**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение**

**высшего образования «Оренбургский государственный медицинский**

**университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Дисциплина «Госпитальная педиатрия»

Учебное пособие

**Лимфогранулематоз**

**и отдельные гемобластозы у детей**

Оренбург - 2023

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет»**

**Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**ФГБОУ ВО ОрГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ**

**Кафедра госпитальной педиатрии**

**Авторы: Е.Г. Карпова, М.А. Скачкова, Н.Ф. Тарасенко,**

**М.Г. Рыбалкина, А.В. Абубакирова**

**Дисциплина « Госпитальная педиатрия»**

**Учебное пособие**

**31.05.02 - Педиатрия**

Оренбург

2023

УДК 616-006.442/446-053.2(075.8)

ББК 57.335.5я73

Л58

Составители:

Карпова Е.Г. - к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ

Скачкова М.А. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ

Тарасенко Н.Ф. - к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ

Рыбалкина М.Г. - к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ

Абубакирова А.В. – ассистент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОрГМУ

Под редакцией заведующего кафедрой госпитальной педиатрии д.м.н., профессора М.А. Скачковой.

**Лимфогранулематоз и отдельные гемобластозы у детей.** Учебное пособие. – Оренбург, 2023 – 110с.

Пособие содержит материал, необходимый для изучения заболеваний системы кроветворения, протекающих с увеличением лимфатических узлов, вопросы своевременной диагностики отдельных гемобластозов и тактики лечения пациентов с данной патологией.

Знание этого материала необходимо для подготовки студентов к практическим занятиям по модулю «Гематология», а также для успешной сдачи I и II этапов Государственной итоговой аттестации (ГИА), аккредитации выпускников и для дальнейшей практической работы врача.

Учебное пособие предназначено для студентов, обучающихся по специальности «педиатрия».

**Рецензенты:**

Файзуллина Р.М., д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Зорин И.В.., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет МЗ РФ

Учебное пособие рассмотрено и рекомендовано к печати РИС ОрГМУ.

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |

СОДЕРЖАНИЕ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| N п\п | Наименование | Номер страницы |
| 1 | Введение | 5 |
| 2 | Список сокращений | 13 |
| 3 | Лимфаденопатия у детей | 14 |
| 4 | Лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз) | 18 |
| 5 | Миелодиспластический синдром | 52 |
| 6 | Хронический миелолейкоз | 59 |
| 7 | Вопросы для самоподготовки | 76 |
| 8 | Тестовые задания | 77 |
| 9 | Ситуационные задачи | 81 |
| 10 | Клинические задачи | 83 |
| 11 | Эталоны ответов | 88 |
| 12 | Список рекомендуемой литературы | 89 |
| 13 | Приложение 1.  Перечень обязательного минимума практических умений. | 90 |
| 14 | Приложение 2.  Основные клинические признаки, характеризующие различные виды лимфаденопатий у детей. | 101 |
| 15 | Приложение 3.  Номограммы для определения площади поверхности тела. | 102 |
| 16 | Приложение 4.  Расчет площади поверхности тела. | 104 |
| 17 | Приложение 5.  Требования к проведению лучевой терапии при лимфогранулематозе. | 105 |
| 18 | Приложение 6.  Диагностические критерии ХМЛ | 107 |

**ВВЕДЕНИЕ**

Увеличение лимфатических узлов у детей – одна из самых частых причин обращения к педиатру. Обычно это – результат воспалительного или реактивного процесса, так называемые неспецифические лимфаденопатии. Опухоль диагностируется менее чем в 1% лимфаденопатий, чаще это лимфома (в т.ч. ходжкинская), реже – другие виды новообразований.

Среди злокачественных лимфом, которые составляют около 13% всех злокачественных опухолей у детей, наиболее часто встречается лимфогранулематоз (5% всех злокачественных образований в популяции), неходжкинские лимфомы (6-10 на 1млн детского населения), Х-гистиоцитомы.

В последнее десятилетие наметилась тенденция роста частоты лейкозов у детей. Развёрнутые проявления острого лейкоза у детей складываются из нескольких синдромов, и диагностика дебюта зачастую представляет существенные сложности.

Заболеваемость ЛХ у детей составляет 0,7-0,9 на 100000 детского населения (по данным Международных регистров). Среди первичных больных лимфогранулематозом дети составляют в среднем 15 процентов. Среди всех лимфом у детей лимфома Ходжкина (ЛХ) составляет около 40%. Встречается во всех возрастных группах, за исключением детей 1-го года жизни и редко – до 3-5-летнего возраста.

Прогрессирующий характер патологического процесса, склонность к инфильтративному росту, еще достаточно высокая летальность, в то же время возможность полного излечения от лимфогранулематоза при своевременной диагностике и адекватно назначенной терапии, обуславливают актуальность изучения этой темы для практической деятельности будущего врача.

Цель пособия – сформировать представление о механизмах развития заболевания и обучить алгоритму диагностического поиска причин заболевания.

Целью изучения данного направления является формирование и развитие у выпускника по специальности «Педиатрия» компетенций, направленных на восстановление и улучшение здоровья детей с онкогематологическими заболеваниями, протекающими с увеличением лимфатических узлов, путем оказания педиатрической помощи надлежащего качества:

**Требования к результатам освоения материала**

|  |  |
| --- | --- |
| **Компетенция** | **ЗУН** |
| **ПК 1**  **Готовность к сбору и анализу жалоб пациента, данных его анамнеза, результатов осмотра, лабораторных, инструментальных, патолого-анатомических и иных исследований в целях распознавания состояния или установления факта наличия или отсутствия заболевания** | **Знает:**  методику сбора и оценки анамнеза жизни и болезни ребенка;  основы методики полного физикального исследования пациента (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация);  методы лабораторных и инструментальных исследований для оценки состояния здоровья;  клиническую картину болезней и состояний, требующих направления детей к врачам-специалистам с учетом обследования и действующих клинических рекомендаций (протоколов лечения), порядков оказания медицинской помощи и с учетом стандартов медицинской помощи |
| **Умеет**:  устанавливать контакт с ребенком, родителями (законными представителями) и лицами, осуществляющими уход за ребенком;  собирать жалобы, анамнез заболевания и жизни ребенка;  оценивать самочувствие и состояние ребенка (осмотр и оценка кожного покрова, видимых слизистых,подкожно-жировой клетчатки, ногтей, волос, лимфатических узлов, органов и систем организма ребенка),  оценивать соответствие паспортному возрасту физического и психомоторного развития детей (определять массу тела и рост, индекс массы тела ребенка различного возраста, оценивать физическое и психомоторное развитие детей);  обосновывать необходимость и объем лабораторно-инструментального обследования пациента,  интерпретировать их результаты;  обосновывать необходимость направления детей на  консультацию к врачам-специалистам |
| **Владеет навыками:**  расспроса больного и его ближайших родственников;  полного физикального обследования пациента;  направления пациента на лабораторно- инструментальное обследование и оформления направления пациента для консультации к врачам-специалистам при наличии медицинских показаний - в соответствии с действующими порядками оказания медицинской помощи, клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи с учетом стандартов медицинской помощи;  анализа результатов, полученных при консультациях врачами-специалистами |
| **ПК 2**  **Готовность к определению, формулировке диагноза с учетом действующей международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ)** | **Знает:**  этиологию и патогенез болезней и состояний у детей;  клиническую симптоматику болезней и состояний с учетом возраста ребенка и исходного состояния здоровья;  дифференциальную диагностику заболеваний;  действующие клинические рекомендации (КР) и международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ) |
| **Умееет:**  осуществлять диагностику основных патологических состояний, симптомов и синдромов заболеваний,  проводить дифференциальную диагностику,  формулировать клинический диагноз |
| **Владеет:**  диагностикой основных патологических синдромов заболеваний,  проведением дифференциальной диагностики,  методикой формулирования клинического диагноза с учетом действующих КР и МКБ |
| **ПК 3**  **Способность и готовность к определению тактики ведения пациента с различными нозологическими формами, контролю эффективности и безопасности лечения** | **Знает:**  правила получения добровольного информированного согласия родителей (законных представителей) и детей старше 15 лет на проведение лечения;  в соответствии с действующими КР (протоколами лечения), порядками оказания медицинской помощи и с учетом стандартов медицинской помощи знает:  - современные методы медикаментозной терапии болезней и состояний у детей;  - механизм действия лекарственных препаратов;  медицинские показания и противопоказания к их применению; осложнения, вызванные их применением;  - принципы назначения лечебного питания с учетом возраста ребенка, диагноза и клинической картины болезни;  - современные методы немедикаментозной терапии основных болезней и состояний у детей;  механизм действия немедикаментозной терапии, медицинские показания и противопоказания к ее назначению, осложнения, вызванные ее применение;  - принципы и правила оказания паллиативной медицинской помощи детям |
| **Умеет**:  составлять план лечения болезней и состояний ребенка;  назначать медикаментозную терапию, диетотерапию и немедикаментозную терапию учетом его возраста, диагноза и клинической картины заболевания и в соответствии с действующими КР (протоколами лечения), порядками оказания медицинской помощи и с учетом стандартов медицинской помощи;  организовывать паллиативную медицинскую помощь детям |
| **Владеет:**  алгоритмом составления плана лечения заболевания и назначением лекарственных препаратов;  алгоритмом составления диетотерапии с учетом возраста ребенка, диагноза и клинической картины болезни и состояния;  алгоритмом назначения немедикаментозного лечения;  алгоритмом оказания паллиативной помощи и персонализированного лечения пациента с оценкой эффективности и безопасности лечения |
| **ПК 5**  **Готовность к реализации и контролю эффективности индивидуальных реабилитационных программ для детей** | **Знает:**  нарушения в состоянии здоровья детей, приводящие к ограничению их жизнедеятельности, и показания для направления их в федеральные учреждения медико-социальной экспертизы (МСЭ);  медицинские показания, противопоказания к проведению реабилитационных мероприятий среди детей-инвалидов и методы контроля выполнения индивидуальной программы реабилитации ребенка-инвалида;  мероприятия по реабилитации детей с хроническими заболеваниями с учетом возраста ребенка, диагноза в соответствии с КР (протоколами лечения), порядками оказания медицинской помощи и с учетом стандартов медицинской помощи;  перечень врачей-специалистов, участвующих в проведении реабилитационных мероприятий в соответствии с возрастом ребенка, диагнозом и клиническими проявлениями заболевания;  показания для направления детей с нарушениями, приводящими к ограничению их жизнедеятельности, в медицинские организации, оказывающие паллиативную медицинскую помощь детям |
| **Умеет:**  оформить направление детей с нарушениями, приводящими к ограничению их жизнедеятельности, для прохождения МСЭ;  определять медицинские показания, противопоказания к проведению реабилитационных мероприятий и оценивать выполнение индивидуальной программы реабилитации ребенка-инвалида;  определять медицинские показания, противопоказания к проведению реабилитационных мероприятий среди детей с хроническими заболеваниями; контролировать выполнение и оценивать эффективность и безопасность реабилитации.  назначать санаторно-курортное лечение детям с хроническими заболеваниями;  оформить направление детей с нарушениями, приводящими к ограничению их жизнедеятельности, в медицинские организации, оказывающие паллиативную медицинскую помощь детям |
| **Владеет:**  методикой оформления направления на МСЭ;  основной терминологией, используемой в медицинской реабилитации, методикой оценки нарушений функций у пациентов;  способами комплексной терапии в реабилитации, включающие немедикаментозные методы и природные лечебные факторы;  оценкой эффективности и безопасности реализации санаторно-курортного лечения детей с хроническими заболеваниями с учетом возраста ребенка, диагноза в соответствии с действующими КР (протоколами лечения), порядками оказания медицинской помощи и с учетом стандартов медицинской помощи;  алгоритмом оказания паллиативной помощи и оценкой эффективности и безопасности лечения ПК 2 |
| **ПК 6**  **Готовность к проведению профилактических мероприятий, в том числе санитарно-просветительной работы, среди детей и их родителей** | **Знает**:  нормативные правовые акты, регламентирующие порядок проведения медицинских осмотров несовершеннолетних, в том числе профилактических медицинских осмотров в связи с занятиями физической культурой и спортом, прохождения диспансеризации, диспансерного наблюдения, медицинской реабилитации, оказания медицинской помощи, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных организациях;  перечень врачей-специалистов для проведения профилактических медицинских осмотров, лабораторных и инструментальных обследований, профилактических прививок при проведении профилактических медицинских осмотров в зависимости от возраста ребенка и состояния его здоровья;  принципы применения специфической и неспецифической профилактики инфекционных заболеваний у детей, национальный календарь профилактических прививок с учетом возраста ребенка и состояния его здоровья;  медицинские показания и противопоказания к применению вакцин, возможные реакции и осложнения при применении вакцин;  правила грудного вскармливания и его пользу для сохранения здоровья матери и ребенка, состав грудного молока;  виды и состав смесей - заменителей грудного молока, показания и правила применения в зависимости от возраста и состояния ребенка;  сроки и порядок введения прикорма в зависимости от возраста и состояния ребенка;  критерии распределения детей на группы здоровья (с учетом диагноза, результатов функционального обследования, кратности перенесенных заболеваний в течение года, нервно-психического и физического развития), в т.ч. для занятия физической культурой в образовательных организациях (с учетом диагноза и перенесенного заболевания);  принципы диспансерного наблюдения детей с хроническими заболеваниями, детей-инвалидов с учетом возраста ребенка, диагноза в соответствии с действующими КР (протоколами лечения), порядками оказания медицинской помощи и с учетом стандартов медицинской помощи;  формы и методы санитарно-просветительной работы среди детей, их родителей (законных представителей), лиц, осуществляющих уход за ребенком, по формированию элементов здорового образа жизни с учетом возраста ребенка и группы здоровья |
| **Умеет**:  организовывать и обеспечивать проведение профилактических медицинских осмотров детей с учетом их возраста и состояния здоровья в соответствии с действующими нормативными правовыми актами;  организовывать и контролировать проведение иммунопрофилактики инфекционных заболеваний у детей с учетом их возраста, состояния здоровья ребенка и в соответствии с национальным календарем профилактических прививок;  разъяснять детям, их родителям (законным представителям) и лицам, осуществляющим уход за ребенком, правила рационального сбалансированного питания детей различных возрастных групп, элементы и правила формирования здорового образа жизни с учетом возраста ребенка и группы здоровья;  определять группу здоровья ребенка (с учетом диагноза, результатов функционального обследования, кратности перенесенных заболеваний в течение года, нервно-психического и физического развития), в т.ч. для занятия физической культурой в образовательных учреждениях с учетом диагноза и перенесенногозаболевания;  проводить диспансерное наблюдение за детьми с хроническими заболеваниями и отклонениями в состоянии здоровья, детьми-инвалидами с учетом возраста ребенка, диагноза |
| **Владеет:**  основными принципами профилактического наблюдения за детьми;  проведением санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий в случае возникновения очага инфекции;  основными принципами рационального сбалансированного питания детей различных возрастных групп;  принципами и назначением лечебно-оздоровительных мероприятий среди детей (в т.ч. длительно и часто болеющих детей, детей с хроническими заболеваниями и отклонениями в состоянии здоровья, детей-инвалидов) с учетом группы здоровья, возраста ребенка, диагноза - в соответствии с КР (протоколами лечения), порядками оказания медицинской помощи и с учетом стандартов медицинской помощи;  оценкой эффективности профилактической работы с детьми различных возрастно-половых групп |

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

|  |  |
| --- | --- |
| А/б  аутоТГСК  БХ  БШ  ВИЧ  ВОЗ  ДВС  ДН  ИД  ИЛ  ИТК  кЛХ | - антибиотики  - трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток  - болезнь Ходжкина  - клетки Березовского Штернберга  - вирус иммунодефицита человека  - Всемирная организация здравоохранения  - диссеминированное внутрисосудистое свертывание  - диспансерное наблюдение  - иммунодефицит  - интерлейкин  - ингибиторы тирозинкиназы  - классическая лимфома Ходжкина |
| КСФ | - колониестимулирующий фактор |
| КМ  КТ | - костный мозг  - компьютерная томография |
| ЛАП  ЛДГ | - лимфаденопатия  - лактатдегидрогеназа |
| ЛГМ  ЛТ | - лимфогранулематоз  - лучевая терапия |
| ЛХ | - лимфома Ходжкина |
| Л/у | - лимфатический узел |
| МДС  МКБ-10  МТ | - миелодиспластические синдромы  - Международная классификация болезней десятого пересмотра  - масса тела |
| МРТ | - магнитно-резонансная томография |
| НЛПЛХ  ОЛЛ | - нодулярная с лимфоидным преобладанием лимфома Ходжкина  - острый лимфобластный лейкоз |
| ОМЛ  ПР | - острый миелобластный лейкоз  - полная ремиссия |
| ПСК | - полипотентная стволовая клетка |
| ПХТ  ПЦР | - полихимиотерапия  - полимеразная цепная реакция |
| ПЭТ/КТ  СОД | - позитронная эмиссионная томография, совмещенная с  компьютерной томографией  - суммарная очаговая доза |
|  |  |
| СОЭ  ТГСК | - скорость оседания эритроцитов  - трансплантация гемопоэтических стволовых клеток |
| ТКМ  УЗИ  ФЭГДС  ХЛ  ХМЛ | - трансплантация костного мозга  - ультразвуковое исследование  - фиброэзофагогастродуоденоскопия  - Ходжкинская лимфома  - хронический миелобластный лейкоз |
| ЦМВ  ЦНС  ЧСС  ЭБВ  ЭхоКС  FAB | - цитомегаловирус  - центральная нервная система  - частота сердечных сокращений  - Эпштейн-Барр вирус  - эхокардиография  - Франко-Американо-Британская группа по исследованию рака |
|  |  |

**ЛИМФАДЕНОПАТИЯ У ДЕТЕЙ**

В своей повседневной деятельности практикующие врачи очень часто встречаются с патологиями, которые сопровождаются увеличением лимфоузлов.

Лимфаденопатией (ЛАП) называется увеличение лимфатических узлов любого происхождения. Это один из наиболее распространенных клинических симптомов, требующих проведения дифференциальной диагностики.

В настоящее время существует следующая классификация лимфаденопатии:

1. *по природе увеличения лимфатических узлов* – опухолевые и неопухолевые формы,
2. *по распространенности процесса* – локальная и генерализованная форма,
3. *по продолжительности* – непродолжительная (менее 2 месяцев) и

затяжная форма (2 месяца и более),

1. *по характеру течения* – острая, хроническая и рецидивирующая форма.

По Международной классификации болезней(МКБ-10) увеличение лимфатических узлов отнесено в «Класс XVIII. [Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках](https://mkb-10.com/index.php?pid=17001) (R00-R99). Увеличение лимфатических узлов R59»:

R59.0 - локализованное увеличение л/у

(локальная ЛАП),

R59.1 - генерализованное увеличение л/у

(генерализованная ЛАП, без дополнительных уточнений),

R59.9 - увеличение л/у неуточненное

(случаи достоверно не установленной причины увеличения

лимфоузлов на этапе предварительной диагностики, также

для выделения ведущего симптома заболевания).

Происхождение и механизмы развития данной патологии зависят от ее причины.

Увеличение лимфатических узлов бывает в разные возрастные периоды у здоровых детей или как один из симптомов множества заболеваний:

- инфекционных и системных,

- ведущим проявлением патологии иммунной и гемопоэтической систем,

- в результате доброкачественной и злокачественной пролиферации клеток,

составляющих лимфоузел.

Диагностика характера лимфаденопатии - одна из самых частых клинических задач в педиатрии, от своевременности и адекватности решения которой зависит объем и успех необходимой терапии (приложение 2, таблица 5).

***Локальная (региональная) лимфаденопатия*** ***(R59.0)*** - увеличение анатомически близко расположенных групп л/у.

*Основные анатомические регионы:* затылочные, околоушные, подчелюстные и подбородочные, шейные, надключичные, медиастинальные, подмышечные, паховые, бедренные, подвздошные, абдоминальные и тазовые.

Локальные инфекции обычно вызывают увеличение лимфоузлов, дренирующих область инфекции:

- переднешейные л/у дренируют полость рта и глотки, почти каждая вирусная или бактериальная инфекция верхних дыхательных путей ведет к их увеличению;

- при поражениях кожи головы увеличены затылочные или заднешейные л/у.

При оценке лимфаденопатии локализация увеличенных л/у имеет первостепенное значение.

*Наличие пальпируемых переднешейных, подмышечных и паховых лимфоузлов < 2,5см - физиологическая норма для здоровых детей.*

Надключичная лимфаденопатия, часто ассоциированная с увеличением л/у средостения, в любом возрасте - всегда проявление патологии. Также серьезного внимания заслуживают увеличенные >2,5-3см в любой области, кроме верхнешейной.

*Среди причин* локального увеличения лимфоузлов - необходимо исключить наличие опухоли, прежде всего лимфомы.

***Генерализованная лимфаденопатия*** ***(R59.1)*** - увеличение л/у в анатомически несопряженных регионах - часто сочетается с гепатоспленомегалией.

*Среди причин* генерализованной лимфаденопатии: системные инфекции, вирусные, бактериальные, грибковые и протозойные, аутоиммунные болезни, болезни накопления, лекарственные реакции, болезни гистиоцитов и диссеминированные опухолевые заболевания.

**Общие принципы диагностики ЛАП** **у детей:**

*1. Анамнез* ***-*** время появления увеличенных л/у, предшествующие заболевания, травмы, укусы грызунов, кошачьи царапины в регионе, дренируемом увеличенными л/у. Наличие лихорадки и её характер, симптомов интоксикации, снижения массы тела.

*2. Локализация*

***-*** увеличение тонзиллярных и паховых л/у чаще всего бывает реактивным в ответ на локальную инфекцию;

- увеличение левых надключичных л/у свидетельствует о злокачественном заболевании, локализованном в брюшной полости, по грудному протоку распространяющемуся в эту область;

- увеличение правых надключичных л/у (дренируют верхние отделы легких и средостения) указывает на поражение в грудной клетке;

- злокачественные л/у в подавляющем большинстве случаев располагаются ассиметрично.

*3. Характеристика* ***-***  воспалительные лимфоузлы (лимфаденит) теплые, болезненные, может быть флюктуация; л/у при системных неопухолевых заболеваниях не отличаются по своим характеристикам от нормальных; злокачественные л/у плотные, чаще безболезненные, без признаков воспаления.

**Причины лимфаденопатии у детей**

***1. Инфекции:***

- бактериальные (кожные - стрептокококки, стафилококки, атипичные микобактерии; при туберкулезе, сифилисе и др. венерических заболеваниях, туляремии, бруцеллезе, тифе; болезнь «кошачьей царапины» - Bartonella henselae);

* вирусные (инфекционный мононуклеоз - ЭБВ, ЦМВ, ВИЧ, краснуха, корь, аденовирусные и герпетические инфекции, ветряная оспа);
* грибковые;
* протозойные (токсоплазмоз, лейшманиоз, малярия).

***2. Аутоиммунные заболевания***

(системные заболевания соединительной ткани - ревматоидный артрит, СКВ,

вакцинации, сывороточная болезнь)

***3. Первичные иммунодефицитные состояния***

(общевариабельная иммунная недостаточность, хроническая гранулематозная

болезнь; дефицит адгезии лейкоцитов (LAD синдром); аутоиммунный

лимфопролиферативный синдром; Х-сцепленный лимфопролиферативный

синдром; с-м Шедиака-Хидаси и др. ИДС).

1. ***Другие лимфопролиферативные расстройства***

*(*саркоидоз, болезнь Кавасаки и др.)

**5. *Лекарственные***

(аллопуринол; изониазид; противолепрозные и антитиреоидные препараты)*.*

***6. Болезни накопления***(Нимана-Пика, Гоше).

***7. Гистиоцитозы и гемофагоцитарные синдромы***

***8. Злокачественные заболевания***

(лейкемии, лимфомы, метастазы солидных опухолей).

**Обследование ребенка с**

**локализованной/генерализованной ЛАП**

1. Подробный анамнез (наличие инфекций, контакты с грызунами и кошками), системные жалобы, временные параметры развития симптомов.
2. Физикальное обследование (оценка всех групп лимфоузлов, гепатоспленомегалия, геморрагический синдром).
3. Общий анализ крови (все ростки кроветворения, СОЭ).
4. Кожные пробы на туберкулез и другие возможные кожные тесты.
5. Бактериологическое исследование материала из места локальной инфекции

(полость рта, зев).

1. Специфические серологические тесты на токсоплазмоз, ЦМВ, ЭБВ, ВИЧ.
2. Исследование иммуноглобулинов крови (для исключения первичного ИД – иммунофенотипирование).
3. Рентгенография грудной клетки, по показаниям – КТ грудной клетки, УЗИ и КТ брюшной полости.
4. При наличии воспаления и флуктуации – аспирация и бактериологический посев аспирата на флору и чувствительность к А/б
5. *Тонкоигольная пункционная биопсия лимфоузла не позволяет получить достаточно материала для целенаправленного исследования и может задержать процесс диагностики!*

11. Исследование костного мозга при наличии изменений в анализах крови.

12. *Открытая биопсия лимфоузла показана, если*:

- проведенное обследование даст основание для диагноза злокачественного заболевания,

- размеры л/у более 2,5см и проведенное обследование не позволило определить диагноз,

- заболевание персистирует или прогрессирует, несмотря на адекватную антибактериальную терапию.

При наличии ЛАП необходимо оценить - это вариант нормы или проявление какого-либо заболевания, для чего может быть достаточным внимательный физикальный осмотр, сбор анамнеза и стандартные лабораторные методики.

Рекомендуется:

1. при отсутствии данных, указывающих на системное или злокачественное заболевание - наблюдение и повторное обследование;
2. при подозрении на бактериальное воспаление – провести курс антибактерильной терапии с оценкой эффекта и решить вопрос о необходимости хирургического лечения.

Более детальное и углубленное обследование необходимо для выявления и верификации причины лимфаденопатии как синдрома, сопровождающего другие локальные или системные заболевания, или собственно болезни лимфатической системы, доброкачественной или злокачественной.

**Правила исследования биопсийного материала**

(для получения максимально достоверных результатов)

- следует биопсировать лимфоузлы из нижнешейных, надключичных и

аксиллярных регионов (если есть выбор),

- следует биопсировать наиболее измененный и большой л/у,

- л/у должен удаляться целиком, в капсуле (не по частям),

- л/у следует отправить к патологу в питательной среде (в физиологическом

растворе) для предотвращения высыхания материала, избегать прямого

интенсивного освещения (не нагревать!), не заворачивать в сухую марлю

(артефакты высыхания).

**Методы исследования биопсийного материала:**

* окраска по Граму, бактериологические исследования (микобактериальные,

вирусные, грибковые);

* цитология отпечатков опухоли;
* гистология с гистохимией и иммуногистохимией;
* электронная микроскопия - по показаниям;
* определение клональности лимфоидной пролиферации, реаранжировка Т-

клеточного рецептора и гена иммуноглобулинов.

Большинство ЛАП у детей - доброкачественные, хотя для верификации их причин необходим широкий спектр исследований.

Основная задача - выявление детей с серьезными заболеваниями, требующими безотлагательного начала адекватной терапии - должна быть решена в максимально короткое время.

Важнейшее условие такой работы - взаимопонимание и сотрудничество педиатра, онкогематолога, хирурга, патолога, радиорентгенолога и наличие комплексной лабораторной и технической базы.

