

Главный внештатный специалист детский
гематолог Минздрава России
Президент Национального общества
детских гематологов онкологов России
академик РАН, д.м.н., профессор



А.Г. Румянцев

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
по диагностике и лечению гемафагоцитарного лимфогистиоцитоза
у детей

Издание официальное

Москва
2015

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

Сведения о стандарте

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

2 АВТОРЫ: Румянцев А.Г., Масчан А.А., Масчан М.А., Новичкова Г.А.

Оглавление

1	Область применения	5
2	Нормативные ссылки	5
3	Цели и задачи стандартизации клинических рекомендаций (протоколов лечения).....	6
4	Требования протокола.....	6
	Основная информация.....	6
	Клиническая картина.....	8
	Лабораторные проявления	8
	Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	9
	Дифференциальный диагноз	9
	Анамнез 10	
	Осмотр 10	
	Лабораторные и инструментальные исследования	10
	Верификация диагноза.....	12
	Первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	12
	Вторичный гемофагоцитарный синдром	13
	Первичные иммунодефициты	13
	Злокачественные новообразования	14
	Системные аутоиммунные заболевания	14
	Инфекции. 14	
	Стратегия терапии	15
	Определение статуса заболевания.....	15
	Основные препараты	16
	Иммуносупрессивная химиотерапия	16
	Диспансерное наблюдение	16
	Социальная и психологическая реабилитация	16
	4.2.1. Критерии и признаки, определяющие модель пациента.	17
	4.2.2. Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента	17
	4.2.3. Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели пациента	24
	4.2.4. Требования к лекарственной помощи стационарной.....	25
	Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы	25
	Средства, применяемые для профилактики и лечения инфекций	25
	Плазмозамещающие и перфузионные растворы	26
	4.2.5. Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов	26
	Этапы терапии Иммуносупрессивная химиотерапия.....	26

Инициальная терапия	26
Поддерживающая терапия	27
Терапия второй линии	28
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.....	28
Контроль эффективности терапии	29
Сопроводительная терапия	30
Профилактика и терапия инфекционных осложнений	30
Профилактика и терапия прочих осложнений Трансфузии компонентов крови	30
Модификация терапии.....	31
Гематологическая токсичность	31
Нефротоксичность.....	31
Нейротоксичность	31
Гепатотоксичность	31
4.2.6. Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам	31
4.2.7. Характеристика мероприятий по уходу за пациентом	32
4.2.8. Требования к диетическим назначениям и ограничениям	33
4.2.9. Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи	33
4.2.10. Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола	34
4.2.11. Возможные исходы и их характеристика	34
4.2.12. Графическое и схематическое представления протокола лечения	35

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
(ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ)
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО
ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗА**

Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of hemophagocytic
lymphohistiocytosis

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает общие положения разработки клинических рекомендаций (протоколов лечения) диагностики и лечения гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (далее - протокол), определяющих объем и показатели качества выполнения медицинской помощи больному при гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе.

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

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использована нормативная ссылка на следующий стандарт:

ГОСТ Р 56034 – 2014. Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения.

Примечание – При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования – на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодно издаваемому информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по соответствующим ежемесячно издаваемым информационным указателям, опубликованным в текущем году. Если ссылочный

документ заменен (изменен), то при пользовании настоящим стандартом следует руководствоваться замененным (измененным) документом. Если ссылочный документ отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Цели и задачи стандартизации клинических рекомендаций (протоколов лечения)

Протокол ведения больных «Диагностика и лечение гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у детей и подростков» разработан для решений следующих задач:

- определения алгоритмов диагностики и лечения пациентов с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом
- унификации расчетов затрат на медицинскую помощь, разработки программ обязательного медицинского страхования и тарифов на медицинские услуги;
- осуществления контроля объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицинской организации, в том числе в рамках государственных гарантий обеспечения граждан бесплатной медицинской помощью.

В настоящем стандарте используется унифицированная шкала оценки убедительности доказательств применения медицинских технологий в соответствии с ГОСТ Р 56034 – 2014.

4 Требования протокола

4.1. Общие положения

Определение

Термин «гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз» очерчивает круг врожденных и приобретенных заболеваний, в основе которых лежит нарушение регуляции иммунного ответа, приводящее к аномальной активации цитотоксических Т-лимфоцитов и моноцитов/макрофагов, их аккумуляции в пораженных органах и развитию системного воспалительного ответа.

В клинике гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз определяется как характерное сочетание клинических (лихорадка, спленомегалия) и лабораторных (панцитопения, коагулопатия, дислипидемия) проявлений, отражающих гиперактивацию иммунной системы и мультиорганное воспалительное повреждение.

Основная информация

С точки зрения классификации принято выделять первичный (семейный) гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз и вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (синоним – вторичный гемофагоцитарный синдром).

Основными элементами патогенеза гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза являются 1) нарушение механизмов клеточной цитотоксичности; 2) избыточная активация цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов; 3) гиперпродукция провоспалительных цитокинов (γ -интерферон, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1, интерлейкин-6); 4) инфильтрация и повреждение органов и тканей активированными Т-лимфоцитами и макрофагами.

Первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз – аутомно-рецессивное заболевание, развивающееся вследствие генетически обусловленного дефекта механизмов клеточной цитотоксичности. Заболеваемость составляет 1 на 50 000 новорожденных в год.

В настоящее время выявлены пять генетических локусов, ассоциированных с развитием семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Для трех локусов идентифицированы причинные гены. Информация о генетической природе семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза суммирована в таблице 1.

Таблица 1. Генетические формы семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза

Заболевание	Локус	Ген	Белок	Частота
FHL1	9q21.3-22	?	-	-
FHL2	10q21-22	<i>PRF1</i>	перфорин	20-50%
FHL3	17q25	<i>UNC13D</i>	MUNC13D	20-30%
FHL4	6q24.2	<i>STX11</i>	синтаксин	5-10%
FHL5	9q34.1	<i>STXBP</i>	Синтаксин-связывающий белок	5-10%

Вторичные гемофагоцитарные синдромы развиваются как осложнение основного заболевания при широком круге патологических процессов. В зависимости от природы основного заболевания принято выделять гемофагоцитарный синдром, связанный с

- Инфекцией
- Опухолью
- Первичным иммунодефицитом
- Системной аутоиммунной патологией
- Наследственными дефектами метаболизма

Клиническая картина

Первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

Клинические проявления

Основными клиническими проявлениями гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза являются: длительная лихорадка, рефрактерная к антимикробной терапии; спленомегалия; отечный синдром; геморрагический синдром; гепатомегалия; желтуха; симптомы поражения центральной нервной системы (возбудимость, судороги, менингеальные знаки, угнетение сознания)

Клинические проявления заболевания, несмотря на тяжесть, не являются специфичными и позволяют установить диагноз гемофагоцитарного синдрома только в сочетании с характерными лабораторными проявлениями.

Лабораторные проявления

Клинический анализ крови. Выявляется цитопения периферической крови, с вовлечением 2-х и более ростков кроветворения (анемия, тромбоцитопения, нейтропения).

Коагулограмма. Выявляется изолированная гипофибриногенемия, реже – тотальная гипокоагуляция.

Биохимический анализ крови. Наиболее характерны гипертриглицеридемия, гипоальбуминемия, гипонатриемия, повышение уровня АЛТ, АСТ, билирубина, ЛДГ. Характерно также повышение концентрации ферритина сыворотки, часто до экстремально высоких значений, $> 10\,000$ мкг/л.

