

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 гистиоцитоза из клеток Лангерганса 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	Общие положения.....	6
4.1	Общие вопросы.....	6
4.2	КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА	7
4.3	ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ.....	9
4.4	ДИАГНОСТИКА: ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ	10
4.5	ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	10
4.6	СТРАТИФИКАЦИЯ НА ГРУППЫ РИСКА	11
4.7	СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ	12
4.8	СОЦИАЛЬНАЯ И ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ	16
5	Требования протокола	17
5.1	Модель пациента.....	17
5.2	Критерии и признаки, определяющие модель пациента.....	17
5.3	Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента	17
5.4	Перечень медицинских услуг (МУ) согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» для контроля лечения представлен в таблице 2:	21
5.5	Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели пациента	23
5.6	Требования к лекарственной помощи стационарной	25
	Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы	25
	Препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы.....	25
	Средства, применяемые для профилактики и лечения инфекций.....	25
	Плазмозамещающие и перфузионные растворы	26
5.7	Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов.....	26
5.8	Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам	30
5.9	Характеристика мероприятий по уходу за пациентом	31
5.10	Требования к диетическим назначениям и ограничениям.....	32
5.11	Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола ведения больных и дополнительная информация для пациента и членов его семьи	32

5.12	Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола.....	33
5.13	Возможные исходы и их характеристика	33
5.14	Графическое и схематическое представления протокола лечения.....	34
6	Литература	37

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
(ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ)
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГИСТИОЦИТОЗА ИЗ КЛЕТОК
ЛАНГЕРГАНСА**

Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of Langerhans cells
histiocytosis

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает общие положения разработки клинических рекомендаций (протоколов лечения) диагностики и лечения гистиоцитоза из клеток Лангерганса (далее - протокол), определяющих объем и показатели качества выполнения медицинской помощи больному при гистиоцитозе из клеток Лангерганса.

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 гистиоцитоза из клеток Лангерганса у детей и подростков» разработан для решений следующих задач:

- определения алгоритмов диагностики и лечения пациентов с гистиоцитозом из клеток Лангерганса
- 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 Общие положения

4.1 Общие вопросы

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса — заболевание, в основе которого лежат аномальная пролиферация и аккумуляция в органах и тканях патологических клеток Лангерганса (ПКЛ), ведущие к локальному повреждению и нарушению функции пораженных органов. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса – миелоидное новообразование, в основе которого лежат соматические генетические aberrации, приводящие к активации сигнального пути MEK-ERK

в миелоидных дендритных клетках. Основными механизмами развития заболевания являются клональная пролиферация патологических клеток Лангерганса и аномальная регуляция взаимодействия клеток иммунной системы в очагах поражения. Клеточный инфильтрат носит полиморфный характер и содержит, помимо патологических клеток Лангерганса, лимфоциты, эозинофилы, моноциты, макрофаги.

Термин «гистиоцитоз из клеток Лангерганса» объединяет заболевания, ранее известные как эозинофильная гранулема, болезнь Хэнда-Шуллера—Крисчена и болезнь Абта—Леттерера—Зиве.

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса встречается с частотой 3—10 случаев на 1 млн детского населения в год. Соотношение мальчиков и девочек составляет 2:1. Пик заболеваемости — ранний детский возраст.

Клиническое течение заболевания варьирует от локализованных форм с доброкачественным течением и спонтанным выздоровлением до диссеминированных форм с быстро прогрессирующим течением и летальным исходом.

В патологический процесс могут вовлекаться любые органы и системы в различном сочетании. В соответствии с числом пораженных органов принято выделять моно- и мультисистемное поражение. При моносистемном поражении выделяют: 1) унифокальное поражение (солитарное поражение скелета, солитарное поражение лимфатического узла) и 2) мультфокальное поражение (множественные очаги поражения скелета, множественное поражение лимфоузлов). При мультисистемном поражении различают формы с вовлечением органов риска и без такового. К органам риска относят печень, кроветворную систему и селезенку.

4.2 КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая картина заболевания разнообразна и зависит от локализации очагов поражения. В патологический процесс могут быть вовлечены следующие органы и системы: скелет, кожа, лимфатические узлы, наружное ухо, печень, селезенка, костный мозг, легкие, эндокринные железы, центральная нервная система, желудочно-кишечный тракт, тимус и др.

Скелет. Поражение костной системы встречается в 60—80% случаев. Поражение носит характер штампованных остеолитических очагов с четким контуром на рентгенограммах и

выраженным мягкотканым компонентом. Характерная локализация: свод черепа, глазница, тело позвонка, диафизы трубчатых костей, кости таза, ребра, сосцевидный отросток. Поражение костей орбиты сопровождается экзофтальмом. При поражении костей, несущих осевую нагрузку, характерно развитие патологических переломов. В динамике мягкотканый компонент инволюционирует, лигические очаги заживают с формированием краевого склероза. Срок заживления остеолитических очагов варьирует от нескольких месяцев до нескольких лет.