**ЛИМФОМА ХОДЖКИНА (ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ)**

Болезнь Ходжкина(БХ),лимфома Ходжкина (ЛХ),Ходжкинская лимфома(ХЛ) или лимфогранулематоз (ЛГМ) - синонимы злокачественной опухоли лимфоидной ткани со специфической гранулематозной гистологической структурой или В-клеточного злокачественного лимфопролиферативного заболевания.

Заболеваемость лимфомой Ходжкина (ЛХ) в России составляет 2,2 случая на 100 000 населения в год, смертность достигает 0,61 случаев на 100 000 населения в год (в 2016 г. впервые было выявлено 3 129 человек, умерло 879 человек).

Заболевание возникает в любом возрасте, но преимущественно в интервале 16-35 лет, в этой возрастной группе в России среди заболевших преобладают женщины.

По данным Международных регистров заболеваемость ЛХ у детей составляет 0,7-0,9 на 100000 детского населения. Среди всех лимфом у детей ЛХ составляет около 40%.

Встречается во всех возрастных группах, кроме детей 1-го года жизни, и редко – до 3-5-летнего возраста.

У детей и подростков наблюдается двугорбая кривая заболеваемости: первый пик в 4-6 лет и второй в 12-14 лет.

Мальчики до 7 лет болеют в 3 раза чаще девочек, у подростков соотношение заболевших ЛХ мальчиков и девочек примерно одинаково.

Повышен риск заболеть ЛХ у детей с первичными ИДС - атаксией-телеангиоэктазией, агаммаглобулинемией, с ревматоидным артритом и СКВ.

По Международной классификации болезней(МКБ-10) лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз) отнесена в «Класс II. Новообразования (C00-D48). Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (C81- C96)»:

C81 Лимфома Ходжкина

C81.0 Нодулярный тип лимфоидного преобладания лимфомы Ходжкина

C81.1 Нодулярный склероз (классической) лимфомы Ходжкина

C81.2 Смешанно-клеточный вариант (классической) лимфомы Ходжкина

C81.3 Лимфоидное истощение (классической) лимфомы Ходжкина

C81.4 Лимфоцитарная (Lymphocyte-rich) (классическая) лимфома

Ходжкина

C81.7 Другие формы (классической) лимфомы Ходжкина

C81.9 Лимфома Ходжкина неуточненная

На основании эпидемиологических особенностей, различают несколько типов лимфогранулематоза:

I тип (в развивающихся странах) - высокая заболеваемость среди детей,

преобладание злокачественно протекающих вариантов процесса

II тип (в развитых странах) - поражает лиц молодого возраста, в основном

доброкачественно протекающими формами;

III тип - промежуточный;

IV тип (в Японии) - низкая заболеваемость во всех возрастных группах.

Таким образом, в зависимости от возраста процесс неоднороден.

**Биология ЛХ**

Этиологиянеизвестна. У детей младшей возрастной группы, чаще при смешанноклеточном варианте ЛХ, в опухолевых клетках выявляется вирус Эпштейна-Барра (ЭБВ). Уровень инфицированности ЭБВ коррелирует с выраженностью иммунодефицита, распространенными стадиями ЛГМ и прогнозом заболевания. Выявлено присутствие ЭБВ в клетках БШ в начале болезни и позднем рецидиве.

Отмечено увеличение числа ЛГМ в семьях с генетическими изменениями. Описаны случаи семейного лимфогранулематоза: риск заболевания у самых близких родственников больных возрастает в 2-3 раза, у братьев и сестер больного – в 7 раз. Высокий риск заболеть ЛГМ имеют однояйцовые близнецы молодого возраста - в 99 раз выше, чем в популяции в целом. Однако генетических маркеров ЛГМ до сих пор не выявлено.

Предполагается, что лимфогранулематоз - В-клеточная опухоль, развивается на фоне Т-клеточного иммунодефицита, обусловленного развитием гипотимического синдрома. У большинства больных ЛГМ, особенно с генерализованными стадиями, имеется снижение показателей клеточного иммунитета, дисбаланс хелперных и супрессорных Т-клеток.

**Морфологическая характеристика ЛХ**

Опухолевым субстратом ЛХ являются гигантские клетки Березовского-Штернберга-Рид, количество их в опухоли не превышает 1-10%. В большинстве случаев (до 90%) эти клетки происходят из относительно зрелых медленно пролиферирующих В-клеток зародышевых центров лимфоузлов, в остальных - потомки Т-клеток или, возможно, натуральных киллеров. До сих пор происхождение клеток БШ окончательно неизвестно. Обнаружение клеток БШ является непременным условием диагноза ЛХ (рис. 1).

|  |
| --- |
|  |
| Рис. 1. Микропрепарат лимфатического узла при ЛГМ: стрелками  указаны клетки Б-Ш; окраска гематоксилином и эозином; х250 |

*Клетки Березовского-Штернберга* (БШ) - это крупные клетки до 20-25 микрон в диаметре, с 2 или более зеркально расположенными ядрами, в которых имеются крупные нуклеолы. Цитоплазма обильная, базофильная или слабооксифильная, иногда вакуолизированная с околоядерным просветлением и утолщенным краем (рис. 2).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | ЛГ 001 |  |
| Рис. 2. Двуядерная клетка Березовского-Штернберга - гигантская,  имеет 2 ядра с нуклеолами. Цитоплазма базофильная с выраженной  вакуолизацией (пунктат л/у) | | |

Предстадии клеток БШ - *клетки Ходжкина,* меньшего размера и с одним ядром, морфологически схожие с иммунобластами, встречаются при неспецифическом поражении (рис. 3).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | ЛГ-2 |  |
| Рис. 3. Предстадия клетки Березовского-Штернберга в пунктате л/у.  Большая клетка с молодым ядром, содержащим нуклеолы.  Цитоплазма интенсивно базофильная с начинающейся вакуолизацией | | |

Наряду с типичными клетками БШ при нодулярном склерозе ЛГМ встречаются атипичные формы, так называемые *«лакунарные клетки» -* многоядерные с множественными мелкими нуклеолами, обильной цитоплазмой с четко очерченным контуром и участками просветления, «лакунами».

В последние годы стала известна роль ***цитокинов***, продуцируемых клетками Б-Ш, которые ***определяют образование гранулемы, сходной с воспалительной, и клинические проявления болезни:***

* лихорадка, ночные поты, выраженность пролиферации лимфоидной ткани, эозинофилия, иммунодефицит

*- продукция интерлейкинов (IL) - 1,2,5,6,*

* лихорадка, потеря веса

*- фактор некроза опухоли (TNF), интерфероны – α, β,*

* лейкоцитарно-эозинофильная инфильтрация, миелопролиферация

*- колониестимулирующие факторы (CSF): грануломоноцитарный - GM-, гранулоцитарный - G-, моноцитарный - M-,*

* фиброз

*- трансформирующий ростковый фактор (TGF-β), интерлейкин 10.*

Основную массу опухоли составляют многочисленные лимфоциты (в основном, Т-клетки), гистиоциты, гранулоциты, эозинофилы и клетки стромы.

В зависимости от соотношения этих клеточных элементов, их расположения и структуры опухоли предложена **гистологическая классификация (1971г.),** дополненная **согласно Международной классификации лимфоидных опухолей ВОЗ (Лион, 2001г.):**

***Неклассический вариант лимфомы Ходжкина:***

- нодулярный вариант лимфоцитарного преобладания (ЛП)

***Классическая лимфома Ходжкина:***

- нодулярный склероз (НС)

- смешанно-клеточный тип (СК)

- лимфоцитарное истощение (ЛИ)

- богатый лимфоцитами тип классической лимфомы Ходжкина.

***Лимфоцитарное преобладание -*** нодулярный характер роста, обусловленный компактным скоплением лимфоидных клеток, реже диффузный тип роста. Эозинофилы, плазматические клетки, фиброз отсутствуют. Диагностические - крупные лимфоцитарные и гистиоцитарные клетки (ядра пузырьковидные, многодольчатые), трудно отличить от реактивной гиперплазии; классические клетки БШ – редко, определяются В-клеточные маркеры; обычно встречается у больных с I-II стадиями ХЛ без признаков биологической активности; во всех возрастных группах, чаще у лиц мужского пола; поражаются л/у средостения и периферические (шейной или паховой локализации); при локализованном поражении длительность жизни продолжительная, независимо от факта лечения, часто - поздние рецидивы.

***Нодулярный склероз*** - коллагеновый кольцевидный фиброз, в л/у - участки округлой формы «нодулы», в центре которых – «лакунарные клетки», БШ; клеточный состав нодул может быть с ЛП, СК, ЛИ; чаще у девочек пубертатного периода; массивное поражение средостения, нередко поражение костной ткани; *прогностически - благоприятен*.

***Смешанно-клеточный тип*** - диффузный инфильтрат с полиморфным составом клеток, рисунок л/у стерт, многочисленные клетки БШ и Ходжкина встречаются почти в каждом поле зрения. Участки клеточной пролиферации чередуются с разрастанием соединительной ткани различной степени зрелости, могут встречаться очаги некроза; прогностически - *менее благоприятный, характеризуется быстрым распространением*.

***Лимфоцитарное истощение*** - диффузный инфильтрат, бедный клеточным составом из-за диффузного фиброза и некрозов, может проявляться в виде ретикулярного подварианта с преобладанием опухолевых клеток на фоне некроза и различного количества реактивных клеток; прогностически - *крайне неблагоприятен.*

Наиболее распространенными являются варианты с нодулярным склерозом и смешанноклеточный, другие составляют у детей не более 10%.

Для детей до 10 лет наиболее характерен тип лимфоцитарного преобладания, у молодых больных - чаще нодулярный склероз, у пожилых - смешанно-клеточный тип.

В России смешанноклеточный вариант составлял до 75% случаев ЛХ у детей, в последние годы чаще диагностируется вариант НС.

Даже опытные специалисты не всегда могут определить гистологический вариант и ряд наблюдений расценивают как неклассифицируемые.

Специфических цитогенетических и молекулярных характеристик опухолевых клеток (на уровне стандартных методов исследования) при ЛХ не описано, хотя при иммунофенотипировании для подтверждения диагноза БХ наиболее значимо - обнаружение СД 15 и СД 30, В-клеточный антиген СД 20 (при нодулярном ЛП).

Однако, приоритетное значение для диагностики ЛХ - высококачественная морфологическая гистологическая оценка.

При ЛГМ процесс возникает уницентрично и распространяется *метастатистическим путем* - ***лимфогенным*** *или* ***гематогенным***, но в основном по лимфатическим путям.

При любом гистологическом типе ЛХ наступает момент в развитии заболевания, когда становятся возможными оба пути диссеминации процесса - лимфогенный и гематогенный.

Лимфогенный путь метастазирования имеет место в основном при ранних (I - II) стадиях заболевания.

***Пути распространения процесса выше диафрагмы:***

- л/у средостения —> нижнешейные и надключичные л/у справа или слева;

- л/у средостения —> л/у ворот легких —> легкие;

- л/у шеи —> средостение —*>* л/у другой стороны шеи.

При распространении процесса через диафрагму в первую очередь поражаются селезенка и парааортальные (поясничные) лимфоузлы, что приводит как к гематогенному, так и к лимфогенному метастазированию.

Не исключается, что ЛГМ может возникать одновременно (метахронно) в нескольких лимфатических зонах или органах.

**Клиника лимфогранулематоза**

Клинические симптомы заболевания могут включать:

* бессимптомное увеличение периферических лимфоузлов,
* симптомы интоксикации - В-симптомы

(лихорадка ↑38°С не менее 3х дней подряд без признаков воспаления,

ночные профузные поты,

похудание на 10% МТ за последние 6 месяцев),

* интермиттирующая лихорадка,
* кожный зуд до расчесов,
* у пациентов с массивным поражением средостения – боль в груди, кашель,

одышка, симптомы сдавления верхней полой вены.

Основной симптом - увеличение лимфоузлов (л/у) – *лимфаденопатия (аденопатия).*

Среди ***экстранодулярных локализаций*** часто в процесс вовлекается селезенка (до 25% случаев), нередки поражение плевры, легких. В принципе могут быть поражены любые органы - кости, кожа, печень, костный мозг. Поражение других органов средостения (*сердце, почки, головной мозг, щитовидная и вилочковая железы*) встречается редко, по данным аутопсий - в 8% наблюдений. Крайне редко - прорастание опухоли в спинной мозг.

***Лимфаденопатия*** – как правило, болезнь Ходжкина в 80-93% случаев начинается с бессимптомного увеличения лимфоузлов какой-либо группы.

При этом **на первом** по частоте месте стоят **шейные узлы** (60-80%), затем подмышечные (6-20%) и паховые (6-12%), могут быть - над- и подключичные, любые группы внутрибрюшных л/у.

Обычно увеличение лимфоузлов асимметрично.

**У детей обычно поражаются шейные** (рис.4) **и надключичные лимфоузлы, чаще справа.** Левостороннее увеличение надключичных лимфоузлов часто сочетается с наличием внутриабдоминальных поражений.

Паховые, бедренные и подмышечные л/у вовлекаются в процесс значительно реже.

Кроме периферических, могут поражаться лимфоузлы внутренних полостей организма (чаще внутригрудные, внутрибрюшные).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |

# Рис. 4. Увеличенные лимфатические узлы в шейной и

# надключичной области слева у больных ЛГМ

**Обычно лимфатические узлы:** безболезненные, плотновато-эластической консистенции, подвижные, не спаяны между собой, образуют конгломераты (по образному выражению, типа *«картошки в мешке»*), не имеют внешних признаков воспаления.

Процесс увеличения лимфоузлов протекает неодинаково, наряду с прогрессирующим увеличением у некоторых больных встречается очень медленный (в течение нескольких месяцев) рост и даже временное уменьшение их размеров в некоторых локализациях, на фоне проводимой терапии по поводу «лимфаденита» - антибиотиков, десенсибилизирующих препаратов.

Поражение **медиастиналъных лимфоузлов**(в 70% случаев одновременно с узлами надключичных областей) редко служит поводом для первичного обращения больного, а выявляется лишь в ходе обследования.

***Медиастинальнальная локализация:***

* поражаются л/у переднего (рис. 5) и среднего средостения, редко тимус;
* длительно может быть асимптомной;
* при значительном увеличении постепенно развиваются характерные симптомы:

навязчивый непродуктивный кашель, синдром верхней полой вены (СВПВ -

расширение вен шеи, лица), охриплость голоса, дисфагия, диспноэ;

* может происходить прорастание в плевру, легкие, трахею, пищевод и развитие

соответствующих симптомов, чаще плеврита, редко - перикардит.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |
| Рис. 5. Rg-грамма грудной клетки при ЛГМ: расширение верхних  отделов срединной тени вправо (поражение л/у переднего  средостения) | | |

**Забрюшинные лимфатические узлы**(в первую очередь поясничные) вовлекаются в патологический процесс нередко, от 3 до 60%,в зависимости от методов обследования.

***Окончательный диагноз*** ставят после гистологического исследования наиболее увеличенного лимфоузла (при технической возможности - нескольких узлов), иссеченного во время биопсии. Гистологические препараты должен смотреть гистолог, специализирующийся в гематологии. Кроме констатации факта лимфогранулематоза, желательно определение гистологического типа.

**Ткань легких**(по контакту) вовлекается в процесс с пораженных бронхопульмональных лимфатических узлов, в основном по лимфатическим путям вдоль перибронхиальных сосудов и субплеврально. Множественные очаги ЛГМ в легких могут быть результатом и лимфогенного, и гематогенного метастазирования.

***Поражение легких*** (точная диагностика - только при помощи КТ):

* не бывает без поражения л/у средостения и /или корня легкого;
* локализация и тип поражения различны - перибронхиально, в виде распространенных очагов, иногда с распадом;

- утолщение плевры с наличием выпота.

**Спленомегалия** *-* отмечается у 1/3 больных, но не всегда за счет её поражения опухолью: при удалении селезенки очаги поражения выявлены в 26% случаев. При этом практически всегда бывают поражены л/у ворот селезенки и парааортальные. Симптомы гиперспленизма не развиваются даже при выраженной спленомегалии.

По мнению ряда исследователей, имеется четкая взаимосвязь между поражением селезенки и вовлечением в процесс поясничных лимфоузлов, причем, пораженная селезенка - источник дальнейшего распространения процесса (вовлечение в патологический процесс печени регистрируется только при поражении селезенки).

**Поражение печени** *-* примерно у 10% первичных больных (по данным аутопсий - у 63%) – в основном гематогенным путем, но не исключается и лимфогенный путь.

**Поражение ЦНС** *-* в далеко зашедших случаях ЛХ, чаще в результате распространения из паравертебральных л/у по нервным путям, сосудам в спинномозговой канал и интракраниально или вследствие диссеминации. Симптоматика обусловлена сдавлением в месте локализации опухоли с развитием парезов и параличей, болями, повышением внутричерепного давления, судорогами.

**Поражение костей –** в 3,5 до 15% случаев, чаще локализация в позвонках, тазобедренных суставах; возможны гематогенный и контактный путь.

**Вовлечение костного мозга (**в большинстве случаев гематогенным путем) при стернальной пункции обнаруживается в 3%, при изучении трепанатов - в 9-28% случаев, по данным аутопсий значительно чаще. По мнению ряда авторов, наличие в биопсийном материале неспецифических клеточных инфильтратов даже при отсутствии клеток БШ должно настораживать в отношении возможного поражения костного мозга.

При ЛХ **может быть тромбоцитопеническая пурпура** с типичной клинической презентацией, **Кумбс-позитивная гемолитическая анемия** (1-2%), что может вначале затруднить верификацию диагноза.

**Диагностика лимфогранулематоза**

**В гемограмме** у детей с локализованными формами ЛГМ (I-IIA стадии): в начале заболевания - изменений, как правило, не наблюдается;

позднее - *практически у всех* могут быть:

* *лейкоцитоз* со сдвигом формулы влево (*нейтрофилез*),
* *лимфоцитопения,*
* *СОЭ более 30 мм/час* (очень высокая в распространенных стадиях) - один из признаков «биологической активности».

И также:

* *эозинофилия* (до 15% случаев, особенно в раннем детском возрасте),
* *тромбоцитоз* (признак диссеминации),
* *моноцитоз* (отражение спонтанной супрессии, характерной для ЛГМ).

При гиперспленизме - нарастающие *анемия* (с высоким ретикулоцитозом) и *тромбоцитопения*, положительная реакция Кумбса.

**Биохимические показатели крови:**

в начале заболевания - не изменены

(ЛДГ не повышена или повышена не более чем до 2N,

более высокие цифры - при гемолизе),

позднее - могут определяться:

* *гипопротеинемия,*
* *гипоальбуминемия*
* *диспротеинемия с увеличением альфа-2-глобулинов.*
* *↑ уровней гаптоглобина, церулоплазмина, ферритина, фибриногена* (чаще при генерализации процесса) - имеет прогностическое значение. Этот тест - маркер активности процесса к моменту диагностики и в рецидиве ЛХ.

При специфическом поражении органов (печени, костной ткани, почек) -соответствующие изменения биохимических показателей, таких как *ЛДГ* и *щелочная фосфатаза* (соответствующие фракции).

Могут быть изменения при редких инициальных поражениях печени или холестазе вследствие сдавления опухолью (*повышение содержания прямого и непрямого билирубина*), а также при гемолитической анемии.

**Иммунологические методы исследования** у детей с ЛГМ выявляют тенденцию к депрессии клеточного иммунитета - количественные и качественные изменения показателей клеточного иммунитета.

***Типичны:***

* лимфопения;
* ↓ общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов с *↑*числа Т-супрессоров, в связи с чем *резко ↓* индекс Т-хелперов к Т-супрессорам;
* *↓* количество клеток-киллеров и способность лимфоцитов к митогенстимулированной бласттрасформации.

Эти изменения выявляются как при презентации ЛХ, так и в состоянии ремиссии, могут оставаться в течение многих лет после выздоровления.

**NB!**

1. ***Оценка абсолютного содержания лимфоцитов в периферической крови*** до начала лечения необходима для оптимального выбора ХТ I линии - входит как фактор риска в подсчет числа баллов Международного прогностического индекса для распространенных стадий кЛХ.

2. ***Всем ранее не получавшим лечение пациентам с ЛХ*** перед проведением I линии противоопухолевой терапии рекомендуется - ***определение основных групп крови по системе AB0, определение антигена D системы Резус (резус-фактора)*** для возможности выполнения гемотрансфузии при наличии показаний до, во время или после терапии.

3. ***Всем пациентам с ЛХ младше 18 лет*** до начала противоопухолевой терапии и всем пациентам с ЛХ, независимо от возраста, получающим или получавшим противоопухолевую терапию, после первого эпизода тяжелой инфекции рекомендуется - ***определение иммунного статуса (исследование уровня Ig G, A и M)*** в крови для уточнения риска развития инфекционных осложнений и необходимости назначения соответствующей профилактики.

Если IgG ˂ 4г/л - расценивается как симптоматическая гипо-гаммаглобулинемия - показана заместительная терапия иммуноглобулинами.

*Кожные тесты на туберкулин* и на *многие другие антигены* - отрицательные или угнетены, что может затруднить диагностику туберкулеза. Эти показатели не имеют значения для диагностики болезни, но состояние иммунодефицита необходимо учитывать при наблюдении за лицами, перенесшими ЛХ.

Предполагается, что иммунологические нарушения - следствие действия цитокинов, продуцируемых опухолевыми клетками. Иммунологическая дефектность в ряде случаев может ассоциироваться с нефротическим синдромом без признаков инфильтрации почек.

**Всем пациентам** при

установлении диагноза ЛХ, оценке ответа на лечение,

подозрении на рецидив заболевания –

***для стадирования заболевания и уточнения***

***наличия, размеров и распространенности опухолевых очагов -***

**рекомендуется:**

* ***Компьютерная томография (КТ) шеи, грудной клетки, органов***

***брюшной полости и малого таза (с контрастированием)***

**(+)** КТ: высокоинформативный неинвазивный метод, позволяет

точно верифицировать наличие и характер поражения

(особенно при применении контрастирования),

определить поражения, невидимые при обычном Rg-ском исследовании.

**(-)** КТ: недостаточно четко визуализируются ворота селезёнки и печени,

мезентериальные и подвздошные л/у.

у детей до 3-х лет проведение КТ может быть затруднено по техническим

причинам (необходимость наркоза).

**При наличии противопоказаний к КТ**

(невозможности выполнения):

* ***Рентгенография органов грудной клетки в 2х проекциях***

(прямой и боковой) - самый доступный обязательный и достаточно информативный метод при подозрении на ЛГМ.

В 90% случаев позволяет выявить увеличение л/у средостения, инфильтраты

в легких, их величину и расположение, степень смещения органов грудной

клетки, наличие выпота в плевральные полости, перикард;

* ***Ультразвуковое исследование лимфоузлов и внутренних органов –***

дает информацию о наличии увеличения л/у (в т.ч. внутрибрюшных, забрюшинных), инфильтратов в паренхиматозных органах (в т.ч. органах брюшной полости и малого таза).

УЗИ используется в I линии диагностических мероприятий и для проведения динамического контроля для оценки результатов лечения или состояния ремиссии: лимфоузлы диаметром ***менее 1см*** - считаются ***непораженными***,

лимфоузлы диаметром 1-2 см - требуют ДН в процессе терапии,

лимфоузлы диаметром ***более 2 см*** - считаются ***пораженными****.*

При наличии возможности:

* ***Позитронная эмиссионная томография всего тела*** с туморотропными

радиофармпрепаратами (РФП) (фтордезоксиглюкозой) для более точного стадирования заболевания и лучшей оценки эффекта на терапию.

* ***Позитронная эмиссионная томография****, совмещенная*

***с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ)*** - высокоинформативный метод диагностики.

До начала лечения - позволяет уточнить стадию, более точную локализацию очагов поражения, что имеет существенное значение для последующей оценки эффекта терапии индукции и качественного планирования последующей ЛТ и минимизации облучения здоровых тканей.

При возможности выполнения ПЭТ/КТ:

* может быть применена у пациентов с минимальным объемом опухоли, с учетом возможной коррекции лечения,
* необходима у пациентов с ранними стадиями ЛХ - это позволит проводить им ПЭТ-адаптированную терапию.

Всем пациентам с установленным диагнозом ЛХ (планируется лечение по поводу впервые установленного заболевания, рецидива) рекомендуется выполнить ***электрокардиографию*** для уточнения функции сердца.

***Эхокардиографию с определением фракции сердечного выброса*** для контроля кардиологической токсичности рекомендуется выполнить всем пациентам с диагнозом ЛХ, которым планируется лечение с использованием противоопухолевого а/б доксорубицина (в схеме ОЕРА) и пациентам со сниженной сердечной функцией, получающим это лечение.

Всем пациентам с верифицированным диагнозом ЛХ *с учетом необходимости* ***назначения******глюкокортикоидов*** *-* перед началом терапии для своевременного выявления сопутствующей патологии, для определения необходимости профилактики или лечения - рекомендуется выполнить следующие исследования:

* ***эзофагогастродоуденоскопию,***
* ***ультразвуковую допплерографию сосудов (артерий и вен) нижних конечностей***.

Пациентам с ЛХ перед проведением противоопухолевой терапии, в зависимости от сопутствующей патологии, для определения необходимости терапии рекомендуется осмотр (консультация) врачей-специалистов: кардиолога, эндокринолога, невропатолога, инфекциониста и других.

**Диагностика ЛГМ** начинается **с морфологического подтверждения диагноза**с использованием иммунофенотипирования опухоли, который позволяет определиться в диагнозе в сложных случаях.

Всем пациентам с подозрением на ЛХ, на рецидив ЛХ при наличии технической возможности рекомендуется выполнить **биопсию** (взятие биопсийного материала) **лимфоузла либо другого очага поражения,** патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов для верификации диагноза.

Материал для цитологического исследования получают при пункции лимфатического узла, которую можно осуществлять в амбулаторных условиях.

Биопсию проводят в хирургическом отделении стационара.

**Наиболее часто** проводится ***биопсия периферических л/у.***

Для уточнения распространенности процесса при подтвержденном гистологическом диагнозе ЛХ проводится цитологическое исследование пунктатов из подмышечных и пахово-бедренных групп лимфатических узлов.

В связи с тем, что морфологическая картина паховых лимфатических узлов при ЛХ менее типична, исследование л/у этой группы проводят лишь при отсутствии увеличения других лимфатических узлов.

Диагностические полостные операции – торакоскопия/томия, лапароскопия/томия с биопсией внутригрудных, внутрибрюшных л/у или печени проводятся только при отсутствии увеличенных периферических лимфоузлов и невозможности верификации диагноза.

При первичном поражении средостения диагноз ЛГМ устанавливают, используя ***трансторакальную пункцию***(под контролем рентгеноскопии, рентгеноконтрастной КТ - РКТ или ультразвуковой КТ (УЗКТ), ***парастернальную медиастинотомию*** *или* ***торакотомию***.

***Медиастиноскопия,*** в связи с большим количеством противопоказаний и осложнений, в настоящее время используется только по строгим показаниям.

***Диагностическая лапаротомия*** в настоящее время используется крайне редко, когда получение субстрата опухоли невозможно другим способом: проводится ревизия брюшной полости для выявления возможного поражения с биопсией увеличенных более 1,5см доступных групп лимфоузлов, краевая биопсия обеих долей печени. Спленэктомия не рекомендуется.

