**ЕРЕСЕКТЕРДЕ ХОДЖКИН ЛИМФОМАСЫН ДИАГНОСТИКАЛАУ МЕН ЕМДЕУДІҢ КЛИНИКАЛЫҚ ХАТТАМАСЫ**

**1. КІРІСПЕ БӨЛІМ**

**1.1 АХЖ-10 коды (-тары):**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **АХЖ-10** | | **АХЖ-9** | |
| **Коды** | **Атауы** | **Коды** | **Атауы** |
| С 81. | Ходжкин лимфомасы | 40.11 | Лимфа құрылымының биопсиясы |
| С 81.0 | Ходжкин лимфомасы, лимфоидты басымдылық | 40.21 | Терең мойын лимфа түйінін кесу |
| С 81.1 | Ходжкин лимфомасы, нодулярлық склероз | 40.23 | Қолтық асты лимфа түйінін кесу |
| С 81.2 | Ходжкин лимфомасы, аралас жасушалық нұсқа | 40.24 | Шап лимфа түйінін кесу |
| С 81.3 | Ходжкин лимфомасы, лимфоидтық әлсіреу | 40.29 | Басқа лимфа құрылымын қарапайым кесу |
| С 81.7 | Ходжкин лимфомасының басқа нысандары | 40.30 | Лимфа түйінін жергілікті кесу |
| С81.9 | Ходжкин лимфомасы анықталмаған | 40.11 | Лимфа құрылымының биопсиясы |

**1.2 Хаттаманы әзірлеу/қайта қарау күні:**

**2021**

**1.3 Хаттамада пайдаланылатын қысқартулар:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| АЛТ | – | аланинаминотрансфераза | |
| АСТ | – | аспартатаминотрансфераза | |
| ГДЖ | – | гемопоэздік дің жасушалары | |
| ГГТП | – | гаммаглютамилтранспептидаза | |
| Гр | – | грей | |
| Өб | – | өлшем бірлігі | |
| ХБ | – | халықаралық бірлік | |
| Мг | – | миллиграмм | |
| ИФТ | – | иммунноферментті талдау | |
| ИФТ | – | иммунофенотиптеу | |
| КХ | – | клиникалық хаттама | |
| КТ | – | компьютерлік томография | |
| ЛДГ | – | лактатдегидрогеназа | |
| Ara-C | – | цитарабин | |
| СКАллоТ | – | сүйек кемігін аллогенді трансплантаттау | |
| СКАутоТ | - | сүйек кемігін аутологиялық трансплантаттау | |
| CD | – | дифференциалдау кластері | |
| ХНҚ | – | халықаралық нормаланған қатынас | |
| CALGB | – | Cаncer and Leukemia Group B | |
| EBMT | – | European Group for blood and Marrow | |
| ECOG | – | Eastern Cooperative Oncology Group | |
| HLA | – | адамның лейкоциттік антигендер жүйесі | |
| АХЖ | – | аурулардың халықаралық жіктелуі | |
| PICC | – | peripherally inserted central catheter |  |  | |
| Мл | – | миллилитр |  |  | |
| ҚЖТ | – | қанның жалпы талдауы |  |  | |
|  |  | |
| ҚҚМ | – | құрсақ қуысы мүшелері |  |  | |
| ПХТ | – | полихимиотерапия |  |  | |
| ПТР | – | полимеразды тізбекті реакция |  |  | |
| РКЗ | – | рандомизацияланған клиникалық зерттеу |  |  | |
| СКТ | – | сүйек кемігін трансплантаттау |  |  | |
| ГДЖТ | - | гемопоэздік дің жасушаларын трансплантаттау |  |  | |
| ДД | – | дәлелдеу деңгейі |  |  | |
| УДДГ | – | ультрадыбыстық доплерография |  |  | |
| УДЗ | – | ультрадыбыстық зерттеу |  |  | |
| ЭКГ | – | электрокардиограмма |  |  | |
| ПЭТ/КТ | – | позитронды-эммисиондық томография/компьютерлік томография |  |  | |
| FISH | – | Fluorescence in situ hybridization | |  |
| TRM | * – | Тreatment-related mortality | |  |
| GHSG |  | German Hodgkin Study Group | |  |
| EF |  | Early Favorable | |  |
| EU |  | Early Unfavorable | |  |
| IPS |  | International prognostic score | |  |
| ХЛ |  | Ходжкин лимфомасы | |  |
| ХТ |  | химиотерапия | |  |

**1.4 Хаттаманы пайдаланушылар:** жалпы практика дәрігерлері, терапевтер, онкологтар, гематологтар

**1.5 Пациенттердің санаты:** ересектер, жүктілер

**1.6 Дәлелдеу деңгейінің шкаласы:**

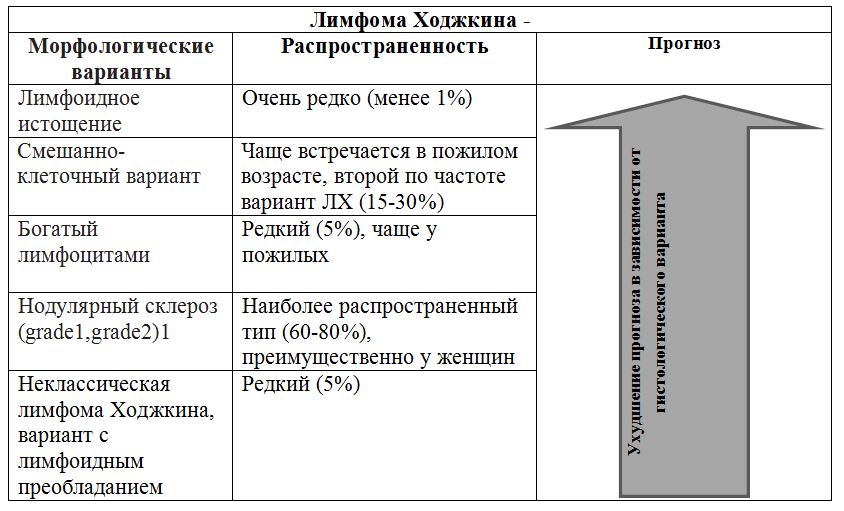
|  |  |
| --- | --- |
| **Дәлелдеу деңгейі** | **Ұсыныстардың негізін құрайтын зерттеулердің сипаттамасы** |
| А | Жоғары сапалы мета-талдау, рандомизацияланған клиникалық зерттеулерге (РКЗ) жүйелі шолу немесе нәтижелері тиісті популяцияға таралуы мүмкін жүйелік қатенің өте төмен ықтималдығымен (++) ірі РКЗ. |
| В | Жоғары сапалы (++) когорттық немесе зерттеулерге жүйелі шолу жағдай-бақылау немесе жоғары сапалы (++) когорттық немесе зерттеулерге жағдай-жүйелі қатенің өте төмен тәуекелімен бақылау немесе нәтижелері тиісті популяцияға таралуы мүмкін жүйелік қатенің жоғары емес (+) тәуекелімен РКЗ. |
| С | Когорттық немесе зерттеу жағдай-нәтижелері тиісті популяцияға немесе нәтижелері тиісті популяцияға тікелей таратыла алмайтын өте төмен немесе жоғары емес жүйелік қате (++немесе+) қаупі бар рандоминациясыз бақылау немесе бақыланатын зерттеу. |
| D | Істер сериясының сипаттамасы немесе бақыланбайтын зерттеу немесе сарапшылардың пікірі |

**1.7 Анықтама**

**Ходжкин лимфомасы (ХЛ)** – Рид-Штернбергтің алып көп ядролы жасушалары (лимфоидты фолликуланың герминальды орталықтарының В-жасушаларының туындылары) және бір ядролы Ходжкин жасушалары болатын морфологиялық субстратымен анықталатын лимфа жүйесінің ісігі, әдетте ісік пен ісік емес реактивті жасушалардың қоспасынан: лимфоциттер, нейтрофилдер, плазмоциттерден құралған, кейде коллаген талшықтарымен қоршалған өзіндік жасуша кластерінде – «гранулемада» орналасқан [1].