Кожа. Поражение кожи встречается в 40—50% случаев. Поражение носит характер распространенного дерматита. Пятнисто-папулезная сыпь с характерным бурым оттенком, корочками, геморрагическим компонентом. Характерная локализация: кожа головы, паховые складки, подмышечные впадины, туловище, заушная область, наружный слуховой проход.

Лимфатические узлы. Поражение лимфатических узлов встречается в 10—15% случаев. Выявляется локальная либо генерализованная лимфаденопатия. Увеличение регионарных лимфоузлов, ассоциированное с участками специфического дерматита. Лимфатические узлы могут образовывать конгломераты.

Наружное ухо. Характерно длительное, рецидивирующее течение наружного отита, не отвечающего на антимикробную терапию. Часто ошибочно диагностируется отомикоз.

Печень. Поражение печени встречается в 10—15% случаев. Клинически проявляется гепатомегалией, желтухой, а также симптомами, ассоциированными с печеночно-клеточной недостаточностью (периферические отеки, кровоточивость, энцефалопатия) и/или холестазом (зуд, ксантомы, дефицит жирорастворимых витаминов). В исходе поражения печени формируются цирроз и портальная гипертензия.

Селезенка. Выявляется спленомегалия и ассоциированные с ней явления гиперспленизма.

Костный мозг. Поражение костного мозга встречается в 10% случаев и ведет к его недостаточности: развитию анемии, тромбоцитопении, лейкопении и нейтропении.

Клинически цитопенический синдром проявляется симптомами анемии, кровоточивостью и инфекционными осложнениями, характерными для глубокой нейтропении.

Легкие. Поражение легких встречается в 10% случаев и может протекать бессимптомно либо проявляется одышкой, кашлем, снижением толерантности к физической нагрузке. Рентгенологически выявляются мелкоочаговые инфильтративные тени, на месте которых формируются множественные тонкостенные кисты и буллы. Спонтанный или

индуцированный терапией разрыв субплевральных кист может приводить к рецидивирующему пневмотораксу с развитием острой дыхательной недостаточности. В исходе поражения может формироваться фиброз легких и легочная гипертензия.

Эндокринные железы. Наиболее характерно поражение задней доли гипофиза с формированием несахарного диабета, клинически проявляющимся полиурией и полидипсией. Встречается тотальное поражение гипофиза с развитием пангипопитуитаризма. Поражение щитовидной железы, поджелудочной железы и других желез внутренней секреции может сопровождаться нарушением их функции с соответствующими клиническими проявлениями.

Центральная нервная система. Поражение центральной нервной системы может носить очаговый дегенеративный характер либо характер объемного образования. Клиническая симптоматика включает общемозговые симптомы и очаговый неврологический дефицит, характер которого определяется локализацией поражения.

Желудочно-кишечный тракт. Поражение желудочно-кишечного тракта проявляется клиникой энтероколита: тошнотой/рвотой/срыгиванием, диареей, гемоколитом. В редких случаях, развивается экссудативная энтеропатия с потерей сывороточного белка.

4.3 ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Подход к дифференциальному диагнозу определяется локализацией поражения и распространенностью процесса.

Кожа: кожное поражение при гистиоцитозе из клеток Лангерганса следует дифференцировать с тяжелыми формами экземы, атопического дерматита, инфекциями кожи, гистиоцитозами из группы ювенильной ксантогранулемы.

Скелет: остеолитические очаги следует дифференцировать с остеоллизисом, вызванным опухолевой инфильтрацией (лимфома, PNET), костным туберкулезом, остеомиелитом, лимфангиоматозом.

Мультисистемные формы следует дифференцировать с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, генерализованными перинатальными инфекциями, синдромом Вискотга—Олдрича, острым лейкозом, ювенильным миеломоноцитарным лейкозом

4.4 ДИАГНОСТИКА: ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Анамнез

При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на следующие элементы: лихорадку, боли, раздражительность, задержку физического развития, пониженный аппетит, диарею, полидипсию, полиурию, рецидивирующий отит, кожную сыпь, активность, изменения поведения.

Осмотр

При осмотре необходимо обратить внимание на следующие элементы: температуру тела, рост, вес, окружность головы, оценку полового развития, сыпь на коже головы и туловища, геморрагические элементы на коже, активные кровотечения, желтушность, бледность, отделяемое наружного слухового прохода, аномалии строения орбиты, изменения на твердом нёбе, аномалии десен, аномалии роста зубов, лимфаденопатию, наличие мягкотканых образований, одышку, тахипноэ, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, размеры печени, селезенки, периферические отеки, неврологическую симптоматику (парезы/параличи черепных нервов, атаксия), изменения на глазном дне (отек диска зрительного нерва).

