одного или более экстралимфатических органов (Р– легкие; Н– печень; М – костный мозг)с или без вовлечения лимфоузлов		
X	Bulky> 10 см		
E	Один не лимфоидный орган или локализованный экстралимфатический участок		
S	Вовлечение селезенки		
A/B	В-симптомы: потеря более 10% массы тела за последние 6 месяцев до установления диагноза, необъяснимая лихорадка, профузная ночная потливость		
Количество вовлеченных лимфатических областей может указываться арабскими цифрами после стадии. Например, II ₃			

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 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	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.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

2.1 Диагностические критерии:

- Решающее значение для верификации диагноза лимфомы являются гистологическое и иммуногистохимическое исследования. 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 гемопозитической и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г. [5,7].

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.

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.

Лабораторные исследования:

- общий анализ крови – подсчет лейкоформулы, тромбоцитов в мазке: ОАК может быть в пределах нормы, однако может быть умеренный лейкоцитоз. Часто отмечается ускорение СОЭ до значительных цифр. Анемия наблюдается редко и является независимым неблагоприятным прогностическим признаком;
- Биохимический анализ крови – лактатдегидрогеназа, общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, электролиты, мочевая кислота, для выявления синдрома лизиса опухоли, а также сопутствующего поражения органов;
- Гистологическое исследование биоптата лимфоузла (образования) – с целью верификации морфологической формы ЛПЗ;
- Иммуногистохимическое исследование биоптата лимфоузла (образования) – с целью верификации морфологической формы ЛПЗ.
- Гистологическое исследование гребня подвздошной кости - обязательным компонентом определения распространенности опухолевого процесса (стадии) является гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. В процессе первичного обследования рекомендуется выполнять биопсию билатерально. Морфологическое исследование пунктата костного мозга не заменяет гистологическое исследование трепанобиоптата [7].

В случае изначального поражения костного мозга гистологическое исследование костного мозга (трепанобиопсия) проводится при рестадировании.

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 с опухолетропными радиофармпрепаратами [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 для исключения абсолютных противопоказаний к началу лечения:

- ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
- Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочевины, креатинин, мочевая кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
- Определение группы крови по системам АВО;
- Определение резус-фактора;
- Общий анализ мочи;
- Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген, Д-димер, Антитромбин-3);
- Определение СКФ;
- Определение маркеров вирусного гепатита В и С методом ИФА или ИХЛ;
- ВИЧ-инфекции (HIVAg/anti-HIV) методом ИФА;
- ПЦР на вирусные гепатиты В и С (качественно);
- Комплекс серологических реакций на сифилис;
- ЭКГ;
- ЭхоКГ;
- УЗИ ОБП+почек.

Перечень дополнительных исследований на стационарном уровне для исключения абсолютных противопоказаний к началу лечения:

- Вирус Эпштейна-Барр, герпес 1-2 типа, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ПЦР;
- ПЦР на вирусные гепатиты В, С (количественно);
- ПЦР на COVID-19;
- Определение КЩС и газов крови;
- Исследование спинномозговой жидкости: общий анализ ликвора+/- вирусологическое, бактериологическое исследование;
- Прямая и непрямая пробы Кумбса;
- Стандартное цитогенетическое исследование;
- Исследование методом FISH и молекулярно-генетическое исследование;
- Определение ферритина, фолаты, сывороточное железо, Витамин В12;
- PгоBNP;
- Прокальцитонин;
- Антитромбин III, Д-димер;
- Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ;
- Миелограмма;
- ИФТ периферической крови;

- Антитела к Т-лимфотропному вирусу человека I/II-IgG;
- Стандартное –цитогенетическое исследование;
- Молекулярно-генетические исследования методом FISH, ПЦР;
- HLA-типирование;
- Рентгенография придаточных пазух носа;
- Ортопантограмма;
- Компьютерная томография грудного сегмента;
- КТ головы, шеи, ОБП с контрастированием;
- ФГДС;
- Бронхоскопия;
- Колоноскопия;
- УЗИ сосудов (вен и/или артерий);
- Спирография;
- МРТ-головного мозга;
- УЗИ плевральной полости, периферических лимфоузлов, ОМТ, мочевого пузыря;
- Холтеровское – мониторингирование ЭКГ.

Показания для консультации специалистов:

- Консультация гинеколога – беременность, метроррагии, меноррагии, консультация при назначении комбинированных оральных контрацептивов; для диагностики и лечения заболеваний репродуктивной системы;
- Консультация кардиолога – для коррекции/подбора базисной терапии при АГ, хронической сердечной недостаточности, нарушения ритма сердечной деятельности; для диагностики и лечения заболеваний ССС;
- Консультация нефролога (эфферентолог) – для диагностики и лечения заболеваний почек;
- Консультация оториноларинголога – для диагностики и лечения воспалительных заболеваний придаточных пазух носа и среднего уха;
- Консультация офтальмолога – нарушения зрения, воспалительные заболевания глаз и придатков;
- Консультация хирурга – для решение вопроса о биопсии лимфатического узла/образования, при развитии хирургических осложнений на курсах химиотерапии, определение показаний для хирургических вмешательств;
- Консультация торакального хирурга – для определения показаний к биопсии легкого/образования средостения;
- Консультация реаниматолога – нарушение витальных функций;
- Консультация фтизиатра – диагностика туберкулеза;
- Консультация челюстно-лицевого хирурга - инфекционно-воспалительные заболевания зубо-челюстной системы.