**1.8 Жіктелуі**

**Морфологиялық жіктеу** [2]**:**

****

**Cotswold модификациясындағы Ann-Arbor сатылау жүйесі[3]:**

****

**Зақымдану критерийлері (D. Cheson модификациядағы бірлескен автор бойынша)** [4]**:**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Оқшаулау | Зақымданудың клиникалық белгілері | ПЭТ позитивтілігі | Зерттеу | Зертханалық және аспаптық зақымдану белгілері |
| Лимфа түйіндер | Қолмен басып байқалады | + | ПЭТ/КТ | ФДГ жинақталуының артуы |
| - | КТ, УДЗ | Лимфа түйіндерінің түсініксіз ұлғаюы |
| Көкбауыр | Қолмен басып байқалады | + | ПЭТ/КТ | Диффузиялық жинақталу, солитарлық түзілу, милиарлық ошақтар, түйіндер |
| - | КТ, УДЗ | Ұзындығы 13 см астам, түзілімдер, түйіндер |
| Бауыр | Қолмен басып байқалады | + | ПЭТ/КТ | Диффузиялық жинақталу, түзілімдер |
| - | КТ, УДЗ | Түйіндер |
| ОЖЖ | Мидың жалпы белгілері |  | КТ | Түзілімдер |
|  | ЯМРТ | Жұмсақ ми қабығының инфильтрациясы, түзілімдер |
|  | СМЖ зерттеу | Цитологиялық зерттеу, ағынды цитометрия деректері бойынша цитоз |
| Басқалары (оның ішінде тері, өкпе, АІЖ, сүйек, сүйек кемігі) | Оқшаулауға байланысты |  | ПЭТ/КТ | ФДГ жинақталуы |
|  | Биопсия | Ерекше инфильтрацияны анықтау |

**Ходжкин лимфомасының қауіп тобын стратификациялау**

**Ерте/аралық сатыларда үшін GHSG шкаласын қолдану ұсынылады** [5]**:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Ерте саты, қолайлы (EF)** | **Аралық саты, қолайсыз (EU)** |
| Тәуекел факторларысыз Ann-Arbor бойыншаIA немесе IB және IIA немесе IIB саты | ≥1 немесе бірнеше тәуекел факторларымен IA немесе IB саты және IIA саты  IIB саты, егер СОЭ жоғары және/немесе ≥ 3 зақымдалған лимфа түйіндері |

### **\*** **тәуекел факторларына мыналар жатады:**

* Көкірек қуысының көлемді түзілімі болуы; егер көкірек қуысының массасы кеуде қуысының көлденең диаметрінің кемінде үштен бірін құраса, үлкен болып саналады.
* Экстранодальды түзілім, яғни лимфа түйіндерінен, көкбауырдан, тимустан, Валдейер бездерінен, аппендикстен және пейер бүртігінен басқа тіндердің қатысуымен ісіктің кез-келген таралуы.
* А-симптомдары болған кезде 50 мм/сағ және В-симптомдары болған кезде 30 мм/сағ эритроциттердің шөгуінің жоғары жылдамдығы.
* Лимфа түйіндерінің үш немесе одан да көп бөліктерінің зақымдануы. Лимфа түйіндерінің аймақтары Ann-Arbor жіктеу жүйесіне сәйкес лимфа түйіндерінің аймақтарына сәйкес келмейді (лимфа түйіндерінің аймағында лимфа түйіндерінің бірнеше аймақтары болуы мүмкін).

**Жетілдірілген сатылар үшін IPS шкаласын қолдану ұсынылады [6]:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Жетілдірілген сатылар** | IIIA немесе IIIB саты  IVA немесе IVB саты  \*IIB саты, егер экстранодальды зақым (E-зақымдар) және/немесе көкірек қуысының үлкен массасы қауіп факторлары ретінде бар болса |
| * **Стандартты тәуекел** * **Орташа тәуекел** * **Жоғары тәуекел** | * 1. **ұпай**   **2-3 ұпай**  **4-7 ұпай** |

### **\*** **тәуекел факторларына мыналар жатады:**

* Ерлер жынысы
* Жасы ≥45 жас
* IV саты
* Лейкоцитоз ≥15\*109/л
* Лимфопения < 0,6\*109/л.

\*1 фактор=1 ұпай

**2. ДИАГНОСТИКАНЫҢ ӘДІСТЕРІ, ТӘСІЛДЕРІ ЖӘНЕ РӘСІМДЕРІ \*\***

**2.1 Диагностикалық өлшемдер:**

Лимфома диагнозын анықтау үшін гистологиялық және **иммуногистохимиялық зерттеулер (ИГЗ**) шешуші мағына. Қосымша әдістер ісік процесінің таралуын анықтау және пациенттерді қауіп топтары бойынша стратификациялау үшін қажет. **[**5,**7]**

Шағымдар, анамнез, физикалық зерттеу деректері лимфопролиферативті аурулардың диагностикасы мен дифференциалды диагнозында маңызды рөл атқарады, бірақ ерекше емес, сондықтан олар диагностикалық өлшемдерге жатпайды. **[**5,**7]**

ХЛ диагнозы биопсиялық материалды морфологиялық және иммуногистохимиялық зерттеу негізінде қойылады және ДДҰ 2017ж. гемопоэтикалық және лимфоидты тіндердің ісіктерін қайта жіктеуге сәйкес тұжырымдалады. **[**5,**7]**

**Шағымдар мен анамнез:**

* лимфа түйіндерінің ұлғаюы (жиі ауырсынусыз);
* қақырық шығармай жөтел - көкірек қуысының үлкейген лимфа түйіндерімен тыныс алу жолдарының қысылуына байланысты пайда болады;
* бет, мойын, қолдың ісінуі - жоғарғы вена кавасының қысылуына байланысты пайда болады;
* сол жақ қабырға астындағы ауырлық – көкбауырдың ұлғаюына байланысты
* терінің қышуы, негізінен лимфа түйіндерінің аймағында, сирек - бүкіл денеде;
* дене температурасының жоғарылауы, негізінен кешкі және түнгі уақытта;
* дене салмағының төмендеуі (2-3 ай ішінде 10-15 кг астам);
* жалпы әлсіздік, қатты шаршағыштық;
* терлеудің жоғарылауы, әсіресе түнде

**Физикалық зерттеу**

* терінің түсі анықталады (бозаруы мүмкін);
* тері қышуымен теріде тырналудың іздері болуы мүмкін;
* қолмен басып байқау кезінде лимфа түйіндерінің ұлғаюы анықталады;
* перкуссия кезінде - көкбауыр ұлғаюы мүмкін;
* тамырдың жиі соғуы, ал артериялық қысым төмендетілген болуы мүмкін.