Анализ спинномозговой жидкости. Умеренный лимфоцитарно-моноцитарный плеоцитоз, от 5-50 клеток/мкл, повышение уровня белка.

Миелограмма. При стандартном окрашивании выявляется инфильтрация активированными моноцитами/макрофагами, не несущими признаков злокачественного перерождения. Моноцитарный компонент сопровождается, как правило, инфильтратом из малых лимфоцитов. Часто удается обнаружить феномен гемофагоцитоза, т.е. макрофаги с явлением фагоцитоза клеточных элементов: эритроцитов, реже – тромбоцитов и лейкоцитов. На поздних этапах отмечается выраженное обеднение костного мозга, с формированием картины аплазии кроветворения.

Исследование активности НК-клеток *in vitro*. Наиболее специфичным лабораторным проявлением гемофагоцитарного синдрома является снижение НК-клеточной цитотоксичности. Снижение цитотоксичности сохраняются и после достижения ремиссии заболевания, что может служить важным признаком при дифференциальной диагностике первичных и вторичных форм гемофагоцитарного синдрома.

Разворачивание полного симптомокомплекса, как правило, происходит прогрессивно в короткие сроки. У части пациентов заболевание может манифестировать как острый энцефалит.

Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

Клиническая картина вторичного гемофагоцитарного синдрома в целом идентична таковой при наследственных формах заболевания. Основным отличием является сочетание симптомокомплекса гемофагоцитарного синдрома с характерными клиническими и лабораторными проявлениями основного заболевания. Проявления вторичного гемофагоцитарного синдрома, как правило, более мягкие, реже развивается поражение центральной нервной системы. Вторичные гемофагоцитарные синдромы развиваются в более позднем возрасте.

Дифференциальный диагноз

У пациентов раннего детского возраста гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз следует дифференцировать с сепсисом, генерализованными перинатальными инфекциями, синдромом Вискотта-Олдрича, острым лейкозом, ювенильным миеломоноцитарным

лейкозом, гистиоцитозом из клеток Лангерганса, аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом. У пациентов старшего возраста гемофагоцитарный синдром необходимо дифференцировать с сепсисом, гемобластозами, вирусным гепатитом, вирусным энцефалитом.

Важной задачей является дифференциальный диагноз первичных и вторичных гемофагоцитарных лимфогистиоцитозов.

Анамнез

При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на следующие элементы: длительность и характер лихорадки, динамику лихорадки при терапии антибиотиками, кортикостероидами. Появление раздражительности, изменения поведения, судороги, атаксия. Перенесенные инфекции и вакцинации. Семейный анамнез: указания на смерть сиблингов в младенчестве с диагнозом «острый лейкоз», «сепсис», «внутриутробная инфекция»; невынашивание беременности (особенно спонтанное прерывание на поздних сроках гестации); близкородственный брак, этническую принадлежность семьи. Задержку психомоторного развития.

Осмотр

При осмотре необходимо обратить внимание на следующие элементы:

температура тела, рост, вес, окружность головы, сыпь на коже головы и туловища, геморрагические элементы на коже, активные кровотечения, желтушность, бледность, альбинизм, лимфаденопатию, тонзиллит, пороки развития скелета, одышку, тахипноэ, размеры печени, селезенки, периферические отеки, неврологическая симптоматика (парезы/параличи черепных нервов, уровень сознания, менингеальные знаки).

Лабораторные и инструментальные исследования

Минимальный обязательный объем обследования:

- Клинический анализ крови: гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты
- Биохимический анализ крови: триглицериды(натошак), ферритин сыворотки, АЛТ, АСТ, билирубин общий/фракции, общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, электролиты.

- Коагулограмма: фибриноген, АЧТВ, протромбиновый индекс
- УЗИ брюшной полости
- Рентгенография грудной клетки
- Миелограмма
- Спинномозговая пункция (посев, цитоз, белок, глюкоза, цитопрепарат)
- Вирусология: ПЦР ДНК и серология цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр, ВИЧ, HSV, HHV6, HHV8, HZV, парвовирус B19, аденовирус.
- Гемокультура
- МРТ головного мозга в режиме T1, T2, FLAIR, с контрастированием гадолинием.
- Иммуноглобулины сыворотки
- Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови
- HLA-типирование пациента и семьи
- Исследование активности НК-клеток *
- Исследование уровня растворимого рецептора к интерлейкину-2 (sCD25) *

Дополнительные элементы обследования (выполняются при наличии специальных показаний)

- Исследование экспрессии перфорина в НК клетках методом проточной цитометрии либо иммуногистохимически. *
- Исследование экспрессии CD107 на активированных НК-клетках*
- Молекулярно-генетическое исследование генов *PRF1*, *MUNC13D*, *STX11*, *STXBP*, а также, при наличии клинических и лабораторных указаний, генов *SH2D1A*, *BIRC4*, *RAB27*.*
- FISH на делецию региона 22q11.2*
- Метаболический скрининг: аммоний плазмы, аминокислоты мочи*
- ЭХО-кардиография
- Биопсия лимфоузла
- Биопсия печени
- Компьютерная томография грудной клетки и брюшной полости

*Данные исследования не относятся к числу рутинных в большинстве стационаров РФ, должны выполняться при наличии соответствующей технологии

Верификация диагноза

Как указано выше, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз не имеет патогномоничных клинических или лабораторных проявлений. Диагноз устанавливается на основании характерного сочетания симптомов и лабораторных признаков. Обществом по изучению гистиоцитозов разработаны диагностические критерии гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза.

Диагностические критерии гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, Histiocyte Society, 2004	
• Лихорадка $\geq 38,5^{\circ}$ > 7 дней	
• Спленомегалия ≥ 3 см из под края рёберной дуги	
• Цитопения в ≥ 2 линиях	
Гемоглобин ≤ 90 г/л, тромбоциты $\leq 100 \times 10^9$ /л, нейтрофилы ≤ 1	
• Гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия	
триглицериды $\geq 2,0$ ммол/л или $\geq 3SD$	
фибриноген $\leq 1,5$ г/л	
• Ферритин ≥ 500 мкг/л	
$\leq sCD25 \leq 2500$ Ед/л	
• Снижение активности НК-клеток	
• Гемофагоцитоз в костном мозге, лимфатических узлах или ликворе	

Для установления диагноза гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза необходимо наличие пяти из восьми критериев. Важными дополнительными критериями являются умеренный мононуклеарный плеоцитоз, повышенная концентрация белка в спинномозговой жидкости, билирубина и ЛДГ (> 1000 МЕ/л) в сыворотке. При выявлении биаллельной мутации в одном из генов, ассоциированных с семейным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, диагноз устанавливается независимо от клинических и лабораторных проявлений заболевания.

Первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

Диагноз первичного (генетически детерминированного) гемофагоцитарного синдрома устанавливается при 1) выявлении мутации в одном из причинных генов (*PRF1*, *MUNC13D*, *STX11*, *STXBP*); или 2) наличии указаний на аналогичное заболевание у сиблингов. Начало заболевания на первом году жизни, сохранение дефицита НК-клеточной цитотоксичности после достижения клинико-лабораторной ремиссии заболевания, рецидив заболевания, близкородственный брак также указывают на наследственную природу заболевания. Отсутствие экспрессии перфорина в НК-клетках указывают на мутации в гене *PRF1*. Отсутствие экспрессии CD107a на мембране активированных НК-клеток указывает на мутации в генах *MUNC13D* либо *STX11*.