NB! Консультации узких специалистов – по показаниям.

2.2 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

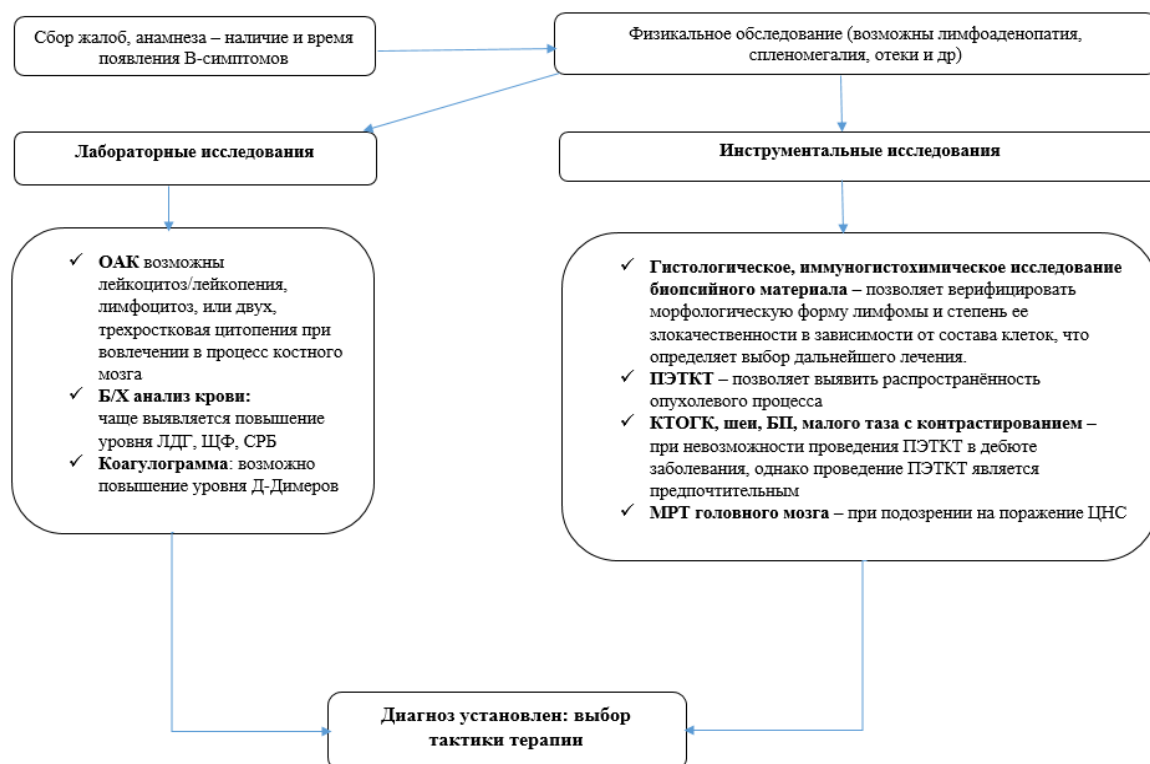


Таблица 1. Дифференциально-диагностические критерии ЛХ в зависимости от морфологической классификации и иммунофенотипа [2]

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	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

	опухолевых клеток, многие из которых Штернберга — Рид с выраженным полиморфизмом.	вариабельную/частичную экспрессию OCT-2 и BOB1 (обычно либо одного, либо другого антигена). Клетки Штернберга—Рид не экспрессируют CD45 и ЕМА. Большинство фоновых неопухолевых лимфоцитов представлены Т-клетками, преимущественно CD4+.
Смешанно-клеточный 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.	Определение РНК ВЭБ методом гибридизации in situ дает положительный результат в 75% случаев классической лимфомы Ходжкина
Богатый лимфоцитами	Подтип проявляется в двух вариантах — нодулярном (чаще) и диффузном (реже) Рисунок стояния лимфатического узла, как правило, стерг. 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.	(смешанноклеточный вариант и вариант с лимфоидным истощением). В остальных двух подтипах классической лимфомы Ходжкина ВЭБ обнаруживают лишь в отдельных случаях.
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 «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	LP-клетки экспрессируют маркеры В-лимфоцитов (CD20, CD79a и PAX5), а также CD45, OCT2, BOB1, BCL6, EMA (50 % случаев). Обычно отсутствует экспрессия CD15 и CD30. Мелкие реактивные лимфоциты представлены смесью В-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

	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.	
--	---	--

2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика ЛХ.