**Зертханалық зерттеулер**:

* Қанның жалпы талдауы – жағындыдағы лейкоформуланы, тромбоциттерді есептеу: ҚЖТ қалыпты шектерде болуы мүмкін, бірақ орташа нейтрофильді лейкоцитоз болуы мүмкін. СОЭ-нің айтарлықтай сандарға дейін үдеуі жиі байқалады. Анемия сирек байқалады және тәуелсіз қолайсыз болжам белгісі болады. Қанның биохимиялық талдауы – лактатдегидрогеназа, жалпы ақуыз, альбумин, креатинин, несепнәр, электролиттер, несеп қышқылы, ісік лизисінің синдромын, сондай-ақ ағзалардың қатар жүретін зақымдануын анықтау үшін. Коагулограмма - Д-димер деңгейінің жоғарылауын бағалау үшін.
* Гистологиялық зерттеу - ЛПА морфологиялық түрін анықтау мақсатында;   
  Иммуногистохимиялық зерттеу – ЛПА морфологиялық түрін анықтау мақсатында.
* Ісік процесінің (сатысының) таралуын анықтаудың міндетті компоненті - сүйек кемігінің трепанобиоптатын гистологиялық зерттеу болып табылады. Бастапқы тексеру процесінде биопсияны екі жақты түрде жүргізу ұсынылады. Сүйек кемігінің пунктатын морфологиялық зерттеу трепанобиоптатты гистологиялық зерттеуді алмастырмайды [7].

**Аспаптық зерттеулер**:

* ПЭТ/КТ – аурудың дебютіндегі процесті неғұрлым дәл сатылау, сондай-ақ емдеуге жауапты барабар бағалау үшін, оның ішінде аурудың қайталануына күдік туындаған кезде туморотропты радиофармпрепараттармен (РФП) компьютерлік томографиямен (ПЭТ/КТ) біріктірілген позитронды эмиссиялық томография жүргізу қажет болып табылады [10].
* КТ контрастпен (іш қуысы, кіші жамбас мүшелері) – ПЭТ/КТ жүргізу мүмкін болмаған жағдайда ауруды сатылау және ісік ошақтарының болуын, мөлшерін және таралуын нақтылау үшін мойынның, кеуденің, іш қуысы мен кіші жамбас мүшелерінің КТ (контрастпен) орындау ұсынылады [7].
* Перифериялық және іш қуысының лимфа түйіндерін ультрадыбыстық зерттеу - лимфа түйіндерінің мөлшерінің ұлғаюы және құрылымының өзгеруі.

**Стационарлық деңгейде міндетті зерттеулер тізбесі:**

1. Лейкоформуласымен, тромбоциттер санын есептеумен ҚЖТ;
2. Қанның биохимиялық талдауы (натрий, калий, кальций, глюкоза, несепнәр, креатинин, несеп қышқылы, жалпы ақуыз, альбумин, жалпы билирубин, тікелей билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, сілтілі фосфотаза);
3. АВО жүйелері бойынша қан тобын анықтау;
4. Резус-факторды анықтау;
5. Несептің жалпы талдауы;
6. Коагулограмма (БІТУ, ПВ, ХНҚ, ПТИ, фибриноген);
7. СКФ анықтау;
8. В және С вирустық гепатитінің маркерлерін ИФТ немесе ИХЛ әдісімен анықтау
9. ВИЧ-инфекциялар (HIVAg/anti-HIV) ИФТ әдісімен
10. В және С вирустық гепатиттеріне ПТР (сапалық)
11. Мерезге серологиялық реакциялар кешені;
12. Биоптатты гистологиялық зерттеу (лимфа түйінін, түзілуді)\*
13. Мықын сүйегін гистологиялық зерттеу\*\*
14. Биоптатты иммуногистохимиялық зерттеу (лимфа түйінін, түзілуді, трепанобиоптатты)
15. ЭКГ;
16. ЭхоКГ.
17. ҚҚМ+бүйректі УДЗ
18. барлық дененің ПЭТ/КТ \*\*\*
19. КТ контрастпен\*\*\*\*

**Көрсеткіштер бойынша қосымша зерттеулер тізбесі:**

1. Эбштейн-Барр вирусы, 1-2 типті герпес, цитомегаловирус, ПТР әдісімен токсоплазмоз
2. В, С вирустық гепатиттеріне ПТР (сандық)
3. СOVID-19-ға ПТР
4. ҚСО және қан газдарын анықтау;
5. Жұлын сұйықтығын зерттеу: ликворды жалпы талдау +/- вирусологиялық, бактериологиялық зерттеу;
6. Кумбстың тура және тура емес сынамалары;
7. Стандартты цитогенетикалық зерттеулер;
8. FISH әдісімен зерттеу және молекулярлық-генетикалық зерттеу;
9. Ферритинді, фолаттарды, сарысулық темірді, В12 витаминін анықтау;
10. ProBNP
11. Прокальцитонин
12. Антитромбин III, Д-димер
13. Фертильді жастағы әйелдер үшін - жүктілік тесті, ХГЧ анықтау
14. Миелограмма
15. Перифериялық қанның ИФТ
16. Адамның I/II-IgG Т-лимфотропты вирусына антиденелер
17. Стандартты – цитогенетикалық зерттеу
18. Молекулярлық-генетикалық зерттеулер FISH, ПТР әдісімен
19. Мұрын қуысының рентгенографиясы;
20. Ортопантомограмма;
21. Кеуде сегментінің компьютерлік томографиясы
22. Контрастпен бас, мойын, ҚҚМ - КТ;
23. ФГДС;
24. Бронхоскопия;
25. Колоноскопия;
26. Тамырлардың (көктамырлардың және/немесе артериялардың) УДДГ);
27. Спирография.
28. Ми МРТ
29. Плевралық қуысты, перифериялық лимфотүйіндерді, ОМТ, қуықты УДЗ
30. Холтерлік – ЭКГ мониторингілеу

\* Егер бұрын өткізілмеген жағдайда

\*\* Аурудың дебютінде (егер бұрын өткізілмеген болса) және қайта сатылау кезінде (сүйек кемігінің бастапқы зақымдануы жағдайында)

\*\*\* Аурудың дебютінде және қайта сатылау кезінде

\*\*\*\* ПЭТ/КТ өткізу мүмкін болмаған жағдайда

**Мамандарға кеңес беру үшін көрсеткіштер**

гепатолог – бауыр ауруларын диагностикалау және емдеу үшін;

гинеколог – жүктілік, метроррагия, меноррагия, біріктірілген оральді контрацептивтерді тағайындау кезінде консультация; репродуктивтік жүйе ауруларын диагностикалау және емдеу үшін;

дерматовенеролог – тері-венерологиялық ауруларды диагностикалау және емдеу;

инфекционист – көрсеткіштер бойынша;

кардиолог – АГ, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі, жүрек қызметінің ырғағы бұзылуы кезінде базистік терапияны түзету/іріктеу үшін; ССС ауруларын диагностикалау және емдеу үшін;

невропатолог – көрсеткіштер бойынша;

нейрохирург – нейрохирургиялық араласулар үшін көрсеткіштерді анықтау;

нефролог (эфферентолог) – бүйрек ауруларын диагностикалау және емдеу үшін;

онколог – қатты ісіктердің диагностикасы;

оториноларинголог – мұрын қуысы мен ортаңғы құлақтың қабыну ауруларын диагностикалау және емдеу үшін;

офтальмолог – көру бұзылыстары, көздің және қосымшалардың қабыну аурулары;

психиатр – психикалық бұзылыстарды диагностикалау және емдеу;