***Эксплоративная лапаротомия со спленэктомией***с диагностической и лечебной целью (по показаниям) - проводится только в случаях сохраняющейся спленомегалии, не поддающейся цикловой ПХТ; проявлений гиперспленизма, наличия гемолитической анемии и тромбоцитопенической пурпуры иммунного характера, не купирующихся глюкокортикоидной терапией, при отсутствии увеличенных периферических л/у.

Для **оценки поражения костного мозга** при ЛХ проведение пункционной аспирационной биопсии практически всегда неинформативно.

*При подозрении на поражение костного мозга* обязательно проводится - ***трепанобиопсия подвздошных костей*** с 2 сторон (из 4-х точек), кроме 1А и ПА стадий болезни.

У детей трепанобиопсия подвздошной кости должна обязательно проводиться под общей анестезией.

После морфологического подтверждения диагноза проводится комплексное обследование для уточнения всех возможных локализаций ЛГМ.

*Дополнительные методы диагностики проводятся по показаниям.*

**Радио-рентгенографические методы исследования** необходимы для уточнения локализации поражений, их распространенности и, следовательно, для определения стадии болезни и объема противоопухолевой терапии.

**Магнитно-резонансная томография (МРТ)** используется для выявления поражения костной системы и ЦНС.

**Методы радиоизотопной диагностики** полезны для подтверждения наличия костных поражений (с технецием), контролем за состоянием ремиссии по накоплению в лимфоузлах средостения (с галлием).

***Радионуклидный метод*** исследования - ***методика позитивной сцинтиграфии с цитратом галлия-67*** ***(Ga-67)*** - получил широкое применение для исследования лимфоузлов у больных с ЛГМ. Его информативность у нелеченных детей с ЛГМ составляет при оценке внутригрудных л/у - 98% (специфичность - 94%), забрюшинных - 91%.

При динамическом исследовании детей с ЛГМ - это объективный тест оценки эффективности диагностики пораженных лимфатических узлов, который позволяет наблюдать за состоянием лимфатической системы больных, находящихся в ремиссии, с целью выявления рецидива заболевания. Относительный процент накопления препарата, превышающий 0,16, указывает на наличие активной лимфоидной ткани.

Более углубленное обследование (компьютерная [томография](http://www.nedug.ru/library/doc.aspx?item=56991), [сцинтиграфия](http://www.nedug.ru/library/doc.aspx?item=56917), ангиосцинтиграфия, [лимфография](http://www.nedug.ru/library/doc.aspx?item=38177), [ангиография](http://www.nedug.ru/library/doc.aspx?item=36827), [ультразвуковая диагностика](http://www.nedug.ru/library/doc.aspx?item=57098), [трепанобиопсия](http://www.nedug.ru/library/doc.aspx?item=57038) костного мозга и др.) проводят в специализированном онкологическом учреждении.

**Критерии установления диагноза/состояния**

Диагноз лимфомы Ходжкина устанавливается на основе морфологического и иммуногистохимического исследования биопсийного материала и формулируется в соответствии с пересмотренной классификацией опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г.

После морфологического подтверждения диагноза дальнейшие меры направлены на более точное определение степени распространенности процесса (стадии заболевания).

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

1. ***классическую ЛХ (кЛХ)***

(по МКБ-10 - С81.1-С81.9),

1. ***нодулярную с лимфоидным преобладанием ЛХ (НЛПЛХ)***

(по МКБ-10 - C81.0 Нодулярный тип лимфоидного преобладания

лимфомы Ходжкина).

**Классическая ЛХ** включает следующие гистологические варианты (морфологическая и иммуногистохимическая диагностика различных вариантов ЛХ):

* вариант с нодулярным склерозом (I и II типа),
* смешанно-клеточный вариант,
* классический вариант с большим количеством лимфоцитов,
* редко встречающийся вариант с лимфоидным истощением.

Кроме определения типа и гистологического варианта **кЛХ**, у каждого пациента должна быть определена стадия заболевания и группа риска.

**Нодулярная с лимфоидным преобладанием ЛХ** - второй тип лимфомы Ходжкина в пересмотренной классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г.

**НЛПЛХ** - это самостоятельная редкая (заболеваемость – 1,5 на 1 млн) индолентная лимфома с иным, чем у кЛХ, патогенезом и иммунофенотипом. НЛПЛХ отличается от кЛХ и клеточным составом (лимфоцитарно-гистиоцитарные клетки), и иммунофенотипом, и клиническим поведением, и, соответственно, подходом к терапии.

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

Прогноз нодулярной лимфомы благоприятный. Однако, у 3-5% пациентов отмечается ее трансформация в крупноклеточную В-клеточную лимфому, богатую Т-лимфоцитами.

**Определение стадии**

* полный анализ крови, включая определение СОЭ;
* биохимический анализ крови, с определением содержания церулоплазмина, альбумина, активности щелочной фосфатазы и ЛДГ;
* рентгенография или КТ груди;
* КТ брюшной полости (как дополнение к КТ - по показаниям - и сканирование с Ga67);
* обязательна биопсия костного мозга,
* УЗИ брюшной полости и пораженных л/у (обязательно определение размеров выявленных очагов ЛГМ).

Стадирование проводится согласно классификации Ann Arbor с обозначением В-симптомов, массивного (bulky) поражения, вовлечения селезенки и экстранодальных очагов.

***Клиническое стадирование*** *-* определение стадии без использования инвазивных оперативных методов.

При современных возможностях визуализирующих технологий ***хирургическое стадирование*** применяется всё реже - для более точного определения локализации поражения (для ЛТ) и получения диагностического материала в сложных диагностических ситуациях: существует риск развития молниеносного сепсиса (в любые сроки после операции), кишечной непроходимости, спаек.

Для профилактики сепсиса до спленэктомии больные должны быть вакцинированы против пневмококка и гемофильной палочки.

По Международной клинической классификации ЛХ выделяют 4 стадии, определение которых практически не изменилось со времени первых разработок (таблица 1).

Таблица 1

Стадирование лимфом по Ann Arbor, модификация Cotswold

|  |  |
| --- | --- |
| **Стадия** | **Определение** |
| I | Поражение одной лимфатической зоны (I) или  структуры (одного нелимфоидного/внелимфатического органа или  области - I Е) |
| II | Поражение 2х или более лимфатических зон по одну сторону  диафрагмы (II)  (и /или наличие локальных очагов в нелимфоидном органе /или регионе  + одна или более групп л/у по ту же сторону диафрагмы - II Е,  число пораженных групп л/у м.б. указано в определении стадии) |
| III | Поражение лимфоузлов или структур по обе стороны диафрагмы  (может сопровождаться локализованным поражением  нелимфоидного органа или области - III Е,  или поражением селезенки - III S, или тем и другим - III SЕ) |
| IV | Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов  Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов  Поражение печени и/или костного мозга |
| **Для всех стадий** | |
| А | Отсутствие признаков В-стадии |
| В | Один или более из следующих симптомов:  - лихорадка выше 38°С не менее трех дней подряд без признаков воспаления,  - ночные профузные поты,  - похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев |
| Е | Локализованное (единственное) экстранодальное поражение (только при I-II стадиях):  - локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента с поражением только региональных л/у,  - при стадиях I или II с ограниченным экстранодальным вовлечением прилежащего органа или ткани |
| S | Поражение селезенки (при I -III стадиях) |
| Х | Массивное (bulky) опухолевое поражение – очаг более 10см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс более 1/3 |

**Клиническая стадия** устанавливается один раз перед назначением лечения. При установлении стадии лимфомы по критериям классификации Ann Arbor используется понятие «зона» (zone).

**Лимфатические зоны:**

кольцо Вальдейера-Пирогова (лимфоэпителиальное кольцо),

лимфатические узлы – шейные, надключичные, затылочные, передние ушные, подключичные, подмышечные и грудные, внутригрудные (медиастинальные), локтевые, бронхопульмональные, селезеночные, брыжеечные, парааортальные, подвздошные, паховые и бедренные, подколенные.

**Лимфатические структуры:** лимфатические узлы, кольцо Вальдейера-Пирогова (лимфоэпителиальное кольцо), вилочковая железа, червеобразный отросток, селезенка, пейеровы бляшки.

Поражение органов или тканей должно быть подтверждено гистологически и обозначается следующими символами:

n (+) - внутрибрюшные и забрюшинные л/у,

Н (+) - печень,

S (+) - селезенка,

L (+), М (+) - костный мозг,

Р (+) - плевра,

0 (+) - кости,

D (+) - кожа.

Поражение легких диагностируется по результатам рентгенографии и КТ, биопсии не требуется.

Кроме специфического поражения органов и тканей, существует ряд клинических проявлений, которые сопровождают заболевание, не являясь для него патогномоничными – **общие симптомы** илинеспецифические **симптомы** опухолевой **интоксикации (**в классификации Ann Arbor):

* лихорадка с температурой выше 38°С (не менее 3 дней без признаков

воспаления),

* профузные ночные поты,
* снижение массы тела на 10% и более за последние 6 месяцев до биопсии.

Зуд кожи - самостоятельного значения не имеет.

Наличие одного из 3-х симптомов интоксикации - стадия В ЛХ с общими симптомами, отсутствие их - стадия А (без общих симптомов).

Симптомы интоксикации (В-стадия) чаще сопровождают генерализованные стадии (III-IV), наблюдаются у 50-80% больных и имеют важное прогностическое значение; у больных с I-II стадиями симптомы интоксикации, как правило, отсутствуют.

У больных с общими симптомами (стадия В) прогноз гораздо хуже, чем у пациентов стадии А.

После завершения стадирования пациент должен быть отнесен к одной из прогностических групп: ранние стадии с благоприятным прогнозом, ранние стадии с неблагоприятным прогнозом и распространенные стадии согласно критериям Немецкой группы по изучению ЛХ (GHSG).

**Определение групп риска**

***Локальные стадии:***

* I-II стадии - без факторов риска

***Промежуточные стадии:***

* I-II клинические стадии - с одним или более факторами риска,
* большая масса средостения

(MTI > 1/3 по рентгенограмме или > 7,5см на КТ-изображении),

* массивное вовлечение в патологический процесс селезенки

(диффузное поражение или наличие более 5 очагов),

* повышение СОЭ ↑ 30 мм/ч для В-стадии и ↑ 50мм/ч для А-стадии,
* поражение более 3-х лимфатических областей,
* возраст старше 60 лет.

***Распространенные стадии:***

* III - IV стадии

В группе пациентов с распространенными стадиями для выбора терапии может использоваться также **Международный прогностический индекс (МПИ),** где каждый фактор =1:

* альбумин ˂ 40 г/л
* гемоглобин ˂ 105 г/л
* мужской пол
* возраст ≥45 лет
* стадия IV
* лейкоцитоз ≥ 15х109 /л
* лимфопения ˂ 8% при подсчете формулы крови или ˂ 0,6 х109 /л

**Неблагоприятные факторы прогноза при ЛГМ у детей:**

* Пубертатный и препубертатный возраст больного (возраст 10 лет и больше).
* Гистологический вариант опухоли - лимфоидное истощение (стадия IV).
* Массивность поражения:

а) размеры периферических л/у 5см и более в диаметре,

б) поражение более 5 зон л/у,

в) поражение внутригрудных л/у с величиной МТИ более 0,5 (более 1/3

диаметра грудной клетки),

г) СОЭ более 50 мм/час.

* Общие симптомы - В
* Биологическая активность - б

У детей и подростков до 18 лет терапевтические группы риска определяются с учетом факторов риска (таблица 2).

Таблица 2

**Определение терапевтических групп (риска) для пациентов до 18 лет**

(ФКР, 2020г)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Фактор риска | Стадия Ann Arbor | | |
|  | I, IIA | IIB, IIIA | IIIB, IV |
| Нет | **TL-1** | **TL-2** | **TL-3** |
| СОЭ > 30мм/ч | **TL-2** |
| Обьем > 200мл |
| Е-поражения | **TL-3** |

В России выделяют 5 признаков **«биологической активности процесса»** (**б**), имеющихбольшое практическое значение:

* СОЭ свыше 30 мм/час,
* гаптоглобин свыше 1,5 г/л,
* церулоплазмин свыше 185 ед/л,
* альфа-2-глобулин свыше 10,0 г/л,
* фибриноген свыше 4,0 г/л.

Увеличение 2-х и более показателей - подстадия «б», отсутствие увеличения показателей - подстадия «а».

**По течению** выделяют:

* ***острый ЛГМ*** - с высокой температурой тела, увеличением л/у, селезенки и

печени, выраженной анемией - наиболее злокачественный, быстро приводит к летальному исходу, встречается редко;

* ***подострый ЛГМ***(5-10% случаев) - начинается с общих симптомов,

характеризуется минимальной лимфаденопатией, ранним поражением печени;

* ***хронический******ЛГМ*** (в большинстве случаев) *-* вначале рецидивы сменяются

ремиссиями, затем постоянное прогрессирование процесса.

**Возможные осложнения ЛГМ:**

* острая асфиксия, механическая желтуха, кишечная непроходимость,

обусловленные [сдавление](http://www.nedug.ru/desease/%d0%a1%d0%b4%d0%b0%d0%b2%d0%bb%d0%b5%d0%bd%d0%b8%d0%b5)м близлежащих органов увеличенными л/у;

* распад периферических лимфоузлов и л/у средостения с образованием

[свищ](http://www.nedug.ru/desease/%d0%a1%d0%b2%d0%b8%d1%89)ей;

* гемолитические [криз](http://www.nedug.ru/desease/%d0%9a%d1%80%d0%b8%d0%b7)ы, [амилоидоз](http://www.nedug.ru/desease/%d0%90%d0%bc%d0%b8%d0%bb%d0%be%d0%b8%d0%b4%d0%be%d0%b7) почек и кишечника и др.

**Лечение лимфогранулематоза**

Лечение лимфогранулематоза - область онкологии, в которой достигнут максимальный прогресс. При I-II-й стадиях заболевания вероятность излечения очень высока (90-98% больных), но и при далеко зашедших стадиях адекватное лечение имеет хорошие шансы на успех.

*Основная идея современного подхода к лечению ЛГМ – «максимальная минимизация»: объем лечения должен быть максимально достаточным при минимуме побочных действий, приводящих к немедленным или отдаленным осложнениям.*

В настоящее время после первичного установления диагноза ЛГМ проводится исключительно программное лечение с использованием соответствующих лечебных протоколов.

**Общие принципы химиотерапевтических протоколов:**

* каждый из используемых препаратов обладает активностью против опухоли,
* комбинируются препараты с разным механизмом противоопухолевого и

токсического действия в максимально допустимых дозировках,

* поддерживающая терапия при ЛХ не используется, т.к. не улучшает

показателей выживаемости и увеличивает риск вторичных опухолей.

Тактика терапии ЛХ определяется стадией болезни и возрастом пациента.

Принцип дифференцированного подхода к лечению больных ЛГМ в

зависимости от диагностированной стадии и наличия прогностических факторов (факторов риска), которые определяют объем и интенсивность химиотерапии, был введен еще в начале 90-х годов 20 века.

Лечение больных с генерализованными стадиями (III-IY) всегда начинают с ПХТ.

**Каждый цикл терапии начинается**, если **состояние пациента удовлетворяет следующим критериям:**

* общее удовлетворительное состояние пациента,
* гранулоциты >1 x 10 /л,
* тромбоциты >100 x 10 /л.

Для пациентов с цитопенией, обусловленной поражением костного мозга, специфическая терапия возможна и при более низких показателях лейкоцитов и тромбоцитов, но при обеспечении соответствующей сопроводительной терапии.

Пациент прекращает лечение по протоколу в случаях прогрессии заболевания или токсических эффектов, не позволяющих продолжать химиотерапию в необходимом объеме.

Лучевая терапия (ЛТ) во всех программах лечения ЛХ должна быть начата в сроки от 2-х до 4-х недель после окончания химиотерапии, но не позднее 6-й недели.

***Основной принцип современного лечения ЛГМ у детей*** в ведущих клиниках разных стран – ***комбинированная терапия альтернирующими курсами полихимиотерапии (ПХТ) в сочетании с низкодозным облучением.***

В течение нескольких десятилетий в детской онкогематологии ведущими клиниками Европы и России **наилучшим признан немецко-австрийский протокол DAL/GPOH-HD-2002** (модификация протокола DAL-HD-90), который показал высокую эффективность при низкой токсичности: бессобытийная выживаемость в течение 10 лет составила 81%, общая выживаемость 94%.

Лечению по протоколу DAL/GPOH-HD-2002подлежат дети и подростки в возрасте до 18 лет при подтвержденном диагнозе первичной болезни Ходжкина, в отсутствии других онкозаболеваний (схема 2).

***Первая линия терапии кЛХ у детей и подростков до 18 лет***

Терапия детей и подростков до 18 лет с верифицированной ЛХ начинается немедленно после верификации диагноза и установления стадии.

В случае проведения лапароскопии терапия начинается через 5 дней от операции.

Параллельно химиотерапии (ХТ) пациент может получать гипергидратацию 2,5-3 л/сут глюкозо-солевыми растворами.

При проведении химиотерапии рекомендуется контролировать вес пациента и производить пересчет доз химиопрепаратов при изменении веса.

После проведения каждых 2-х циклов ХТ - через 10-14 дней от окончания цикла - проводится контрольное обследование, оцениваются медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.

Ранее не получавшим лечение пациентам в возрасте до 18 лет с IA/B или IIA стадиями ЛХ рекомендуется полихимиотерапия по схеме OEPA - 2 цикла (таблица 3)

Таблица 3

**Схема терапии лимфомы Ходжкина у пациентов до 18 лет**

(ФКР, 2020г)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **OEPA** | | | |
| Препарат | Стандартная доза | Путь введения | Дни введения |
| Винкристин | 1,5 мг/м2 (мах 2 мг) | в/в струйно | 1,8,15 |
| Этопозид | 125 мг/м2 | в/в - в течение 1-2 час | 2-6 |
| Преднизолон | 60 мг/м2 /сут | внутрь, на 3 приема | 1-15 |
| Доксорубицин | 40 мг/м2 | в/в - в течение 1-6 час | 1,15 |
| Лечение возобновляется на 29 день | | | |

Пациентам в возрасте до 18 лет с IA/B или IIA стадиями ЛХ, достигшим полного метаболического ответа (подтвержденного ПЭТ/КТ) после 2 циклов OEPA, рекомендуется проведение 1 цикла ПХТ по схеме COPDAC с последующим отказом от лучевой терапии (таблица 4).

Таблица 4

**Схема терапии лимфомы Ходжкина у пациентов до 18 лет**

(ФКР, 2020г)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **COPDAC** | | | |
| Препарат | Стандартная доза | Путь введения | Дни введения |
| Циклофосфамид | 500 мг/м2 | в/в - в течение 1 часа | 1, 8 |
| Винкристин | 1,5 мг/м2 (мах 2 мг) | в/в струйно | 1,8 |
| Преднизолон | 40 мг/м2 /сут | внутрь, на 3 приема | 1-15 |
| Дакарбазин | 250мг/м2 | в/в - в течение 30 мин | 1, 2, 3 |
| Лечение возобновляется на 29 день | | | |

Ранее не получавшим лечение пациентам в возрасте до 18 лет с IEA/B, IIEA, IIB, или IIIA стадиями ЛХ рекомендуется ПХТ по схеме OEPA (2 цикла) + COPDAC (2 цикла).

Ранее не получавшим лечение пациентам в возрасте до 18 лет с IIEB, IIIEA/B, IIIB, IVA/B стадиями ЛХ рекомендуется ПХТ по схеме OEPA (2 цикла) + COPDAC (4 цикла).

*Нарушение режимов ПХТ* может быть обусловлено *субъективными* (несвоевременное начало цикла по вине родителей или врачей) и *объективными причинами* (развитие тяжелых осложнений, мешающих проведению циклов ХТ, или сопутствующих заболеваний).

Лечение прерывается при развитии интеркурентных инфекций (пневмония, сепсис, ветряная оспа и др.).

Пациентам в возрасте до 18 лет с ЛХ с ПЭТ/КТ позитивной опухолью после 2 блока ПХТ рекомендуется **лучевая терапия (ЛТ)** на первично пораженные области СОД 19,8 Гр.

При наличии показаний к проведению ЛТ у пациентов с лимфомой Ходжкина необходимо облучить все пораженные лимфоузлы, выявленные при инициальном, выполненном до начала химиотерапии, ПЭТ исследовании.

***Минимальные требования к проведению облучения у детей – 3-D конформная лучевая терапия*** *(подробные требования в приложении 5).*

**Принципы лучевой терапии:**

* должна быть начата на 2-4 неделе после завершения ХТ, т.е. на 14-28 день от приема последней дозы преднизолона,
* у детей должна проводиться с применением механической иммобилизации (индивидуальная маска из термопластического материала, вакуумный матрац),
* предполагает возможность облучения под общей анестезией пациентов в возрасте до 4-х лет, по показаниям - в более старшем возрасте,
* все области поражения предпочтительно облучать одновременно,
* при III-IV стадиях - решение о последовательном облучении принимается индивидуально,
* все поля облучаются ежедневно,
* перерыв между этапами ЛТ - не более 2 недель,
* разовая очаговая доза (РОД) - от 1,7-1,8 до 2 Гр в день,

при больших объемах облучения и/или у детей раннего возраста - 1,5-1,6 Гр;

* ритм облучения - 5 раз в неделю (при ежедневном облучении), в 2 приема (через 4 часа).

***На лимфоузлы*** - суммарная очаговая доза (СОД) облучения колеблется от 20 до 35 Гр, в зависимости от объема предшествующей терапии (чем он больше, тем меньше СОД).

***Лимфоузлы корней легких*** рассматриваются как самостоятельный регион - СОД облучения 19,8 Гр, при стандартном фракционировании с РОД 1,8 Гр за фракцию, 5 фракций в неделю.

Пациентам в возрасте до 18 лет с экстранодальным поражением ЛХ рекомендуется проведение ЛТ в зависимости от пораженного органа:

* ***селезенка*** - облучение всей селезенки с учетом возможных смещений органа до СОД 19,8 Гр, до ее облучения проводится вакцинация против пневмококка и гемофильной палочки;
* ***легкие*** – облучение при сохранении в нем остаточных очагов после 2х курсов ХТ, выявленных на первичном ПЭТ/КТ: при солитарном очаге поражения – локальное облучение очага с РОД 1,8 Гр, СОД 19,8 Гр, при 2х и более очагов – тотальное облучение органа до СОД 12-15 Гр, РОД 1-1,2 Гр;
* ***печень*** - облучение при ее инициальном поражении: при солитарном очаге поражения - локальная лучевая терапия с СОД 19,8 Гр, при выявлении 2х или более очагов - тотальное облучение органа до СОД 15 Гр с РОД 1-1,2 Гр;
* ***почки*** - при их инициальном поражении, также регистрируемом после 2-х курсов ПХТ - орган облучается тотально до СОД 12 Гр с РОД 1-1,2 Гр;
* ***кости*** - облучение костей скелета при их инициальном пораженим: при выявлении 1-2 очагов поражения костей - их облучение до СОД 19,8 Гр с РОД 1,8 Гр, при выявлении более 2х очагов костного поражения - необходимость их облучения обсуждается индивидуально.

Ранее не получавшим лечение ***пациентам в возрасте до 18 лет с ЛХ с компрессией трахеи и синдромом сдавления нижней полой вены***, при наличии рисков анестезии, оперативное вмешательство должно проводиться с последующей продленной интубацией.

При отсутствии такой возможности - рекомендуется предфаза преднизолоном 30-60 мг/м2  в течение 3-5 дней до проведения манипуляций под общей анестезией.

Проведение **консолидирующей** терапии **брентуксимабом ведотином** с целью воздействия на минимальную остаточную болезнь рекомендуется пациентам **c**иммуногистохимически доказанной**кЛХ:**

* которым была выполнена аутоТГСК,
* имеющим повышенный риск рецидива или прогрессирования заболевания

(резистентность к I-й линии терапии, рецидив или прогрессирование лимфомы в течение 12 месяцев после окончания I-й линии терапии, наличие экстранодального поражения при рецидиве до аутоТГСК),

* после восстановления от аутоТГСК.

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

Пациентам с **кЛХ** до 18 лет терапия *брентуксимабом ведотином* проводится после аутоТГСК только в тех случаях, когда до трансплантации не была достигнута метаболическая ремиссия.

Пациентам с рецидивами или рефрактерным течением **кЛХ**, которым не планируется аутоТГСК, рекомендуется проведение ХТ рецидива по любой из схем терапии II-й линии на выбор лечащего врача

**Лечение нодулярной с лимфоидным преобладанием ЛХ** (**НЛПЛХ**) в ранних стадиях может проводится даже без применения химиопрепаратов, но с **лучевой терапией +/- ритуксимаб**.

В случае рецидива крайне необходима повторная биопсия, т.к. есть вероятность трансформации НЛПЛХ в диффузную В-клеточную крупноклеточную неходжкинскую лимфому, богатую Т-лимфоцитами.

Ранее не получавшим лечение пациентам моложе 18 лет с НЛПЛХ I-IIA стадий рекомендовано:

* без массивного опухолевого поражения – хирургическое удаление очага и ДН,
* с массивным опухолевым поражением и/или с симптомами интоксикации (В-симптомами) - проведение ХТ по схеме CVP с ритуксимабом (табл. 5).

Таблица 5

**Схема терапии нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛПЛХ) у пациентов до 18 лет**

(ФКР, 2020г)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| R-CVP | | | |
| Препарат | Стандартная доза | Путь введения | Дни введения |
| Ритуксимаб | 375 мг/м2 | в/в капельно | 0 или 1 |
| Циклофосфамид | 500 мг/м2 | в/в | 1 |
| Винбластин | 6мг/м2 | в/в | 1,8 |
| Преднизолон | 40 мг/м2 | внутрь | 1-8 |
| Лечение возобновляется на 22 день | | | |

***Лучевая терапия пациентам с НЛПЛХ*** проводится на зоны исходно поражённых лимфатических узлов, определяемых по данным ПЭТ/КТ, с отступами 2-5 см.

При невозможности выполнения ПЭТ/КТ до начала лечения объём ЛТ определяется по данным исходных УЗИ, КТ.

**Оценка ответа на лечение**

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

Решающее значение в лечении ЛГМ у детей придается строгому соблюдению режима и графика цикловой индуктивной ПХТ и ЛТ.

Переход от одного этапа к другому возможен только при достижении полного эффекта на каждом этапе лечебных мероприятий.

**Полная ремиссия (ПР):**

* полное исчезновение всех проявлений заболевания

(выявляемых при лабораторных и лучевых методах диагностики, также клинических симптомов - если имели место до начала лечения),

* размеры лимфоузлов -

≤ 1,5см по наибольшему диаметру - если до начала лечения размеры были больше 1,5 см,

≤ 1,0см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры были 1,5 – 1,1см,

* печень, селезенка - не пальпируются (если были увеличены до начала лечения), по данным лучевых методов - объемные образования в них не выявляются,
* костный мозг - без признаков опухолевого поражения,

если результат морфологического исследования КМ неоднозначный - наличие или отсутствие поражения определяется иммуногистохимически.

Для ЛХ ПР считается подтвержденной - если достигнутый эффект сохраняется не менее 3 месяцев или констатируется дальнейшее улучшение.