Вторичный гемофагоцитарный синдром

Подходы к диагностике вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза не подлежат обобщению, так как симптомокомплекс гемофагоцитарного синдрома сосуществует и взаимодействует с проявлениями основного заболевания. Для установления диагноза рекомендованы приведенные выше критерии для семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Опорные пункты для диагностики наиболее распространенных вариантов вторичных гемофагоцитарных синдромов приведены ниже.

Первичные иммунодефициты

Синдром Чедиака-Хигаши. Парциальный кожно-глазной альбинизм. Гигантские гранулы в нейтрофилах, других лейкоцитах. Нейтропения. Нейтропенические инфекции в анамнезе.

Синдром Грисселли. Парциальный альбинизм (серо-серебристый оттенок волос). Аномальное распределение пигмента в волосах.

Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром. Мужской пол. Указание на Х-сцепленное наследование в анамнезе. Клиника инфекционного мононуклеоза в дебюте заболевания. Высокая концентрация ДНК ЭБВ в крови.

Злокачественные новообразования

Гистологически верифицированный диагноз злокачественного новообразования. Список опухолей, достоверно связанных с гемофагоцитарным синдромом приведен в таблице 2.

Таблица 2. Злокачественные новообразования, ассоциированные с развитием гемофагоцитарного синдрома

Неходжкинские лимфомы: Т/НК-клеточные лимфомы; анапластическая крупноклеточная лимфома (NPM-ALK+); В-крупноклеточные лимфомы;
Герминогенноклеточные опухоли
Миелодиспластические синдромы
Гистиоцитоз из клеток Лангерганса
Острый лимфобластный лейкоз
Острый миелобластный лейкоз

Системные аутоиммунные заболевания

Ювенильный ревматоидный артрит: деформирующий полиартрит, серозиты, высокая концентрация фибриногена и тромбоцитоз в дебюте заболевания, высокая концентрация ферритина.

Инфекции.

Для установления диагноза гемофагоцитарного синдрома, связанного с инфекцией, необходима идентификация возбудителя для которого характерна ассоциация с гемофагоцитарным синдромом. Список возбудителей, достоверно связанных с гемофагоцитарным синдромом, приведен в таблице 3.

Таблица 3. Патогены, ассоциированные с развитием вторичного гемофагоцитарного синдрома

Вирусы	Бактерии	Грибы	Простейшие
Вирус Эпштейна-Барр	<i>Brucella melitensis</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Leishmani</i>
Цитомегаловирус	<i>Chlamydia psittaci</i>	<i>C.albicans</i>	<i>a Babesia</i>
Герпес симплекс	<i>Mycoplasma</i>	<i>Criptococc</i>	<i>P.falcipar</i>
Варицелла зостер	<i>pneumonia</i>	<i>us</i>	<i>um</i>
Герпес 6 и 8 типа	<i>Salmonella typhii</i>	<i>Histoplasm</i>	<i>Toxoplasm</i>
ВИЧ	<i>Rickettsia</i>	<i>a</i>	<i>a gondii</i>
Аденовирусы	<i>M.Avium u M.</i>	<i>capsulatum</i>	
Парвовирус	<i>tuberculosis Borrelia</i>	<i>Penicillium</i>	
B19 Грипп А	<i>burgdorferi Leptospira</i>	<i>marneffe</i>	
(H5N1)	<i>Spirocheta pallidum</i>	<i>P.carinii</i>	
Парагрипп III		<i>Trychophyt</i>	
тип		<i>on beigeli</i>	

Стратегия терапии

Настоящая стратегия терапии соответствует рекомендациям международного протокола HLH-2004.

Все пациенты с подозрением на первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз должны получить комбинированную иммуносупрессивную химиотерапию препаратами дексаметазон, этопозид и циклоспорин А с целью контроля системного воспаления и предотвращения необратимых повреждений органов, в первую очередь – центральной нервной системы.

Всем пациентам с доказанным первичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом показано выполнение аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток.

Единого подхода к терапии вторичных гемофагоцитарных синдромов нет в связи с гетерогенностью этой группы. Общая тактика заключается в комбинации этиотропной терапии и иммуносупрессивной\иммуномодулирующей терапии, интенсивность которой должна варьировать в зависимости от клинической ситуации.

Определение статуса заболевания

Активное заболевание: сохранение лихорадки $>38^0$, массивной гепатоспленомегалии, тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $< 1 \times 10^9/\text{л}$, потребности в трансфузиях эритроцитной массы.

Частичный ответ: отсутствие лихорадки, печень < 3 см, селезенка < 5 см из-под ребра, тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, отсутствие потребности в трансфузиях эритроцитной массы.

Полный ответ: разрешение всех клинических и лабораторных признаков заболевания (за исключением клеточной цитотоксичности)

Основные препараты

Иммуносупрессивная химиотерапия

- Этопозид – ингибитор топоизомеразы II, полусинтетический химиопрепарат растительного происхождения.
- Дексаметазон – синтетический глюкокортикостероид.
- Циклоспорин А – иммуносупрессант, ингибитор кальциневрина.
- Метотрексат – антиметаболит, антагонист фолатов.
- Преднизолон – синтетический глюкокортикостероид.

Диспансерное наблюдение

Подход к диспансерному наблюдению соответствует наблюдению пациентов после аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток (смотри рекомендации по амбулаторному наблюдению пациентов после трансплантации кроветворных стволовых клеток)

Социальная и психологическая реабилитация

Социальная и психологическая реабилитация пациентов с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом основана на междисциплинарном взаимодействии врача, психолога и

социального работника. Ключевым фактором реабилитации является установление открытых доверительных отношений и формирование у пациента и его родителей ясных представлений о характере заболевания, вариантах течения болезни, возможных осложнениях и отдаленных последствиях. Необходимо указать на предопределенность неблагоприятного исхода при первичных формах лимфогистиоцитоза и обусловленную этим необходимость проведения трансплантации кроветворных стволовых клеток.

При идентификации причинного генетического дефекта необходимо обсудить с семьей возможности пренатальной диагностики.

4.2 Модель пациента

Модель пациента 1 Дети и подростки (0-18 лет) с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом

Обязательная составляющая модели	Описание составляющей
Нозологическая форма	Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
Стадия заболевания	1 острый период
Фаза заболевания	-
Осложнения	Без осложнений
Код по МКБ-10 [1]	D-76.1 D-76.2

4.2.1. Критерии и признаки, определяющие модель пациента.

Все пациенты с впервые установленным диагнозом гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза в возрасте 0-18 лет.

Диагноз гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза установлен на основании стандартных критериев

4.2.2. Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента

1. Перечень медицинских услуг (МУ) согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» для диагностики в стационаре представлен в таблице 1:

Условия оказания МУ: стационарные

Функциональное назначение МУ: диагностика заболеваний

Таблица 1. Диагностика в стационаре

Код услуги	Усредненн ая частота предостав ления	Усредн енная кратно сть примен ения	Наименование услуги (справочно)
B01.003.001	1,000	1,000	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный
B01.010.001	0,100	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга первичный
B01.013.001	1,000	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-диетолога
B01.015.003	0,100	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный
B01.024.001	0,100	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга первичный
B01.028.001	0,200	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный
B01.029.001	1,000	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный
B01.058.003	0,800	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный
B04.023.002	1,000	1,000	Профилактический прием (осмотр, консультация) врача-невролога
B01.005.001	1,000	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный
B03.016.003	1,000	1,000	Общий (клинический) анализ крови развернутый
A08.01.001	0,100	1,000	Морфологическое (гистологическое) исследование препарата кожи
A08.01.003	0,100	1,000	Гистохимическое исследование препарата кожи
A08.03.002	0,010	1,000	Гистологическое исследование препарата костной ткани
A08.06.003	0,500	1,000	Гистологическое исследование препарата тканей лимфоузла
A08.30.008	1,000	1,000	Молекулярно-биологическое исследование мутации генов в тканях
A09.05.018	1,000	1,000	Исследование уровня мочевой кислоты в крови
A09.05.022	1,000	1,000	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови
A09.05.025	1,000	1,000	Исследование уровня триглицеридов в крови.