психолог – психологиялық бұзылуларды (депрессия, анорексия және т. б.) диагностикалау және түзету үшін;

проктолог – анал жарасы, парапроктит;

торакалды хирург – көрсеткіштерді анықтау және плевралық пункция, өкпе биопсиясын жүргізу үшін;

реаниматолог – тіршілік функциялардың бұзылуы;

ревматолог – дәнекер тінінің диффузды ауруына күдік;

трансфузиолог – тікелей емес оң антиглобулиндік тест, трансфузиялардың тиімсіздігі, жіті жаппай қан жоғалту кезінде трансфузиялық ортаны таңдау үшін;

уролог – зәр шығару жүйесінің жұқпалы және қабыну аурулары;

фтизиатр – туберкулез диагностикасы;

хирург – хирургиялық араласулар үшін көрсеткіштерді анықтау;

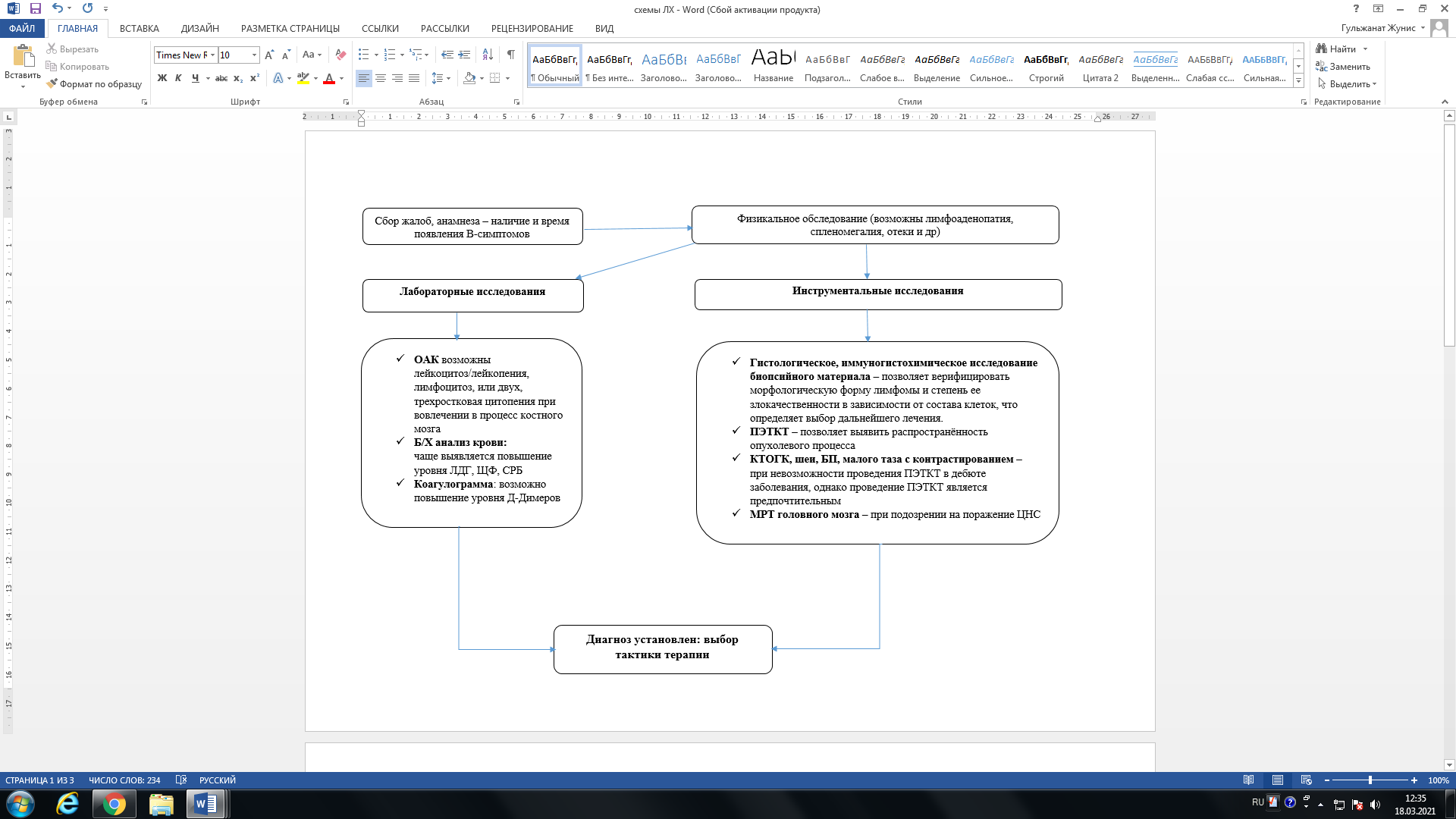
жақ-бет хирургы - тіс-жақ жүйесінің инфекциялық-қабыну аурулары;

рентгенэндоваскулярлық диагностика және емдеу жөніндегі дәрігер – перифериялық қол жеткізуден (PICC) орталық көктамырлы катетерді орнату.

**2.2 Диагностикалық алгоритм:**

Диагностикалық алгоритмге сәулелік диагностика әдістерінің көмегімен лимфа түйіндерінің пайда болуын немесе үлкейгенін анықтау, биопсия жүргізу және/немесе анықталған түзілімді кейіннен гистологиялық және иммуногистохимиялық зерттеулермен алып тастау кіреді. Клиникалық жағдайға байланысты диагностикалық іс-шаралар тізбесі кеңейтілуі мүмкін.

1**-сұлба. Лимфопролиферативтік ауруларды диагностикалау алгоритмі**

  
  