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Лимфома Ходжкина	Немотивированная лихорадка и лимфаденопатия	ИГХ	В биоптатах лимфоузлов больных с ЛХ удается обнаружить большое количество клеток БШ, эозинофилов и гранулоцитов, при ИФТ CD30 и CD15 позитивны
Неходжкинские лимфомы		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 - положительные

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: нет.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ.

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- Проведение биопсии лимфатического узла/экстранодального образования или трепанобиопсии.
- Проведение курсов химиотерапии, таргетной терапии и иных видов лечения.
- Проведения мобилизации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.
- Проведение аутологичной/аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.
- Контрольное обследование перед/после ауто/аллоТКМ.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- Соматически тяжелый пациент (ECOG $\geq$ 3 баллов):
 - опухолевая интоксикация, синдром сдавление;
 - тяжелой анемический/геморрагический синдром, требующий заместительной терапии;
 - полиорганная недостаточность в следствии основного заболевания.
- Фебрильная нейтропения.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ.

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 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 полного ответа (ПО) 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]

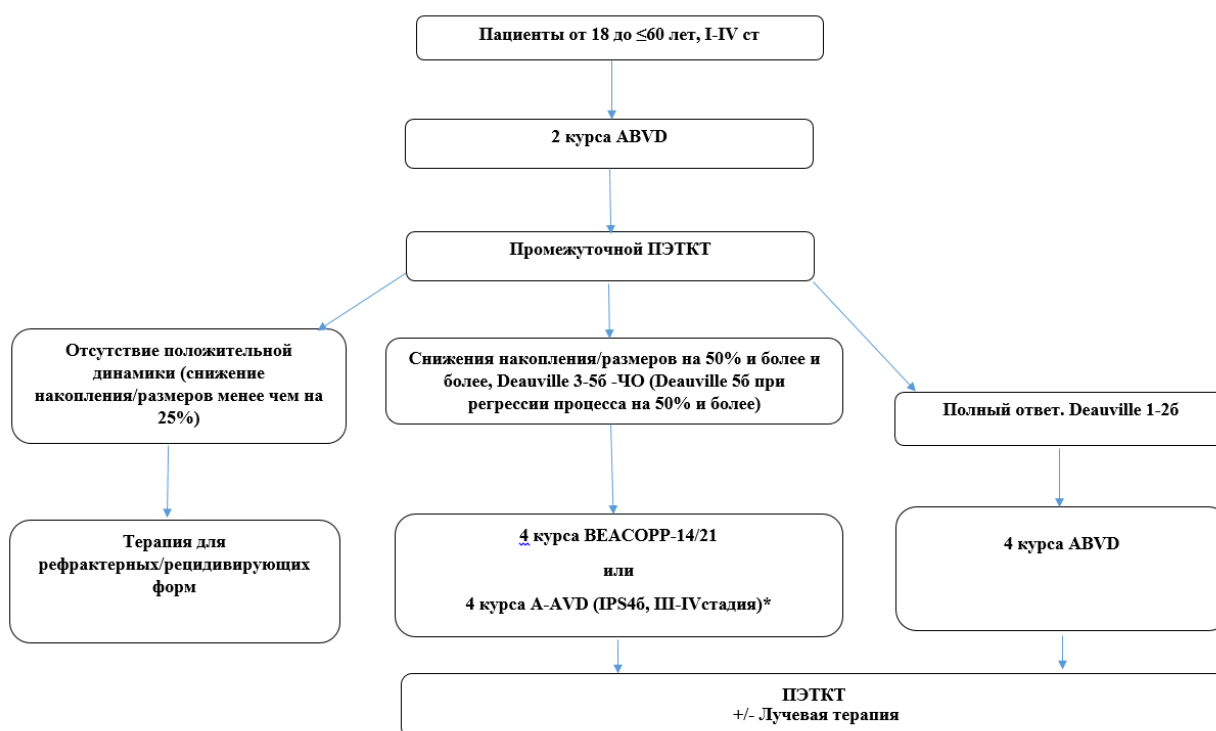
Введение Г-КСФ начинается на 9-е сутки (через 1 сут после введения винкристина) независимо от количества лейкоцитов и продолжается до восстановления уровня нейтрофилов более $1 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$, но только в том случае, если пик падения уже пройден.

- 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 Брентуксимаб 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 введения независимо от числа лейкоцитов в день введения

**Алгоритм терапии классической Лимфомы Ходжкина впервые выявленной.
Рисунок 1.**



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 достигнут ЧО 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) [14-16].
- 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 после каждых 4-й введений.

Критерии высокого риска рецидива/прогрессии после аутоТГСК:

- резистентность к 1-й линии терапии;
- рецидив или прогрессирование лимфомы в течение 12 месяцев 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].

NB! 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.