A09.05.076	1,000	1,000	Исследование уровня ферритина в крови.
A09.05.032	1,000	1,000	Исследование уровня общего кальция в крови
A09.05.033	1,000	1,000	Исследование уровня неорганического фосфора в крови
A09.05.034	1,000	1,000	Исследование уровня хлоридов в крови
A09.05.037	1,000	1,000	Исследование концентрации водородных ионов (pH) крови
A09.05.038	1,000	1,000	Исследование уровня осмолярности (осмоляльности) крови
A09.05.044	1,000	1,000	Исследование уровня гамма-глутамилтрансферазы в крови
A09.05.045	1,000	1,000	Исследование уровня амилазы в крови
A09.05.046	1,000	1,000	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови
A09.05.050	1,000	1,000	Исследование уровня фибриногена в крови
A09.05.228	1,000	1,000	Молекулярно-биологическое исследование крови на ДНК ВИЧ -1
A09.23.001	1,000	1,000	Цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости
A09.23.003	1,000	1,000	Исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости
A09.23.004	1,000	1,000	Исследование уровня белка в спинномозговой жидкости
A09.23.008	1,000	1,000	Микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза)
A09.28.019	1,000	1,000	Определение осмолярности мочи
A09.28.022	1,000	1,000	Определение удельного веса (относительной плотности) мочи
A12.05.005	1,000	1,000	Определение основных групп крови (A, B, 0)
A12.05.006	1,000	1,000	Определение резус-принадлежности
A12.05.010	1,000	1,000	Определение HLA-антигенов
A12.05.027	1,000	1,000	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме
A12.05.039	1,000	1,000	Определение времени свертывания плазмы крови, активированного каолином и (или) кефалином
A12.06.001	1,000	1,000	Исследование популяций лимфоцитов
A26.05.001	1,000	1,000	Бактериологическое исследование крови на стерильность
A26.05.011	1,000	1,000	Молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барра
A26.05.017	1,000	1,000	Молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус
A26.06.005	1,000	1,000	Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к аденовирусу (Adenovirus) в крови
A26.06.040	1,000	1,000	Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к антигену вирусного гепатита В в крови

A26.06.041	1,000	1,000	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С в крови
A26.06.048	1,000	1,000	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 в крови
A26.06.049	1,000	1,000	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 в крови
A26.06.063	1,000	1,000	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к парвовирусу B19 (Parvovirus B19) в крови
A26.06.082	1,000	1,000	Определение антител к бледной трепонеме (Treponema pallidum) в крови
A26.06.100	1,000	1,000	Определение иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) в крови
A26.23.006	1,000	1,000	Микробиологическое исследование спинномозговой жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы
B03.016.004	1,000	1,000	Анализ крови биохимический общетерапевтический
B03.016.006	1,000	1,000	Анализ мочи общий
A05.10.006	1,000	1,000	Регистрация электрокардиограммы
A04.01.001	0,300	1,000	Ультразвуковое исследование мягких тканей (одна анатомическая зона)
A04.06.002	1,000	1,000	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)
A04.10.002	0,500	1,000	Эхокардиография
A04.16.001	1,000	1,000	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)
A04.30.003	1,000	1,000	Ультразвуковое исследование забрюшинного пространства
A04.30.004	1,000	1,000	Ультразвуковое определение жидкости в брюшной полости
A05.10.007	0,300	1,000	Мониторирование электрокардиографических данных
A05.23.009.001	1,000	1,000	Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием
A06.03.001	0,200	1,000	Рентгенография черепа тангенциальная
A06.03.002.001	0,500	1,000	Компьютерная томография головы с контрастированием
A06.03.020	0,050	1,000	Рентгенография позвоночника, вертикальная
A06.03.021	0,050	1,000	Рентгенография верхней конечности

A06.03.036	0,050	1,000	Рентгенография нижней конечности
A06.03.041	0,050	1,000	Рентгенография всего таза
A06.03.060	0,050	1,000	Рентгенография черепа в прямой проекции
A06.09.005	1,000	1,000	Компьютерная томография органов грудной полости
A06.09.007	1,000	1,000	Рентгенография легких
A06.30.005	0,700	1,000	Компьютерная томография органов брюшной полости
A06.30.007	0,700	1,000	Компьютерная томография забрюшинного пространства
A07.03.001	0,050	1,000	Сцинтиграфия костей
A11.12.001	1,000	1,000	Катетеризация подключичной и других центральных вен
A11.01.001	0,100	1,000	Биопсия кожи
A11.03.001	0,050	1,000	Биопсия кости
A11.05.002	1,000	1,000	Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции
A11.06.002	0,050	1,000	Биопсия лимфатического узла
A11.14.001	0,050	1,000	Чрескожная биопсия печени
A11.23.001	1,000	1,000	Спинномозговая пункция
A11.28.007	0,050	1,000	Катетеризация мочевого пузыря
A11.30.015	1,000	4,000	Перестановка центрального венозного катетера
A16.05.001	1,000	1,000	Трансплантация костного мозга
B01.003.004	1,000	5,000	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)

2. Перечень медицинских услуг (МУ) согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» для контроля лечения представлен в таблице 2:

Условия оказания МУ: стационарные

Функциональное назначение МУ: лечение заболеваний

Таблица 2. Диагностические МУ для контроля лечения.

Код услуги	Усредне нная частота предоста вления	Усредн енная кратно сть примен ения	Наименование услуги (справочно)
B01.003.002	0,500	11,000	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-

			реаниматологом повторный
B01.010.002	1,000	3,000	Прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга повторный
B01.015.004	0,010	3,000	Прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога повторный
B01.024.002	0,100	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга повторный
B01.028.002	0,100	4,000	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный
B01.029.002	1,000	8,000	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный
B01.058.004	1,000	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога повторный
B01.023.002	1,000	10,000	Прием (осмотр, консультация) врача- невролога повторный
B01.013.002	1,000	7,000	Прием (осмотр, консультация) врача-диетолога повторный
B03.003.005	0,100	10,000	Суточное наблюдение реанимационного пациента
B01.005.002	1,000	264,000	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога повторный
B03.016.003	1,000	36,000	Общий (клинический) анализ крови развернутый
A08.05.001	0,100	1,000	Цитологическое исследование мазка костного мозга (подсчет формулы костного мозга)
A08.05.002	0,100	1,000	Гистологическое исследование препарата костного мозга
A09.05.018	1,000	36,000	Исследование уровня мочевой кислоты в крови
A09.05.022	1,000	36,000	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови
A09.05.025	1,000	36,000	Исследование уровня триглицеридов в крови.
A09.05.032	1,000	36,000	Исследование уровня общего кальция в крови
A09.05.033	1,000	36,000	Исследование уровня неорганического фосфора в крови
A09.05.034	1,000	36,000	Исследование уровня хлоридов в крови
A09.05.035	1,000	8,000	Исследование уровня лекарственных препаратов в крови
A09.05.037	1,000	10,000	Исследование концентрации водородных ионов (pH) крови
A09.05.038	1,000	10,000	Исследование уровня осмолярности (осмоляльности) крови
A09.05.044	1,000	36,000	Исследование уровня гамма-глутамилтрансферазы в крови
A09.05.045	1,000	36,000	Исследование уровня амилазы в крови
A09.05.046	1,000	36,000	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови
A09.05.050	1,000	10,000	Исследование уровня фибриногена в крови
A09.05.228	1,000	1,000	Молекулярно-биологическое исследование крови на ДНК вируса иммунодефицита человека ВИЧ -1 (Human immunodeficiency virus HIV-1)
A09.19.011	0,200	4,000	Исследование кала на наличие токсина клостридии диффициле