**1-кесте. Морфологиялық жіктелуіне және иммунофенотипіне байланысты ХЛ дифференциалды-диагностикалық критерийлері [2]**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Ходжкин лимфомасы | | |
| **Морфологиялық жіктелуі** | **Гистологиялық белгілер** | **Ісік субстратының иммунофенотипі** |
| Лимфоидты  сарқылу | Ол салыстырмалы түрде нашар реактивті-қабыну фонында ісік жасушаларының басым болуымен сипатталады. Екі гистологиялық нұсқа бар. Біреуінде гистиоциттер мен кіші лимфоциттер фонында фиброз басым болады. Екіншісі ісік жасушалары өрістерінің қалыптасуымен сипатталады, олардың көпшілігі айқын полиморфизмі бар Штернберг-Рид. | Штернберг-Рид жасушалары және олардың нұсқалары көп жағдайларда CD30 сығылады, 75-85% жағдайда — CD15; РАХ5 (өте әлсіз) және MUM1.  20-40% жағдайда CD20 сығымдау байқалады (әдетте гетеро - гендік, әлсізден орташа айқын және қарқындыға дейін); кейбір жағдайларда ОСТ-2 және ВОВ1 (әдетте бір немесе басқа антигеннің) вариабельді/ішінара сығымдау анықталады. Штернберг-Рид жасушалары CD45 және ЕМА сығылмайды.    Фондық ісік емес лимфоциттердің көпшілігі Т-жасушалармен ұсынылады, негізінен CD4+.  In situ будандастыру әдісімен ВЭБ РНҚ-ны анықтау классикалық Ходжкин лимфомасының 75% жағдайында оң нәтиже береді (аралас жасушалық нұсқа және лимфоидты сарқылу нұсқасы). Классикалық Ходжкин веб-лимфомасының қалған екі кіші түрлерінде тек кейбір жағдайларда кездеседі. |
| Аралас жасушалы  нұсқа | Лимфа түйінінде тін лимфоциттер, эозинофильді және нейтрофильді гранулоциттер, гистиоциттер және плазма жасушалары қоспасының аясында Ходжкин мен Штернберг-Рид бөлшектелген жасушаларынан пролифератпен алмастырылады. |
| Лимфоциттерге бай | Тип тармағы екі нұсқада көрінеді – лимфа түйінінің нодулярлық (жиі) және диффузды (сирек) орналасуы, әдеттегідей, жойылған. Лимфоидты тін кіші лимфоциттер және эксцентрлік орналасқан атрофиялық герминативті орталықтан пайда болатын нодулярлық құрылымдармен алмастырылады. Нодулярлық құрылымдарда әдетте Ходжкин мен Штернберг-Рид жасушалары анықталады. Ісік жасушалары көбінесе лимфоидты басым Ходжкиннің нодулярлық лимфомасында кездесетін лакунарлық және LP жасушаларының құрылымына ие болады. |
| Нодулярлық  склероз (grade1  grade2)\* | Лимфа түйіндерінде капсула қалыңдайды, лимфоидты тін нодулярлық пролифератпен алмастырылады, онда талшықты доғалар мен сақиналар ісік түйіндерін қоршайды. Жасуша құрамы кішкентай лимфоциттер, гистиоциттер, эозинофильді және нейтрофильді гранулоциттер фонында шашыраңқы лакунарлық жасушалардан тұрады (кейде Штернберг-Рид және Ходжкин жасушалары кездеседі). Ісік жасушалары кейде некроз ошақтарының жанында топ құра алады. |
| Классикалық емес Ходжкиндік лимфома, лимфоидтық басымдылықпен нұсқа | Лимфа түйінінде әдетте нодулярлық, нодулярлық және диффузды немесе көбінесе диффузды (тек бір түйінмен) құрылымның пролифераты кездеседі. Диффузиялық өсудің ауырлығына және реактивті ұсақ В және Т жасушаларының санына байланысты Ходжкиннің «классикалық емес» лимфомасының алты иммунархитектуралық нұсқасы бөлінеді. Ең көп таралған нұсқа - бұл ісік емес В лимфоциттерінен нодулярлық құрылымның пролифераты. Түйіндер әдетте ірі (макро түйіндер), кіші лимфоциттер мен шашыраңқы макрофагтар, эпителиоидты гистиоциттер және ісік «лимфоидты басым жасушалар» - LP жасушалары басым болады. Олар түйіндерде де, одан тыс жерлерде де кездеседі. LP жасушалары ірі, әдетте көп глобулярлы ядролармен және бірнеше ұсақ ядролармен, сирек цитоплазмамен. Олардың құрылымы әуе жүгерісіне ұқсайды. LP жасушаларының сыртқы түрі әртүрлі болуы мүмкін. Бір ядросы және айқын ядросы бар жасушалар, сондай-ақ Ходжкин мен Штернберг - Рид жасушаларына ұқсас көп ядролы жасушалар кездеседі. Лимфоидты басым Ходжкиннің нодулярлық лимфомасынан зардап шеккен лимфа түйінінде фокальды фолликулалық гиперплазия болуы мүмкін, кейде герминативті орталықтардың прогрессивті трансформациясымен. | LP-жасушалары В-лимфоциттерінің маркерлерін (CD20, CD79a және РАХ5), сондай-ақ CD45, ОСТ2, ВОВ1, BCL6, EMA (50% жағдайда) сығымдайды. Әдетте CD15 және CD30 сығымы жоқ.  Ұсақ реактивті лимфоциттер В-лимфоциттер мен Т-жасушалардың CD3, CD4, PD-1, CD57 сығымдалумен фолликулалық Т-хелперлердің фенотипі бар қоспасымен ұсынылған. PD1 сығымдайтын жасушалар LP жасушаларының айналасында розеткалармен (бір қабаттағы сақина) орналасады.  Түйіндердегі фолликулалық дендриттік жасушалар желісі CD21 және CD23 сығымдайды |

**2.3 Дифференциалды диагноз және қосымша зерттеулердің негіздемесі**

**2-кесте. ХЛ дифференциальды диагностикасы.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Диагноз** | **Дифференциалды диагноздың негіздемесі** | **Зерттеулер** | **Диагнозды алып тастау критерийлері** |
| Ходжкин лимфомасы | Дәлелденбеген қызба және лимфоаденопатия | ИГХ | ХЛ-мен науқастардың лимфа түйіндерінің биоптаттарында БШ жасушаларының, эозинофилдер мен гранулоциттердің көп санын анықтауға болады, ИФТ кезінде СD30 иCD15 оң болады |
| Ходжкиндік емес лимфомлар | ИГХ | Лимфа түйінінің көрінісі аз полиморфты және негізінен жоғары, аралық немесе жоғары жетілу деңгейіндегі лимфоидты элементтерден тұрады, олардың көпшілігінде өзіне тән иммунофенотип және кариотип бар |
| Лимфа түйіндерінің туберкулезі | Цитологиялық және иммунологиялық зерттеулер  Туберкулинді сынамалар | Ағзада туберкулез таяқшасының болуына цитологиялық және иммунологиялық тексерулердің нәтижелері  Туберкулинді сынамалар - оң |
|  |  |  |  |

**3. АМБУЛАТОРИЯЛЫҚ ДЕҢГЕЙДЕ ЕМДЕУ ТАКТИКАСЫ \*\*\*:**

**3.1 Дәрі-дәрмексіз емдеу (режим, диета және басқа сәулелік);**

Режим: жалпы қорғау

Диета: №15 үстел (жалпы)

**3.2 Дәрі-дәрмекпен емдеу**

Толық тексеру кезеңінде, жеке көрсеткіштер бойынша симптоматикалық ем жүргізілуі мүмкін.  
Верификациядан кейін: ХТ, таргеттік терапия және сәулелік терапия курстарын қолдану.

• **Негізгі дәрілік заттардың тізбесі**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Фармакотерапиялық топ** | **ДЗ халықаралық патенттелмеген атауы** | **Қолдану тәсілі** | **Дәлелдеу деңгейі** |
| **Антинеопластикалық дәрілік заттар** | Блеомицин | Көктамыр ішілік | А |
| Бендамустин | Көктамыр ішілік | С |
| Винбластин | Көктамыр ішілік | А |
| Винкристин | Көктамыр ішілік | А |
| Винорельбин | Көктамыр ішілік | А |
| Гемцитабин | Көктамыр ішілік | С |
| Доксорубицин | Көктамыр ішілік | А |
| Дакарбазин | Көктамыр ішілік | А |
| Даунорубицин | Көктамыр ішілік | С |
| Прокарбазин | Ішке | А |
| Циклофосфамид | Көктамыр ішілік | С |
| Цитарабин | Көктамыр ішілік | С |
| Этопозид | Көктамыр ішілік | С |
| **Таргетті препараттар** | Ритуксимаб | Көктамыр ішілік | В |
| Брентуксимаб-ведотин | Көктамыр ішілік | А |
| Ниволумаб | Көктамыр ішілік | В |
| Пембролизумаб | Көктамыр ішілік | В |
| **Глюкокортикостероидтер** | Преднизолон |  | В |
| Метилпреднизолон |  | В |
| Дексаметазон |  | В |
| **Ісікке қарсы препараттардың уытты әсерін әлсірететін дәрілік заттар** | Ондансетрон | Көктамыр ішілік | В |
| Трамадол | Көктамыр ішілік | В |
| **Колонияны ынталандырушы фактор** | Филграстим | Тері астына, көктамыр ішілік | А |