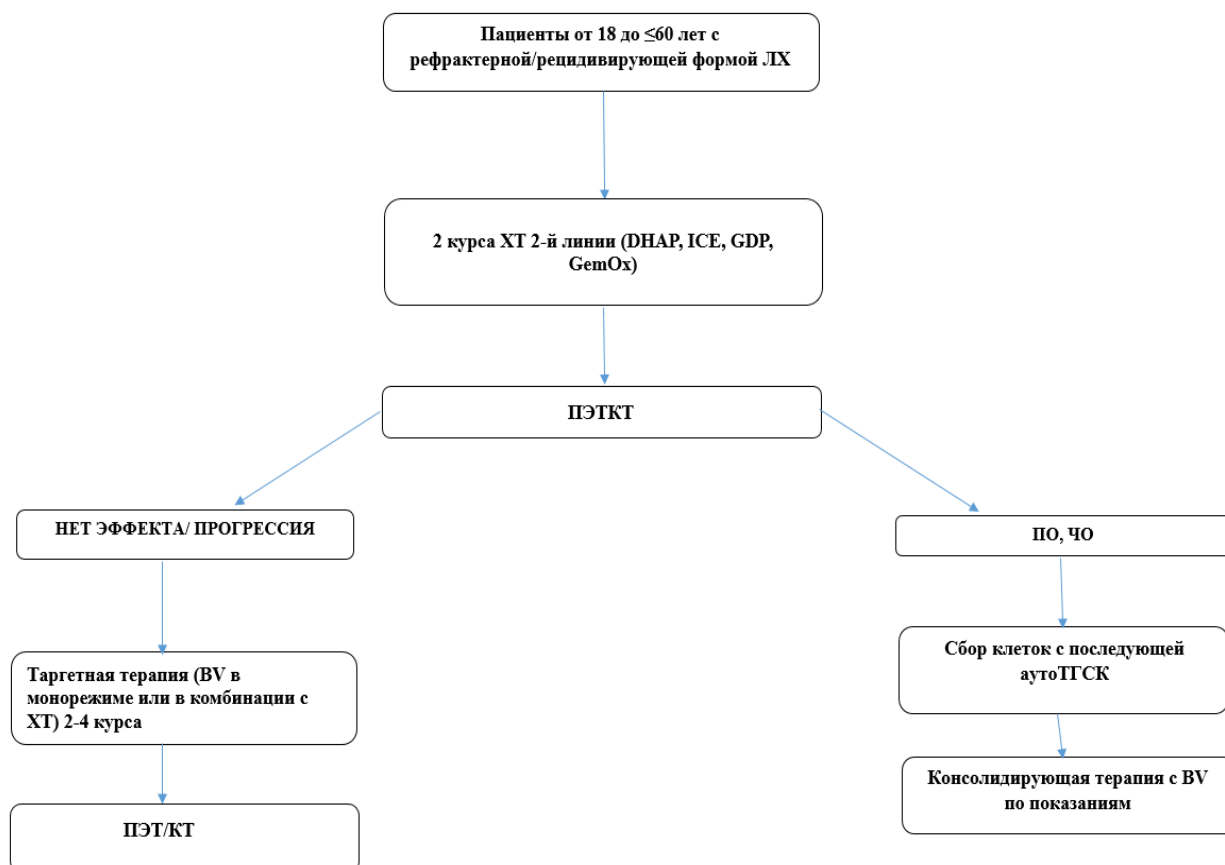
Пациентам с кЛХ с рецидивом или рефрактерностью после аутоТГСК и брентуксимаба ведотина в качестве одной из возможных опций рекомендуется проведение терапии ниволумабом [19].

NB! 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].

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

Алгоритм терапии рефрактерной/рецидивирующей классической Лимфомы Ходжкина Рисунок 2.



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 пациенткой возможна отсрочка начала лечения до послеродового периода. При наличии или возникновении экстренных показаний к началу терапии возможно проведение ПХТ по программам ABVD 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 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 линии 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.