**Сопутствующая и сопроводительная терапия**

Для успешного проведения лечения необходимы: профилактика осложнений, раннее их выявление и лечение, проведение сопутствующего лечения, пассивная вакцинация, неспецифическая и специфическая иммунокорригирующая терапия.

Для лечения резистентных форм ЛХ используется: иммунотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, преимущественно аутологичная.

Всем пациентам c ЛХ, получающим противоопухолевую (или лучевую) терапию, рекомендовано проведение (согласно существующим профильным рекомендациям):

* профилактики синдрома лизиса опухолей - при исходно массивном поражении,
* лечение анемии - при сниженной концентрации Нв крови,
* профилактика и лечение тошноты и рвоты, в зависимости от эметогенного потенциала проводимого лечения,
* диагностики причины и последующей патогенетической /или симптоматической терапии болевого синдрома - при возникновении острого или хронического болевого синдрома,
* заместительной терапии *IgG человека нормальным* 0,2-0,4г/кг в/в, каждые 3-4 недели, в течение 12 месяцев - при выявленной симптоматической гипогаммаглобулинемии (перенесенная тяжелая инфекция, IgG < 4г/л).

Терапия проводится под контролем уровня IgG каждые 6 месяцев,

пересмотр дозы *Ig-человека нормального* каждые 6 месяцев.

После завершения терапии - пожизненное мониторирование уровня IgG

(1 раз в год), в случае повторного ↓ IgG < 4 г/л - повторные курсы

заместительной терапии аналогичным препаратом в аналогичном режиме в

течение 12 месяцев.

При включении в схему антрациклинового антибиотика - суточная доза

преднизолона уменьшается до 40 мг/м2.

Предотвращение токсического действия циклофосфамида на мочевые

пути достигается совместным введением его с уропротектором Месной (уромитексан) в дозе 200 мг/м2 циклофосфана и спустя 4 и 8 часов.

Для пациентов с ЛХ детородного возраста рекомендуется консультация:

* о риске бесплодия после терапии,
* о потенциальных методах сохранения фертильности

(криоконсервация спермы у мужчин, овариальная супрессия у женщин).

Для пациенток с ЛХ – девочек и молодых женщин, у которых планируется ЛТ на подвздошную область - рекомендуется рассмотрение вопроса о необходимости лапароскопической транспозиции яичников для защиты яичников.

**Осложнения терапии лимфомы Ходжкина**

Интенсивная ХТ и проведение ЛТ могут сопровождаться развитием различных осложнений, обусловленных ***миелосупрессией и цитопенией:*** лейкопенией, тяжелыми нейтропениями с агранулоцитозом, тромбоцитопенией.

На фоне нейтропении присоединяется вторичная инфекция (бактериальная и грибковая) или активизируются скрытые инфекционные очаги (сапрофитная или условно-патогенная флора).

Ветряная оспа, герпетическая и пневмоцистная инфекции у детей и подростков с ЛГМ могут принять характер тяжёлого распространённого процесса.

Частое осложнение цикловой ПХТ - ***аллергические реакции,*** для профилактики которых необходимо соблюдение диеты во время проведения всех циклов и в интервалах между циклами ПХТ.

Некоторые осложнения связаны с достижением соответствующей кумулятивной дозы химиопрепарата - требует контроля для выявления:

* **кардиотоксичности** (антрациклиновые антибиотики) - по контрольным ЭКГ,
* ***нефротоксичности*** (*циклофосфан)* - по клиренсу креатинина, мочевины, изотопной ренографии,
* ***гепатотоксичности*** - по биохимическим анализам («печёночным тестам») и т.д.

**Поздние осложнения ПХТ** - развитие **вторичных опухолей** и **стерильности**, частота которых пропорциональна кумулятивной дозе входящих в применяемые схемы препаратов (алкилирующих, натулана и др).

При развитии лихорадки и других признаках инфекционного процесса обязательна госпитализация, с назначением мощной антибактериальной, противовирусной и противогрибковой терапии, в максимальной терапевтической дозе и в инъекционной форме.

*Из* ***побочных*** *действий ХТ возможны:*

* ***«нейропатия»*** - ухудшение функции периферических нервов: преимущественно слабость и боли в конечностях, развитие запоров,
* ***воспалительные изменения*** на слизистых, главным образом полости рта.

Требует регулярного контроля функция щитовидной железы.

В период введения химиопрепаратов часто - тошнота, рвота, которую удаётся купировать специальными противорвотными препаратами: зофран, китрил, или их аналоги - эмесет, латран.

Почти всегда отмечается временное выпадение волос.

После окончания курса ХТ - изменения в анализах крови в виде временного снижения всех показателей вследствие угнетающего воздействия химиопрепаратов на костномозговое кроветворение, иногда возникает необходимость в заместительных переливаниях компонентов крови (эритроциты, реже тромбоциты).

Возможные ***побочные эффекты* ЛТ** *-* изменения в сердце, лёгких, замедление роста костно-мышечных структур - обусловили тенденцию к уменьшению доз лучевой нагрузки в последних лечебных программах.

При проведении радикальных программ облучения может развиться *длительная* ***нейтропения*** (рекомендуется использование ростовых факторов).

Важный момент в лечении - систематическое ***лечение оптимальными дозами цитостатических препаратов***. Временного прекращения лечения требуют развитие глубокой медикаментозной аплазии кроветворения и присоединение тяжелых вирусно-бактериальных осложнений.

В этот период на фоне компонентной гемотрансфузионной терапии проводится активное антибактериальное, противовирусное (зовиракс, веролекс, ацикловир и т. д.), дезинтоксикационное, иммунокорригирующее лечение.

Все побочные эффекты ХТ успешно излечиваются хорошо разработанной в последние годы «сопроводительной» терапией. В то же время основная лечебная задача, излечение опухоли, должна выполняться обязательно.

**Отдаленные осложнения ЛГМ**

Среди отдаленных последствий ЛГМ наиболее значимы - кардиомиопатия, поражение легких, эндокринных желез, скелетно-мышечной системы, почек и развитие вторичных опухолей.

***Кардиомиопатия***(развитие сердечной недостаточности или аритмий, перикардита и даже возможности инфаркта миокарда) - обусловлена антрациклинами в сочетании с облучением.

***Повреждения легких***(фиброз, спонтанные пневмотораксы, плеврит) - обусловлены облучением и токсическим действием блеомицина (циклы АВVD).

***Повреждения спинного мозга***в виде пострадиационного синдрома (онемение, покалывания в конечностях) - самоограничены, проходят через год; поперечный миелит - более серьезное осложнение, требующее специальной терапии.

***Радиационный нефрит*** *-* при существующих лучевых программах развивается редко.

***Эндокринные нарушения:***азооспермия, аменоррея, гипотироидизм. Этиологическими факторами являются облучение (локальная доза более 25 Гр) и некоторые препараты, главным образом, мустарген и натулан.

***Повреждения мягких тканей и скелета*** *-* обусловлены дозой и локализацией облучения.

***Вторичные опухоли*** *-* наиболее серьезное последствие терапии ЛХ, составляет до 4-10% в течение 15 лет в зависимости от использованной программы.

Лейкозы и лимфомы развиваются в течение первых 5лет, риск солидных опухолей (саркомы, карцинома щитовидной железы и кожи, опухоли мозга, рак молочной железы) проявляется позже, через 10-20лет.

Основной вклад в опасность развития вторичных опухолей вносят алкилирующие препараты.

**Рецидивы лимфомы Ходжкина**

Частота рецидивов лимфогранулематоза у детей - от 6,4 до 38%. В случае их развития можно достичь выраженного эффекта и излечить больного, в отличие от большинства злокачественных опухолей детского возраста.

Большинство рецидивов при ЛХ (от 70 до 94%) развивается в течение первых 3х лет после окончания лечения. После 5-летней полной ремиссии они диагностируются реже, однако, возможно их появление через много лет - описаны единичные рецидивы даже после 20-летнего срока.

У 75% больных развивается 1 рецидив заболевания, у остальных - повторные рецидивы, до 4-5 раз. При этом сроки развития рецидивов сокращаются, после 3-го рецидива болезнь приобретает непрерывно-рецидивирующее течение.

***Рецидив (после ПР) или прогрессирование (после ЧР или стабилизации)***:

* появление новых очагов (↑ лимфоузлов или объемных образований экстранодальных локализаций) более 1,5см в наибольшем измерении в процессе или после завершения лечения, вне зависимости от изменения размеров других очагов поражения,
* ↑ как минимум 1-го уже известного очага более чем на 25% от минимального,
* для очагов менее 1 см в наибольшем измерении – ↑ до 1,5 см и более.

***По времени возникновения:***

* **ранние** рецидивы - возобновление процесса в течение 12 месяцев ПР,

более характерны для смешанно-клеточного типа,

* **поздние** рецидивы *-* возникают после 12-месячной ПР,

более характерны для I стадии заболевания и нодулярного склероза.

***По характеру поражения*** (независимо от сроков возникновения):

* в пределах лимфатической системы (70-80%),
* экстранодальные и паренхиматозные поражения (20- 30%).

Группы различаются по клиническим проявлениям при рецидиве и ответу на повторное лечение.

Сроки возникновения, локализация рецидива (вне или в зоне инициального поражения и облучения), вид и интенсивность первичной ПХТ – важны для прогноза и определения тактики лечения рецидива.

Лучший прогноз имеют поздние рецидивы, развившиеся после непрограммной неинтенсивной терапии.

***Основная причина рецидива ЛХ у детей*** - неадекватность терапии (недооценка исходной стадии заболевания и факторов риска), нарушения при проведении программного лечения.

***В группе риска по развитию рецидива*** - *больные с наличием Вб-симптомов и IV стадией заболевания до начала лечения*. С целью раннего выявления рецидива у них - необходимо проведение исследования костной системы, легких, органов брюшной полости и забрюшинного пространства при отсутствии жалоб и клинических проявлений болезни.

Эти больные наиболее часто подвергаются герпетическим вирусным заболеваниям (глубокие нарушения клеточного иммунитета с активацией клеток-супрессоров, иммуносупрессивная химиотерапия) - Hегрes zoster (опоясывающий лишай), которые протекают тяжело и могут явиться причиной рецидива ЛХ.

В качестве сопроводительной терапии ЛГМ у детей необходимо использовать иммунокорригирующие (тактивин, иммунофан и др.) и противовирусные препараты (зовиракс, виролекс, ацикловир, неовир и др.).

Морфологическое подтверждение рецидива - обязательноеусловие в каждом отдельном случае - позволяет исключить наличие неспецифической реакции лимфоидной ткани на инфекционный процесс, или вторые опухоли, по клинической картине напоминающие рецидив ЛГМ.

*Использование* ***современных протоколов лечения рецидивов ЛГМ*** *у детей* позволяет добиться стойких положительных результатов у 45-75% больных. Выбор лечебной тактики при рецидиве ЛГМ основывается на его детальной клинической характеристике, сроках его возникновения, проведенном ранее лечении (с учетом объема и доз предшествующего облучения, кумулятивных доз химиопрепаратов).

Комплексное обследование больного с уточнением локализации и объема поражения, наличия симптомов интоксикации, биологической активности, а также неблагоприятных прогностических факторов - обязательное условие выбора необходимого объема лечения.

При лечении рецидивов ЛГМ также преимущественно применяется комплексная химиолучевая терапия.

Ряд авторов предлагает для лечения рецидивов ЛГМ ориентироваться на локализацию поражения при выборе схем ХТ.

*При поражении* *легочной ткани* - используются схемы, включающие препараты мочевины (ССNU, ВСNU, АСNU, нитрозометилмочевина), при *вовлечении в процесс* *печени* - противоопухолевые антибиотики, *при поражении лимфоузлов -* имидазол-карбоксамид, вепезид, проспидин (АВVD, PCVP, Dеха-ВЕАМ).

Оценка эффективности противорецидивной ХТ - после 1-го цикла ПХТ.

Уменьшение размеров опухолевых образований не менее 50%, купирование общих симптомов и показателей биологической активности - показание для продолжения лечения по прежней схеме. При отсутствии эффекта - необходимость изменения схем лечения.

*Непрерывно-рецидивирующее течение ЛГМ* - показание для применения интенсивных протоколов ХТ (высококодозная химиотерапия с включением циклофосфана, этопозида, ВСNU и др.) с трансплантацией аутологичного КМ или периферических стволовых клеток.

*Консолидирующая лучевая терапия* проводится после окончания 3-6-го циклов ХТ в зависимости от характера рецидива. На ранее не облучавшиеся зоны поражения - СОД 35-30 Гр, на ранее облученные 20 - 25 Гр.

Проведение цикловой ХТ у детей с рецидивами ЛГМ должно осуществляться под контролем состояния кроветворения, а при включении в схемы антрациклиновых антибиотиков - и ЭКГ.

**Диспансерное наблюдение (ДН) и**

**плановое обследование больных с ЛХ**

**На фоне** интенсивной химиолучевой **терапии** проводится:

* осмотр 3 раза в неделю (ежедневно при необходимости),
* ОАК – 1 раз в неделю,
* биохимия крови (печеночные ферменты, креатинин) – 1 раз в 2 недели,
* УЗИ-брюшной полости – 1 раз в месяц

(Rg-графия грудной клетки – при первичном поражении средостения

или легких),

* каждые 8 недель (до начала 3- 6 циклов) - КТ-контроль.

***Наблюдение и плановое обследование*** *больных ХЛ* ***после завершения терапии*** *проводится* ***пожизненно:***

* в первые 2 года - до 4-х раз в год (1 раз в 3 месяца),
* 3-4-й годы – 1 раз в 6 месяцев,
* через 5 лет – 1 раз в год.

Комплекс обследования для выявления рецидива ЛХ *включает*:

- локальный контроль и оценку проявлений активности по анализам крови

(↑ СОЭ, ↑ЛДГ),

- методы, необходимые для диагностики развития вторичных опухолей

***С момента назначения ПХТ и на весь период химиолучевой терапии больным с ХЛ рекомендуется:***

* ***лечебно-охранительный режим*** *(14-30 недель)*

Дети дошкольного возраста - дома, школьникам организуется обучение на

дому.

Двигательный режим ограничен самообслуживанием, прогулками,

утренней гимнастикой.

* *перевод на* ***тренирующий режим*** *(не менее 6 месяцев)* – по окончании интенсивной ПХТ и курса ЛТ.

Физическая и умственная нагрузки постепенно доводятся до уровня здоровых детей: все виды деятельности на дому, посещение дошкольных учреждений и школы; освобождение от занятий физкультурой и спортом, дополнительный выходной день в неделю.

* ***адаптационный период*** *(1-2 года)*

Режим, соответствующий здоровым детям: общеукрепляющие, закаливающие процедуры, занятие плаванием, нетравматичными видами спорта, отдых в детских (юношеских) лагерях, домах отдыхов, санаториях.

***Санаторно-курортное лечение* *в специализированных санаториях*** *(Малый Ахун, Русское поле)* - показано больным ЛХ в периоде стабильной ремиссии после окончания ХТ на всем периоде наблюдения.

**Комплексная реабилитация**

Всем пациентам с ЛХ на всех этапах терапии, после завершения ПХТ и при необходимости рекомендуется поддерживающая терапия.

Специальных методов реабилитации при ЛХ не существует.

Реабилитация пациентов с ЛХ должна носить комплексный характер, кроме медицинской помощи требует обязательного участия социальных работников и психологов.

Программы реабилитации разрабатываются индивидуально, в зависимости от выявленных осложнений в течение заболевания, лекарственного лечения, сопутствующей патологии, социальных и психологических проблем.

**Профилактика ЛХ**

Методов профилактики ЛХв настоящее время не существует - неизвестны этиологические факторы, ведущие к развитию заболевания.

Детям и подросткам, завершившим лечение по поводу ЛХ с достижением ПР, рекомендуется ДН у врача-онколога или врача-гематолога по графику:

* **осмотр** первые 2 года – до 4-8 раз в год, на 3м году – до 4х раз, на 4-5 году – до 2х раз в год, далее индивидуально;
* **ОАК** первые 2 года – до 4х раз в год, далее – 2 раза в год;
* **оценка функции внешнего дыхания** на первом году – 1 раз, далее индивидуально;
* **УЗИ** первые 2 года – до 4х раз в год, далее – 2 раза в год;
* **КТ, МРТ** первый год – 2 раза, на 2м году – 1-2 раза, далее - 1 раз в год;
* **гормоны щитовидной железы** – 1 раз в год, ежегодно в течение 5 лет, при необходимости – консультация врача-эндокринолога;
* **ЭКГ, ЭХО-КС** – 1 раз на 2-м году и на 5-м году ДН.

Детям и подросткам, завершившим лечение по поводу ЛХ с достижением ПР, в зависимости от проведенного лечения и возраста пациента рекомендуется:

* скрининг поздних эффектов терапии,
* скрининг органных осложнений проведенного лечения,
* скрининг по кардиотоксическим эффектам.

### Прогноз при ЛГМ

ЛГМ относится к числу тех опухолевых заболеваний, которые наиболее эффективно излечиваются на современном уровне развития медицины.

Среди молодых пациентов выздоравливают около 90% больных. Даже в случае [рецидива](http://podari-zhizn.ru/main/node/7774) можно излечивать около половины пациентов.

Высокий процент излечения детей с ЛГМ при применении современных протоколов лечения определяет **необходимость** **слежения за качеством жизни** больных - во многом оно определяется:

* состоянием репродуктивной функции и способностью воспроизвести полноценное потомство,
* возможностью заниматься как умственным, так и физическим трудом.

Комбинированное лечение ЛГМ в детском возрасте не оказывает существенного влияния на репродуктивную функцию.

Девочки и девушки, получившие лечение по поводу ЛГМ, в последующем могут иметь нормальную беременность и родить здоровых детей.

Данных о вредном влиянии перенесённой ими ХТ на будущих детей пока нет, но есть данные о возможном негативном влиянии беременности на течение ЛГМ (риск рецидива болезни). Беременность и роды у женщин в периоде длительной полной ремиссии не отягощают прогноза заболевания, но нежелательны в ранние сроки становления ремиссии (2-3 года).

Имеются также данные об отрицательном влиянии ХТ на сперматогенез у мальчиков, лечившихся по программам прежних лет. Современные протоколы лечения - более «щадящие» по отношению к мужской фертильности.

Не менее важный аспект- адаптация бывшего пациента к условиям социальной среды и возможность получить образование и профессию. Доказано, что заболевание и комбинированное лечение не сказываются на умственном развитии пациентов. Они легко адаптируются к современным условиям жизни общества.

**МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

**Миелодиспластический синдром (МДС)** – это гетерогенная группа клональных заболеваний системы крови, характеризующихся цитопенией, признаками дисмиелопоэза и высоким риском трансформации в острый миелолейкоз (ОМЛ).

В основе нарушений - феномен неэффективного гемопоэза в одной или более миелоидных клеточных линиях, включая нарушения пролиферации, дифференцировки и процесса апоптоза. Дисмиелопоэз может сопровождаться увеличением числа миелобластов, однако их уровень не превышает 20%

В 80–90% случаев этиология МДС неизвестна, в 10–15% развитию заболевания предшествовала цитостатическая и/или лучевая терапия, которая проводилась по поводу системного поражения соединительной ткани или другого онкогематологического или онкологического процесса.

Среди факторов, воздействие которых увеличивает риск развития МДС: курение, контакт с бензином, инсектицидами, пестицидами, органическими веществами.

МДС имеет четкую связь с возрастом (медиана возраста заболевших составляет 70 лет) и считается редкой патологией в детском возрасте, составляя 4% от всех злокачественных гематологических заболеваний.

Ежегодная заболеваемость - 1,8 на 1 млн детей в возрасте от 0 до 14 лет.

У детей до 90% случаев МДС являются первичными, только 10-15% - вторичными вследствие действия лучевой или цитостатической ХТ и некоторых факторов окружающей среды (радиация, бензолы, нитросоединения и др.).

В 1976г. Франко-Американо-Британская группа по исследованию рака предложила классификацию МДС, основанную на морфологической оценке препаратов костного мозга и периферической крови.

С 1997 года (по классификации ВОЗ) в номенклатуру МДС внесены следующие изменения:

* *при наличии >20% бластных клеток в костном мозге диагностируется ОМЛ;*
* *при наличии дисплазии более чем в 2-х ростках гемопоэза в сочетании с 5q-аномалией выделяется самостоятельный вариант МДС* (у детей крайне редко).

**Классификация МДС**

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10:

**D46 Миелодиспластические синдромы**

D46.0 Рефрактерная анемия без сидеробластов, так обозначенная

D46.1 Рефрактерная анемия с сидеробластами

D46.2 Рефрактерная анемия c избытком бластов

D46.3 Рефрактерная анемия с избытком бластов с трансформацией

D46.4 Рефрактерная анемия неуточненная

D46.7 Другие МДС

D46.9 МДС неуточненный

***Нозологические единицы:***

Рефрактерная анемия,

Рефрактерная анемия с кольцевидными сидеробластами,

Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией,

Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией и кольцевидными

сидеробластами,

МДС, ассоциированный с изолированной делецией длинного плеча 5

хромосомы (5q- синдром),

Рефрактерная анемия с избытком бластов -1,

Рефрактерная анемия с избытком бластов – 2

В педиатрической практике крайне редко встречаются такие варианты, как рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией, рефрактерная анемия с кольцевидными сидеробластами (у взрослых - 25% всех форм МДС) и синдром 5q-, тогда как моносомия 7-й хромосомы, наоборот, наиболее частая цитогенетическая аномалия у детей с этой патологией (таблица 6).

Таблица 6

**Сравнительная характеристика МДС у взрослых и детей**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | МДС у взрослых | МДС у детей |
| Частота (на 1.000.000) | 40 | 3,6 |
| РАКС | ~ 25% | Менее 1% |
| Генетические / врожденные заболевания | редко | ~ 30% |
| Наиболее частые хромосомные аномалии | -5/5q- → ~ 20% | -7/7q- → ~ 35% |
| 5q-синдром | ~ 20% | ~ 1% |
| Наиболее частая  миелоидная лейкемия | ХММЛ | ЮММЛ |
| Терапевтический подход | Поддерживающая терапия | Куративная терапия  (ТГСК) |

Комбинированные аномалии также чаще наблюдаются у детей.

Если терапевтические возможности у взрослых лимитированы и часто носят паллиативный характер, то у детей целью терапии является излечение.

Редкость и гетерогенная природа заболевания обуславливают сложность классификации МДС у детей.

В ряде случаев МДС у детей развивается на фоне наследственных заболеваний - нейрофиброматоза I типа, анемии Фанкони, тяжелой врожденной нейтропении (синдром Костмана), синдрома Дауна или синдрома Нунана.

Кроме того, гематологические изменения, обусловленные неклональными заболеваниями, такими, например, как митохондриальные болезни, могут быть неотличимы от МДС.

МДС, развившийся на фоне врожденных заболеваний с костно-мозговой недостаточностью, сложно классифицировать согласно FAB критериям.

Много возражений вызвало и отнесение ХММЛ к МДС. В настоящее время отдельные заболевания детей младшего возраста, ранее классифицируемые как ХММЛ или ювенильный хронический миелолейкоз, определяют, как ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ).

В последней классификации, предложенной ВОЗ, выделена отдельная группа так называемых «миелодиспластических/миелопролиферативных» заболеваний, к которым, в частности, отнесены ХММЛ и ЮММЛ.

Неклональные заболевания с диспластическими морфологическими чертами гемопоэтических клеток не должны рассматриваться как МДС.

Моносомия 7 является наиболее частой приобретенной аномалией, обнаруживаемой при МДС у детей, и может выявляться при всех вариантах ОМЛ.

**Клинические проявления МДС**

Клиника МДС обусловлена костномозговой недостаточностью, включает анемический, тромбоцитопенический и лейкопенический синдромы.

Симптомы анемии варьируют от умеренной слабости и одышки при нагрузке до стенокардии и явлений сердечной недостаточности.

У трети больных - частые локализованные или системные инфекционные эпизоды (нейтропения или функциональные расстройства гранулоцитов и моноцитов).

Результатом тромбоцитопении является геморрагический синдром различной степени выраженности - от петехий до тяжелых кровотечений (около 10% пациентов).

При ХММЛ выражен гиперпластический синдром - гепатоспленомегалия, также лимфаденопатия.

**Лабораторные показатели при МДС**

***Анемия*** - у большинства больных МДС (Нb бывает снижен <100 г/л), нормоцитарная или макроцитарная, гипорегенераторная с ретикулоцитопенией.

Типичны изменения морфологии эритроцитов - пойкилоцитоз и анизоцитоз, эллипто- и овалоциты, иногда стоматоциты. Нередко в периферической крови находят эритроциты с базофильной пунктацией и ядросодержащие эритроидные клетки (нормобласты).

***Тромбоцитопения*** - при инициальном обследовании примерно у трети пациентов с МДС, иногда предшествуя развернутой картине болезни за несколько лет.

Характерно изменение морфологии тромбоцитов - гигантские формы (при автоматической анализе они считаются как микроформы эритроцитов), различные включения (вакуолизация, атипичная гранулярность), возможно наличие единичных микроформ мегакариоцитов.

***Нейтропения*** - у большинства больных МДС (не считая ХММЛ), часто псевдопельгеровские формы нейтрофилов (ядра с одним или двумя сегментами - «пенсне-подобные»), типична гипогранулярность как проявления дисмиелопоэза. При ХММЛ - число лейкоцитов ↑ при абсолютном содержании моноцитов >1000/мкл.

*При всех состояниях с признаками костномозговой недостаточности, в том числе при МДС, обязательно -* ***исследование КМ:***  ***цитологическое*** *(пунктат из нескольких точек)* и ***гистологическое (трепанобиопсия).***

У подавляющего большинства больных МДС костный мозг нормо-/гиперклеточный, редко (10% случаев) - гипоклеточный, что значительно затрудняет дифференциальную диагностику.

Основная характеристика КМ – наличие дисмиелопоэза, не обязательно во всех ростках кроветворения.

***Дисмиелопоэз*** - мегалобластоидность эритроидных предшественников, наличие многоядерных форм, включение гранул железа при специальной окраске (при более 15% эритробластов с гранулами железа в виде кольца по периферии ядер диагностируется РА с кольцевыми сидеробластами).

Дисмегакариоцитопоэз является важным признаком МДС, проявляется в наличии микроформ с однодольчатым ядром или несколькими мелкими ядрами и гипогранулярной цитоплазмой.

***Бластные клетки миелоидного ряда*** - от 5 до 20%. Часто невозможно определить принадлежность бластов при МДС.

Описаны и другие аномалии - наличие ретикулиновых и коллагеновых волокон, *явления фиброза в костном мозге*.

***Из лабораторных находок:***

- *повышение лактат дегидрогеназы и мочевой кислоты в биохимических анализах;*

- возможность обнаружения моноклональной гаммапатии, поликлональной гипо-/гипергаммаглобулинемии - может сочетаться с развитием аутоиммунных синдромов и затруднять диагностику МДС.

Характеристики показателей крови и костного мозга при различных формах МДС представлены в таблице 7 (согласно классификации ВОЗ).