**• Қосымша дәрілік заттардың тізбесі**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Фармакотерапиялық топ** | **ДЗ халықаралық патенттелмеген атауы** | **Қолдану тәсілі** | **Дәлелдеу деңгейі** |
| Ісікке қарсы препараттардың уытты әсерін әлсірететін дәрілік заттар | Аллопуринол | Ішке | - |
| Бактерияға қарсы заттар | Офлоксацин | Көктамыр ішіне енгізу | С |
| Цефоперазон сульбактам | Көктамыр ішіне енгізу | С |
| Метронидазол | Көктамыр ішіне енгізу | А |
| Левофлоксацин | Көктамыр ішіне енгізу | - |
| Ципрофлоксацин | Көктамыр ішіне енгізу | С |
| Сульфаметоксазол  /триметоприм | Көктамыр ішіне енгізу | А |
| Зеңге қарсы дәрілік заттар | Вориконазол | Көктамыр ішіне енгізу | В |
| Итраконазол | Көктамыр ішіне енгізу | В |
| Флуконазол | Көктамыр ішіне енгізу | С |
| Позаконазол | Ішке | В |
| Вирусқа қарсы дәрілік заттар | Ацикловир | Көктамыр ішіне енгізу Ішке | А |
| Қанның ұю жүйесіне әсер ететін дәрілік заттар | Надропарин | Тері астына енгізу | С |
| Эноксапарин | Тері астына енгізу | С |
| Басқа дәрілік заттар | Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин | Жергілікті қолдану | D |
| Омепразол | Көктамыр ішіне енгізу Ішке | А |
| Фамотидин | Көктамыр ішіне енгізу | А |
| Амброксол | Ішке |  |
| Амлодипин | Ішке | В |
| Дротаверин | Көктамыр ішіне енгізу Ішке |  |
| Каптоприл | Ішке | В |
| Лизиноприл | Ішке | В |
| Лактулоза | Ішке | В |
| Спиронолактон | Ішке | В |
| Повидон – йод | Сыртқы қолдану | - |
| Тобрамицин | Көктамыр ішіне енгізу | - |
| Торасемид | Ішке | - |
| Фолиевая кислота | Ішке | - |
| Фуросемид | Көктамыр ішіне енгізу  Ішке | - |
| Хлоргексидин | Сыртқы қолдану | - |

**3.3 Хирургиялық араласу**

Жеке көрсеткіштер бойынша жүргізіледі

**3.4 Әрі қарай жүргізу**

Толық жауап ПЭТ/КТ арқылы инициалдық ем аяқталғаннан кейін 3 айдан кейін расталуы тиіс [6].

ТР-ға қол жеткізе отырып, ХЛ-ға байланысты емді аяқтаған ересек пациенттерге онколог-дәрігерде немесе гематолог-дәрігерде ем аяқталғаннан кейін 1 жыл бойы әрбір 3 ай сайын, 2 жыл сайын - әрбір 6 ай сайын, бұдан әрі - жыл сайын диспансерлік бақылау ұсынылады [3].

ҚЖТ, қанның биохимиялық талдауын өмірдің 1-ші жылында әр 3 айда, содан кейін 2-ші жылы әр 6 айда және одан кейін жылына бір рет жүргізу керек.

Мойын аймағына сәулелік терапияны (СТ) қолданған жағдайда, ТТГ-ны кем дегенде жыл сайын бақылау ұсынылады [6].

Мойын, ОГК, ҚҚМ, жамбас КТ контрастпен ем аяқталғаннан кейінгі алғашқы 2 жылда әрбір 6 айда немесе клиникалық көрсетілімдер бойынша. ПЭТ/КТ егер соңғы ПЭТ/КТ 4-5б Deauville болған жағдайда толық жауапты растау үшін/аурудың өршуіне/қайталануына күдік болған жағдайда жүргізіледі [6].

**3.5 Емдеу тиімділігінің көрсеткіштері**

ХЛ бар барлық пациенттерге, ХТ 2 және 4 циклдарынан кейін, химиотерапиялық кезең аяқталғаннан кейін және емдеудің барлық бағдарламасы аяқталған соң пациентті одан әрі жүргізу тактикасын айқындау үшін лимфомамен емдеуге жауаптың стандартты критерийлеріне сәйкес емге жауапты бағалау ұсынылады [3,4].

ПЭТ/КТ аурудың дебютінде және рестадациялау үшін жүргізілетін пациенттер тобы үшін емдеу тиімділігі Deauville шкаласы бойынша бағаланады (5-қосымшаны қараңыз).

ПЭТ/КТ жүргізілмеген пациенттер тобында бағалау ЛПА үшін тиімділікті бағалаудың жалпы қабылданған критерийлеріне сәйкес жүргізіледі:

**3-кесте.**

|  |  |
| --- | --- |
| Толық ремиссия (ТР): | 1. Аурудың барлық көріністерінің, оның ішінде диагностиканың зертханалық және сәулелік әдістерінің көмегімен анықталатындардың, сондай-ақ егер олар емдеу басталғанға дейін орын алған болса, клиникалық белгілердің толық жойылуы.              2.  Лимфа түйіндерінің өлшемдері:  a)        ≤ 1,5см ең үлкен диаметрі бойынша, егер емдеу басталғанға дейін лимфа түйіндерінің мөлшері 1,5 см-ден асатын болса;  b)        ≤ 1,0см ең үлкен диаметрі бойынша, егер емдеу басталғанға дейін лимфа түйіндерінің өлшемдері 1,5 -1,1 см болса;  3.                  Бауыр, көкбауыр, егер емдеу басталғанға дейін ұлғайған болса, қолмен басып байқалмайды, сәулелік әдістердің деректері бойынша оларда көлемді түзілімдер анықталмайды; 4.                  Ісік зақымдануының белгілері жоқ сүйек кемігі. Егер сүйек кемігін морфологиялық зерттеудің нәтижесі бірдей болмаса, зақымданудың болуы немесе болмауы иммуногистохимиялық жолмен анықталуы керек. Егер қол жеткізілген әсер кемінде 2 апта сақталса немесе одан әрі жақсару анықталса, ТР расталған болып саналады. |
| Сенімсіз толық ремиссия (ТРс): | 1.       Сәулелік зерттеу әдістерінің көмегімен ғана анықталатын қалдық өзгерістер (әсіресе жаппай ісік зақымданған жердегі қалдық көлемдік түзілімдерге қатысты, көбінесе көкбауыр қуысында), ісік оның ең үлкен екі диаметрінің қосындысы бойынша бастапқы өлшемдердің 75%-дан астам қысқарған жағдайда. Бұл қалдық өзгерістер 3 айдан астам уақыт ішінде ұлғаймауы тиіс.  2.       Басқа көрсеткіштер бойынша – толық ремиссия өлшемдеріне сәйкестік. |
| Ішінара ремиссия (ІР): | 1. Барлық өлшенетін ошақтардың (лимфа түйіндерінің және/немесе экстранодальдық зақымдану ошақтарының) диаметрлері сомасының кемінде 50%-ға азаюы тиіс. Егер зақымданған ошақтардың көлемі ең үлкен диаметр бойынша 3 см-ден кем болса, онда 2 ең үлкен ошақтар ең үлкен диаметр бойынша 50%-дан кем болмауы тиіс. 3 см-ден астам зақымдану ошақтары 6-дан астам болған кезде екі перпендикуляр бағытта нақты өлшеуге болатын 6 ең үлкен ошақтарды бағалау жеткілікті. Медиастиналдық және/немесе ретроперитонеалдық зақымдану ошақтары болған кезде олар өлшеу кезінде міндетті түрде ескерілуі тиіс.  2. Жаңа зақымдану ошақтарының болмауы, бұрын диагноз қойылған зақымдану ошақтарының ұлғаюы белгілерінің болмауы.              3. Сүйек кемігінің бастапқы зақымдануы жағдайында ІР анықтау үшін сүйек кемігінің статусы маңызды емес. Алайда, емдеу процесінде және/немесе аяқталғаннан кейін сүйек кемігінің зақымдануы сақталған кезде ісік жасушаларының сипаттамаларын нақтылау қажет. Емдеу аяқталғаннан кейін толық ремиссия клиникалық диагноз қойылған, бірақ сүйек кемігінің зақымдануы сақталған немесе сүйек кемігін бағалау мүмкін емес сүйек кемігінің бастапқы зақымдануы бар науқастар ішінара ремиссияға жатады. |
| Тұрақтылық (Т) | Ісік көрсеткіштері ТР немесе ІР өлшемдеріне немесе прогрессия өлшемдеріне сәйкес келмейді. |
| Рецидив (ТР кейін) немесе прогрессия (ІР немесе Т кейін) | 1. Басқа зақымдану ошақтары мөлшерінің өзгеруіне қарамастан емдеу процесінде немесе аяқталғаннан кейін ең үлкен өлшемде 1,5 см-ден астам жаңа ошақтардың (лимфа түйіндерінің ұлғаюы немесе экстранодальдық оқшаулаудың көлемді түзілімдері) пайда болуы.  2. Кем дегенде бір белгілі ошақтың ең төменгі деңгейден 25%-ға артуы. Ең үлкен өлшемде 1 см-ден аз ошақтар үшін - 1,5 см-ге дейін және одан да көп ұлғайту. |