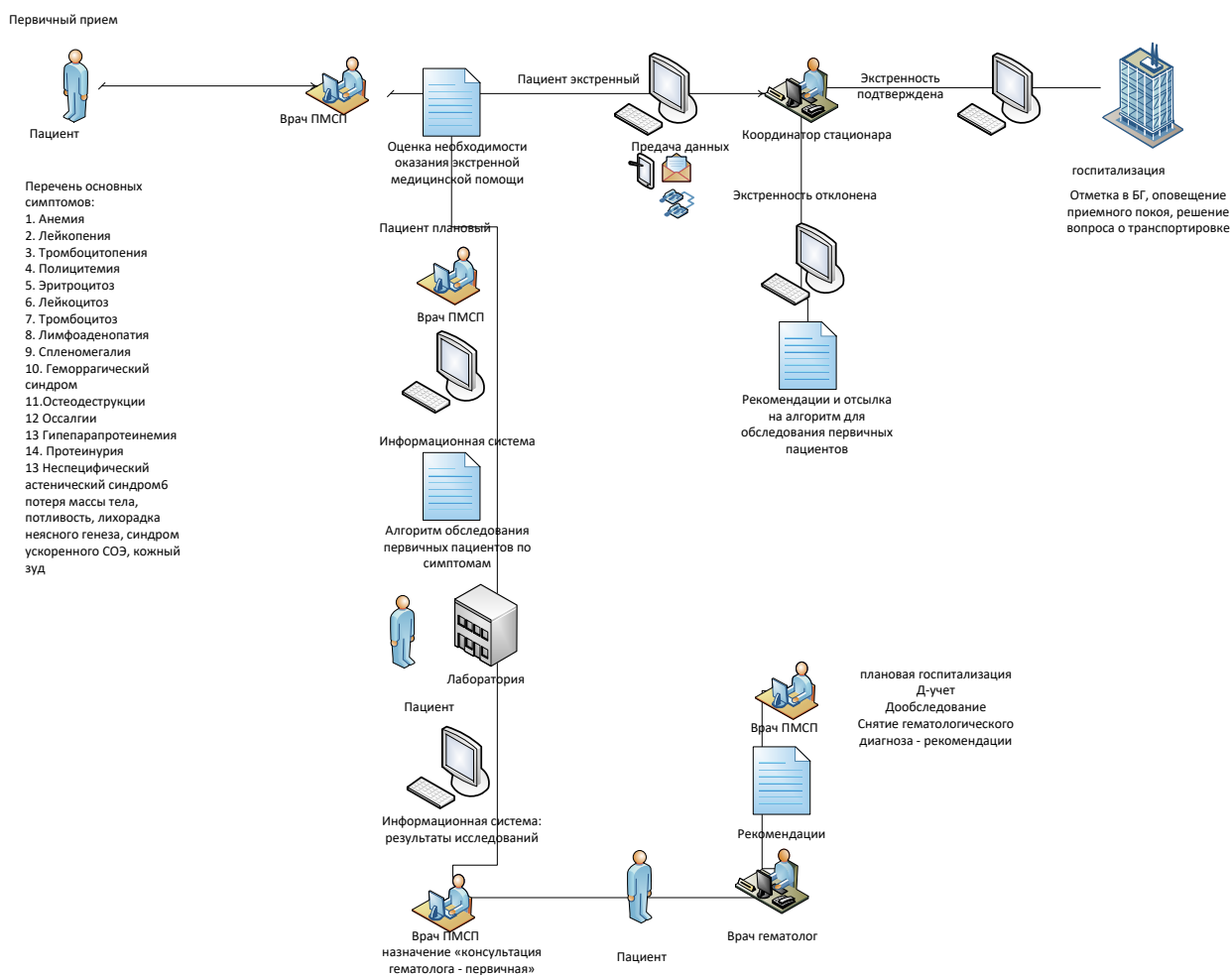
Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием – это самостоятельная редкая лимфома с иным, чем у кЛХ, патогенезом и иммунофенотипом.

- 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-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 дальнейшим 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 ЕВМТ аллогенная (полностью совместимая) трансплантация ГСК является стандартом терапии при рецидиве ЛХ после аутоТГСК [39].

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента:



5.2 Немедикаментозное лечение:

- Режим: общеохранительный.
- Диета: №15.

Лучевая терапия:

- ЛТ во всех программах лечения ЛХ должна быть начата в сроки от 2 до 4 недель 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;

– Не вовлечённые 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.

5.3 Медикаментозное лечение.

Основные схемы химиотерапии

ABVD [40-42]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Доксорубин	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
Курс 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	внутрь, (возможна замена на в/в дакарбазин 375 мг/м ² в 1-й день)
Преднизолон	40 мг/м ²	1-14	внутрь
G-КСФ	5 мкг/кг/сут	С 8 по 12 или до восстановления показателей лейкоцитов	подкожно

Курсы повторяют на 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	внутрь, (возможна замена на в/в дакарбазин 375 мг/м ² в 1-й день)
Преднизолон	40 мг/м ²	1-7	Внутрь. 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/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/м2	2	в/в, 24-часовая инфузия + урометексан в аналогичной дозе
Карбоплатин	400 мг/м2	2	в/в капельно
Курс возобновляется на 22 сут.			

GDP [48]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Цисплатин	100 мг/м2	1	в/в, капельно
Гемцитабин	1000 мг/м2	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/м2	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	Внутривенно	1

	240мг независимо от массы тела или 480 мг независимо от массы тела	В течение 60 мин	
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-CHOP [36]

Название препарата	Расчетная доза	Дни введения	Примечания
Ритуксимаб	375 мг/м2/сут	0 или 1	в/в, капельно
Доксорубицин	50 мг/м2/сут	1	в/в, капельно
Циклофосфамид	750 мг/м2/сут	1	в/в, капельно
Винкристин	1,4 мг/м2/сут	1	в/в (суммарно не более 2 мг)
Преднизолон	100 мг	1-5	внутрь
Курс возобновляется на 22 день.			

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:

- 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:

- 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:

- 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.