			(Clostridium difficile)
A09.20.003	1,000	10,000	Определение Д-димера
A09.23.001	0,100	1,000	Цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости
A09.23.004	0,100	1,000	Исследование уровня белка в спинномозговой жидкости
A09.23.008	0,100	1,000	Микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза)
A09.28.006	0,200	4,000	Исследование уровня креатинина в моче (проба Реберга)
A09.28.010	0,200	4,000	Исследование уровня мочевой кислоты в моче
A09.28.011	0,200	4,000	Исследование уровня глюкозы в моче
A09.28.020	0,200	4,000	Тест на кровь в моче
A12.05.004	0,200	2,000	Проба на совместимость перед переливанием крови
A12.05.005	0,200	1,000	Определение основных групп крови (А, В, 0)
A12.05.006	0,200	1,000	Определение резус-принадлежности
A12.05.007	0,200	1,000	Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy
A12.05.008	0,200	4,000	Непрямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса)
A12.05.026	1,000	10,000	Исследование уровня кислорода крови
A12.05.028	1,000	10,000	Определение тромбинового времени в крови
A12.05.028	1,000	10,000	Определение тромбинового времени в крови
A12.05.032	1,000	10,000	Исследование уровня углекислого газа в крови
A12.05.039	1,000	10,000	Определение времени свертывания плазмы крови, активированного каолином и (или) кефалином
A12.06.001	1,000	2,000	Исследование популяций лимфоцитов
A12.06.001.001	1,000	2,000	Исследование CD3+ лимфоцитов
A12.06.001.002	1,000	2,000	Исследование CD4+ лимфоцитов
A12.06.001.003	1,000	2,000	Исследование CD8+ лимфоцитов
A12.06.001.004	1,000	2,000	Исследование CD16+/ CD56+лимфоцитов
A12.06.001.005	1,000	2,000	Исследование CD19+лимфоцитов
A12.06.001.006	1,000	2,000	Исследование CD20+лимфоцитов
A12.06.001.009	1,000	2,000	Исследование CD45+лимфоцитов
A12.06.001.011	1,000	2,000	Исследование HLADR±лимфоцитов
A26.02.001	0,200	1,000	Бактериологическое исследование раневого отделяемого на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы
A26.05.001	1,000	5,000	Бактериологическое исследование крови на стерильность
A26.05.011	1,000	4,000	Молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барра (Epstein – Barr virus)

A26.05.017	0,200	10,000	Молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus)
A26.06.036	1,000	1,000	Определение антигена к вирусу гепатита В (HBsAg Hepatitis B virus) в крови
A26.08.005	0,500	2,000	Бактериологическое исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы
A26.30.004	1,000	5,000	Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и другим лекарственным препаратам
A26.30.007	0,100	10,000	Определение метаболитов грибов
B03.005.006	1,000	10,000	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)
B03.016.004	1,000	36,000	Анализ крови биохимический общетерапевтический
B03.016.006	1,000	18,000	Анализ мочи общий
A05.10.006	1,000	2,000	Регистрация электрокардиограммы
A06.09.005	0,500	2,000	Компьютерная томография органов грудной полости
A06.30.005	0,200	2,000	Компьютерная томография органов брюшной полости
A04.16.001	1,000	4,000	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)
A05.23.009.001	1,000	1,000	Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием
A06.03.002.001	0,500	1,000	Компьютерная томография головы с контрастированием
A06.09.007	1,000	4,000	Рентгенография легких

4.2.3. Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели пациента

Клинические проявления гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза неспецифичны, патогномоничные признаки, за исключением специфической молекулярно-генетической аномалии, отсутствуют. В связи с этим круг дифференциального диагноза расширяется, обследование на этапе диагностики в стационаре включает дополнительные тестирующие.

Основными элементами диагностики гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза являются: 1) установление диагноза «гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз» на основании стандартных критериев. Необходимо подчеркнуть, что от на данном этапе предъявляются высокие требования к оперативности установления диагноза, так как терапия назначается на основании предварительного диагноза. Своевременное начало терапии предотвращает смерть пациента и формирование необратимого неврологического дефицита при поражении

центральной нервной системы. 2) установление генетической природы заболевания. Наследственная природа заболевания является показанием к выполнению трансплантации костного мозга. Наследственная природа заболевания может быть установлена прямо, на основании молекулярно-генетического исследования, либо косвенно, на основании семейного анамнеза (смерти сиблингов при аналогичных клинических обстоятельствах, близкородственный брак). Установление генетической природы заболевания должно быть выполнено в течение 1-го месяца от установления диагноза. В случае, если наследственная природа гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза не подтверждена, показания к трансплантации устанавливаются на основании характера течения заболевания, в первую очередь – рецидиве заболевания после остановки иммуносупрессивной терапии.

4.2.4. Требования к лекарственной помощи стационарной

Требования к лекарственной помощи стационарной представлены в заполненной форме, показанной на Рисунке 4.1.

Фармако- терапевтическая группа	АТХ под- группа	Непатентованное наименование	Частота назначения	Ориентирово чная дневная доза (ОДД)	Эквивалентн ая курсовая доза (ЭКД)
Противоопухолевые, иммунодепрессивные и сопутствующие средства			1		
	Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы		1		
		Этопозид	1	75 мг	1500 мг
		Циклоспорин А	1	50 мг	1500 мг
		Метотрексат	0,5	10 мг	40 мг
	Гормональные препараты для системного использования		1		
		Дексаметазон	1	5 мг	440 мг
Средства, применяемые для профилактики и лечения инфекций			1		
	Противомикробные препараты для системного использования		1		
		Ко-тримоксазол (Сульфаметоксазол + Триметоприм)	1	480 мг	74880 мг

Фармако- терапевтическая группа	АТХ под- группа	Непатентованное наименование	Частота назначения	Ориентиро- вая дневная доза (ОДД)	Эквивалентн ая курсовая доза (ЭКД)
Растворы, электролиты, средства коррекции кислотного равновесия, средства питания			1		
	Плазмозамещающие и перфузионные растворы		1		
		Натрия хлорид	1	27000 мг	600000 мг
		Натрия гидрокарбонат	1	14500 мг	100000 мг
		Эритрогвзвесь фильтрованная	0,8	250 мл	2000 мл
		Тромбоконцентрат аферезный	0,8	3 доз	45 доз
		Свежезамороженная плазма	0,8	250 мл	2000 мл

Рисунок 4.1. Приведенные в форме дозы препаратов являются усредненной величиной. ОДД и ЭКД рассчитаны для «стандартного» пациента с площадью поверхности тела 0.5 м² при использовании наиболее распространенного в России протокола HLH-2004

4.2.5. Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов

Этапы терапии

Иммуносупрессивная химиотерапия

Выделяют два этапа: инициальная терапия и поддерживающая терапия. Терапия дексаметазоном, этопозидом и циклоспорином должна быть начата немедленно после установления диагноза. Течение инфекций и глубокая нейтропения не являются основанием для отсрочки начала терапии.