**4. ЕМДЕУГЕ ЖАТҚЫЗУ ТҮРІ КӨРСЕТІЛГЕН ЕМДЕУГЕ ЖАТҚЫЗУҒА АРНАЛҒАН КӨРСЕТКІШТЕР:**

**4.1 Жоспарлы емдеуге жатқызу үшін көрсеткіштер:**

1. Химиотерапия, таргеттік терапия және емдеудің өзге де түрлері курстарын өткізу

2. Лимфа түйінінің биопсиясын/экстранодальды түзілуді немесе трепанобиопсияны жүргізу

3. Аутологиялық гемопоэздік дің жасушаларын жұмылдыруды жүргізу

4. Гемопоэздік дің жасушаларын аутологиялық/аллогендік трансплантатауды жүргізу

**4.2 Шұғыл ауруханаға жатқызу көрсеткіштері:**

1.Соматикалық ауыр пациент (ECOG≥3 ұпай):

* Ісік интоксикациясы, қысу синдромы
* Алмастырушы терапияны қажет ететін ауыр анемиялық/геморрагиялық синдром
* Негізгі аурудың салдарынан көп ағзалық жеткіліксіздік

2. Фебрильді нейтропения

**5. СТАЦИОНАРЛЫҚ ДЕҢГЕЙДЕ ЕМДЕУ ТАКТИКАСЫ\*\*:**

**5.1 Пациентті бақылау картасы, пациентті бағдарлау (сұлбалар, алгоритмдер);**

**18-60 жастағы пациенттерде кХЛ терапияның бірінші желісі**

ПЭТ/КТ-мен расталған ерте сатыларда кХЛ верификацияланған бастапқы пациенттерге қолайлы болжаммен ABVD сұлбасы бойынша полихимиотерапияның 2-4 курсы (ПХТ) жүргізіледі [8]

ПЭТ/КТ-оң (Deauville шкаласы бойынша 4-5 ұпай) ерте сатыдағы кХЛ верификацияланған пациенттерге ABVD 2 курсынан кейін терапияны күшейту – BEACOPP-эскалацияланған сұлба бойынша қосымша ХТ 2-4 циклын жүргізу ұсынылады [9]

Абсолютті лимфоцитопения 0,6×109/л төмен болмаған кезде МПИ 0-2-мен интоксикация симптомдарынсыз кХЛ таралған сатылары бар бастапқы пациенттерге ABVD сұлбасы бойынша ПХТ ұсынылады [9]

*ABVD циклдерінің саны емдеу жауабына байланысты (2-4 циклден кейінгі бағалау). 2 және/немесе 4 циклдан кейін толық ремиссияға (ТР) жеткен кезде 6 цикл жиынтығы ұсынылады [9]*

Ем басталғанға дейін ПЭТ/КТ, 2 ABVD циклынан кейін ПЭТ/КТ-позитивті (Deauville шкаласы бойынша 4-5 балл) орындаған кХЛ таралған сатылары бар пациенттерде BEACOPP - эскалирленген (4-6 цикл) немесе BEACOPP-14-6 циклды терапияны күшейту ұсынылады [10,11]

ВEACOPP-эскалирленген, BEACOPP-14 режимдерімен ем алатын пациенттерге терапияның келесі курсын талап етілетін мерзімде жүргізу мүмкіндігін қамтамасыз ету үшін Г-КСФ тағайындау қажет [10]