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

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Антинеопластические лекарственные средства	Блеомицин*	Внутривенное	C
	Бендамустин	Внутривенное	C
	Винбластин	Внутривенное	A
	Винкристин	Внутривенное	A
	Винорелбин	Внутривенное	C

	Гемцитабин	Внутривенное	С
	Доксорубин	Внутривенное	В
	Дакарбазин	Внутривенное	А
	Ифосфамид	Внутривенное	С
	Карбоплатин	Внутривенное	С
	Оксалиплатин	Внутривенное	С
	Прокарбазин*	Внутривенное	А
	Циклофосфамид	Внутривенное	С
	Цитарабин	Внутривенное	С
	Этопозид*	Внутривенное	В
	Цисплатин	Внутривенное	С
Таргетные препараты	Ритуксимаб	Внутривенное	С
	Брентуксимаб-ведотин	Внутривенное	В
	Ниволумаб*	Внутривенное	В
	Пембролизумаб	Внутривенное	В
Глюкокортикостероиды	Преднизолон	Внутривенное	С
	Метилпреднизолон	Внутривенное	С
	Дексаметазон	Внутривенное	С
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие противоопухолевых препаратов	Аллопуринол	Внутрь	С
Колонiestимулирующий фактор	Филграстим	Подкожно, внутривенно	С

**В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС.*

NB! Дополнительное медикаментозное лечение проводится соответственно протоколам лечения развившихся осложнений.

5.5 Хирургическое вмешательство:

- **Резекционная биопсия лимфоузла или образования** - для гистологического и иммуногистохимического исследования с целью верификации диагноза (и/или подтверждения рецидива заболевания).
- **Полная спленэктомия** - для гистологического и иммуногистохимического исследования с целью верификации диагноза (и/или подтверждения рецидива заболевания) при отсутствии других локализаций лимфомного поражения.

- **Иссечение анальной трещины (острой/хронической)** - по показаниям в рамках профилактики / лечения септических состояний у пациентов с гемобластозами.
- **Удаление геморроидальных узлов (геморроидэктомия)** - по показаниям в рамках профилактики / лечения септических состояний у пациентов с гемобластозами.
- **Вскрытие парапроктита/инфильтрата** - по показаниям в рамках профилактики/лечения септических состояний у пациентов с гемобластозами.
- **Выведение стомы кишечника** - по показаниям (при острой и хронической анальной трещине) в рамках профилактики/лечения септических состояний у пациентов с гемобластозами.
- **Плевральная пункция** - по показаниям при гидротораксе плеврите.
- **Лапароцентез** - по показаниям при асците.

Основным противопоказанием к хирургическим вмешательствам является не купируемый геморрагический синдром

NB! Хирургическое лечение прочих сопутствующих хирургических патологии в рамках лечения соответствующего протокола.

5.5 Дальнейшее ведение.

Полный ответ должен быть подтвержден по ПЭТКТ через 3 месяца от завершения инициальной терапии [6].

- Взрослым пациентам, завершившим лечение по поводу ЛХ с достижением ПО, рекомендуется динамическое наблюдение у врача-онколога или врача-гематолога в течение 1-го года после завершения терапии каждые 3 месяца, 2-го года – каждые 6 месяцев, 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 на область шеи, рекомендован контроль ТТГ как минимум ежегодно [6].
- КТ шеи, ОГК, ОБП, таза с контрастированием каждые 6-месяцев 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].

6. Индикаторы эффективности лечения.

NB! 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 с критериями ответа по Lugano для определения дальнейшей тактики ведения пациента [3,4].

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

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА.

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Кемайкин Вадим Матвеевич - кандидат медицинских наук, врач-гематолог высшей квалификационной категории, руководитель центра онкогематологии и ТКМ, ТОО «Национальный научный онкологический центр».
- 2) Жүніс Гүлжанат Қуанышқызы - врач-гематолог центра онкогематологии и ТКМ, ТОО «Национальный научный онкологический центр».
- 3) Сарина Сабила Тұрғанбайқызы - врач-гематолог центра онкогематологии и ТКМ, ТОО «Национальный научный онкологический центр».
- 4) Габбасова Сауле Телембаевна - врач гематолог высшей категории, магистр общественного здравоохранения, член общества онкогематологов РК, член Ассоциации онкологов РК, руководитель центра гематологии с трансплантацией костного мозга КазНИИиОР.
- 5) Худайбергенова Махира Сейдуалиевна - клинический фармаколог, ТОО «Национальный научный онкологический центр».
- 6) Рапильбекова Гүлмира Курбановна - доктор медицинских наук, профессор КФ УМС «Национальный научный центр материнства и детства», старший ординатор акушерского отделения №1, врач акушер-гинеколог.

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты: Рамазанова Райгуль Мухамедовна – доктор медицинских наук, врач-гематолог высшей квалификационной категории, профессор кафедры внутренних болезней НАО «Казахский Национальный Медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова».

7.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 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 13;378(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.

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

Классификация лимфом. ВОЗ 2016 год.