Инициальная терапия

Курс инициальной терапии проводится в течение 8 недель. Цель инициальной терапии – достижение полного либо частичного ответа.

Дексаметазон вводится per os (при необходимости - внутривенно), в дозе 10 мг/м²/сутки в течении недели 1-2, в дозе 5 мг/м²/сутки в течении недели 3-4, в дозе 2.5 мг/м²/сутки в течении недели 5-6, в дозе 1.25 мг/м²/сутки в течении недели 7-8.

Этопозид вводится внутривенно капельно в дозе 150 мг/м²/введение. Два раза в неделю в течении недели 1-2, один раз в неделю в течении недели 3-8.

Циклоспорин А вводится per os (при необходимости - внутривенно) в стартовой дозе 5 мг/кг/сутки, ежедневно. Целевая концентрация Т0-150-250 мкг/л.

Эндолюмбальное введение препаратов осуществляется только при сохранении плеоцитоза/повышении уровня белка в контрольной спинномозговой пункции либо при прогрессии неврологической симптоматики. Возрастные дозы препаратов представлены в таблице 4. Терапевтическая люмбальная пункция выполняется еженедельно в течение недели 3-6.

	< 1 года	1-2 года	2-3	> 3-х
Метотрексат	6мг	8мг	10мг	12мг
Преднизолон	4мг	6мг	8мг	10мг

Поддерживающая терапия

Поддерживающая терапия начинается немедленно по завершении инициальной терапии. Цель поддерживающей терапии – сохранение клинико-лабораторной ремиссии до выполнения трансплантации кроветворных стволовых клеток. Длительность поддерживающей терапии не ограничена определенным временным интервалом. У пациентов с верифицированным диагнозом семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза поддерживающая терапия продолжается до начала кондиционирования перед трансплантацией костного мозга. При отсутствии доказательств наследственной природы заболевания поддерживающая терапия может быть остановлена через год от начала лечения. В этом случае пациент остается под пристальным наблюдением.

Дексаметазон вводится per os (при необходимости - внутривенно), в дозе 10 мг/м²/сутки в течении трех дней, с интервалом в две недели.

Этопозид вводится внутривенно капельно в дозе 150 мг/м²/введение, однократно, с интервалом в две недели.

Циклоспорин А вводится per os (при необходимости - внутривенно) в стартовой дозе 5 мг/кг/сутки, ежедневно. Целевая концентрация Т0-150-250 мкг/л.

Терапия второй линии

Общепринятых стандартов терапии второй линии при реактивации/рефрактерном течении заболевания не существует. Альтернативой терапии этопозидом является применение антитимоцитарного глобулина в комбинации с циклоспорином А либо химиотерапия на базе комбинации нуклеозидных аналогов (флударабин) с алкилирующими препаратами (циклофосфамид, тиофосфамид). При необходимости перевода пациента на терапию второй линии рекомендуется консультация и/или перевод пациента в федеральную клинику.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Выбор донора

Диагноз первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза – абсолютное показание к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В качестве донора могут быть использованы 1) HLA-идентичный сиблинг; 2) HLA-идентичный неродственный донор; 3) частично совместимый (гаплоидентичный) родственный донор; 4) неродственная пуповинная кровь (совместимость не менее 4/6 по HLA A,B,DR низкого разрешения, клеточность не менее 3×10^7 нуклеарных клеток на кг массы тела). При трансплантации от сиблинга необходимо исключить у донора гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.

Срок трансплантации

При первичном гемофагоцитарном синдроме трансплантация должна быть выполнена настолько быстро, насколько возможно. Оптимально – в течение двух месяцев от окончания инициальной фазы терапии. Предпочтительно выполнение трансплантации в ремиссии заболевания, однако отсутствие ремиссии не является противопоказанием для выполнения пересадки.

Режим кондиционирования

Исторически основными проблемами трансплантации костного мозга при гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе являлись 1) неприживление и 2) высокая частота токсических осложнений.

В настоящее время рекомендуется использование следующих режимов кондиционирования (приведены суммарные курсовые дозы):

Мельфалан 180мг/м^2 ; Тиофосфамид 10 мг/кг ; Флударабин 160мг/м^2 ; алемтузумаб 1 мг/кг либо антитимоцитарный глобулин (доза варьирует).

Или

Треосульфат 42г/м^2 ; Тиофосфамид 10 мг/кг ; Флударабин 160мг/м^2 ; алемтузумаб 1 мг/кг либо антитимоцитарный глобулин (доза варьирует).

Контроль эффективности терапии

Оценка эффективности терапии проводится на основании клинического и лабораторного обследования по завершении инициальной терапии. Сроки и объем необходимого обследования суммированы в таблице 3. Объем обследования может быть изменен по индивидуальным клиническим показаниям.

Таблица 3.

	Инициальная терапия	Поддерживающая терапия
Клинический анализ крови	Ежедневно до достижения частичного ответа, далее –	Один раз в неделю
Мочевина, креатинин	Три-пять раз в неделю	Один раз в неделю
АЛТ, АСТ, альбумин,	Один раз в неделю	Один раз в две недели
Фибриноген, АЧТВ, ПИ	Два раза в неделю	Один раз в месяц
Спинномозговая пункция	Дни 1, 15. При сохранении плеоцитоза	При клинических признаках реактивации
МРТ головного мозга	По клиническим показаниям	Один раз в шесть месяцев либо при клинических признаках реактивации

Сопроводительная терапия

Основные побочные эффекты используемых химиопрепаратов и иммуносупрессивных препаратов

Этопозид: миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения, лейкопения), мукозит (эзофагит, гастроэнтероколит), дерматит, вторичная миелодисплазия/острый миелобластный лейкоз.

Дексаметазон: подавление клеточного иммунитета; центрипетальное ожирение; стероидный диабет; остеопороз; асептический некроз головки бедренной кости; миопатия; катаракта; психоз; эмоциональная лабильность; гастропатия; артериальная гипертензия;

Циклоспорин А: иммуносупрессия (подавление клеточного иммунитета); нарушение функции почек (повышение уровня мочевины, креатинина); нейротоксичность (задняя обратимая лейкоэнцефалопатия, тремор); электролитные нарушения (гиперкалиемия, гипомагниемия); артериальная гипертензия; гирсутизм; гипертрофия десен.

Профилактика и терапия инфекционных осложнений

Профилактика пневмонии, вызванной *P.jiroveci* (*P.carini*): проводится до завершения поддерживающей терапии. Триметоприм/сульфаметоксазол в дозе 5 мг/кг/сутки по триметоприму, три дня в неделю.

Профилактика грибковой инфекции: назначение профилактической противогрибковой терапии остается на усмотрение лечащего врача. Рекомендованы к использованию флуконазол, вориконазол, позаконазол в стандартных дозировках. Выбор препарата определяется доступностью и локальной эпидемиологической ситуацией

Терапия инфекций у пациентов в нейтропении выполняется в соответствии с принятыми стандартами.

Применение гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора остается на усмотрение лечащего врача.