Таблица 7

**Изменения в крови и в костном мозге при различных формах МДС**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Формы МДС | Изменения  в периферической крови | Изменения  в костном мозге |
| Рефрактерная анемия | * анемия * отсутствие или низкое   кол-во бластов | * только эритроидная дисплазия * бласты < 5% * кольцевидные сидеробласты <15% |
| Рефрактерная анемия  с кольцевидными сидеробластами | * анемия * отсутствие бластов | * кольцевые сидеробласты > 15% * только эритроидная дисплазия * бласты < 5% |
| Рефрактерная цитопения с  мультилинейной дисплазией (RCMD) | * цитопения   (би- или панцитопения)   * отсутствие или min   кол-во бластов   * отсутствие палочек Ауэра * моноциты < 1 тыс/мкл | * дисплазия в > 10% клеток в 2х или   более миелоидных клеточных  линиях   * бласты< 5% * отсутствие палочек Ауэра * кольцевидные сидеробласты <15% |
| Рефрактерная цитопения с  мультилинейной дисплазией и  кольцевыми сидеробластами (RCMD-RS) | * цитопения   (2х-ростковая цитопения  или панцитопения)   * отсутствие или min   кол-во бластов   * отсутствие палочек Ауэра * моноциты < 1 тыс/мкл | * дисплазия в > 10% клеток в 2х или   более миелоидных клеточных  линиях   * бласты < 5% * отсутствие палочек Ауэра * кольцевидные сидеробласты > 15% |
| Рефрактерная анемия  с избытком бластов -1 (RАЕВ-1) | * цитопения * бласты < 5% * отсутствие палочек Ауэра * моноциты < 1 тыс/мкл | * одно - или многолинейная   дисплазия   * бласты 5-9% * отсутствие палочек Ауэра |
| Рефрактерная анемия  с избытком бластов -2 (RАЕВ-2) | * цитопения * бласты - 5-19% * палочки Ауэра ± * моноциты < 1 тыс/мкл | * одно - или многолинейная   дисплазия   * бласты 10-19% * палочки Ауэра ± |
| Миелодиспластический синдром неклассифицируемый  (MDS-U) | * цитопения * отсутствие или min   кол-во бластов   * отсутствие палочек Ауэра | * однолинейная дисплазия * бласты < 5% * отсутствие палочек Ауэра |
| МДС, ассоциированный с  изолированной  делецией 5q | * анемия * обычно нормальное или   повышенное содержание  тромбоцитов или повышенное содержание тромбоцитов   * бласты < 5% | * нормальное или повышенное   кол- во МКЦ с гиполобулярным  ядром   * бласты< 5% * изолированная цитогенетическая   аномалия (делеция 5q)   * отсутствие палочек Ауэра |

**Цитогенетические аномалии**

При использовании современных лабораторных технологий клональные цитогенетические аномалии обнаруживаются в 50-60% случаев первичных МДС и более чем в 70% вторичных. Тем не менее, нельзя основывать диагноз только на этом показателе, поскольку такие же аномалии могут быть и при других нарушениях гемопоэза. Хотя наличие типичных хромосомных аномалий в сочетании с описанной выше клинико-лабораторной презентацией свидетельствует в пользу МДС. Часто встречаются моносомия 7 (7-) и 5 (5-/5q-), трисомия 8 (+8), 20q- и потеря Y-хромосомы.

При наличии комплексных поломок и моносомии 7 прогноз неблагоприятный (по показателю выживаемости), при 5q- и 20q- аномалиях – более лучший.

Дифференциальная диагностика проводится с другими состояниями с явлениями костномозговой недостаточности (апластические анемии, ПНГ) и системными заболеваниями соединительной ткани, реже первичными иммунодефицитными состояниями.

Необходима комплексная оценка клинических и лабораторных данных. Иногда только внимательное динамическое наблюдение и углубленное обследование позволяет с уверенностью диагностировать МДС у детей.

**Диагностика МДС**

Диагностика МДС сложна и требует проведения комплексного обследования с обязательным полным исследованием КМ (морфологическое, цитогенетическое исследование, трепанобиопсия).

При постановке диагноза проводится дифференциальный диагноз с такими заболеваниями как приобретенная апластическая анемия, наследственные формы апластических анемий (анемия Фанкони, врожденный дискератоз), митохондриальные болезни, иммунные цитопении, иммунодифецитные состояния и др.

**При сборе анамнеза** необходимо обратить внимание на:

* семейный анамнез (семейные формы МДС, а также наличие других

онкологических заболеваний в семье),

* длительность заболевания (обычно речь идет о длительном анамнезе),
* основные клинико-лабораторные характеристики в дебюте заболевания

(нередко в дебюте заболевания отмечается одно/двухлинейные цитопении, рефрактерные к проводимой терапии - витаминотерапии, гормональной терапий, препаратам железа).

**Физикальное обследование** позволяет на I-м этапе постановки диагноза с большой вероятностью:

* исключить наследственные формы апластической анемии

(анемия Фанкони, врожденный дискератоз),

* выявить изменения, характерные для острых лейкоз и солидных опухолей,
* оценить тяжесть состояния пациента

(определяется степенью выраженности анемического, геморрагического

синдромов, наличием симптомов интоксикации и очагов инфекции).

**В клиническом статусе** больных необходимо обратить внимание на:

* физическое и психомоторное развитие ребенка
* наличие стигм дисморфогенеза
* наличие аномальной пигментации кожных покровов
* геморрагический синдром
* анемический синдром
* симптомы интоксикации
* наличие и степень выраженности гепатоспленомегалии
* наличие лимфаденопатии
* паранеопластические симптомы, например реактивный артрит

**Лабораторная диагностика**

* ***Общий клинический анализ крови***
* гемоглобин и эритроцитарные характеристики, ретикулоциты,
* лейкоциты - количество, формула,
* число тромбоцитов,
* содержание фетального Нв **↑ (**при ХММЛ)
* ***Биохимический анализ крови –*** обязательно: уровни ЛДГ, АЛТ, АСТ, ЩФ,

мочевина, креатинин, глюкоза, К+, №+, Са+,

* Определение группы крови и Резус-фактора
* Коагулограмма - фибриноген, АЧТВ, ПИ, МНО
* НLА - типирование пациента и сиблингов
* Серологическое исследование маркеров гепатитов В, С, D

**Исследование костного мозга**

* ***Морфологическое исследование КМ***

**Пункция КМ** (под общей анестезией) - проводится из 4х точек (передние и задние ости подвздошной кости). Из каждой «точки» изготавливается по 10 мазков. Три мазка из каждой точки окрашиваются азур-эозином по Романовскому-Гимзе.

*При анализе миелограммы - необходимо оценить:*

клеточность КМ (нормо-, гипо-, гиперклеточный), соотношение основных ростков кроветворения, клеточный состав, уровень бластных клеток и их морфологическая характеристика, относительное содержание про- и моноцитов (%), наличие и относительное содержание кольцевидных сидеробластов от клеток эритроидного ряда (%), наличие диспоэза и его морфологические характеристики.

* ***Цитохимическое, цитогенетическое и молекулярногенетическое исследование КМ*** - в обязательном порядке всем пациентам.

**Трепанобиопсия КМ** - выполняется всем пациентам из верхнего гребня подзвдошной кости под общей анестезией одновременно с пункциями костного мозга. Трепанобиоптат помещается в 4% раствор формалина.

Трепанобиопсия и аспирация КМ – взаимодополняющие исследования.

Трепанобиопсия позволяет более точно оценить клеточность КМ, выявить наличие ретикулиновых волокон, бластных клеток, наличие и степень выраженности диспоэза, соотношение основных ростков кроветворения, атипичное скопление миелоидных предшественников – АLIP.

**Неинвазивная инструментальная диагностика:**

* УЗИ органов брюшной полости, средостения, забрюшинного пространства и малого таза,
* Rg-графия органов грудной клетки в 2х проекциях, при необходимости отдельных участков скелета,
* рентгеновская КТ грудной клетки,
* Электрокардиография
* Эхокардиография

**Дополнительные исследования:**

* определение уровня сывороточных иммуноглобулинов
* иммунофенотипирование периферической крови
* функция нейтрофилов (фагоцитоз, НСТ-тест)
* функция тромбоцитов (адгезия, агрегация)
* проба Кумбса
* проба с ДЭБ
* электрофорез гемоглобина

**Диагностические критерии МДС:**

* Одно-, двух или трехростковая цитопения;
* Повышение фетального Нb (НbF),
* Нормо-/гиперклеточный КМ с признаками дисмиелопоэза,
* Характерные цитогенетические аномалии.

**Прогноз** у детей - зависит от своевременности диагностики, варианта МДС и тактики терапии.

Излечение возможно только при проведении аллогенной трансплантации в возможно более ранние сроки после постановки диагноза.

**Лечение МДС**

У больных МДС с определенным успехом используется высоко- или низкодозовая ПХТ с включением цитозин-арабинозида и антрациклинов, а также ростовых факторов (Г- КСФ и ГМ-КСФ).

Единственный излечивающий метод терапии – ТКМ с использованием интенсивных режимов кондиционирования (циклофосфан + тотальное облучение тела или высокодозный бусульфан (16мг/м2).

ТКМ позволяет получить 3-х летнюю выживаемость в пределах 50% у детей с МДС.

Терапевтическая стратификация проводится на основании наличия в семье HLA-совместимого донора.

При наличии НLA-совместимого родственного донора всем пациентам с МДС показана трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), которая выполняется в специализированном гематологическом центре.

При отсутствии НLА-совместимого родственного донора показан поиск неродственного НLА-совместимого донора.

При отсутствии НLА-совместимого донора в при «продвинутых» вариантах МДС (РАИБ-1, РАИБ-2) необходимо рассмотреть вопрос о возможности проведения гапло-ТГСК.

Причиной неудач, кроме трансплантационной летальности, является высокая частота развития рецидива основного заболевания.

**ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ (ХМЛ)**

**Хронический миелолейкоз (ХМЛ)** - клоновое миелопролиферативное заболевание, возникающее из ранних предшественников миелопоэза.

*Морфологический субстрат* - преимущественно созревающие и зрелые гранулоциты, в основном нейтрофилы.

Хронический миелолейкоз в детском возрасте встречается крайне редко (2-5% случаев лейкозов у детей) и относится к менее изученным разделам детской онкогематологии. Ориентировочно можно предсказать 1 случай ХМЛ на 1млн детского населения в год. Среднегодичная заболеваемость на 100000 детского населения составляет 0,12, у взрослых этот показатель - 1,2.

Причина возникновения ХМЛ не выяснена. Важное значение может иметь ионизирующая радиация и некоторые химические агенты (бензол), описаны случаи семейного ХМЛ.

С помощью цитогенетических методов Nowell Р.С. и Hangerford в 1960г. впервые выявили ***специфический хромосомный маркер для хронического миелолейкоза***- делецию приблизительно половины длинного плеча 22-й пары, который транслоцирован на длинное плечо хромосомы 9 - t (9;22).

***Измененная хромосома***была названа ***филадельфийской (Ph')*** в честь города в США, где она была впервые найдена.

Возникновение транслокации t(9;22)(q34;q11) – так называемой «филадельфийской хромосомы» (Ph‑хромосомы) – и соответственно химерного онкогена BCR‑ABL лежат в основе патогенеза заболевания. Продукт гена BCR‑ABL представляет собой тирозинкиназу с аномально повышенной активностью, регулирующую сигналы, ответственные за клеточный рост, активацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз.

По современным представлениям, ХМЛ возникает в результате соматической мутации в стволовой гемопоэтической клетке, приводящей к образованию хромосомного маркера - Ph'-хромосомы. Транслокация (9;22) (q34; q11) наблюдается в миелоидных клетках, эозинофилах, базофилах, эритробластах, моноцитах, В- и Т-лимфоцитах, мегакариоцитах - свидетельство того, что кроветворение носит клоновый характер.

***Ph'-хромосома*** в кариотипе клеток крови и костного мозга обнаруживается у 85-95% взрослых больных. Помимо филадельфийской хромосомы могут наблюдаться и другие хромосомные аномалии.

**У детей** цитогенетические исследования подтверждают наличие 2х вариантов заболевания - с филадельфийской хромосомой в кариотипе и без нее:

* выявление Ph'-xpoмосомы - *«взрослый», или Ph' (+)* *вариант* заболевания,
* в остальных случаях - это *ювенильный, или Ph' (-) вариант ХМЛ*, имеющий совершенно иную клинико-гематологическую характеристику, встречается редко.

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10):

**C92.1** – хронический миелоидный лейкоз (CML), BCR/ABL-положительный

* Филадельфийская хромосома (Ph-) положительная
* t (9;22) (q34;q11)
* с бластным кризом.

**Классификация**

Течение ХМЛ у взрослых и детей носит прогрессирующий характер, и в течении **принято выделять 3 фазы** в зависимости от степени зрелости клеточного состава опухоли, отражающие степень прогрессирования заболевания:

* ***хроническая фаза (ХФ)*** - начальная стадия ХМЛ,

диагностируется у большинства (до 94%) впервые выявленных пациентов,

устанавливается при отсутствии признаков фазы акселерации и бластного криза*,*

* ***фаза акселерации (ФА)*** - определяется у 3-5% первичных пациентов с ХМЛ, более продвинутый этап развития патологического процесса при ХМЛ (по сравнению с ХФ), также может развиться при прогрессировании заболевания,
* ***бластный криз (БК)*** - наиболее агрессивная стадия ХМЛ.

Дебют болезни с БК - неблагоприятный прогностический признак, наблюдается у 1-2% пациентов с ХМЛ. Медиана продолжительности жизни при БК ХМЛ - 6-12 месяцев.

Оценка фазы выполняется в дебюте заболевания, при прогрессировании заболевания и при изменении терапии.

**Хроническая стадия** **«взрослого» варианта ХМЛ у детей -** клинико-гематологические проявления мало отличаются от такового у взрослых. Встречается в любом возрасте и имеет определенную характеристику в зависимости от стадии болезни.

Начало заболевания установить трудно.

Клиническая симптоматика вначале не отличается яркостью - слабость, потливость носят преходящий характер. Увеличение лимфатических узлов для этой формы не характерно. В связи с постепенно нарастающей интоксикацией дети старшего возраста начинают отмечать общую слабость, утомляемость, повышение температуры тела, похудание; могут развиться потеря аппетита, боли в животе и в костях. Старшие дети иногда сами замечают увеличение размеров живота, изменения со стороны костей и суставов (оссалгии).

Пальпируется плотная селезенка - от 2 до 10-12см ниже края реберной дуги, печень меньше увеличена - на 2-5см из-под реберного края.

***Наиболее частые проявления ХМЛ - спленомегалия и гиперлейкоцитоз.***

Лишь случайное исследование периферической крови (при оформлении в детский сад, школу, при травме, при обследовании по поводу других заболеваний)дает возможность установить диагноз.

Изменения в периферической крови и костном мозге в различных стадиях XМЛ имеют свои особенности.

**В хроническую фазу ХМЛ *–* в периферической крови:**

- *гиперлейкоцитоз* (до 200-400x109/л) с увеличением содержания гранулоцитов до 85-95% и преобладанием незрелых клеток гранулоцитарного ряда: про-, мета- и миелоцитов, единичных миелобластов, а также базофилов до 5-10% и эозинофилов до 5-8% («эозинофильно-базофильная ассоциация»),

- *умеренная нормохромная анемия* ***-*** почти у всех детей с ХМЛ (наиболее выражена при очень высоком лейкоцитозе),

- *ускорена СОЭ*,

- *бластные клетки* - иногда,

- *уровень тромбоцитов* - у большинства не изменен,

*гипертромбоцитоз -* у некоторых до 400,0-600,0 х 10 9/л и более.

***В пунктате костного мозга****:*

- выраженное увеличение миелокариоцитов за счет пролиферирующего пула клеток гранулоцитарного ряда с увеличением базофилов и эозинофилов,

- возрастает количество фигур митоза,

- число мегакариоцитов обычно увеличено (имеют признаки дисплазии),

- на более поздних стадиях угнетение эритронормобластического и мегакарио-цитарного ростков кроветворения,

- количество бластных клеток до 5% (в этом случае - дифференциальная диагностика с лейкемоидными реакциями нейтрофильного типа, отсутствие в клинике воспалительного процесса свидетельствует в пользу ХМЛ).

***Активность щелочной фосфатазы нейтрофилов****:*

*-* резко снижена или равна нулю в хронической стадии заболевания

(*важный диагностический признак* - в атипичных и сложных случаях ХМЛ,

и на ранних этапах его развития);

- обычно нормализуется или повышается при сопутствующих заболеваниях, на фоне успешного лечения (*хороший прогностический признак*),

- резко увеличена во время бластного криза.

***Повышение уровня фетального Hb***, *в отличие от «взрослого» варианта ХМЛ,* ***типично для его Ph'- (-), ювенильного варианта*.**

В норме - переход от синтеза фетального Hb (HbF) к взрослому (НbА2) происходит к 6-8-месячному возрасту.

Увеличение HbF подтверждает гипотезу *о возврате при ювенильном варианте ХМЛ к фетальному эритропоэзу -* может свидетельствовать о врожденном характере ювенильного варианта заболевания или о компенсаторном характере всех изменений в системе эритрона (в том числе и соотношении отдельных фракций гемоглобина и активности ферментов) в условиях глубокой анемии.

Из биохимических изменений - ***увеличение содержания витамина В12, мочевой кислоты и лактатдегидрогеназы (ЛДГ)*** в сыворотке крови.

**В продвинутую стадию (акселерации) ХМЛ** - **в периферической крови:**

- нарастает лейкоцитоз,

- значительно ↑ количество мета- и миелоцитов, эозинофилов, базофилов;

- может увеличиваться и количество бластных клеток (до 10%).

- в гранулоцитах уменьшается количество специфической зернистости;

цитоплазма клеток - более базофильная, вакуолизированная, ядра приобретают

уродливые очертания

- развивается анемия с анизоцитозом эритроцитов в виде их увеличения (макроцитоз), появляются нормобласты,

- количество тромбоцитов снижается.

***В костном мозге:***

*-* ↑ количество миелокариоцитов ( преобладание миелоцитов и метамиелоцитов),

*-* ↑ количество бластных клеток до 10%,

*-* появляются признаки дисмиелопоэза,

*-* значительно ↓ количество элементов эритронормобластического ростка,

*-* мегакариоцитарный росток чаще не изменен, количество мегакариоцитов может снижаться.

При прогрессировании заболевания - изменения со стороны периферической крови и костного мозга усиливаются, количество бластных клеток увеличивается до 15-30%.

**Переход в острую или терминальную стадию** обычно происходит в процессе развития болезни, однако, часто ХМЛ у детей диагностируется уже в тот момент, когда в периферической крови и/или костномозговом пунктате имеется увеличение бластных клеток.

Острая стадия **-** развитие бластного криза с ↑ количества бластных клеток (до 95-98%). При этом наблюдается панцитопения (↓ количества элементов всех ростков кроветворения). Бластные клетки могут иметь различную дифференцировку (лимфоидную, миелоидную). Идентификацию бластных клеток проводят стандартными морфоцитохимическими и иммунологическими методами (как при острых лейкозах).

*Увеличение бластных клеток* *более 20%*в периферической крови и/или в костномозговом пунктате - пограничное для определения ***бластного криза****.*

Если период до появления бластных клеток в периферической крови и/или костном мозге может продолжаться длительно, то наступление бластного криза резко ухудшает прогноз заболевания.

Клинико-гематологическая картина острой стадии (бластного криза) зависит от цитологического типа бластных клеток и не отличается от острого лейкоза.

При Ph'-положительном варианте заболевания наблюдаются миелоидный и лимфоидный тип бластного криза. Для ювенильного варианта болезни характерно наличие миелобластных, миеломонобластных и смешанных популяций опухолевых клеток.

**Дифференциально-диагностические критерии фаз ХМЛ**

**по классификации ELN**

***Хроническая фаза*** - отсутствие признаков ФА или БК,

***Фаза акселерации***

***-*** 15-29 % бластных клеток в периферической крови и/или КМ,

- сумма бластов и промиелоцитов ≥30 % (при этом бластов ˂ 30%),

* количество базофилов в крови ≥20 %;
* персистирующая тромбоцитопения ˂ 100х109/л, не связанная с терапией,

- некоторые ДХА\* в Ph+ клетках, развившиеся при терапии

***Бластный криз:***

* 30% и более бластных клеток в костном мозге или периферической крови,
* экстрамедуллярные очаги с бластными клетками.

Другие критерии **фазы акселерации ХМЛ**, используемые в клинической практике:

* необъяснимые лихорадка и боли в костях
* спленомегалия, не контролируемая терапией
* развитие фиброза костного мозга
* потребность в увеличении дозы для контроля гематологических препаратов ,
* в костном мозге - 10% и более бластных клеток

10% и более базофилов ± эозинофилов,

* триада: лейкоциты более 5x109/л,

гематокрит менее 25% ,

тромбоциты менее 100 х 109/л, не контролируемые терапией

**По группе риска для хронической фазы** **ХМЛ**

Группа риска ХМЛ рассчитывается на основании прогностически значимых клинико-гематологических характеристик и оценивается у пациентов с ХФ на момент диагностики заболевания, до начала терапии

Группа риска по J.E.Sokal (прогнозирует вероятность общей выживаемости) и группа риска ELTS (прогнозирует вероятность общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и вероятности достижения глубокого молекулярного ответа):

низкий риск, промежуточный риск, высокий риск.

.

**Для Ph'(-) - отрицательного, ювенильного варианта ХМЛ -** чаще у детей младшего возраста, до 2 лет - характерна более выраженная клиническая симптоматика: резкая слабость, анорексия, высокая лихорадка, носовые кровотечения, значительное увеличение селезенки и печени, лимфаденопатия (нетипична для «взрослого» варианта).

При этом варианте - более скоротечное развитие болезни: начинается остро, с болей в животе, быстрого нарастания геморрагического синдрома, симптомов интоксикации.

***В периферической крови*** у детей с Ph'-(-) вариантом ХМЛ:

- более выраженная анемия и ↓ количества Нb, чем у детей с Ph'-(+) вариантом заболевания;

- ↓ количества тромбоцитов уже вначале,

- ↑ более молодых клеток гранулоцитарного ряда – промиелоцитов, миелобластов (у больных с Ph'-(+) вариантом - ↑ количества миелоцитов и метамиелоцитов),

- ↑ число моноцитов,

- нередко присутствуют бластные клетки и отсутствуют базофилы и эозинофилы,

***В костномозговом* *пунктате****:*

*-* также часто *↑* содержание моноцитов и бластных клеток,

***Уровень щелочной фосфатазы нейтрофилов*** - нормальный или ↑.

В группу с *врожденными формами ХМЛ* относят детей, заболевших в возрасте до 1 года. В этой возрастной группе заболевание часто сочетается с врожденными аномалиями развития, его трудно отдифференцироватъ по клиническим и гематологическим данным с реактивными изменениями, связанными с соматическими заболеваниями. Для исключения диагноза ХМЛ необходимо комплексное клинико-цитологическое и цитогенетическое обследование.

При врожденных формах заболевания - быстрая генерализацияс вовлечением в процесс не только лимфатических узлов, селезенки, печени и костного мозга, но и кожи, мягких тканей, костной системы. Продолжительность заболевания этих детей крайне мала.

В последние годы разрабатываются прогностическиефакторы в течении ХМЛ. Наиболее важные для прогноза заболевания - данные цитогенетического исследования. Прогностические факторы у взрослых больных наиболее разработаны и включают возраст, количество бластных клеток, размеры селезенки и количество тромбоцитов.

***Неблагоприятные прогностические факторы при ХМЛ у детей*** (Т.С.Дроздова, 1985)

* значительное ↑ селезенки - более 5см ниже края реберной дуги,
* значительное ↑ печени - более 3см ниже края реберной дуги,
* значительное ↑ периферических лимфатических узлов,
* выраженность геморрагического синдрома,
* Ph'-отрицательный кариотип лейкозных клеток,
* ранний детский возраст до 2 лет (особенно до года) в начале заболевания,
* гематологические показатели: лейкоцитоз и абсолютное количество незрелых гранулоцитов, при их ↑ сокращается продолжительность жизни больных,
* значительная тромбоцитопения (ниже 100х109/л) ухудшает выживаемость,
* количество бластных клеток и базофилов: ↑ базофилов более 20% - достоверный предвестник бластного криза.

В настоящее время наиболее достоверный прогностический фактор у больных ХМЛ - ответ на первоначальное лечение препаратами интерферона. В случае получения гематологического ответа больные живут дольше, и наибольшая выживаемость при ХМЛ наблюдается при наступлении цитогенетической ремиссии.

**Диагностика ХМЛ**

Всем пациентам с подозрением на ХМЛ или установленным диагнозом ХМЛ

***При сборе жалоб и анамнеза необходимо оценить:***

* Синдром опухолевой интоксикации

(слабость, ↓ аппетита, потеря МТ, потливость, субфебрильная Тº С),

* Синдром опухолевой пролиферации

(боль и чувство тяжести в подреберьях при гепато- и спленомегалии),

* Анемический синдром

(общая слабость, одышка, ↓ толерантности к физической нагрузке, бледность кожи и слизистых, тахикардия),

* Тромботические осложнения при гипертромбоцитозе,
* Геморрагический синдром, обусловленный тромбоцитопенией,
* Неврологическую симптоматику, в особенности при дебюте болезни с ФА

или БК,

* Сопутствующие заболевания,
* Сопутствующую терапию,
* Наличие сиблингов

(для оценки возможностей по выполнению аллоТГСК).

***При физикальном обследовании рекомендуется проводить:***

* Осмотр кожи и видимых слизистых оболочек,
* Пальпацию периферических лимфоузлов,
* Определение размеров печени и селезенки

(перкуторно и пальпаторно, в сантиметрах из‑под края реберной дуги).

***Рекомендуется проводить лабораторные диагностические исследования:***

* ***общий (клинический) анализ крови (развернутый)***

- с подсчетом лейкоформулы и определением уровня тромбоцитов для верификации диагноза,

* ***биохимический анализ крови общетерапевтический***

- для оценки функции органов и систем на момент установления диагноза и дальнейшего контроля возможной биохимической токсичности терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК),

* ***цитологическое исследование мазка костного мозга*** (подсчет миелограммы)

- для определения стадии заболевания,

* ***цитогенетическое исследование (кариотип) костного мозга*** ***(СЦИ)***

***-*** для подтверждения наличия транслокации t(9;22)(q34;q11) (Ph‑хромосомы) при установлении ХМЛ, при мониторинге эффективности терапии ИТК,

* ***молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH‑методом)***

- для выявления химерного гена BCR‑ABL - при неинформативности СЦИ (нет митозов, неудовлетворительное качество материала),

* ***определение экспрессии мРНК BCR‑ABL p210 (количественное) методом ПЦР‑РВ -***  при установлении ХМЛ, для верификации диагноза, при мониторинге эффективности терапии ИТК.

**В фазе акселерации** или **бластном кризе ХМЛ** для определения оптимальной тактики терапии **рекомендуется** проведение пациентам **дополнительных исследований (по показаниям):**

* Определение HLA‑антигенов при наличии сиблингов либо молекулярно-генетическое исследование гистосовместимости (HLA) при помощи секвенирования (для подбора неродственного донора КМ при отсутствии сиблингов),
* Цитохимическое исследование микропрепарата КМ

(миелопероксидаза, липиды, PAS-реакция, альфа-нафтилэстераза - при бластозе более 30%),

* Иммунофенотипирование гемопоэтических клеток-предшественниц в КМ (при бластозе более 30%).
* Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала КМ (трепанобиопсия) - определение клеточности и степени фиброза при цитопении.

При ФА и БК ХМЛ, у пациентов с неблагоприятными факторами прогноза - безотлагательное решение вопроса о поиске HLA‑совместимого донора и выполнении аллоТГСК.