4.5 ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Минимальный обязательный объем обследования:

- клинический анализ крови: гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты;
- биохимический анализ крови: ферритин сыворотки, железо сыворотки, трансферрин, АЛТ, АСТ, билирубин обгций/фракции, щелочная фос-фатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, общий белок, альбумин, креа-тинин, мочеви́на, электролиты;
- коагулограмма: фибриноген, АЧТВ, протромбиновый индекс;
- рентгенография грудной клетки: прямая и боковая проекция;
- КТ грудной клетки;

- УЗИ брюшной полости;
- обзорная рентгенография скелета;
- общий анализ мочи, проба Зимницкого;
- гистологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала;
- иммуногистохимическое исследование с окраской на CD1a и CD207(лангерин).

4.6 СТРАТИФИКАЦИЯ НА ГРУППЫ РИСКА

Цель стратификации — выделение групп пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом заболевания и назначение риск-адаптированной терапии.

Прогноз заболевания и вероятность ответа на терапию определяется распространенностью патологического процесса, т.е. числом пораженных органов, и вовлеченностью органов риска. К органам риска относят печень, селезенку, костный мозг. Наличие поражения органов риска устанавливается на основании критериев приведенных ниже.

Костный мозг/кровотворение: гемоглобин <100 г/л (<90 г/л у детей первого года жизни) при исключении железодефицитной анемии); тромбоциты $<100 \times 10^9$ /л; лейкоциты $<4,0 \times 10^9$ /л.

Селезенка: увеличение >2 см из-под края реберной дуги (подтвержденное ультразвуковым исследованием).

Печень: увеличение >3 см из-под края реберной дуги (подтвержденное ультразвуковым исследованием) и/или нарушение функции печени (гипербилирубинемия, гипопроteinемия, гипоальбуминемия, повышение у-ГТП, ЩФ, АЛТ/АСТ, асцит, отеки) и/или гистологическое подтверждение.

Группа низкого риска: пациенты с локальным поражением одного органа/системы. Исключение: пациенты с локальным поражением, угрожающим функции органа (интракраниальный объем, сдавление спинного мозга).

Группа промежуточного риска: пациенты с поражением нескольких органов/систем без вовлечения органов риска. Пациенты с локальным поражением, угрожающим функции органа (интракраниальное объемное образование, сдавление спинного мозга). Пациенты с литическими очагами основания черепа, височной кости, основной кости, сосцевидного отростка, орбиты (указанная локализация поражения ассоциирована с высоким риском реактивации заболевания на территории ЦНС).

Группа высокого риска: пациенты с поражением ≥ 2 органов/ систем с вовлечением органов риска.

4.7 СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ

Настоящие рекомендации разработаны на основании синтеза результатов международных исследовательских протоколов.

Группа низкого риска: основной подход — локальный контроль. При невозможности осуществления адекватного локального контроля по решению лечащего врача пациент может быть оставлен под динамическим наблюдением без терапии либо получать минимальную системную терапию.

Группа промежуточного и высокого риска: основной подход — системная комбинированная химиотерапия.

Основные препараты

- Винбластин — ингибитор микротрубочек, химиопрепарат растительного происхождения.
- Преднизолон — синтетический глюкокортикостероид.
- 6-Меркаптопурин — антиметаболит, аналог пурина.
- 2-Хлордезоксиаденозин – антиметаболит, аналог пурина
- Циатарабин – антиметаболит, антагонист пиримидина

Программа терапии в соответствии с группой риска

Группа низкого риска

Локальный контроль достигается хирургическим иссечением объемного образования/кюретажем остеолитического очага и введением кортикостероидов в очаг поражения. Для локального введения могут быть использованы любые инъекционные стероиды в дозе, эквивалентной 2 мг/кг массы тела по преднизолону. При невозможности полного удаления патологической ткани существуют две принципиальные опции: 1) дистанционная гамма-терапия на область образования в дозе 6—8 Гр; 2) монотерапия винбластином либо преднизолоном по решению лечащего врача.

Группа промежуточного и высокого риска

Основные принципы: системная химиотерапия препаратами винбластином и преднизолоном. Выделяют два этапа терапии: интенсивная фаза и поддерживающая терапия. Оценка ответа на терапию через 6,12,24 недели и по завершении поддерживающей терапии.

Контроль эффективности терапии

Сроки оценки ответа на терапию

Ответ на терапию и статус заболевания должны быть оценены через 6, 12, 24 нед от начала терапии и по завершении поддерживающей терапии. На этом сроке должно быть выполнено клиническое обследование в объеме, оговоренном ниже.

Объем обследования

- Физикальный осмотр и оценка общего клинического статуса.
- Клинический анализ крови: гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты.
- Биохимический анализ крови: АЛТ, АСТ, билирубин общий/фракции, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, общий белок, альбумин, креатинин, мочевины.
- Коагулограмма: фибриноген, АЧТВ, протромбиновый индекс.
- Рентгенография пораженных областей скелета.
- КТ легких и исследование функции внешнего дыхания у пациентов с инициальным поражением легких.
- МРТ головного мозга у пациентов с инициальным поражением головного мозга/костей основания черепа/орбиты.
- МРТ спинного мозга у пациентов с инициальным поражением позвоночника;
- УЗИ брюшной полости.
- Общий анализ мочи с определением относительной плотности мочи.
- Оценка эндокринной функции.