Профилактика и терапия прочих осложнений

Трансфузии компонентов крови

Компонент	Показание	Доза
-----------	-----------	------

Эритроцитная масса	Нв < 80 г\л	10-20 мл/кг
Тромбоконцентрат	Тромбоциты < 20×10^9 /л	1-2 дозы на 10 кг
СЗП	Гипокоагуляция	20 мл/кг/сутки

При необходимости трансфузии клеточных компонентов крови рекомендуется лейкодеплеция и гамма-облучение компонентов. Трансфузии от родственников противопоказаны.

Модификация терапии

Гематологическая токсичность

Наличие панцитопении, обусловленной основным заболеванием, не является основанием для редукции доз препаратов во время интенсивной фазы терапии. При развитии панцитопении, обусловленной проводимой химиотерапией, у пациентов с полным ответом на терапию, рекомендуется отложить очередное введение цитостатиков до восстановления уровня гранулоцитов $> 1 \times 10^9$ /л и тромбоцитов $> 100 \times 10^9$ /л.

Нефротоксичность.

При развитии нефротоксичности, обусловленной циклоспорином А, необходимо приостановить введение препарата. Терапия возобновляется в дозе 50% от предшествующей только при нормализации показателей креатинина/мочевины.

Нейротоксичность

При развитии центральной нейротоксичности циклоспорино А препарат должен быть отменен. Возобновление терапии не рекомендуется.

Гепатотоксичность

Снижение доз препаратов при развитии гепатотоксичности не предусмотрено

4.2.6. Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Перечень медицинских услуг ухода за пациентом согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» представлен в таблице:

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения
A14.12.001	Уход за сосудистым катетером	1	40
A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	0,2	15
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных препаратов	1	40
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	0,5	30
A11.12.013	Взятие крови из центральной вены	1	18
A02.30.001	Термометрия общая	1	80
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1	80
A02.01.001	Измерение массы тела	1	52
A11.28.014	Сбор мочи для лабораторного исследования	1	18
A02.03.005	Измерение роста	1	12
B03.003.005	Суточное наблюдение реанимационного пациента	0,05	10

4.2.7. Характеристика мероприятий по уходу за пациентом

Инфекции – самое частое осложнение химиотерапии и продолжают оставаться главной причиной смертности. Поэтому, для адекватного проведения терапии гистиоцитоза из клеток Лангерганса необходимо тщательное выполнение правил по уходу за пациентом, направленных на предупреждение развития и своевременное выявление инфекционных осложнений:

- Уход за ротовой полостью: 4 раза в день полоскание полости рта дезинфицирующими растворами (например, водным раствором хлоргексидина 0,05%, раствором Braunol или Betaisodon), 1-2 раза в день обработка полости рта вяжущими средствами (Kamillosan).
- тщательный, но щадящий уход за зубами и деснами; использование только мягких зубных щёток или ротового душа; при тромбоцитопении или ранимых слизистых, дефектах слизистых полости рта использование зубных щёток должно быть исключено, вместо этого обработка рта раствором хлоргексамеда и вяжущими средствами.

- Профилактика запоров и пареза кишечника: При запорах лактулёза per os (или другие слабительные препараты).
- Дезинфекция кожи: ежедневное мытье под душем или обтирание водным раствором хлоргексидина, обработка мацераций и повреждений. Тщательно мыть и вытирать перианальную область при каждой дефекации.
- Необходима ежедневная дезинфекция места пребывания больного с помощью дезрастворов, бактерицидных ламп, при наличии агранулоцитоза – ежедневная смена постельного и нательного белья.
- Обязательна личная гигиена родителей и посетителей, мытье рук персонала при входе в палату (бокс).
- Ежедневная термометрия (частота определяется клиническим состоянием и фазой терапии)

4.2.8. Требования к диетическим назначениям и ограничениям

В период индукции, вся пища, за исключением свежих фруктов и овощей, должна подвергаться термической обработке. Запрещены любые кисломолочные продукты с живыми культурами. Разрешаются свежие фрукты и овощи в твердой неповрежденной кожуре, которые должны быть вымыты в теплой воде с мылом. Запрещены персики, абрикосы, киви, ягоды, цитрусовые, виноград, дыни, арбузы. Для питья использовать только бутилированную или кипяченую воду.

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

Информированное добровольное согласие пациент (родители/законные представители пациента) дают в письменном виде.

Пациенту (родителям/законным представителям) следует объяснить:

- ☐ Необходимость проведения химиотерапии, прогноз без соответствующей терапии
- ☐ Прогноз при проведении адекватной терапии, возможность развития рефрактерного заболевания

- Действие химиотерапии (уничтожение опухолевых клеток, восстановление нарушенной функции костного мозга, необходимость в комбинации определенных фаз химиотерапии)
- Возможные побочные эффекты химиотерапии, осложнения терапии
- Необходимость и правила режима, диеты
- Необходимость установки венозного катетера
- Необходимость трансфузий препаратов крови, возможных осложнениях трансфузий

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

При развитии осложнений медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями протокола ведения больных с соответствующим заболеванием/синдромом.

4.2.11. Возможные исходы и их характеристика

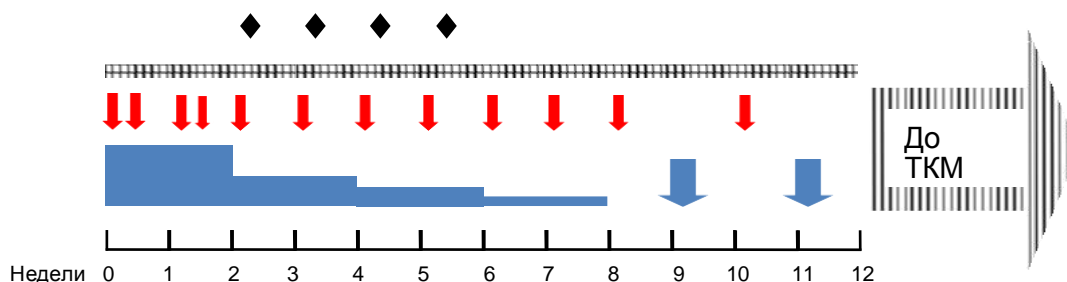
Возможные исходы и их характеристика представлены в таблице:

Наименование исхода	Частота развития исхода, %	Критерии и признаки исхода при данной модели пациента	Ориентировочное время достижения исхода, дней	Преимственность и этапность оказания медицинской помощи при данном исходе
Полный ответ	70	Разрешение всех обратимых клинических и лабораторных признаков заболевания	8 недель	Выполняется аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
Частичный ответ	10	Сохранение части лабораторных или клинических признаков заболевания	8 недель	Выполняется аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
Прогрессия заболевания	15	Появление новых	4-8 недель	Выполняется

		или ухудшение инициальных лабораторных или клинических проявлений заболевания		аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
Летальный исход	5	Наступление смерти	1-52 недель	—

4.2.12. Графическое и схематическое представления протокола лечения

Рисунок XXX Терапия первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза



Дексаметазон - 10 мг/м²/сутки, дни 1-14, 5 мг/м²/сутки, дни 15-29, 2,5 мг/м²/сутки, дни 30-43, 1,25 мг/м²/сутки, дни 44-57, per os. При необходимости – внутривенно.



Этопозид - 150 мг/м²/введение, дни 1,4,8,11, 15, 22, 29, 37, 45, 53, 61, далее – 1 раз в две недели, внутривенно.



Циклоспорин А - 5 мг/кг/сутки, ежедневно, per os, на два приема, поддерживать концентрацию Т₀ = 150-250 нг/дл. При необходимости эквивалентная доза может быть введена внутривенно.