* ***Ультразвуковое исследование (УЗИ) селезенки***

рекомендуется проводить всем пациентам при подозрении на ХМЛ –

с целью определения ее размеров для оценки обьема опухолевой массы и стадирования процесса

* ***Консультации специалистов по показаниям*** (кардиолога, эндокринолога, гинеколога и др.) - для дифференциальной диагностики заболевания и при лечении пациентов с ХМЛ для выбора режима терапии.

Особое внимание следует уделить оценке кардиоваскулярных рисков.

**Критерии диагноза**

Для ХМЛ типичны следующие клинико-гематологические признаки:

* увеличение селезенки,
* лейкоцитоз >10х109/л,
* циркуляция в периферической крови незрелых форм гранулоцитов  
  (миелобластов, промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов),
* ↑ количества циркулирующих в крови базофилов и эозинофилов >5%,
* тромбоцитоз >450х109/л,
* анемия < 100 г/л,
* отсутствие моноцитоза > 1000/мкл;

Выше перечисленные признаки - позволяют **заподозрить ХМЛ**.

**Диагноз подтверждается** обнаружением:

* Ph (+) хромосомы при рутинном цитогеническом анализе,
* транслокации t(9;22) (q34;q11.2) методом FISH

или

* РНК химерного гена BCR/ABL1 методом ПЦР.

Диагностические критерии и дифференциальный диагноз ХМЛ представлены в приложении 6 (таблицы 8, 9).

**Лечение ХМЛ**

Цель современной терапии ХМЛ – максимальное подавление Ph‑положительного опухолевого клона, предупреждение развития резистентности и обеспечение длительной выживаемости при хорошем качестве жизни.

**Протокол лечения ХМЛ у детей (**начат группой ученых BFM в Германии и Австрии в 1996г.) - результат многоцентрового кооперативного исследования - базируется на данных, полученных в рандомизированных исследованиях по лечению взрослых пациентов.

Особенность терапевтической тактики при ХМЛ в детском возрасте, в отличие от взрослого протокола - проведение ***аллогенной*** трансплантации костного мозга (рот отсутствии особых противопоказаний) всем детям с ХМЛ, имеющим семейного геноидентичного или неродственного HLA-совместимого донора, в первые 2 года с момента диагностики заболевания.

После регистрации все пациенты стратифицируются на 2 группы по результатам генетического анализа: дети, имеющие донора, и дети, не имеющие донора.

При отсутствии совместимого донора - принципы лечения ХМЛ аналогичны таковы у взрослых пациентов.

При наличии родственного HLA-совместимого донора - решается вопрос о проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток.

Детям с МТ до 40кг возможна трансплантация ГСК пуповинной крови.

Вероятность 5-9-летнего выживания больных в ранней хронической фазе ХМЛ, кому проведена Ал-ТКМ - приблизительно 60%. Результаты ТКМ при ХМЛ существенно зависят от стадии заболевания. Длительная выживаемость без признаков болезни достигается у 50-80% больных, трансплантированных в хронической стадии, у 35 - 40% - в стадии акселерации и лишь у 10 - 0% - в острой стадии.

Однако, возможности применения миелотрансплантации ограничены в связи с отсутствием родственного донора у 70% больных и с необходимостью длительного поиска HLA-совместимого донора.

***Трансплантация*** - безусловно показана пациентам в фазе акселерации или бластном кризе ХМЛ. Однако, учитывая неудовлетворительные результаты трансплантаций, выполненных непосредственно в фазе акселерации и бластном кризе, желательно достижение хронической фазы с помощью предварительной терапии ингибиторами тирозинкиназ в сочетании с ХТ или без таковой.

До проведения трансплантации рекомендуется лечение иматинибом до получения максимального ответа.

Вопрос о проведении ТГКМ пациентам с впервые установленным диагнозом хронической фазы ХМЛ сложен, не имеет однозначного ответа, должен приниматься с учетом множества факторов:

- доступности непрерывного лечения ингибиторами тирозинкиназ,

- наличия сопутствующей патологии,

- наличия возможности регулярного мониторинга эффективности терапии

ингибиторами тирозинкиназ,

- наличия возможности адекватного ведения пациента

в посттрансплантационном периоде.

Пациентам, не имеющим геноидентичного семейного донора или имеющего противопоказания к ТГСК - назначается лечение ингибиторами тирозинкиназ.

***Терапия хронической фазы ХМЛ*** (по протоколу) - сразу после установления диагноза.

Лечение гидроксикарбамидом (гидроксимочевиной) с целью уменьшения опухолевой массы начинается всем пациентам, а за ней следует терапия рекомбинантным ИФ.

*Гидроксимочевина -* назначается с целью снижения лейкоцитоза (и тромбоцитоза) и нормализации клинической симптоматики - в дозе 40 мг/кг МТ внутрь 1 раз в день в утренние часы (↓ до 20 мг/кг в случае тромбоцитопении).

В начале лечения, особенно у больных с высоким лейкоцитозом, когда назначаются сравнительно большие дозы препарата, также как и при лечении бусульфаном, необходимо применение аллопуринола.

***Основным средством терапии и стандартом лечения в настоящее время является применение ингибиторов тирозинкиназы (ИТК).***

Данные препараты имеют механизм таргетного (целенаправленного) воздействия на BCR‑ABL-положительные опухолевые клетки и должны назначаться всем пациентам после подтверждения диагноза ХМЛ.

Механизм действия ИТК - блокада АТФ‑связывающего кармана молекулы BCRABL, что лишает белок BCR-ABL тирозинкиназной активности, дающей опухолевым клеткам пролиферативное преимущество.

Соблюдение принципа непрерывного и постоянного воздействия на опухолевый клон является основой эффективности лечения.

Перерывы в приеме ИТК могут способствовать снижению эффективности терапии и прогрессированию заболевания.

Регулярный контроль результатов терапии с помощью цитогенетических и молекулярно-генетических методов, своевременная оценка ответа и переключение на следующую линию терапии - основополагающие для предупреждения развития резистентности при ХМЛ.

Терапия ИТК показана в непрерывном режиме – ежедневно, длительно, постоянно. Начальная доза их не зависит от пола, массы тела, роста, расы пациента. Прием препаратов можно начинать при любом числе лейкоцитов.

*Снижение дозы и перерывы допустимы* *только* при развитии интермиттирующих явлений токсичности 3–4 степени и постоянной негематологической токсичности 2 степени.

При постоянном воздействии ИТК происходят редукция опухолевого клона и восстановление нормального гемопоэза, снижается риск прогрессии заболевания, увеличивается выживаемость пациентов.

Первым препаратом из группы *ингибиторов тирозинкиназы*, доступным для клинического применения, стал **иматиниба мезилат** (***Гливек***).

**Иматиниба мезилат** назначается в зависимости от фазы и переносимости препарата в разных дозах: от дозы 260мг/м2/сут (соответствует 400 мг/сут у взрослых) до 340 - 520мг/м2 в день (максимально 600-800мг/сут).

Общая расчетная выживаемость у получавших иматиниба мезилат составила 89,4%, расчетная выживаемость без nporpессирования - 84%.

Токсичность иматиниба мезилата сравнительно низкая.

Чаще всего встречались, но были мало выраженными и редко служили причиной отмены препарата: желудочно-кишечные расстройства, сыпь, отеки, миалгии и артралгии.

Сравнительно часто встречалась гематологическая токсичность 3-4-й степени, требовавшая снижения дозы или даже отмены иматиниба мезилата.

В соответствии с рекомендациями European Leukemia Net (2006) контрольные стандартные цитогенетические исследования или FISH-анализ (в случае отсутствия митозов клеток костного мозга) при лечении ХМЛ иматиниба мезилатом проводятся 1 раз в 6 месяцев до достижения полного цитогенетического ответа, а затем 1 раз в год.

Мониторинг терапии ХМЛ для выявления минимальной остаточной болезни осуществляется с помощью молекулярно-генетических технологий (методом количественной ПЦР в реальном времени), определяющих уровень экспрессии BCR-ABL-транскрипта до начала терапии и затем каждые 3 месяца в процессе лечения иматиниба мезилатом в дозе 400 мг/сут.

Больные рассматриваются как резистентные при отсутствии гематологического ответа после 3 мес, цитогенетического ответа - после 6 мес, частичного цитогенетического ответа - после 12 мес, полного цитогенетического ответа - после 18 месяцев терапии, потеря уже достигнутого гематологического, цитогенетического или молекулярного ответа, прогрессирование заболевания с переходом в стадию акселерации и бластного криза (острую стадию).

Учитывая наличие *резистентности к иматиниба мезилату* у ряда больных, в практику лечения ХМЛ ***внедряются новые препараты - ингибиторы тирозинкиназы II поколение***, к которым относятся **нилотиниб** и **дазатиниб**, изучаются новые лекарственные препараты уже III поколение.

**Нилотиниб** (Tasigna) - фениламинопиримидиновое производное иматиниба мезилата, примерно в 20-30 раз более активное против BCR-ABL. Переносимость нилотиниба в дозе 1200 мг/сут (600 мг 2 раза в сутки) хорошая. Наиболее частыми побочными эффектами являются гематологические, поражение желудочно-кишечного тракта и кожи.

**Дазатиниб** (Sprycel) - ингибитор BCR-ABL-киназы, семейства SRC-киназ (с дополнительным действием на иные киназы), который в 100-300 раз активнее в отношении BCR-ABL по сравнению с иматиниба мезилатом. Частота полного цитогенетического ответа у больных ХМЛ в хронической стадии составила 44% на поздних стадиях ХМЛ. Частота большого цитогенетического ответа колебалась в пределах от 46 до 66%. Препарат хорошо переносится больными, лишь у некоторых пациентов отмечаются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта и цитопения.

В лечении детей с ХМЛ препаратом I линии является иматиниб, позволяющий достичь стойкого полного гематологического и цитогенетического ответа у большинства больных.

При развитии резистентности и прогрессировании заболевания показаны препараты II линии – дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб (таблица 8).

Таблица 8

**Основные препараты в лечении пациентов с ХМЛ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № п/п | Препарат  (МНН) | Дозы, примечания |
| ***Химиопрепараты***  (**NB!** \*применять с информированного согласия родителей) | | |
| 1. | Гидроксикарбамид по 500 мг | Назначают:  по 50 мг/кг в день - с последующим ↓ дозы в 2 раза  при ↓ количества лейкоцитов ниже 20х109/л  или  по 30-20 мг/кг в день - чтобы дневная доза не превышала 2г.  Гидроксикарбамид:  в развернутой фазе ХМЛ в большинстве случаев –  позволяет стабилизировать уровень лейкоцитов,  не вызывает эрадикации злокачественного клона клеток и не тормозит развития заболевания |
| ***Ингибиторы тирозинкиназ*** | | |
| 2. | Иматиниб  («гливек») | в хронической фазе - 340 мг/м2 в день (макс 600 мг),  при плохой переносимости –  доза может быть ↓ до 260мг/м2 в день  (соответствует 400 мг/сут у взрослых), в фазе акселерации и бластного криза (миелоидный вариант) – 520 мг/м2 в день |
| 3. | Дазатиниб \* Нилотиниб\* Бозутиниб\* | Лечение ХМЛ у детей Иматинибом –  позволяет у большинства больных достичь стойкого полного гематологического и цитогенетического ответа.  Однако, со временем у части больных развивается резистентность к препарату, это ведёт к быстрому прогрессированию болезни - показан Дазатиниб |
|  | **NB!**\*применять с информированного согласия родителей | |

**Лечение пациентов в фазе бластного криза**

Шансы на долгосрочную выживаемость пациентов с бластным кризом ХМЛ на консервативной терапии очень низки, поэтому всем пациентам должна быть предложена аллогенная ТГСК.

Цель медикаментозного лечения - достижение хронической фазы или клинико-гематологической ремиссии ХМЛ, учитывая плохие результаты трансплантации в фазе бластного криза.

Если бластный криз развился на фоне приема иматиниба –

лечение проводится по соответствующей форме бластного криза, согласно протоколам (ALL Ph+ AIEOP BFM-2009 или AML BFM-2004).

Дети с позитивной Ph-хромосомой (протокол   терапии EsPhALL-2010) - начинают индукционную терапию, аналогично детям без данной хромосомы (по протоколу Ia).

Начиная с 15 дня протокола - назначается препарат Иматиниб в дозе 300 мг/м2 ежедневно орально до 33-го дня протокола индукции (протокол ALL Ph+ AIEOP BFM-2009).

Для преодоления резистентности одним из направлений поиска адекватной терапии является ***создание вакцин***, вызывающих иммунный ответ против специфических антигенов лейкозных клеток при ХМЛ.

По данным первых опытов применения пептидов из места слияния BCR-ABL, возможно, пептидные вакцины могут сыграть роль в лечении минимальной остаточной болезни при ХМЛ.

В последние годы делаются попытки изучения эффективности при ХМЛ целого ряда новых лекарственных препаратов: топотекана, азидотимидина, гомохаррингтонина, децитабина, трансретиноивой кислоты (ATRA), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и др.

**Сопроводительная терапия**

Профилактика и лечение инфекционных осложнений, коррекция тромбоцитопении и анемии, возникающих у детей в процессе применения современных протоколов, терапия метаболических нарушений, адекватное обезболивание - необходимые компоненты современной терапии онкогематологических больных.

Сопроводительная терапия позволяет:

* существенно снизить летальность этой категории больных,
* значительно интенсифицировать специфическую терапию,
* повысить процент достижений полных ремиссий

Одна из важных проблем, возникающих в процессе терапии этой категории больных - обеспечение адекватного пищевого и витаминного статуса больного.

При недостаточном питании - возникают или усугубляются астения, анемический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, ацидоз, гипоальбуминемия, мышечная атрофия, удлиняется период аплазии.

Потеря массы тела (более 10% у детей и 5% у взрослых) в процессе лечения неблагоприятно сказывается на результатах терапии, увеличивает летальность и снижает выживаемость.

При интенсивном лечении в случае часто возникающих мукозитов обычно трудно обеспечить адекватное энтеральное питание, даже с учетом наличия на рынке сбалансированных специальных смесей и составов.

Частичное или полное парентеральное питание проводится путем 24-часовой инфузии концентрированными растворами глюкозы из расчета 12-15г/кг/сут и аминокислотами из расчета 1-2г/кг/сут в зависимости от возраста больного (у маленьких детей, с весом менее 10-15кг, суточная потребность в белке больше и рассчитывается индивидуально).

При продолжительности парентерального питания более 10-14 дней - рассматривается вопрос о назначении жировых эмульсий из расчета 2г/кг ежедневно или через день.

Суточная потребность в калориях зависит от возраста и составляет 75-90 ккал/кг для детей 1-8 лет и 30-50 ккал/кг у старших. Калорийность на 20-30% обеспечивается за счет липидов, на 50-60% - за счет углеводов и на 10-20% - белков.

Суточная потребность в электролитах составляет 2-4 ммоль/кг для натрия, 1,5-2 ммоль/кг для калия. Потребность в кальции и магнии составляет 0,15-0,2 ммоль/кг массы тела больного в сутки.

Одновременно необходимо учитывать суточную потребность в витаминах, особенно группы В.

К осложнениям полного парентерального питания относятся - нарушения печеночных тестов (возникающих после I-й недели терапии) и холестаз.

Особенно быстрое увеличение уровня трансаминаз и билирубина отмечается при избыточном поступлении глюкозы в организм и связано с повышенным отложением гликогена в печени. Лечение данного синдрома заключается в частичной замене глюкозы жировыми эмульсиями.

Нарушение толерантности к глюкозе также относится к одному из осложнений парентерального питания.

**Диспансерное наблюдение пациентов с ХМЛ**

Пациент, получающий лечение  ингибиторами тирозинкиназ,   
передается педиатру (детскому гематологу) по месту жительства:

1. ***Через 3 месяца*** после назначения иматиниба, с рекомендациями;
2. ***Частота осмотра пациента с ХМЛ*** –

1 раз в 2-4 недели - в первые 3 месяца лечения,

далее  - не реже 1 раз в 2 месяца, в зависимости от клинического

состояния  и гематологической динамики.

1. Лабораторные исследования:  
   ***Клинический анализ крови*** в течение 1-го месяца лечения - еженедельно,

далее - частота исследования показателей гемограммы зависит от

стабильности гематологических показателей.

Если в контроле ОАК через 1 месяц лечения содержание тромбоцитов

менее 100\*109/л, нейтрофилов менее 1500/мм3 –

исследование гемограммы проводят еженедельно.

При показателях гемограммы выше пороговых значений –

их исследование каждые 2 недели первые 3 месяца.

При стабильности вышеуказанных показателей –

исследование гемограммы - 1 раз в 3 месяца.  
***Биохимическое исследование крови*** – ежемесячно,

при стабильности показателей - 1 раз  в 3 месяца.  
***Исследование морфологии и кариотипа костного мозга*** –

проводится гематологом  стационара в установленные сроки.

1. ***Инструментальные исследования* -** при наличии клинических показаний.
2. ***Осмотр специалистов смежных специальностей*** -  
    при наличии  у пациента патологии, развившейся на фоне терапии и

потребовавшей вмешательства смежных специалистов -

периодичность контрольных осмотров устанавливается индивидуальнои

определяется специалистом.

**Прогноз при лечении ХМЛ**

Обсуждая статистику выживаемости при раке, врачи часто используют число, называемое 5-летней выживаемостью, имея в виду долю пациентов, которые живут не менее 5 лет после постановки онкологического диагноза.

Для хронических лейкозов показатель 5-летней выживаемости менее полезен, поскольку дети могут жить с лейкозом долгое время без фактического излечения. Пятилетняя выживаемость при хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ) у детей составляет 80–90%.

**Индикаторы эффективности лечения:**

* улучшение качества жизни,
* уменьшение размеров селезенки,  
  регрессия лимфатических узлов,
* улучшение показателей крови –

снижение уровня лейкоцитов и тромбоцитов в крови,  
нормализация уровня гемоглобина;

* купирование температурной реакции,
* отсутствие осложнений,
* максимальное подавление Ph'-положительного опухолевого клона,
* снижение риска прогрессии заболевания,
* достижение продолжительности жизни больных, сравнимой с общей популяцией.

Достижение полного цитогенетического ответа и большого молекулярного ответа – это ранние благоприятные прогностические признаки длительной выживаемости без прогрессирования при условии постоянной терапии.

**Вопросы для самоконтроля**

1) Физиологические особенности лимфатической системы, системы кроветворения у детей.

2) Лимфаденопатия у детей. Определение, причины, классификация, диагностика. Обследование детей с лимфаденопатией.

3) Лимфогранулематоз. Определение понятия, частота встречаемости. Этиология и патогенез заболевания.

4) Классификация лимфогранулематоза. Гистологические стадии заболевания. Особенности клинической картины. Клинические стадии заболевания. Понятие о группах риска. Диагностика лимфогранулематоза. Возможные осложнения течения заболевания.

5) Основные принципы лечения ЛГМ. Основные схемы химиотерапии у детей, препараты. Особенности лучевой терапии у детей. Возможные осложнения терапии ЛХ. Понятие и принципы сопроводительной терапии. Прогноз. Диспансерное наблюдение, реабилитация.

6) Миелодиспластический синдром. Определение понятия. Патогенез, классификация. Клинические проявления. Диагностика. Дифференциальный диагноз. Принципы лечения. Прогноз.

7) Хронический миелолейкоз. Понятие о филадельфийской хромосоме. Патогенез, классификация. Клинические проявления. Диагностика. Дифференциальный диагноз. Принципы лечения. Таргетная терапия в лчении пациентов с ХМЛ. Прогноз.

**ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ**

*Выберите один правильный ответ*

**1. Индукция ремиссии острого лейкоза включает в себя применение:**

1) глюкокортикоидов

2) полихимиотерапии

3) лучевой терапии

4) глюкортикоидов+полихимиотерапии

5) глюкокортикоидов+полихимиотерапии+лучевой терапии

**2. Критериями ремиссии при остром лейкозе являются:**

1) менее 30% бластов в костном мозге

2) менее 5% бластов в костном мозге

3) менее 10% бластов в костном мозге

4) отсутствие бластов в костном мозге

**3. Патогенез тромбоцитопении при остром лейкозе обусловлен:**

1) угнетением мегакариоцитарного ростка

2) недостаточной функцией тромбоцитов

3) повышенным разрушением тромбоцитов

**4. В детском возрасте среди лейкозов чаще встречается:**

1) острый лейкоз

2) хронический лейкоз

**5. К препаратам, применяющимся для лечения хронического миелолейкоза, относится:**

1) гливек

2) циклофосфан

3) метотрексат

**6. Поражение костного мозга характерно для стадии лимфогранулематоза:**

1) I

2) II

3) III

4) IV

**7. Какие специфические цитохимические реакции соответствуют острому лимфобластному лейкозу:**

1) РАS-реакция на гликоген

2) Положительная реакция на миелопероксидазу

3) Положительная реакция на липиды

**8. Субстратом опухоли при хроническом миелолейкозе являются:**

1) зрелые клети

2) незрелые клетки

**9. Острые и хронические лейкозы отличаются друг от друга:**

1) длительностью заболевания

2) остротой клинических проявлений

3) степенью дифференцировки опухолевых клеток

**10. Нехарактерный признак начального периода гемобластозов:**

1) немотивированные подъемы температуры

2) оссалгии

3) деформация суставов

4) увеличение лимфоузлов

5) общая слабость

**11. Нехарактерные изменения периферической крови при остром лейкозе:**

1) ретикулоцитопения

2) ретикулоцитоз

3) нейтропения

4) тромбоцитопения

5) анемия

**12. Для верификации диагноза острого лейкоза наиболее достоверно исследование:**

1) анализ периферической крови

2) исследование миелограммы

3) биохимическое исследование крови

4) исследование кариотипа

5) определение уровня ферритина крови

**13. Правильная тактика ведения после постановки диагноза острого лейкоза:**

1) госпитализация в специализированное гематологическое отделение

2) госпитализация в соматическое отделение

3) амбулаторное лечение

4) консультация гематолога

5) консультация онколога

**14. Первичным источником образования лейкозных клеток является:**

1) лимфатические узлы

2) костный мозг

3) ЦНС

4) паренхиматозные органы

*Выберите все правильные ответы*

**15. Заболевания крови, при которых ребенок может быть отнесен к группе инвалидов детства:**

1) гемофилия

2) гетероиммунная гемолитическая анемия

3) лейкоз

**16. При остром лейкозе абсолютно необходимыми исследованиями являются:**

1) рентгенография грудной клетки

2) клинический анализ крови

3) цистография

4) УЗИ органов брюшной полости и лимфоузлов

5) костномозговая пункция

**17. Возможные жалобы при лимфогранулематозе:**

1) температурная реакция с ознобом

2) общая слабость

3) кожный зуд

4) кровоточивость

5) потливость

6) похудание

**18. Для лечения острого лейкоза применяется:**

1) миелосан

2) циклофосфан

3) 6-меркаптопурин

4) винкристин

5) преднизолон

**19. При экстрамедуллярном рецидиве острого лейкоза поражаются:**

1) лимфатические узлы

2) ЦНС

3) печень

4) костный мозг

5) яички

*Выберите один правильный ответ*

**20. Характерное изменение состава периферической крови на ранних этапах лимфогранулематоза:**

1) анемия;

2) повышение СОЭ;

3) умеренный нейтрофильный лейкоцитоз;

4) тромбоцитопения;

5) изменения отсутствуют.

**21. Наиболее часто в клинической картине при взрослом типе хронического миелолейкоза встречается:**

1) геморрагический синдром

2) увеличение лимфатических узлов

3) увеличение селезенки

4) увеличение печени

5) лихорадка

**22. Диагноз лимфогранулематоза ставится на основании:**

1) анализа периферической крови

2) пункции лимфатического узла

3) биопсии лимфатического узла

4) пункции костного мозга

**23. Выбор схемы лечения лимфогранулематоза зависит:**

1) от стадии заболевания

2) от гистологического варианта

3) от степени активности процесса

4) всегда одинакова

**24. Решающим в постановке диагноза лимфогранулематоза является:**

1) увеличение шейных лимфатических узлов

2) увеличение паратрахеальных лимфатических узлов

3) обнаружение клеток Березовского-Штернберга

4) гиперлейкоцитоз

**25. Для лечения IV стадии лимфогранулематоза применяется:**

1) глюкокортикоиды+полихимиотерапия+лучевая терапия

2) только лучевая терапия

3) только полихимиотерапия

4) полихимиотерапия + лучевая терапия

5) посиндромная терапия

**26. Наименее благоприятный прогноз при гистологическом варианте лимфогранулематоза:**

1) нодуллярный склероз

2) с лимфоцитарным преобладанием

3) смешанно-клеточный

4) с лимфоцитарным истощением

**27. Назовите признаки «пролиферативного синдрома» развернутого**

**периода острого лейкоза:**

1) гепатоспленомегалия

2) спленомегалия, увеличение лимфоузлов

3) системное увеличение лимфоузлов, гепатоспленомегалия

4) гепатомегалия

5) симптом Микулича

**28. Какое исследование позволит уточнить морфологический тип**

**заболевания при подозрении на острый лейкоз?**

1) общий анализ крови

2) биопсия увеличенных лимфоузлов

3) цитохимические реакции

4) костномозговая пункция

5) УЗИ селезенки

**СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ**

**Задача № 1**

Девочка 14 лет находится в клинике по поводу лимфогранулематоза, смешанно-клеточного варианта. На шее пальпируется конгломерат лимфоузлов плотноватой консистенции, размерами 3х4см.

*Рентгенограмма органов грудной клетки* - без особенностей.

*УЗИ органов брюшной полости* - в воротах селезенки определяются увеличенные лимфоузлы до 2см, остальные органы не изменены.

Укажите стадию заболевания:

1) I

2) II

3) III

4) IV

**Задача № 2**

Подросток 12 лет предъявляет жалобы на подъемы температуры до фебрильных цифр, похудание на 7 кг за последние 3 месяца, общую слабость.

При осмотре пальпируются заднешейные лимфоузлы слева, до 3,5см в диаметре, плотноватой консистенции, безболезненные.

*Рентгенограмма органов грудной клетки* - расширение тени средостения с полициклическими контурами, сердце без особенностей.

*Анализ крови -* эозинофилия, лимфоцитоз, 4 атипичных мононуклеара.

*Биоптат лимфоузла* - выявлены клетки Березовского-Штернберга.

Назовите наиболее вероятный диагноз:

1) туберкулез

2) инфекционный мононуклеоз

3) лимфогранулематоз I ст.

4) лимфогранулематоз II ст.

5) ретикулез

**Задача № 3**

Юноша 16 лет лечится в гематологическом центре по поводу лимфогранулематоза II Б стадии, получает лечение согласно протоколу.

Назовите препарат, не относящийся к группе цитостатиков:

1) метилурацил

2) винбластин

3) винкристин

4) циклофосфан

5) адриабластин

**Задача № 4**

Подросток 16 лет поступил в клинику с жалобами на общую слабость, фебрильную лихорадку, кашель, одышку. При осмотре: бледен, периферические лимфоузлы по типу микрополиадении.

*Ррентгенограмма органов грудной клетки -* расширена тень средостения, сердце без особенностей.

*УЗИ органов брюшной полости* - значительное увеличение внутрибрюшных лимфоузлов.

Высказано предположение о лимфогранулематозе.