Критерии оценки ответа на терапию

Полный ответ

Разрешение всех обратимых клинических и лабораторных проявлений заболевания. К необратимым изменениям относятся несахарный диабет, фиброз легких, склерозирующий

холангит, цирроз печени. Сохранение инициальных остеолитических очагов на рентгенограммах при полной регрессии ассоциированного объемного образования не противоречит оценке ответа как полного.

Частичный ответ

- С улучшением: сохранение клинических и/или лабораторных проявлений заболевания при наличии положительной динамики показателей и отсутствии новых очагов поражения.
- Смешанный: регрессия части клинических и/или лабораторных проявлений заболевания при появлении новых очагов поражения.

Прогрессия заболевания

Отрицательная динамика со стороны клинических и/или лабораторных проявлений заболевания и/или появление новых очагов поражения.

Поражение органов риска

Лабораторные и/или инструментальные признаки нарушения функции печени, костного мозга, легких. При оценке поражения органов риска во время терапии необходимо четко дифференцировать изменения, ассоциированные с заболеванием от побочных эффектов химиотерапии и сопроводительной терапии.

Диспансерное наблюдение и катамнез

План диспансерного наблюдения представлен в табл. 3.

Таблица 3. Диспансерное наблюдение: сроки и объем обследования.

Элемент диспансерного наблюдения	Группа высокого риска	Группа про- межуточного риска
1-й год от окончания терапии		
Клинический осмотр (при наличии клинических показаний чаще)	1 раз в 6 нед	1 раз в 3 мес
Рост, масса тела, оценка полового развития	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес
Клинический анализ крови	1 раз в 6 нед	1 раз в 3 мес
Биохимия крови	1 раз в 6 нед	1 раз в 3 мес
Рентгенография пораженных участков скелета	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес
Компьютерная томография легких (у пациентов с исходным поражением)	1 раз в 6 мес	
УЗИ печени (пациенты с инициальным поражением печени)	1 раз в 3 мес	-
МРТ головного мозга (пациенты с инициальным поражением ЦНС, несхарным диабетом, поражением костей основания черепа и лицевого черепа)	1 раз в год	1 раз в год
Консультация невролога (пациенты с инициальным поражением ЦНС)	1 раз в год	1 раз в год
2–5-й год от окончания терапии		
Клинический осмотр (при наличии клинических показаний чаще)	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес
Рост, масса тела, оценка полового развития	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес
Клинический анализ крови	1 раз в 6 нед	1 раз в 6 мес
Биохимия крови	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес
Рентгенография пораженных участков скелета	Только при наличии клинических признаков рецидива/появления новых очагов поражения	
Компьютерная томография легких (у пациентов с исходным поражением)	1 раз в 6 мес	-
УЗИ печени (пациенты с инициальным поражением печени)	1 раз в 6 мес	-
МРТ головного мозга (пациенты с инициальным поражением ЦНС, несхарным диабетом, поражением костей основания черепа и лицевого черепа)	1 раз в год или при появлении клинических показаний	
Консультация невролога (пациенты с инициальным поражением ЦНС)	1 раз в год	1 раз в год

Вакцинация

На период прохождения лечения дается отвод от профилактической вакцинации. По завершении поддерживающей терапии вакцинация должна быть продолжена согласно Национальному календарю.

4.8 СОЦИАЛЬНАЯ И ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Социальная и психологическая реабилитация пациентов с гистиоцитозом из клеток Лангерганса 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 подчеркнуть благоприятный прогноз в отношении жизни у пациентов промежуточного риска. У пациентов высокого риска следует указать на возможность неблагоприятного исхода и обусловленную этим необходимость проведения интенсивной терапии, связанной с риском осложнений.

Подход к реабилитации должен быть индивидуализирован в соответствии с характером перманентных последствий заболевания. Так, пациентам с поражением легких необходимо указать на абсолютные противопоказания к курению.

ОБУЧЕНИЕ

Во время терапии обучение должно быть продолжено по индивидуальному плану, во время поддерживающей терапии предпочтительно домашнее обучение.

По завершении поддерживающей терапии пациент должен продолжить обучение в общеобразовательной школе по общей программе. Исключение составляют пациенты с нейрокогнитивным дефицитом в исходе специфического поражения ЦНС.

Решение о занятиях спортом принимается на основании индивидуального функционального тестирования.