Метотрексат и преднизолон – возрастная доза (см. таблицу) эндолумбально, дни 15, 22,29, 37 вводится только при сохранении плеоцитоза через две недели от начала системной терапии



Дексаметазон - 10 мг/м²/сутки, дни 1-3, 1 раз в две недели

Литература

1. Детская гематология/ Под ред: А.Г. Румянцева, А.А. Масчан, Е.В. Жуковской. Авторы :Айзенберг В.Л., Балашов Д.Н., Биккулова Д.Ш., Вдовин В.В., Володин Н.Н., Демихов В.Г., Демихова Е.В., Евдокимова М.А., Жарков П.А., Журина, О.Н., Зозуля Н.И., Инякова Н.В., Карачунский А.И., Клипинина Н.В., Копылов К.Г., Кузминова Ж.А., Кумирова Э.В., Кумскова М.А., Лазарев В.В., Луговская С.А., Лукина Е.А., Лунякова Е.А., Масчан М.А., Морщакова Е.Ф., Мякова Н.В., Новичкова Г.А., Орлов А.Б., Панкратьева Л.Л., Полевиченко Е.В., Птушкин В.В., Румянцева Ю.В., Самочатова Е.В., Свиринов П.В., Сигарева И.А., Скворцова Ю.В., Скобин В.Б., Сметанина Н.С., Спиридонова Е.А., Стефаненко Е.А., Тарасова И.С., Хаин А.Е., Хамин И.Г., Харькин А.В., Хачатрян Л.А., Цветаева Н.В., Цыпин Л.Е., Чернов В.М., Щербина А.Ю., Щукин В.В.// Москва. Издательская группа «ГЭОТАР- Медиа» 2015 г. С. - 656.
2. Волкова Е.Н., Бронин Г.О., Высоцкая Т.А. и др. Результаты ретроспективного моноцентрового исследования гистиоцитоза из клеток Лангерганса у детей//Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2009. — Т. 88, №4. — С. 33-40.
3. Масчан М.А., Полтавец Н.В., Скворцова Ю.В. и др. Результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при первичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе у детей // Вопр. гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2011. — Т. 10, № 1. — С. 6-14.
4. Масчан М.А. Молекулярно-генетическая диагностика и дифференцированная терапия гистиоцитарных пролиферативных заболеваний у детей: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — М., 2011.
5. Минков М.Л., Новичкова Г.А. Цельгер Г., Чернов В.М., Штайнер М. Гистиоцитозы детского возраста / Под ред. Х. Гаднера и А. Г. Румянцева. — Изд.: МАКС Пресс, Москва, 2005: 156с.
6. Новичкова Г.А. Гемофагоцитарные лимфогистиоцитозы у детей: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. — М., 1999.
7. Новичкова Г.А., Минков М.Л., Масчан М.А. Гистиоцитозы. В кн.:Клиническая онкогематология: руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. — М.: Медицина, 2007. — С. 891-911.
8. Полтавец Н.В., Масчан М.А., Масчан А.А. и др. Мутации в гене UNC13D — наиболее частая причина семейного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза в группе российских больных// Мед. генетика. — 2010. — Т. 9, № 3. - С. 26-33.
9. Minkov M., Grois N., Heitger A. et al. Treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis. Results of the DAL-HX 83 and DAL-HX 90 studies. DAL-HX Study // Group. Klin. Padiatr. — 2000. — Vol. 212, № 4. — P. 139-144.
10. Kriz J., Eich H.T., Bruns F. et al. Radiotherapy in langerhans cell histiocytosis - a rare indication in a rare disease // Radiat Oncol. — 2013 — Vol. 8. — P. 233.
11. Xu G., Liu B., He G. et al. Clinical analysis of Langerhans cell histiocytosis of head and face.
12. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. — 2013. — Vol. 27 N 13.-P. 704-707.
13. Ducassou S., Seyrig F., Thomas C. et al. Investigators of the French LCH Study Group. Thymus and mediastinal node involvement in childhood Langerhans cell histiocytosis:

- long-term follow-up from the French national cohort // *Pediatr Blood Cancer*. -2013. - Vol. 60, N 11.-P. 1759-1765.
14. Simko S.J., Tran H.D., Jones J. et al. Clofarabine salvage therapy in refractory multifocal histiocytic disorders, including Langerhans cell histiocytosis juvenile xanthogranuloma and Rosai-Dorfman disease // *Pediatr Blood Cancer* — 2014. - Vol. 61, N 3. - P. 479-487.
 15. Chandekar S.A., Shah V.B., Kavishwar V. Cytological diagnosis of Langerhans cell histiocytosis with cutaneous involvement // *J. Cytol.* — 2013 — Vol. 30, N 1. — P. 81—83.
 16. Dokmanovic L., Krstovski N., Jankovic S., Janie D. Hemophagocytic lymphohistiocytosis arising in a child with Langerhans cell histiocytosis // *Turk J. Pediatr.* — 2014. — Vol. 54, N 4. — P. 452-457.
 17. Grana N. Langerhans cell histiocytosis // *Cancer Control*. — 2014. — Vol 21, N4.-P. 328-334.
 18. Aric6 M., Astigarraga I., Braier J. et al. Lack of bone lesions at diagnosis is associated with inferior outcome in multisystem langerhans cell histiocytosis of childhood // *Br. J. Haematol.* — 2015. — P. 241-248.
 19. Jun Y., Quan Q.M., Bin W. et al. Haploidentical parental hematopoietic stem cell transplantation in pediatric refractory Langerhans cell histiocytosis // *Pediatr. Transplant.* — 2014. — Vol. 18, N 4. — P. 124-129.
 20. Golpanian S., Tashiro J., Gerth D.J., Thaller S.R. Pediatric histiocytoses in the United States: incidence and outcomes // *J. Surg. Res.* — 2014. — Vol. 190, N 1. — P. 221-229.
 21. Pagni F., Fazio G., Zannella S. et al. The role of PAX5 and C/EBP a/P in atypical non-Langerhans cell histiocytic tumor post-acute lymphoblastic leukemia//*Leukemia*. — 2014. — Vol. 28, N 6. — P. 1377-1379.
 22. Kim B.E., Koh K.N., Suh J.K. et al. Clinical features and treatment outcomes of Langerhans cell histiocytosis: a nationwide survey from Korea histiocytosis working party// *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2014. — Vol. 36, N 2. — P. 125—133.
 23. Mehta B., Venkatramani R. Images in clinical medicine. Langerhans'-cell histiocytosis//*N. Engl. J. Med.* — 2014. — Vol. 371, N 11. — P. 1050.
 24. Martin A., Macmillan S., Murphy D., Carachi R. Langerhans cell histiocytosis: 23 years' paediatric experience highlights severe long-term sequelae // *Scott. Med.J.*-2014.-Vol. 59, N 3.-P. 149-157.
 25. Ribeiro K.B., Dcgar B., Antoneli C.B. et al. Ethnicity, race, and socioeconomic status influence incidence of langerhans cell histiocytosis // *Pediatr. Blood Cancer*. - 2015. - Vol. 62, N 6. - P. 982-987.
 26. Salotti J.A., Tennant P.W., Windebank K., Rankin J. Langerhans cell histiocytosis in children with congenital anomalies: a population-based record linkage study // *Birth. Defects. Res. A Clin. Mol. Teratol.* — 2015. — Vol. 103, N2,- P. 157-160.