Назовите стадию заболевания, для которой характерны эти данные:

1) I A

2) I Б

3) II Б

4) III А

5) III Б

**Задание № 5**

Девочке 3-х лет по поводу бледности кожных покровов сделан анализ крови. При объективном осмотре – девочка активная, бледность кожи, высыпаний нет, периферические лимфоузлы не увеличены.

*ОАК:* Эр - 3,4х1012/л, Нв - 119 г/л, Лейк - 6,7х10 9/л, Тр – 185х10 9/л, э - 1%, п - 2%, c - 38%, лимф - 55%, мон - 4%, СОЭ - 10 мм/ч.

Дайте трактовку результатам данного анализа:

1) анемия

2) тромбоцитопения

3) лимфоцитоз

4) нейтропения

5) норма

**Задание № 6**

У мальчика 3-х лет на фоне острого бронхита появились носовое кровотечение, «синяки» на коже.

*Анализ крови:* Эр - 2,6х10 12/л, Нв - 100 г/л, Тр - 30х10 9/л, Лейкоциты 3,7х109/л, э - 1%, п - 2%, c - 46%, лимф - 47%, м - 4%, СОЭ - 20 мм/ч, время кровотечения по Дьюку - 10 минут.

Назовите необходимое исследование для уточнения диагноза:

1) сывороточное железо

2) миелограмма

3) сосудистые пробы

4) динамические функции тромбоциты

5) рентгенография органов грудной клетки

**Задача № 7**

Мать 4-летнего ребенка предъявляет жалобы на увеличение у него подчелюстных лимфоузлов. Болеет 3-й день, кашель, слизистое отделяемое из носа. При осмотре миндалины гиперемированы, рыхлые. Подчелюстные лимфоузлы до 2,5см, болезненные при пальпации.

Какое исследование необходимо назначить в данном случае:

2) пункция лимфоузла

3) биопсия лимфоузла

4) общий анализ крови

5) мазок из зева на флору

6) рентгенография органов грудной клетки

**КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ**

**Клиническая задача №1**

Девочка С., 14 лет, поступила в стационар *с жалобами* на увеличение шейных лимфатических узлов.

*Из анамнеза* известно, что около 1,5 месяцев назад у ребенка заметили увеличение шейных лимфатических узлов. Участковым педиатром поставлен диагноз: шейный лимфаденит. Больная получала антибактериальную терапию без эффекта. После курса УВЧ-терапии, на фоне ухудшения самочувствия девочки, объективно отмечалось значимое увеличение лимфатических узлов. Периодически отмечались подъемы температуры до 38,5°С, сопровождающиеся ознобом, проливными ночными потами, появился кашель, боли за грудиной, девочка похудела.

*Объективно* при осмотре - конфигурация шеи изменена. Пальпируется конгломерат лимфатических узлов на шее справа, общим размером 6,0x7,0 см, внутри него пальпируются отдельные лимфатические узлы размером 1,0-1,5 см, не спаянные между собой и окружающей клетчаткой, безболезненные при пальпации. Другие группы периферических лимфатических узлов не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца несколько приглушены, ритмичные. Границы относительной сердечной тупости расширены в поперечнике. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются.

***Результаты обследования***

*Клинический анализ крови:* Нв - 132 г/л, Эр - 4,5х1012/л, Тр - 495х109/л, Лейк - 8,4х109/л, п/я - 4%, с/я - 72%, Эо - 1%, Лимф - 20%, Мо - 3%, СОЭ - 39 мм/час.

*Биопсия шейного лимфатического узла:* в пунктате обнаружены клетки Березовского-Штернберга.

*Рентгенограмма органов грудной клетки*: расширение срединной тени за счет увеличенных внутригрудных лимфатических узлов.

*УЗИ органов брюшной полости*: печень, селезенка, поджелудочная железа однородной структуры, увеличенных лимфатических узлов в брюшной полости не обнаружено.

*Миелограмма:* костный мозг клеточный, бласты - 0,2%, нейтрофильный росток - 65%, эритроидный росток - 21%, лимфоциты - 8%, эозинофилы - 6%, мегакариоциты - 1 на 200 миелокариоцитов.

***Задание к клинической задаче №1***

1. Поставьте и обоснуйте диагноз.

2. Назовите группы лимфатических узлов средостения, наиболее часто

поражаемые при данном заболевании

3. Какую стадию заболевания можно поставить по результатам обследования? 4. Какие дополнительные исследования необходимо провести для уточнения

стадии заболевания и гистологического варианта?

5. Назовите морфологические особенности клетки Березовского-Штернберга.

6. Какие клетки являются предшественниками клеток Березовского-

Штернберга и как они выглядят?

7. Назовите лабораторные показатели, характеризующие активность процесса.

8. С какими заболеваниями следует проводить дифференциальный диагноз

9. Были ли ошибки участкового врача в тактике ведения больного? Если да, то

какие

10. Консультация какого специалиста была необходима на догоспитальном

этапе?

1. Назовите основные принципы терапии данной патологии. Перечислите

препараты, применяющиеся при данной патологии.

12. От чего зависит объем лечебных мероприятий

13. Назовите возможные осложнения терапии

14. Каков прогноз заболевания в данном случае

15. Каким образом проводится диспансеризация больных с данной патологией

**Клиническая задача №2**

Мальчик П., 11 лет, поступилв стационар *с жалобами* на повышение температуры, слабость, тошноту, рвоту, боли в ногах.

*Из анамнеза* известно, что в течение последних 3,5 месяцев снизился аппетит, мальчик стал быстро уставать. 2 недели назад родители обратили внимание на бледность ребенка. За 10 дней до поступления повысилась температура до 39,3°С, увеличились подчелюстные лимфатические узлы.

Амбулаторно - в анализе крови выявлен гиперлейкоцитоз до 29,0x10 9/л.

С подозрением на хронический лейкоз мальчик был госпитализирован.

*Объективно* при поступлении состояние ребенка тяжелое. Резко выражены симптомы интоксикации. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные, на конечностях многочисленные экхимозы. Пальпируются подчелюстные, шейные лимфатические узлы размерами до 1,5 см, подвижные, безболезненные; подмышечные, паховые лимфатические узлы до 1,0 см в диаметре. В легких дыхание везикулярное, в нижних отделах справа ослаблено, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень +4,5 см, селезенка +3,0 см ниже края реберной дуги. Отмечается ригидность затылочных мышц, положительный симптом Кернига.

***Результаты обследования***

*Клинический анализ крови:* Нв - 86 г/л, Эр - 3,2x10 12/л, Тромб - единичные, Лейк – 20,8x10 9/л, бласты - 76%, п/я - 1%, с/я - 4%, Лимф - 19%, СОЭ - 64 мм/час.

*Миелограмма:* костный мозг гиперплазирован, бласты - 96%, нейтрофильный росток - 3%, эритроидный росток - 1%, мегакариоциты - не найдены.

*Цитохимическое исследование КМ*: ШИК-реакция гранулярная в 95% бластов, реакция на миелопероксидазу и судан отрицательная.

*Иммунологическое исследование КМ:* выявлены маркеры зрелой Т-клетки.

*Исследование ликвора:* цитоз – 200 /3, белок - 960 ммоль/л, реакция Панди (+++), бласты - 100%.

***Задание к клинической задаче №2***

1. Поставьте диагноз согласно принятой классификации.

2. На каком основании был заподозрен лейкоз?

3. Что явилось решающим в постановке Вашего диагноза?

4. Какие методы исследования необходимо еще провести этому ребенку?

5. Назовите основные этапы лечения этого заболевания.

6. Что явилось причиной развития неврологической симптоматики?

7. Объясните патогенез клинических симптомов.

8. Как Вы понимаете термин «опухолевая прогрессия»?

9. Опишите морфологические особенности лимфобласта.

10. Какие цитохимические реакции характерны для миелобластов?

11. Опишите возможные офтальмологические симптомы при данной патологии.

12. На какую фазу клеточного цикла действует преднизолон?

13. Опишите наиболее часто встречающиеся цитогенетические аномалии при

хроническом миелолейкозе.

14. Когда и где появляются первые клетки крови во внутриутробном периоде?

**Клиническая задача №3**

Девочка 2,5 лет, госпитализирована по поводу изменений в анализе крови, для проведения обследования.

*Из анамнеза* известно: девочка от 3 беременности на фоне угрозы прерывания, 3-х родов на 37 неделе беременности, родилась с МТ 2800г, длиной 47см. Росла и развивалась соответственно возрасту до 2 лет 3 месяцев, болела редко, вакцинирована по календарю.

2 месяца назад была госпитализирована в стационар по поводу пневмонии, где в ОАК выявлен лейкоцитоз 81,3х109/л. На фоне антибактериальной и инфузионной терапии явления пневмонии купировались, количество лейкоцитов снизилось до 22,4х109/л, была выписана под наблюдение гематолога. При очередном контроле – вновь лейкоцитоз до 39,4х109/л, со сдвигом лейкоформулы влево до миелоцитов.

*Объективно:* самочувствие удовлетворительное, активная. Кожные покровы и видимые слизистые умеренно бледные, геморрагического синдрома нет. Подкожно-жировой слой развит удовлетворительно. Пальпируются шейные, подчелюстные, паховые лимфоузлы, мелкие, подвижные, безболезненные. Дыхание в легких пуэрильное, ЧД 26 в мин. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 124 в мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2см, селезенка на 3,5см, безболезненная. Стул, мочеиспускание не нарушены. Менингеальных явлений нет.

***Результаты обследования***

*Общий анализ крови:*Нв - 101г/л, Эр - 4,5х 1012/л, МСV - 77фл , MCH 25,0 пг, Лейк - 95,2х109/л, промиелоциты - 2%, миелоциты-5%, метамиелоциты - 5%, п/я - 23%, с/я - 44%, Лимф - 14%, Эо - 3%, базофилы - 2%, Мон - 3%, Тр - 900 х109/л, СОЭ - 7 мм/ч.

*УЗИ внутренних органов:*печень - размер увеличена умеренно, эхогенность не изменена, структура мелкозернистая, уплотнена; печёночные сосуды в норме, контур ровный; селезёнка - увеличена, эхогенность и структура в норме; селезёночная вена без особенностей.

*Миелограмма:* костный мозг гиперплазирован, содержит элементы стромального окружения, макрофаги, недифференцированные бластные клетки 0,4%, мегакариоцитарный росток активный, образование и отшнуровка тромбоцитов не нарушены, миелоидный росток значительно гиперплазирован, присутствуют все формы развития. Индекс созревания нейтрофилов снижен до 0,4, что указывает на ускоренное созревание клеток миелоидного ряда или задержку выхода зрелых нейтрофилов. Эритроидный росток сужен за счет объемного нейтрофильного звена.

*Молекулярно-генетическое исследование клеток костного мозга методом ПЦР* - обнаружена транслокация (9;22)(q34;q11), в результате которой образовался химерный онкоген BCR‑ABL (Филадельфийская хромосома).

***Задание к клинической задаче №3***

1. Выделите ведущий синдром, имеющий место у пациентки.

2. При каких заболеваниях данный синдром встречается?

3. Оцените данные обследования.

4. Объясните изменения, которые имеют место в гемограмме у данного

больного.

5. О чем свидетельствует обнаружение Филадельфийской хромосомы?

6. Поставьте и обоснуйте диагноз

7. Какие формы существуют у данного заболевания.

8. Какие обследования нужно еще назначить ребенку

9. Какие современные методы лечения данной патологии существуют?

10. Прогноз заболевания.

**ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ**

**К тестовым заданиям**

Тема занятия: Лимфогранулематоз у детей

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Ответ | № | Ответ |
| 1 | 4 | 15 | 1,3 |
| 2 | 2 | 16 | 1, 2, 4, 5 |
| 3 | 1 | 17 | 1, 2, 3, 5, 6 |
| 4 | 1 | 18 | 2, 4, 5 |
| 5 | 1 | 19 | 2, 5 |
| 6 | 4 | 20 | 5 |
| 7 | 1 | 21 | 3 |
| 8 | 1 | 22 | 3 |
| 9 | 3 | 23 | 1 |
| 10 | 3 | 24 | 3 |
| 11 | 2 | 25 | 4 |
| 12 | 2 | 26 | 4 |
| 13 | 1 | 27 | 3 |
| 14 | 2 | 28 | 3 |

**К ситуационным задачам**

Тема занятия: Лимфогранулематоз у детей

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Ответ | № | Ответ |
| 1 | 3 | 5 | 5 |
| 2 | 4 | 6 | 2 |
| 3 | 1 | 7 | 3 |
| 4 | 5 |  |  |

**К клиническим задачам**

Тема занятия: Лимфогранулематоз детей

**Клиническая задача №1**

Диагноз: Лимфогранулематоз, II В.

**Клиническая задача №2**

Диагноз:Острый лимфобластный лейкоз, Т-клеточный вариант, нейролейкоз.

**Клиническая задача №3**

Диагноз: Хронический миелоидный лейкоз, BCR/ABL-положительный.

Хроническая фаза

**Рекомендуемая литература**

Основная:

1. Детские болезни: учебник для студентов /под ред. Шабалова Н.П. , в 2 т. – СПб.: Питер, 2013г., т. 1. - 928с.; т.2. – 880с.

2. Педиатрия. Национальное руководство в 2 томах. – под ред. А.А. Баранова.– Москва, 2009г., т.1. – 1024 с.; т.2 – 1024 с.

Дополнительная:

1. Запруднов А. М. , Григорьев К.И., Харитонова Л.А.Детские болезни : учеб. -Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – с. 193-228: ил.

2.Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.

3.Лейкозы у детей /под ред. Г.Л.Менткевича, С.А.Маяковой. - М.: Практическая медицина, 2009.- 384с.: ил.

4.Лимфогранулематоз у детей /Б.А.Колыгин.- Изд. 3-е, перераб. и дополн.- СПб.: Гиппократ, 2006.- 168с.

5.Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Дорохина Е.И. Протокол диагностики и лечения классической лимфомы Ходжкина //Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. НМИЦ Гематологии. Под ред. В.Г. Савченко.- 2018.- с. 39–56.

6.Практическое руководство по детским болезням. Том 4. Гематология детского возраста /Под общей редакцией Коколиной В.Ф., Румянцева А.Г. - Медпрактика-М., 2004г. - 792 с.

7. Пропедевтика детских болезней. – Воронцов И.М., Мазурин А.В. СПб, 2009г. - 1008с.

8.Руководство по детской онкологии /под ред. акад. Л.А.Дурнова, проф. Т.А.Шароева. – М.: «Миклош», 2003. - 504с.

9. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии /под ред. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина, М., 2004, 2004с.

10.Цыбулькин Э.К. Угрожающие состояния в педиатрии. Экстренная врачебная помощь /серия «Библиотека непрерывного медицинского образования». – М.: ГЭОТАР.- Медиа, 2012.-224с.

11. Ярилин А.А. Иммунология: учебник — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010 — 752 с.

12. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Лимфома Ходжкина (взрослые, дети), ID:139. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ, 2020г.

13.Клинические рекомендации Минздрава РФ. Миелодиспластический синдром (взрослые), ID:141. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ, 2020г.

14.Клинические рекомендации Минздрава РФ. Хронический миелолейкоз (взрослые, дети), ID:142. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ, 2020г.

15.Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению миелодиспластического синдрома у детей и подростков, Москва, 2015г

Приложение 1

**Перечень обязательного минимума практических умений**

1. Оценить состояние больного, выявить отклонения в развитии по данным антропометрического и нервно-психического обследования.
2. Выявить симптомы поражения органов гемопоэза при клиническом обследовании (осмотр, пальпация, перкуссия).
3. Провести и оценить эндотелиальные пробы (жгута, щипка, баночная).
4. Знать методику забора материала для лабораторных исследований (костномозговая пункция, взятие крови из вены).
5. Определить группу крови, резус-фактор.
6. Оценить результаты клинического и биохимического анализов крови.
7. Оценить результаты исследования миелограммы, трепанобиопсии, ликвора.
8. Рассчитать дозу химиопрепаратов, коррекция дозы у детей 1 года жизни.
9. Оказывать неотложную помощь при кровотечениях различной локализации, выраженном анемическом синдроме (по ситуационным задачам).
10. Переливание препаратов крови, проведение проб на совместимость перед переливанием.

**1. Оценить состояние больного, выявить отклонения в развитии по данным антропометрического и нервно-психического обследования**

1). Оценка - положение ребёнка, реакция на обстановку, осмотр

2). Жалобы

3). Осмотр ребёнка - оценка конституции, развития подкожно-жирового слоя, пропорций тела, окраски кожи и слизистых; различные высыпания на коже, отёки.

4). Масса тела (МТ) и длина тела ребёнка (сравнить по соответствующей возрастной шкале стандартов сигмального или центильного типа).

* МТ ребёнка 2-12 лет:

10,5кг + 2n, где n - возраст ребёнка до 11 лет

(10,5кг – средняя МТ годовалого ребенка),

* МТ ребенка до 5 лет в среднем 19кг,

на каждый недостающий год вычитается 2кг,

на каждый последующий год прибавляется 3кг;

* МТ ребёнка от 12 до 15 лет:

nх5 - 20кг, где n – возраст ребенка 12 лет и старше;

* Рост ребёнка к 5-6 годам удваивается (100см), а к 14-15 годам утраивается

(сравнительно с ростом при рождении 50см).

Гармоничное развитие - показатели в пределах 25-75 центелей.

5). Состояние сенсорного развития, двигательной активности, речи, навыков, сна. Оценка анамнеза об условиях воспитания и ухода за ребёнком.

6). Изменения в результатах лабораторных и дополнительных методов исследования.

1. **Выявить симптомы поражения органов гемопоэза при клиническом**

**обследовании (осмотр, пальпация, перкуссия)**

***Оценка цвета кожи***, слизистых, склер, наличие кровоизлияний, видимых опухолевидных образований, увеличенных лимфоузлов; ↑ размеров живота, наличие выраженного сосудистого рисунка на коже грудной клетки и живота.

**Осмотр полости рта** (некротические поражения, кровоизлияния).

***Скользящая пальпация лимфоузлов*** с определением их величины, подвижности, отношения их между собой, с кожей, с подкожной клетчаткой.

У здоровых детей пальпируется не более 3 групп лимфоузлов (подчелюстные, подмышечные, паховые), размером не более 1см, подчелюстные – до 2см.

***Пальпация печени*** - в горизонтальном положении больного со слегка согнутыми в коленях ногами по срединно-ключичной, передне-подмышечной и срединной линиям живота. С 5-летнего возраста печень - у края ребра, либо выступает на 1-1,5см.

Ладонь правой руки кладут на живот по срединно-ключичной линии ниже на 2-3см ориентировочно определённого перкуссией нижнего края печени, слегка согнув фаланги пальцев, которые должны быть расположены перпендикулярно нижнему краю печени. Кончики пальцев вдавливают в брюшную стенку на 1-1,5см и предлагают ребёнку глубоко дышать.

Аналогичные действия проводят по передне-подмышечной и срединной линиям живота. Во время пальпации определяют форму, очертания, консистенцию, болезненность нижнего края печени.

Край неизмененной печени плотно-эластической консистенции, ровный.

***Пальпация селезёнки*** - на спине и правом боку.

Левая рука исследующего фиксирует левое подреберье, а правой проводит снизу пальпацию, смещая пальцы снизу вверх, пытаясь определить нижний полюс. На правом боку больной лежит с согнутой в коленном и тазобедренном суставе левой ногой.

Если размеры селезёнки несколько увеличены, больного просят вздохнуть, в этом случае она смещается вниз, легко прощупывается, определяется плотность, смещаемость и характер края.

У здоровых детей селезёнка не определяется, она пальпируется при увеличении в 1,5-2 раза.

***Перкуссия печени* по Курлову М.Г.**

Определяется верхняя граница печени по правой срединно-ключичной линии тихой перкуссией. Перкуторная граница определяется по верхнему краю пальца плессиметра.

Нижняя граница печени определяется аналогичной перкуссией по срединно-ключичной линии, срединной линии живота. Перкуторная граница определяется по нижнему краю пальца плессиметра.

Переносится край верхней границы печени перпендикуляром на срединную линию живота.

Далее определяется левый размер по косой линии по краю левой рёберной дуги в медиальном направлении от передне-подмышечной левой линии до момента притупления звука. Определить размеры печени (табл.1):

I – расстояние от верхней до нижней границ по срединно-ключичной линии,

II – расстояние от условной верхней до нижней границ печени по срединной линии живота,

III – расстояние от условной верхней границы печени по срединной линии живота до притупления по левому рёберному краю.

Таблица 1

Размеры печени по М.Г.Курлову (см)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Линии измерения | Возраст | | | |
| 1-3 г. | 4-7 лет | 8-12 лет | Старше 12 л. |
| Правая срединно-ключичная | 5 | 6 | 8 | 10 |
| Срединная | 4 | 5 | 7 | 9 |
| Левая косая | 3 | 4 | 6 | 8 |

***Перкуссия селезёнки*** проводится тихой перкуссией.

Для определения длинника селезёнки палец-плессиметр устанавливают перпендикулярно рёбрам и перкутируют по Х межреберью в направлении к средней подмышечной линии до появления притупления звука. Определяется передняя граница селезёнки. Задняя граница определяется аналогично, в норме передняя граница селезёнки не должна выступать за переднюю подмышечную линию, а задняя граница – за заднюю.

Поперечник селезёнки определяется по средней подмышечной линии в направлении от ясного к притупленному звуку. Поперечник обычно расположен между IХ и ХI ребрами (табл.2).

Таблица 2

Размеры селезёнки (см)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Линии измерения | Возраст | | |
| Дошкольники | Школьники | Взрослые |
| Длинник | 3-4 | 5-7 | 6-8 |
| Поперечник | 2-3 | 3-5 | 4-6 |

**3.Провести и оценить эндотелиальные пробы (жгута, щипка, баночная)**

***Проба щипка по Юргенсу*** - натяжение и вращение кожи в области грудины.

(+) проба - при появлении мелкоточечных геморрагий.

***Проба жгута*** - на коже части ладонной поверхности предплечья очерчивают круг диаметром 5см. Накладывают на плече этой руки манжетку от сфигмоманометра и поддерживают в ней давление 90мм рт.ст. в течение 5 минут. Снимают манжетку и через 5 минут после восстановления кровообращения подсчитывают число петехий в очерченном кругу.

(+) проба - при появлении петехий до 20 в кругу.

***Баночная проба*** - на коже в левой подключичной области поместить банку. Через 5 минут отметить появление петехий в зоне локально создаваемого отрицательного давления.

(+) проба - при появлении 15-20 петехий.

**4.Знать методику забора материала для лабораторных исследований (костномозговая пункция, взятие крови из вены)**

***Костно-мозговая пункция:***

1. Обработка места пункции (крыло подвздошной кости переднее или заднее)

70 % этиловым спиртом.

2. Обработка места пункции 5% спиртовым раствором йода.

3. Послойная инфильтрация места пункции 1-2% раствором новокаина.

4. Иглой Кассирского (в настоящее время используют модифицированные иглы

разового пользования с ограничителем и одноразовые шприцы)

прокалывают крыло подвздошной кости.

5. После того, как игла установится неподвижно, вынимают мандрен и на иглу

плотно насаживают шприц.

6. Оттягивают поршень шприца и насасывают 0,5-1 мл костного мозга.

7. Иглу, не разъединяя со шприцом извлекают, место прокола обрабатывают

1-2% спиртовым раствором йода, заклеивают лейкопластырем.

8. Из полученного материала делают тонкие мазки на предметном стекле.

***Взятие крови из вены:***

1. На предплечье накладывают жгут.

2. Обработать кожу в области локтевой вены 70 % этиловым спиртом.

3. Освободить из упаковки одноразовый шприц.

4. Провести пункцию локтевой вены иглой от шприца.

5. После появления капель крови насаживают шприц на иглу.

6. Набирают необходимое количество крови.

5. **Определить группу крови, резус фактор**

Определить **группу крови**

*Тарелку или белую пластинку делят на квадраты.*

1). Сверху каждого квадрата надписывают группу крови.

2). Слева пишут фамилию исследуемого больного.

3). В квадраты соответственно надписям наносят по крупной капле

стандартной сыворотки/цоликлона двух серий каждой группы в два

ряда.

4). Рядом с каждой каплей сыворотки/цоликлона концом стеклянной

палочки помещают примерно в 10 раз меньшую каплю крови, взятую

из пальца.

5). Нанесённые капли смешивают концом стеклянных палочек или углом

предметного стекла.

6). Отмечают время смешивания капель.

7). Наблюдают 5 минут.

8). Тарелку периодически покачивают.

9). На 4-й минуте к каждой капле крови, где наступила агглютинация,

добавляют каплю физиологического раствора, покачивают.

10). По истечении 5 минут отмечают результат (табл. 3 и 4).

Мелкая зернистость в капле наблюдается при агглютинации.

Таблица 3

Результаты определения групп крови с помощью стандартных сывороток

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Исследуемые эритроциты | Стандартные сыворотки | | | |
| I | II | III | O (IV) |
| О (I) | - | *-* | *-* | *-* |
| А (II) | + | *-* | + | *-* |
| B (III) | *+* | *+* | *-* | *-* |
| AB (IV) | *+* | *+* | *+* | *-* |

Таблица 4

Оценка результатов определения групп крови с использованием поликлонов

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Результат реакции с поликлоном | | | Исследуемая кровь принадлежит к группе |
| Анти – А | Анти – В | Анти - АВ |
| - | - | - | О (I) |
| + | - | + | А (II) |
| - | + | + | В (III) |
| + | + | + | АВ (IV) |

11). Определить **резус фактор:**

***-*** *методом конглютинации*

Для этого исследования, кроме глазных пипеток и флакона с изотоническим раствором хлорида натрия, необходимо иметь чашки Петри, водяную баню с постоянной температурой 46-48С и стандартные антирезусные сыворотки всех групп системы АВО.

Для анализа берут антирезусную сыворотку двух серий, одногруппную по системе АВО с исследуемыми эритроцитами.

В чашку Петри наносят по 2 капли антирезусной сыворотки, слева - одной серии, справа - другой в 3 ряда для 3 исследований. В каждую серию прибавляют по капле эритроцитов (исследуемые, контрольные Rh-положительные и контрольные Rh-отрицательные).

После перемешивания чашку Петри помещают в водяную баню на 10 минут, после чего рассматривают в проходящем свете.

Наличие агглютинации свидетельствует о (+) результате, отсутствие ее - об отрицательном (-).

Для контроля в этом методе используют заведомо Rh-отрицательные и Rh-положительные эритроциты.

*- экспресс-методом*

Реакцию проводят в пробирках без подогрева. Для этого необходима специальная, универсальная для всех групп крови системы АВО сыворотка, приготовленная особым способом.

В пробирку помещают 1 каплю сыворотки, добавляют 1 каплю исследуемых эритроцитов и после 3-минутного покачивания заливают 3-5 мл изотонического раствора хлорида натрия, трижды переворачивают пробирку и определяют результат в отраженном свете.

Наличие агглютинации свидетельствует о наличии Rh-антигена.

*- желатиновым экспресс-методом*

Широко применяется также желатиновый экспресс-метод, основанный на добавлении к крови 1 капли 10 % раствора желатина и 10-минутной инкубации пробирок при +37 'С и добавлении теплого изотонического раствора хлорида натрия; производят перемешивание содержимого пробирки.

Желатин способствует исчезновению неспецифической агглютинации.