5 Требования протокола

5.1 Модель пациента

Модель пациента 1 Дети и подростки (0-18 лет) с гистиоцитозом из клеток Лангерганса

Обязательная составляющая модели	Описание составляющей
Нозологическая форма	Гистиоцитоз из клеток Лангерганса
Стадия заболевания	1 острый период
Фаза заболевания	-
Осложнения	Без осложнений
Код по МКБ-10 [1]	D-76.0 C-96.0

5.2 Критерии и признаки, определяющие модель пациента.

Все пациенты с впервые установленным диагнозом гистиоцитоза из клеток Лангерганса в возрасте 0-18 лет.

Диагноз гистиоцитоза из клеток Лангерганса доказан путем морфологического, и иммуногистохимического анализа биоптата.

5.3 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	Усредненная кратность применения	Наименование услуги (справочно)
B01.003.00 1	1,000	1,000	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный
B01.010.00 1	1,000	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга первичный
B01.013.00 1	1,000	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-диетолога
B01.015.00 3	0,010	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный
B01.024.00 1	0,100	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга первичный
B01.028.00 1	1,000	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный
B01.029.00 1	1,000	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный
B01.058.00 3	0,800	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога первичный
B04.023.00 2	1,000	1,000	Профилактический прием (осмотр, консультация) врача-невролога
B01.005.00 1	1,000	1,000	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный
B03.016.00 3	1,000	1,000	Общий (клинический) анализ крови развернутый
A08.01.001	0,700	1,000	Морфологическое (гистологическое) исследование препарата кожи
A08.01.003	0,700	1,000	Гистохимическое исследование препарата кожи
A08.03.002	0,300	1,000	Гистологическое исследование препарата костной ткани
A08.06.003	0,100	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.
A09.05.032	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	0,300	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	0,300	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 (А, В, 0)
A12.05.006	1,000	1,000	Определение резус-принадлежности
A12.05.010	0,200	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 М, G (IgM, IgG) к аденовирусу (Adenovirus) в крови
A26.06.040	1,000	1,000	Определение антител классов М, 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 M, 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	0,200	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	1,000	1,000	Рентгенография черепа тангенциальная
A06.03.002.001	0,500	1,000	Компьютерная томография головы с контрастированием
A06.03.020	1,000	1,000	Рентгенография позвоночника, вертикальная
A06.03.021	1,000	1,000	Рентгенография верхней конечности
A06.03.036	1,000	1,000	Рентгенография нижней конечности
A06.03.041	1,000	1,000	Рентгенография всего таза
A06.03.060	1,000	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	1,000	1,000	Сцинтиграфия костей
A11.12.001	1,000	1,000	Катетеризация подключичной и других центральных вен
A11.01.001	0,200	1,000	Биопсия кожи

A11.03.001	0,050	1,000	Биопсия кости
A11.05.002	0,100	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	0,050	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	0,050	1,000	Трансплантация костного мозга
B01.003.004	1,000	5,000	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)

5.4 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	Усредненная частота предоставления	Усредненная кратность применения	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 (рН) 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 (A, B, 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 A-1, A-2, D, Cc, E, 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	0,300	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

5.5 Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели пациента

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса может поразить любую систему органов, для верификации зоны и объема поражения необходимо использовать дополнительные тестирующие методики (табл. 1).

Таблица 3. Дополнительные элементы обследования (выполняются при наличии соответствующих показаний)

Показание	Исследование	Консультация специалистов
Дыхательная недостаточность, изменения на рентгенограмме, мультифокальное поражение с вовлечением органов риска	Исследование функции внешнего дыхания	
Полиурия, полидипсия, снижение относительной плотности мочи, задержка физического развития, низкорослость, гипоталамический синдром, галакторея, задержка или преждевременное половое развитие	МРТ головного мозга с контрастированием (гадолиний): T ₁ , T ₂ , FLAIR	Эндокринолог
Остеолитическое поражение костей черепа с интракраниальным распространением мягкотканного компонента	МРТ головного мозга с контрастированием (гадолиний)	
Поражение десен, выпадение/рассшатывание зубов	Ортопантомография, КТ нижней и верхней челюсти с трехмерной реконструкцией	Челюстно-лицевой хирург, стоматолог
Отделяемое из слухового прохода, глухота	МРТ головного мозга с контрастированием (гадолиний), аудиометрия	Отоларинголог
Нарушение зрения, неврологическая симптоматика	МРТ головного мозга с контрастированием (гадолиний)	Невролог, офтальмолог
Длительная диарея, мальабсорбция	Эндоскопическое исследование с биопсией	Гастроэнтеролог
Изменения в клиническом анализе крови (исключая железодефицитную анемию)	Аспирация костного мозга, трепанобиопсия костного мозга	

ВЕРИФИКАЦИЯ ДИАГНОЗА

Для гистологической верификации диагноза необходимо выполнение биопсии пораженного органа. Выбор места биопсии определяется локализацией поражения и анатомической доступностью. Предпочтение отдается биопсии кожи, остеолитических очагов, лимфоузлов.