В- клеточные опухоли:

- Хронический лимфолейкоз/ лимфома из малых лимфоцитов;
- Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз;
- В-пролимфоцитарный лейкоз;
- Лимфома селезенки из клеток маргинальной зоны;
- Волосатоклеточный лейкоз;
- Лимфома/ лейкоз селезенки, неклассифицируемый:
 - Диффузная мелкоклеточная В- клеточная лимфома красной пульпы селезенки;
 - Волосатоклеточный лейкоз- подобный вариан.
- Лимфоплазмочитарная лимфома
 - Макроглобулинемия Вальденстрема
- Моноклональные гаммапатии неясного генеза (MGUS), IgM:
 - Болезнь α - тяжелых цепей;
 - Болезнь γ - тяжелых цепей;
 - Болезнь μ - тяжелых цепей.
- Моноклональные гаммапатии неясного генеза (MGUS), IgG/A:
 - Плазмноклеточная миелома;
 - Солитарная плазмочитома кости;
 - Экстрamedуллярная 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 (англ. 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 γδ 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	• Поражение одной лимфатической зоны или структуры*
----------	---

	• Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента.
Стадия II	• 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	• 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	• 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****	Один или более из следующих симптомов: • 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	• Локализованное экстранодальное поражение (при I-III стадиях)
S	• Поражение селезенки (при I-III стадиях)
X	• 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 цитометрия и негативная ИГХ

Частичный ответ	Лимфатические узлы и экстралимфатические поражения	4 или 5 баллов по шкале Deauville с наименьшим накоплением FDG по сравнению с 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, регрессированные, но нет увеличения
	Увеличение в размерах внутренних органов	Не применяется	Уменьшение размеров селезенки на 50% в длину (но не достигших размеров нормы)
	Новые очаги	Не обнаружены	Не обнаружены
	Костный мозг	Остаточное поглощение FDG выше, чем поглощение в нормальном костном мозге, но снижено по сравнению с исходным уровнем (диффузное поглощение сочетается с реактивными изменениями после проведенной химиотерапии). Если	Не применяется

		имеются стойкие очаговые изменения в костном мозге на фоне ответа, рассмотреть дальнейшую оценку ответа с биопсией, или интервал сканирования.	
--	--	--	--

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

Критерии LUGANO для оценки ответа при НХЛ

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

Ответ	Локализация (Вовлечение органов и 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 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

Прогрессирование заболевания	Костный мозг	Нет изменений по сравнению со значениями в дебюте.	Не применяется
	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 любая ось, то его этиология должно быть точно отнесена к лимфоме. Оцениваемое заболевание любого размера однозначно относящаяся к лимфоме.
	Костный мозг	Новые или рецидивирующие, FDG -накапливаемые фокусы	Новые или рецидивирующие очаги

SPD - сумма произведения перпендикулярных диаметров для множественных повреждений

LDi - самый длинный поперечный диаметр поражения

SDi - короткая ось перпендикулярна к LDI

PPD - крест произведение LDI и перпендикулярного диаметра

Оценка эффективности проведенной терапии по шкале Deauville

Критерии Deauville



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

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

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

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

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

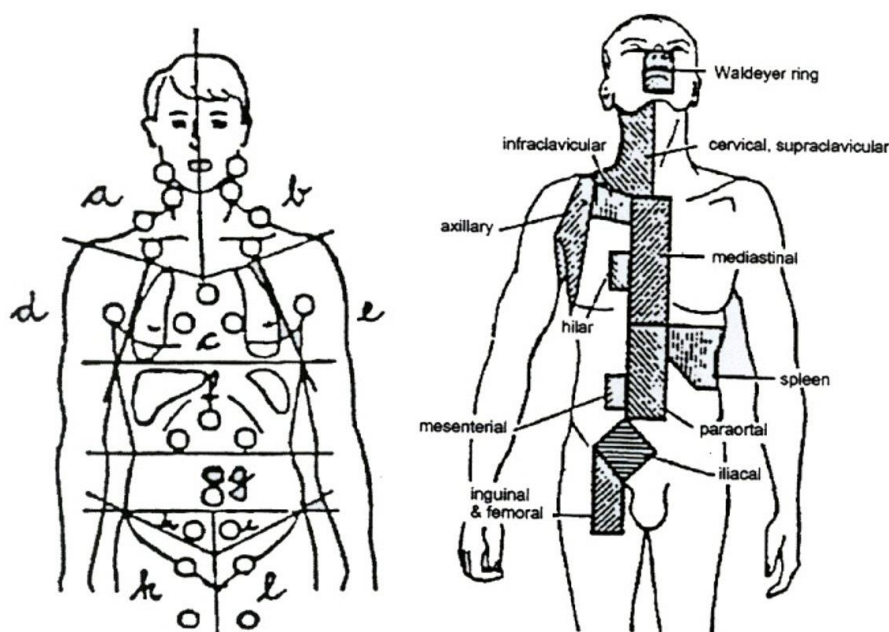
При поражении лимфоидной ткани кольца Вальдейера облучение проводится с двух боковых встречных полей (необходима предварительная санация полости рта, использование защитных кап).