12).Провести **пробу на совместимость** перед переливанием

Для пробы на индивидуальную совместимость используют сыворотку крови реципиента и консервированную кровь (эритроциты, лейкоциты) донора.

Сыворотка больного должна быть свежей, полученной в тот же день или накануне. Для получения сыворотки у больного берут 4-5 мл крови из вены в чистую пробирку без стабилизатора. После свертывания крови от сгустка отделяется сыворотка, которая служит для проведения проб на совместимость.

Первая проба на совместимость по группе системы АВО производится при комнатной температуре.

На тарелку наносят 2 капли сыворотки крови больного, туда же добавляют маленькую каплю донорской крови в соотношении 1:10 и перемешивают покачиванием или стеклянной палочкой.

При отсутствии агглютинации через 5 минут (не более!) надо считать, что кровь совместима.

Если появляется агглютинация, то кровь донора несовместима с кровью больного и не должна быть ему перелита.

**6. Оценить результаты клинического и биохимического анализов крови.**

**Гемоглобин:**

↓ - при всех видах анемий, гемобластозах, лимфопролиферативных, неопластических процессах;

↑ - при сгущении крови, гемоконцентрации, полицитемии, при заболеваниях органов дыхания, врождённых пороках сердца.

**Эритроциты:**

↓ - в различной степени при всех формах анемий,

↑ - при абсолютных и относительных эритроцитозах.

*Абсолютные эритроцитозы* - при гипоксических состояниях (стимуляция выработки эритропоэтических факторов).

*Гемоконцентрационные эритроцитозы* - результат потери жидкости при рвоте, диарее, ожогах, шоке.

*Первичная полицитемия* - в основе опухоль.

**Цветной показатель** (норма 0,85-1,15):

гиперхромия (ЦП выше 1,15) - при фолиево-дефицитной, В12-дефицитной анемиях, некоторых хронических гемолитических анемиях, нарушениях функции печени, дифиллоботриозе;

гипохромия (ЦП ниже 0,85) - показатель дефицита железа или железо-рефрактерности (сидероахрестическая анемия)

**Ретикулоциты:**

менее 5‰ (промиллей) – гипорегенераторное состояние эритропоэза;

5-50 ‰ – норморегенераторное состояние;

более 50 ‰ – гиперрегенераторное состояние.

**MCV- средний объём эритроцитов**(норма 75-95 фл.)**:**

***Значение MCV < 80 fl***

1) Микроцитарные [анемии](http://www.cleartest.ru/anemiya/):

* талассемии;
* железодефицитные анемии;
* сидеробластные анемии.

2) [Анемии](http://www.cleartest.ru/anemiya/), которые могут сопровождаться микроцитозом:

* нарушения синтеза порфиринов
* гемоглобинопатии;
* отравление свинцом

***Значение MCV > 80 fl и < 100 fl***

1) Нормоцитарные [анемии](http://www.cleartest.ru/anemiya/):

* гемолитические;
* апластические;
* анемии после кровотечений;
* гемоглобинопатии.

2) [Анемии](http://www.cleartest.ru/anemiya/), которые могут сопровождаться нормоцитозом:

* регенераторная фаза железодефицитной анемии.

***Значение MCV > 100 fl:***

1) Мегалобластные и макроцитарные [анемии](http://www.cleartest.ru/anemiya/):

* дефицит фолиевой кислоты, витамина В12.

2) [Анемии](http://www.cleartest.ru/anemiya/), которые могут сопровождаться макроцитозом:

* гемолитические анемии;
* миелодиспластические синдромы;
* болезни печени.

**Тромбоциты** (норма 150-400 х 109/л)

Тромбоцитоз в физиологических условиях - при физических нагрузках.

В патологии *тромбоцитоз* - при хроническом миелолейкозе, эритромиелофиброзе, эритремии, после спленэктомии, острых кровотечений, при гемолитических кризах.

Тромбоцитопения - при ИТП (иммунная тромбоцитопения), лейкозах, гипо- и апластических анемиях, при гиперспленизме, ДВС-синдроме (стадия гиперкоагуляции), симптоматическая (при иммунных заболеваниях, ДБСТ, СПИДе), медикаментозная.

Относительная тромбоцитопения - на фоне ↓ количества эритроцитов.

Абсолютная тромбоцитопения – на фоне N содержания эритроцитов.

↑ числа тромбоцитов - при эссенциальном тромбоцитозе, воспалительных процессах, после спленэктомии.

**Содержание лейкоцитов** - повышается при некоторых физиологических состояниях при введении некоторых фармакологических препаратов и трактуется как *относительный лейкоцитоз*.

*Абсолютный лейкоцитоз* - при острых воспалительных заболеваниях, острых и хронических лейкозах, злокачественных опухолях, обширных ожогах, острых кровопотерях, некоторых инфекционных заболеваниях, в послеоперационном периоде.

*Лейкопения* при физиологических состояниях - голодание, глубокий сон, солнечная инсоляция, нередко носит наследственный характер. Лейкопения при патологических состояниях - вирусные инфекции, септический эндокардит, спленомегалия с явлениями гиперспленизма, апластических анемиях, гемобластозах, медикаментозная, токсическая, при аутоиммунных заболеваниях, врождённых и приобретённых нейтропениях.

**Лейкоцитарная формула** - процентное соотношение клеток на 100 лейкоцитов в периферической крови (эозинофилы, базофилы, нейтрофилы, моноциты, лимфоциты).

Нормы абсолютных количеств отдельных лейкоцитов в 1 мкл крови для детей старшего возраста (усредненные данные по разным авторам):

1) палочкоядерные нейтрофилы – 40-300;

2) сегментоядерные нейтрофилы – 2000- 4200;

3) эозинофилы – 0-300;

4) базофилы – 0-65;

5) лимфоциты – 1200-3000;

6) моноциты – 90-600.

**СОЭ (скорость оседания эритроцитов)** *–* в норме:

Новорождённые – 2 мм/ч.

Грудные дети – 5-7 мм/ч.

Старшие дети – до 10 мм/ч.

Подростки – 1 до 10-15 мм/ч

Женщины – 2-15 мм/ч.

Мужчины – 2-10 мм/ч.

*↑ СОЭ* - при септических и гнойных процессах, диффузных заболеваниях соединительной ткани, иммуно-комплексных заболеваниях, различных анемиях, злокачественных заболеваниях, паренхиматозных поражениях печени с выраженной диспротеинемией.

*Низкие показатели СОЭ* (1-2 мм/ч) - при сердечной декомпенсации, эритремии, выраженной дегидратации, повышенной концентрации СО2 в крови, вирусных заболеваниях печени.

**Протеинограмма, билирубин и его фракции, активность трансаминаз, транспортный и запасной пул железа, мочевина, креатинин** оцениваются в сравнении с нормальными данными показателей в единицах СИ.

**7. Оценить результаты исследования миелограммы, коагулограммы.**

***При анализе миелограммы*** -

* клеточный состав костного мозга,
* лейко-эритробластическое соотношение (норма 4:1, 3:1),
* костно-мозговой индекс (норма 0,6-0,8),
* индекс созревания эритроцитов (норма 0,8),
* содержание мегакариоцитов (норма 1-2 в поле зрения).

При оценке ориентироваться на показатели миелограммы здоровых детей (Мазурин А.В., Воронцов И.М. «Пропедевтика детских болезней» 1985г., 1999г.).

Оценить сосудистый, тромбоцитарный, коагуляционный механизм гомеостаза (время свертывания по Ли-Уайту, каолиновое время, протромбиновое время, фибриногена, уровень фактора Виллебранда, количества тромбоцитов, агрегации, адгезии тромбоцитов), ориентироваться на показатели коагулограммы стандартных бланков).

**8. Рассчитать дозу химиопрепаратов, особенности коррекции дозы у детей 1 года жизни.**

Расчет дозы химиопрепарата - по шкале, учитывающей вес и рост (по номограмме – приложение 3, рис. 6 а, б) или по формуле (приложение 4).

NB! Все препараты рассчитываются на м2.

Для пересчета дозы - формула:

**Д м2 - = Д мг/кг х К**, где *Д м2* – доза в мг/м2 поверхности тела.

*Д мг/кг* **–** доза в мг/кг массы тела;

*К* – коэффициент, равный для детей 25.

*Пример пересчёта дозы из мг/м2 → в мг/кг:*

для ребенка известна доза - 750мг/м2,

переводим её в дозу мг/кг МТ *→*  750мг/м2:25 = 30мг/кг.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |

**9. Оказывать неотложную помощь при опасных для жизни состояниях: кровотечениях различной локализации, выраженный анемический синдром** (по ситуационным задачам).

***Носовое кровотечение:***

1. Создать спокойную обстановку.

2. Усадить ребёнка с опущенной головой.

3. Прижать пальцем крыло перегородки со стороны кровотечения на 2-3 минуты.

4. Холод на перегородку (пузырь со льдом, ткань, смоченная холодной водой).

5. В соответствующую половину носа ввести марлевую турунду или ватный тампон, пропитанный тромбином, гемостатической губкой, фибрином, 5% аминокапроновой кислотой.

При неэффективности – осмотр лор-врача для проведения тампонады.

*Остановка кровотечения любой локализации при лейкозах, апластических анемиях, ДВС-синдроме - по принципам, изложенным выше, на фоне лечения основного заболевания.*

**10. Переливание препаратов крови, проба на совместимость перед переливанием*.***

1. Получить препарат крови со станции переливания.

2. Оставить на 30-40 минут при комнатной температуре.

3. Определить группу крови больного по АВО и сверить с историей болезни.

4. Определить группу крови донора и сопоставить результат с данными на этикетке контейнера.

5. Убедиться в идентичности резус-принадлежности донора и реципиента.

6. Провести пробу на индивидуальную совместимость.

Для пробы на индивидуальную совместимость используют сыворотку (не плазму!) крови реципиента и консервированную кровь (эритроциты, лейкоциты) донора.

Сыворотка больного должна быть свежей, полученной в тот же день или накануне.

Для получения сыворотки у больного берут 4-5 мл крови из вены в чистую пробирку без стабилизатора. После свертывания крови от сгустка отделяется сыворотка, которая служит для проведения проб на совместимость.

Первая проба на совместимость по группе системы АВО - при комнатной температуре. На тарелку наносят 2 капли сыворотки крови больного, туда же добавляют маленькую каплю донорской крови в соотношении 1:10 и перемешивают покачиванием или стеклянной палочкой.

При отсутствии агглютинации через 5 минут (не более!) считают, что кровь совместима.

Если появляется агглютинация - кровь донора несовместима с кровью больного и не должна быть ему перелита.

7. Приготовить одноразовую систему для переливания крови.

8. Провести венепункцию.

9. Провести биологическую пробу.

Биологическая проба - завершающая проба на совместимость, с нее начинается переливание.

Струйно переливают 10-15 мл крови (эритроцитной массы, взвеси, плазмы), затем в течение 3 минут наблюдают за состоянием больного.

При отсутствии явлений несовместимости (одышка, гиперемия лица, боли в животе, пояснице, беспокойство) вводят вновь 10-15 мл и опять наблюдают в течение 3 минут. Такую процедуру повторяют трижды.

При отсутствии реакции продолжают вливание.

В случае несовместимости, помимо описанных выше жалоб больного, становится малым и частым пульс, учащается и делается поверхностным дыхание, кожа лица приобретает сначала цианотично-красную окраску, затем бледнеет. В таких случаях, не дожидаясь развития гемотрансфузионного шока, необходимо на время прекратить переливание крови.

При переливании крови больному под наркозом, при оценке биологической пробы, учитывают объективные показатели (частота и наполнение пульса, артериальное давление, окраска кожного покрова, гемолиз, окраска мочи).

10. После переливания контейнер с трансфузионной средой - на хранение в холодильник в течение 2-х суток.

11. Термометрия, АД ежечасно, визуальная оценка мочи.

На следующий день обязательно клинический анализ крови и мочи.

1. Запись в истории болезни

(показания к трансфузии, паспортные данные с контейнера, результат проверки групповой принадлежности крови по системе АВО больного и из бутылки, результат на совместимость групп крови донора и реципиента, результат биологической пробы).

Приложение 2

Таблица 5

**Основные клинические признаки,**

**характеризующие различные виды лимфаденопатий у детей**

(Колыгин Б.А., 2006)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Лимфогранулематоз | Гиперплазия  неясной природы | Неспецифический лимфаденит |
| Число больных | 186 | 5 | 8 |
| Соотношение по полу (м : ж) | 2,7:1 | 1,2:1 | 2:1 |
| Средний возраст, годы | 8,5 | 8,3 | 10,2 |
| Пики заболеваемости | 3-5 лет  и  9лет | 4-5 лет  и  9-10 лет | 11 лет |
| Средняя  длитель­ность анамнеза до биопсии, мес | 7,7 | 7,4 | 2,7 |
| Частота пораже­ния шейно-надключичных л/у, % | 85,8 | 78,9 | 58,8 |
| Излюбленная первичная  лока­лизация | шейные л/у  справа | шейные л/у  справа | отсутствует |
| Частота пораже­ния л/у средостения, % | 58,1 | 1,8 | - |
| Частота образования конгломератов, % | 98,9 | 16,4 | 29,4 |
| Частота общих симптомов, % | 46,2 | 14,5 | - |
| Наиболее характерные изменения в  перифери­ческой крови | ↑ СОЭ,  лейкоци­тоз, лимфоцитоз анемия, лимфопения | лимфоцитоз | лимфоцитоз |

**Приложение 3**

**Номограммы для определения площади поверхности тела**

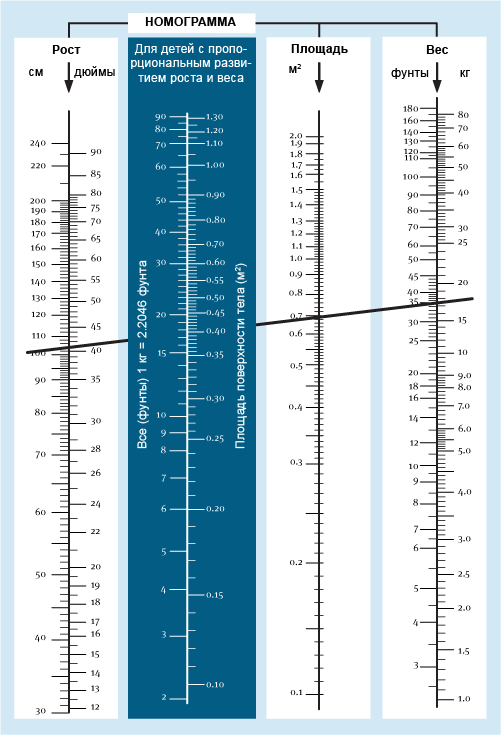


Рис. 6 (а)

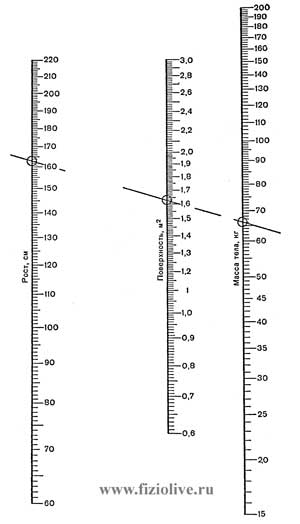


Рис. 6 (б) Номограмма

Приложение 4

**Площадь поверхности тела**

В физиологии и медицине, площадь поверхности тела (ППТ, англ. BSA) — это измеренная или рассчитанная поверхность человеческого тела.

Для многих клинических целей ППТ является лучшим показателем метаболического обмена, чем масса тела, поскольку она менее зависит от излишнего количества жировой ткани.

Для расчета ППТ конкретного пациента используются данные о его росте и весе.

**Нормальные значения площади поверхности тела**

«Нормальное значение» ППТ обычно составляет 1,73 м² для взрослых.

Среднее значение площади поверхности тела c 1990 по 1998 год у 3000 пациентов по данным EORTC составило 1.73 м2 .

Согласно статистическому исследованию среди 3613 онкологических пациентов в Великобратании в 2005 году средняя площадь поверхности тела составила 1.79 м 2 . Среди них — у женщин: 1.71 м 2 , у мужчин: 1.91 м 2 .

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Значения ППТ | | |
| Новорождённый | 0.25 | m² |
| Ребёнок 2 года | 0.5 | m² |
| Ребёнок 9 лет | 1.07 | m² |
| Ребёнок 10 лет | 1.14 | m² |
| Ребёнок 12-13 лет | 1.33 | m² |
| Для мужчин | 1.9 | m² |
| Для женщин | 1.6 | m² |

**Расчет площади тела у детей**

**Costeff H.** (1966)

ППТ (м2) = (4 x вес (кг) + 7) / (90 + вес (кг)),

*ППТ — площадь поверхности тела*

Формулу Костеффа следует использовать только у детей, так как формула была подтверждена только в этой популяции - для расчета требуется только масса тела.

Приложение 5

**Требования к лучевой терапии у детей**

Пациентам в возрасте до 18 лет с ЛХ с ПЭТ/КТ позитивной опухолью после 2 блока ПХТ рекомендуется **лучевая терапия (ЛТ)** на первично пораженные области СОД 19,8 Гр.

При наличии показаний к проведению ЛТ у пациентов с лимфомой Ходжкина необходимо облучить все пораженные лимфоузлы, выявленные при инициальном, выполненном до начала химиотерапии, ПЭТ исследовании.

При формировании объемов облучения необходимо следовать ICRU 50/62.

***Минимальные требования к проведению облучения у детей – 3-D конформная лучевая терапия.***

Лучевая терапия должна проводиться на линейном ускорителе фотонами с энергией не менее 6 MV, оснащенном многолепестковом коллиматором и системой контроля положения пациента и/или мишени (КТ в коническом пучке, система портальной визуализации и др.).

Не исключается использование электронных пучков с подходящей энергией для облучения поверхностно расположенных групп лимфатических узлов, например, паховых. Возможно применение ЛТ с модуляцией интенсивности (IMRT), объемно-модулированная ЛТ (VMAT), TomoTherapy, протонотерапии.

Лучевая терапия опухолей у детей должна проводиться с применением механической иммобилизации (индивидуальная маска из термопластического материала, вакуумный матрац).

Необходимо предусмотреть возможность облучения под общей анестезией пациентов в возрасте до 4-х лет и по показаниям в более старшем возрасте. Все области поражения предпочтительно облучать одновременно.

При III-IV стадиях решение о последовательном облучении принимается индивидуально, при этом, в первую очередь, в объем лучевой терапии включаются остаточные опухолевые массы, либо зоны с исходным обширным поражением.

Перерыв между этапами лучевой терапии должен быть не более 2 недель.

В макроскопический объем опухоли (GTV) входит объем пораженных лимфоузлов.

Клинический объем мишени (CTV) включает в себя GTV с безопасным краем 1-2 см с учетом анатомических барьеров для распространения болезни (обычно в анатомических границах региона). Планируемый объем мишени (PTV) включает в себя CTV плюс принятый в данном учреждении отступ, обычно 7-10 мм во всех направлениях.

Для средостения, парааортальной зоны и области таза отступ CTV в краниокаудальном направлении должен составлять не менее 2 см.

Лимфоузлы корней легких рассматриваются как самостоятельный регион. СОД облучения составляет 19,8 Гр, при стандартном фракционировании с РОД 1,8 Гр за фракцию, 5 фракций в неделю.

Все поля облучаются ежедневно. Допустимо снижение РОД до 1,5-1,6 Гр при больших объемах облучения и/или у детей младшего возраста.

Граница планируемого лучевого воздействия определяется размерами опухоли по окончании химиотерапии с дополнительным захватом 1-2 см.

Лучевая терапия должна быть начата на 2-4 неделе после завершения химиотерапии, то есть на 14-28 день от приема последней дозы преднизолона.

Пациентам в возрасте до 18 лет с ЛХ, с остаточной опухолью > 100 см , а также у пациентов с остаточной опухолью > 5 см и регрессией опухоли ≤ 75% от исходного объема рекомендуется дополнительное облучение СОД 10 Гр (РОД 2 Гр).

Объем буста (PTV) определяется размером остаточной опухоли с безопасным краем по 1 см (+) принятый в данном учреждении отступ на PTV (PTV- определяется по аналогичному алгоритму определения PTV). При этом границы объема PTV не должны выходить за границы PTV.

Пациентам в возрасте до 18 лет с экстранодальным поражением ЛХ рекомендуется проведение ЛТ в зависимости от пораженного органа:

**Селезенка:** орган считается пораженным, при наличии очагового накопления РФП при инициальном ПЭТ/КТ. При этом необходимо проведение облучения всей селезенки с учетом возможных смещений органа до СОД 19,8 Гр. Диффузное накопление РФП в селезенке не всегда считается поражением и должно обсуждаться индивидуально.

**Легкие:** показанием к облучению легкого является сохранение в нем остаточных очагов после двух курсов химиотерапии, выявленных на первичном ПЭТ/КТ. При наличии солитарного поражения органа после 2-х курсов ПХТ – очаг облучается локально с РОД 1,8 Гр, СОД 19,8 Гр. Отступ на CTV – 1 см, плюс дополнительный отступ на PTV. При наличии двух и более очагов орган облучается тотально до СОД 12-15 Гр, РОД 1-1,2 Гр.

**Печень:** показанием к облучению печени является ее инициальное поражение. При наличии солитарного очага поражения в печени необходимо проведение локальной лучевой терапии СОД 19,8 Гр. При этом необходимо учесть безопасный край 1-2 см и отступ PTV. В случае выявления двух или более очагов необходимо проведение тотального облучения печени с учетом возможных смещений органа до СОД 15 Гр с РОД 1-1,2 Гр.

**Почки:** показанием к облучению почки является ее инициальное поражение, также регистрируемое после 2-х курсов ПХТ. Орган облучается тотально с учетом возможных смещений органа до СОД 12 Гр с РОД 1-1,2 Гр.

**Кости:** показанием к облучению костей скелета является их инициальное поражение. При выявлении у пациента 1-2 очагов поражения костей - необходимо их облучение с безопасным краем 1-2 см и с учетом погрешности смещения до СОД 19,8 Гр с РОД 1,8 Гр. В случае выявления более двух очагов костного поражения необходимость их облучения обсуждается индивидуально.

Приложение 6

Таблица 6

**Диагностические критерии ХМЛ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Жалобы** | * увеличение живота, * тяжесть в левом боку, * похудание, * боли в костях |
| **Анамнез** | * ХМЛ   (увеличение живота, тяжесть в левом боку, похудание, боли в костях) |
| **Физикальное обследование**  (позволяет выявить  важные признаки, характеризующие  степень прогрессии ХМЛ) | Необходимо обратить внимание на:   * размеры селезенки, * размеры печени, * размеры лимфатических узлов, * наличие геморрагического синдрома, * наличие кожных и костных опухолей |
| **Лабораторная диагностика** | |
| Общий клинический  анализ крови на автоматическом анализаторе с ручным подсчетом лейкоцитарной формулы и тромбоцитов | * лейкоцитоз >10\*109/л, * циркуляция в периферической крови незрелых форм гранулоцитов (миелобластов, промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов),  повышение количества циркулирующих в крови базофилов и эозинофилов >5%, * тромбоцитоз >450\*109/л, * анемия < 100 г/л, * отсутствие моноцитоза > 1000/мкл |
| Биохимический анализ крови | * исследуется уровни мочевины, креатинина, мочевой кислоты, общего билирубина и его фракции, АлАТ, АсАТ, ЛДГ, глюкозы, К+, Na+, Ca++.   Для выявления нарушений в работе печени или почек, спровоцированных распространением лейкозных клеток или являющихся следствием применения некоторых цитостатических средств. |
| Миелограмма | * У пациентов с ХМЛ костный мозг обычно бывает гиперклеточным из-за скопления злокачественных клеток. КМ аспирируется из верхних передних или задних гребней подвздошной кости.   У детей в возрасте до года возможно использование для пункции бугристости большеберцовой кости. Изготавливается 10 мазков костного мозга, два мазка окрашивается Азур-эозином по Романскому-Гимзе, 1-для проведение исследование активности щелочной фосфатазы; остальные высушивается на воздухе и сохраняются для дальнейших исследовании. **NB!** Пункция грудины категорически запрещена.  КМ- пункция - болезненная процедура, должна  выполнятся под общей анестезии. |
| Цитогеническое и FISH исследование клеток  костного мозга ( КМ) | * наличие дополнительных аномалий 7,8,9 и 17 хромосом. Проводится рутинное кариотипическое   сследование с G-окраской препаратов, характеризуется не менее 20 метафаз.  При недостаточном количестве подлежащих анализу метафаз или неудовлетворительном качестве препаратов - выполняется  FISH исследование с пробами BCR-ABL.  Исследуется 200 интерфаз. |
| Молекулярно-генетическое исследование методом  ПЦР костного мозга | * чувствительный тест, для поиска онкогена BCR-ABL в клетках лейкемии.   Выполняется на пробах крови или КМ, может обнаружить очень малые количества BCR-ABL - даже тогда, когда невозможно найти филадельфийскую хромосому в клетках КМ с помощью цитогенетического тестирования.  ПЦР проводится в целях диагностики ХМЛ, а также после лечения, для проверки наличия копий гена. Если они все еще присутствуют - это указывает на сохранение лейкоза, даже когда его клетки не обнаруживают с помощью микроскопа.  ПЦР с использованием обратно- траскриптазного метода выполняется на клетках периферической крови или КМ с праймерами. Подтверждает данные цитогенического и FISH исследование при отсутствии возможности выполнения последних - является исследованием, подтверждающим диагноз ХМЛ и  проведения специфической терапии. |
| HLA-типирование крови | * Для поиска родственного донора   Молекулярные HLA-типирования низкой степени разрешения - выполняется всем детям и подросткам и их сиблингам.  Высокоточные HLA-типирования - выполняется пациентам после принятия решения о начале процедуры поиска неродственного донора гемопоэтических клеток. |
| **Инструментальные исследования** | |
| Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшиного пространства и малого таза | Данный вид обследования при ХМЛ применяют для исследования лимфоузлов, расположенных рядом с поверхностью тела, или для выявления увеличенных органов внутри брюшной полости – почек, печени и селезенки. |
| Компютерная томография с  контрастным усилением органов брюшной полости | Для  обнаружения превышающие норму размеры лимфатических узлов или иных органов (для   детализации, послойного изображения тела, в том числе мягких тканей (внутренних органов).  Для создания более четких контуров аномальных зон осуществляется прием контрастного вещества  в виде раствора или в/в инфузии (по показаниям) |
| **Показания для консультации специалистов** | |
| Консультация узких специалистов | * по показаниям |

**Таблица 7**

**Дифференциальный диагноз**

**и обоснование дополнительных исследований**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Диагноз** | **Обоснование для дифференциальной диагностики** | **Обследования** | **Критерии исключения диагноза** |
| Острый лимфобластный лейкоз | ↑ селезенка, лейкоцитоз в крови | исследование миелограммы | наличие бластной метаплазии в КМ более 25% |
| Миелодиспласти-ческий синдром | ↑ селезенка,  анемия <100 г/л,  лихорадка и другие симптомы интоксикации | исследование миелограммы | Как правило, гиперклеточный КМ,  дисплазия ростков кроветворения, наличие бластной метаплазии  <25% |
| Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз | ↑ селезенка | исследование миелограммы | гемофагоцитоз  в миелограмме |
| Болезнь Гоше | наличие схожей клинической картины | при болезни Гоше активность  бета-глюко-  цереброзидазы ↓ | наличие  клеток Гоше |