Биопсия печени, легкого выполняется только при отсутствии возможности верификации диагноза иным методом.

Гистология. При стандартной окраске гематоксилин-эозином в патологических очагах выявляется инфильтрация крупными округлыми клетками со складчатым ядром и обильной бледной цитоплазмой. Помимо патологических клеток Лангерганса в инфильтрате встречаются лимфоциты, эозинофилы, моноциты/макрофаги.

Иммуногистохимия. Верификация диагноза осуществляется при окрашивании клеток инфильтрата реагентом, специфичным к антигенам CD1a и CD207 (лангерин). Характерна также экспрессия белка S100, α-D-маннозидаза, АТФаза.

Электронная микроскопия. Выявляется характерная цитоплазматическая структура, по форме напоминающая теннисную ракетку, — гранула Бирбека.

5.6 Требования к лекарственной помощи стационарной

Требования к лекарственной помощи стационарной представлены в заполненной форме, показанной на Таблице 4.

Таблица 4.

Фармако- терапевтическая группа	АТХ под- группа	Непатентованное наименование	Частота назначения	Ориентиро- вая дневная доза (ОДД)	Эквивалентн ая курсовая доза (ЭКД)
Противоопухолевые, иммунодепрессивные и сопутствующие средства			1		
	Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы		1		
		Винбластин	1	3 мг	54 мг
		2-хлордезоксиденозин	0,1	5 мг	75 мг
		Цитарабин	0,1	250 мг	3750мг
		6-Меркаптопурин	0,7	25 мг	7500 мг
	Гормональные препараты для системного использования		1		
		Преднизолон	0,3	60 мг	1680 мг
Анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, средства для лечения ревматических заболеваний и подагры			1		
	Препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы		1		
		Аллопуринол	1	300 мг	3000 мг
Средства, применяемые для профилактики и лечения инфекций			1		

Фармако- терапевтическая группа	АТХ под- группа	Непатентованное наименование	Частота назначения	Ориентиро- вая дневная доза (ОДД)	Эквивалентн- ая курсовая доза (ЭКД)
	Противомикробные препараты для системного использования		1		
		Ко-тримоксазол (Сульфаметоксазол + Триметоприм)	1	480 мг	74880 мг
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
		Эритровзвесь фильтрованная	0,2	250 мл	2000 мл
		Тромбоконцентрат аферезный	0,2	3 доз	45 доз
		Свежзамороженная плазма	0,2	250 мл	2000 мл

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 LCH-IV

5.7 Характеристики алгоритмов и особенностей применения медикаментов

Интенсивная фаза

Интенсивная фаза I. Винбластин в дозе 6 мг/м² внутривенно струйно. 6 введений с интервалом в одну неделю. Преднизалон в дозе 40 мг/м²/сут per os. Суточная доза разделена на 3 приема. Полная доза дается ежедневно в течение четырех недель с постепенной отменой за 2 нед.

При достижении полного ответа на терапию через 6 нед начинается поддерживающая терапия.

При достижении частичного ответа на терапию через 6 нед выполняется интенсивная фаза II. План терапии идентичен интенсивной фазе I с модификацией режима введения преднизолона: преднизолон дается в дни 1—3 каждой недели.

При отсутствии ответа/прогрессии заболевания через 6 нед выполняется интенсивная фаза II. План терапии идентичен интенсивной фазе I с модификацией режима введения преднизолона: преднизолон дается в дни 1—3 каждой недели.

При достижении полного ответа на терапию через 12 нед начинается поддерживающая терапия.

При отсутствии полного ответа на терапию через 12 нед пациент переводится на терапию второй линии.

При появлении новых клинических и лабораторных признаков поражения органов риска на любом этапе лечения пациент переводится на терапию второй линии.

Поддерживающая терапия

Длительность поддерживающей терапии составляет 40—46 нед (12 мес от начала интенсивной фазы). Циклы винбластин + преднизолон с интервалом в 21 день. Винбластин в дозе 6 мг/м^2 внутривенно струйно. Вводится 1 раз в первый день цикла терапии. Преднизолон в дозе 40 мг/м^2 per os. Суточная доза разделена на три приема. Вводится в дни 1—5 цикла терапии.

Группа высокого риска

Основные принципы: системная химиотерапия препаратами винбластином, преднизолоном, 6-меркаптопурином. Два этапа терапии: интенсивная фаза и поддерживающая терапия. Оценка ответа на терапию через 6, 12, 24 нед и по завершении поддерживающей терапии. При отсутствии ответа на терапию первой линии или прогрессии заболевания ранний перевод на терапию второй линии.

Интенсивная фаза

Интенсивная фаза I. Винбластин в дозе 6 мг/м^2 внутривенно струйно. 6 введений с интервалом в одну неделю. Преднизолон в дозе 40 мг/м^2 per os. Суточная доза разделена на 3 приема. Полная доза дается ежедневно в течение четырех недель с постепенной отменой за 2 нед.