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

Объёмы облучения

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

Рисунок 1. Области и зоны поражения при лимфомах



Приложение 7

Факторы риска и профилактика тромботических и тромбоэмболических осложнений

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

Факторы риска

Индивидуальные факторы риска:

- Ожирение (ИМТ более 30 кг/м²);
- Предшествующие тромботические события;
- Центральный венозный катетер или искусственный водитель ритма;

Рекомендуемые действия

- Нет факторов риска или один фактор риска (индивидуальный или связанный с лимфопролиферативным заболеванием): ацетилсалициловая кислота 80-325 мг 1 раз в сутки;
- 2 и более индивидуальных или

- Ассоциированные заболевания и состояния: заболевания ССС, хроническая болезнь почек, диабет, острые инфекции, иммобилизация;
 - Хирургические вмешательства: общая хирургия, травма, любая анестезия;
 - Использование эритропоэтина;
 - Тромбофилии.
- Факторы риска связанные с лимфопролиферативным заболеванием:
- Само наличие лимфомы, миеломы в особенности при большой инициальной опухолевой массе;
 - Повышенная вязкость крови.
- Факторы, связанные с лечением:
- Сочетание талидомида или леналидомида с:
- Высокими дозами дексаметазона (более 480 мг в месяц);
 - Доксорубицином;
 - Полихимиотерапией.
- связанных с лимфопролиферативным заболеванием факторов риска:
- Низкомолекулярные гепарины (эквивалент эноксапарина натрия 40 мг 1 раз в сутки);
 - ИЛИ
 - Полная доза варфарина (целевое значение МНО 2-3)
- Низкомолекулярные гепарины (эквивалент эноксапарина натрия 40 мг 1 раз в сутки);
 - ИЛИ
 - Полная доза варфарина (целевое значение МНО 2-3).

**Прогностическая модель ассоциированных с химиотерапией
тромбоэмболических осложнений Khorana A.A. 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 тромбоэмболии
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 тромбоэмболий у онкологических больных*

Цель	Препарат	Схема ¹
------	----------	--------------------

Профилактика		
Госпитализированные онкологические больные хирургического или терапевтического профиля	Нефракционированный гепарин	5000 ЕД каждые 8 ч ²
	Далтепарин натрия	5000 МЕ/сут
	Эноксапарин натрия	40 мг/сут
	Фондапаринукс натрия	2,5 мг/сут
Лечение ТВ и ТЭЛА		
Начальное	Далтепарин натрия	100 МЕ/кг каждые 12 ч
		200 МЕ/кг/сут ⁷
	Эноксапарин натрия	1 мг/кг каждые 12 ч
		1,5 мг/кг/сут ⁶
	Гепарин натрия	80 ЕД/кг в/в струйно, затем 18 ЕД/кг/ч в/в (скорость введения корректируют с учетом АЧТВ**)
	Фондапаринукс натрия	< 50 кг — 5 мг/сут
		50–100 кг — 7,5 мг/сут
		> 100 кг — 10 мг/сут
	Тинзапарин натрия	175 МЕ/кг/сут
Долгосрочное	Далтепарин натрия	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 мочева кислота; калий; фосфат.

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

При превышении порога растворимости ксантин, гипоксантин и мочева кислота могут кристаллизоваться в почечных канальцах и собирательных трубках. 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 мочево 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 мочево 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 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, 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 декстроза ↔ 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 мочевыведении – фуросемид 1-10 мг/кг в сутки внутривенно или инфузией, при сопутствующей гипопротемии 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

Гиперурекия	• 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.
Гипекалиемия	<u>при $\text{K}^+ > 6$ ммоль/л:</u> • 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. <u>при $\text{K}^+ > 7$ ммоль/л:</u> срочно - гемодиализ! и если есть техническая возможность - трансвенозный сердечный регулятор ритма.
Гиперфосфатемия	($\text{P}^{++} > 1,5$ μmol/l или 3 мг/100 мл): • увеличить объем инфузии до 5000 мл/м²/сутки. • рН мочи не должен быть более 7,0. • назначить aluminiumhydroxid - 0,1 г/кг р.о. (для связывания фосфатов пищи). • при гипокальциемии - введение кальция показано только при развитии симптомов гипокальциемии (из-за выпадения в осадок фосфата кальция). Кальция глюконат 10% - 0,5 - 1 (- 2) мл/кг внутривенно, медленно (монитор, опасность брадикардии).

	• если фосфат > 10 мг/100 мл (5 μмоль/л) или фосфат кальция > 6,0 ммоль/л – срочно гемодиализ.
Гипокальциемия	Коррекция проводится только при появлении клинических симптомов гипокальциемии: • кальция глюконат 10% - 0,5 - 1 мл/кг внутривенно, медленно (монитор, опасность брадикардии); • контроль концентрации Mg^{++} При гипомагниемии: коррекция магния 0,2 - 0,8 мэкв/кг в сутки длительной внутривенной инфузией (25% раствор сернокислой магнезии 0,1-0,4 мл/кг в сутки).
Олиго-/анурия	Отделение мочи менее 50 мл/м² в час, несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме 130-200 мл/м² в час «Обычное» определение < 5 мл/м² в час к данной ситуации не применимо. Диурез должен оцениваться только вместе с объёмом реально вводимой жидкости. Возможные причины: • 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	• $K^+ > 7$ 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.