При достижении полного ответа на терапию через 6 нед начинается поддерживающая терапия.

При достижении частичного ответа и разрешении органной дисфункции (нормализации показателей клинического и биохимического анализа крови) через 6 нед выполняется интенсивная фаза II. План терапии идентичен интенсивной фазе I с модификацией режима введения преднизолона: преднизолон дается в дни 1—3 каждой недели.

При отсутствии частичного ответа, прогрессии заболевания и частичном ответе с сохранением дисфункции печени и/или костного мозга через 6 нед пациент переводится на терапию второй линии.

При отсутствии полного ответа на терапию через 12 нед пациент переводится на терапию второй линии.

Поддерживающая терапия

Длительность поддерживающей терапии составляет 40—46 нед (12 мес от начала интенсивной фазы). 6-Меркаптопурин ежедневно в дозе 50 мг/м²/сут per os. Циклы комбинированной терапии винбластин+преднизолон с интервалом в 21 день. Винбластин в дозе 6 мг/м² внутривенно струйно. Вводится 1 раз в первый день цикла терапии. Преднизолон в дозе 40 мг/м² per os. Суточная доза разделена на 3 приема. Вводится в дни 1—5 цикла терапии.

Терапия второй линии

Согласно данным литературы, наиболее эффективными методами терапии рефрактерных форм гистиоцироза из клеток Лангерганса являются: комбинированная химиотерапия препаратами 2-хлордезоксиаденозин и цитарабин; Терапия второй линии проводится в условиях гематологического стационара. В состав курса высокодозной химиотерапии входят 2-хлордезоксиаденозин в дозе 9мг/м²/сут и цитарабин в дозе 500мг/м²/сут . Данные препараты вводят ежедневно в течение 5 суток. Курсы высокодозной химиотерапии проводят с интервалом в 28 дней.

Основные побочные эффекты используемых химиопрепаратов

Винбластин: миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения, лейкопения), периферическая нейропатия: боли в ногах, нижней челюсти, животе. Автономная нейропатия: запоры.

Сопроводительная терапия

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

6-Меркаптопурин: миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения, лейкопения); подавление клеточного иммунитета; нарушение функции печени (повышение АЛТ/АСТ, гипербилирубинемия).

2-хлордезоксиаденозин: миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения, лейкопения); подавление клеточного иммунитета;

Цитарабин: миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения, лейкопения); острое повреждение легкого/ острый респираторный дистресс-синдром; стоматит; энтероколит;

Профилактика и терапия инфекционных осложнений

Профилактика пневмонии, вызванной *P. jiroveci* (*P. carinii*): проводится до завершения поддерживающей терапии. Триметоприм/сульфаме-токсазол в дозе 5 мг/кг/сут по триметоприму, 3 дня в неделю.

Профилактика грибковой инфекции: назначение профилактической противогрибковой терапии остается на усмотрение лечащего врача. Рекомендован к использованию флуконазол в дозе 3—5 мг/кг/сут либо неабсорбируемые полиеновые препараты. Профилактическое применение вориконазола, итраконазола, позаконазола не допускается в связи с риском тяжелой токсичности винбластина.

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

Применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора остается на усмотрение лечащего врача.

Профилактика и терапия прочих осложнений

Трансфузии компонентов крови: при необходимости трансфузии клеточных компонентов крови рекомендуется лейкодеплеция и гамма-облучение компонентов.

Профилактика запоров: всем пациентам, получающим винбластин, показано профилактическое назначение мягких слабительных (лактолоза).

Модификация терапии.

Гематологическая токсичность

Интенсивная фаза

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 цитостатических химиопрепаратов до восстановления уровня гранулоцитов $>1 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$.

Поддерживающая терапия

При снижении уровня гранулоцитов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ терапия 6-меркаптопурином. После восстановления уровня гранулоцитов $>1,0 \times 10^9/\text{л}$ терапия возобновляется, доза препаратов снижается на 25% по отношению к предыдущей дозе.

Изменение доз препаратов у пациентов с массой тела менее 10 кг.

Возраст <6 мес — доза всех препаратов снижается на 50% по отношению к расчетной.

Возраст >6 мес <12 мес — доза всех препаратов снижается на 25% по отношению к расчетной.

Нейротоксичность.

При развитии явлений пареза кишечника/динамической кишечной непроходимости или других проявлений нейротоксичности винбластин (выраженной парестезии, мышечной слабости) очередное введение винбластина должно быть отменено. Терапия может быть возобновлена после разрешения клинических проявлений нейропатии. При возобновлении терапии доза винбластина должна быть снижена на 50%.

5.8 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Перечень медицинских услуг ухода за пациентом согласно «Номенклатуре услуг в здравоохранении» представлен в таблице 5:

Таблица 5.

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

5.9 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)

5.10 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.

5.11 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

5.12 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.

5.13 Возможные исходы и их характеристика

Возможные исходы и их характеристика представлены в таблице:6

Таблица 6.

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	80	Разрешение всех обратимых клинических и лабораторных признаков заболевания	6-12 недель	Пациент продолжает терапию по выбранному протоколу
Частичный ответ	10	Сохранение части лабораторных или	6-12 недель	Пациент ведется по протоколу для ОЛЛ

		клинических признаков заболевания		высокого риска (модель пациента 3)
Прогрессия заболевания	8	Появление новых или ухудшение инициальных лабораторных или клинических проявлений заболевания	6-12 недель	
Летальный исход	2	Наступление смерти	1-52 недель	—

5.14 Графическое и схематическое представления протокола лечения

Таблица 7. Периодичность и этапы оценки ответа на терапию.

	Ответ через 6 нед	Терапия	Ответ через 12 нед	Терапия
Группа промежуточного риска	Полный ответ	Поддерживающая	Полный ответ	Поддерживающая
	Частичный ответ	Интенсивная фаза II	Частичный ответ	Терапия второй линии
	Прогрессия/нет ответа	Интенсивная фаза II	Прогрессия	Терапия второй линии
Группа высокого риска	Полный ответ	Поддерживающая	Полный ответ	Поддерживающая терапия
	Частичный ответ, ОР-	Интенсивная фаза II	Частичный ответ, ОР-	Терапия второй линии
	Частичный ответ, ОР+	Терапия второй линии	Частичный ответ, ОР+	Терапия второй линии
	Прогрессия/ нет ответа	Терапия второй линии	Прогрессия	Терапия второй линии

** ОР— — отсутствие признаков поражения органов риска, ОР+ — наличие признаков поражении органов риска

Рис. 1. Алгоритм выбора терапии у пациентов с гистиоцитозом из клеток Лангерганса.
Группа высокого риска.

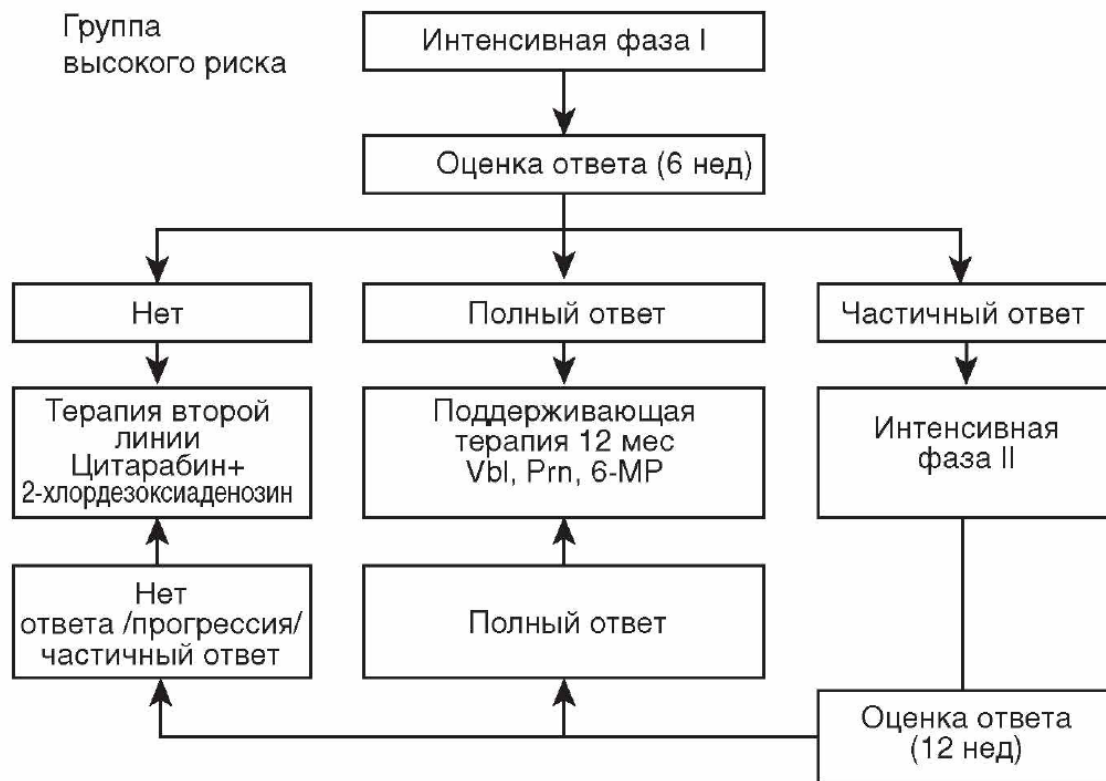


Рис. 2 Алгоритм выбора терапии у пациентов с гистиоцитозом из клеток Лангерганса. Группа промежуточного риска.



6 Литература

1. Детская гематология/ Под ред: А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, 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., SuhJ.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.