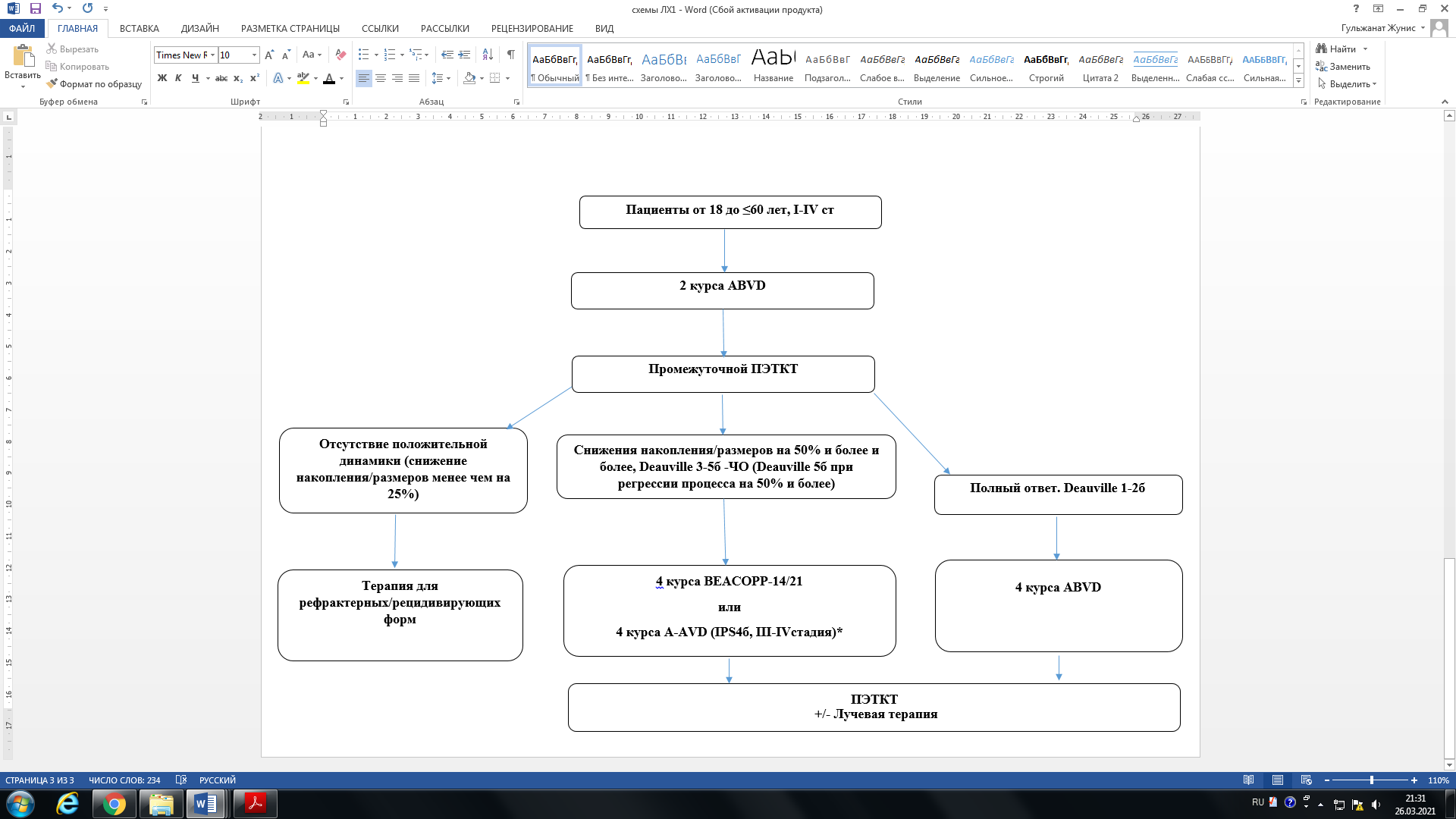
*\** *Г-КСФ енгізу лейкоциттер санына қарамастан 9-шы тәулікте (винкристин енгізгеннен кейін 1 тәуліктен кейін) басталады және нейтрофилдер деңгейі 1×109/л-ден астам және тромбоциттер деңгейі 100×109/л-ден астам қалпына келгенге дейін жалғасады, бірақ құлау шыңы өткен жағдайда ғана.*

Иммуногистохимиялық (CD30+) расталған, бірақ 1-ші желінің ХТ қарқынды бағдарламаларын жүргізу немесе жалғастыру мүмкін емес немесе блеомицинді қолдану кезінде пульмониттің даму қаупі жоғары кХЛ бар пациенттерге 1-ші желінің ем нұсқасы ретінде Брентуксимаб ведотиннің ХТ-мен біріктірілуі AVD-режим BV-AVD сұлбасы бойынша ұсынылуы мүмкін [11].

Емнің 1-ші желісі ретінде BV-AVD режимін алатын кХЛ бар пациенттерге ХТ 1-ші циклынан бастап Г-КСФ нейтропениясының бастапқы профилактикасы ұсынылады [12,13].

*\** *нейтропенияның профилактикасын 1-ші күннен бастап BV+AVD сұлбасы бойынша химиялық препараттарды әр енгізгеннен кейін 5-ші күннен кешіктірмей бастау керек*

**Алғашқы анықталған классикалық Ходжкин лимфомасын емдеу алгоритмі. 1-сурет.**

****

**Сәулелік терапия (СТ)**

Сәулелік терапия ХЛ емдеудің барлық бағдарламаларында ХТ аяқталғаннан кейін 2-4 аптаға дейінгі мерзімде, бірақ 6 аптадан кешіктірмей басталуы тиіс.

**Ересектерде ХЛ кезінде сәулелік терапия дозалары [6]**

* **Аралас терапия шеңберінде**
* Көлемді емес ауру (non-bulky disease) (I-II саты): 20-30 Гр (ABVD емдеу кезінде); 1,5-2,0 Гр фракцияға
* Көлемді емес ауру (non-bulky disease) (IВ-IIВ саты): 30 Гр; 1,5-2,0 Гр фракцияға
* Көлемді ауру (bulky disease) (сатыдан тыс): 30-36 Гр; 1,5-2,0 Гр фракцияға
* Химиотерапиямен емдеуден кейін ішінара жауап: 36-45 Гр
* **Монорежимдегі СТ - әдетте қолданылмайды, тек лимфоидты басымдылықпен ХЛ кезінде**
* Зақымдалған аумақтар: 30-36 Гр (30 Гр негізінен лимфоидты басымдылықпен ХЛ кезінде қолданылады); 1,5-2,0 Гр фракцияға
* Зақымдалмаған аумақтар: 25-30 Гр; 1,5-2,0 Гр фракцияға. Лимфоидты басымдылықпен, оның ішінде клиникалық маңызыды бастапқыда зақымданбаған тораптары бар ХЛ үшін СТ.
* **Паллиативтік СТ: 4-30 Гр.**

**Ходжкин лимфомасының прогрессиясы мен қайталануындағы емдеу тактикасы**

60 жасқа дейінгі жақсы соматикалық күйдегі (ауыр қатар жүретін аурулардың болмауы), аурудың рефрактерлік ағымымен (химиотерапиялық кезең аяқталғаннан кейін ІР-ға қол жеткізілмеді, прогрессия анықталды) немесе алғашқы ерте рецидивпен (индукциялық емдеу аяқталғаннан кейін ремиссия ұзақтығы 1 жылдан кем), бірінші кеш рецидивпен немесе екінші кеш рецидивпен, бірінші рецидивте аутоГДЖТ-мен жоғары дозалы ХТ (ВДХТ) алмаған пациенттерге ХТ-ны гемопоэздік дің жасушаларын аутологиялық трансплантаттаумен (ГДЖаутоТ) жоғары дозалы терапия перспективасы бар 2-ші желі емінің кез келген сұлбасы бойынша жүргізу ұсынылады [14, 15, 16]

ГДЖаутоТ орындалған, аурудың қайталануы немесе өршу қаупі жоғары, ГДЖаутоТ кейін қалпына келтірілген, иммуногистохимиялық дәлелденген кХЛ-мен пациенттерге Брентуксимаб ведотинмен ең төменгі қалдық ауруға әсер ету мақсатында біріктіруші терапия жүргізу ұсынылады [17]

*\** *біріктіруші терапияны әрбір 4 енгізуді бақылап тексерумен 16 цикл (енгізу) көлемінде жүргізу ұсынылды*

***ГДЖаутоТ-дан кейін рецидивтің/прогрессияның жоғары тәуекелінің критерийлері:***

* терапияның 1-желісіне төзімділік
* терапияның 1-желісі аяқталғаннан кейін 12 ай ішінде лимфоманың қайталануы немесе өршуі
* ГДЖаутоТ-ға дейін рецидив кезінде экстранодальдық зақымданудың болуы

ГДЖаутоТ кейін рецидиві немесе рефрактері бар кХЛ пациенттеріне, сондай-ақ алдыңғы терапияның 2 немесе одан да көп желісінен кейін қайталанған ГДЖаутоТ үміткерлері еместерге Брентуксимаб ведотинмен монорежимде ем жүргізу ұсынылады [18].

*ісіктің сезімталдығы расталғанда әрбір 4 циклды емдеу процесінде бақылауды жүзеге асыра отырып, кем дегенде 8, бірақ 16 циклден (енгізуден) артық емес терапия жүргізіледі. Емдеу аяқталғаннан кейін бақылау стандартты режимде жүзеге асырылады.*

ГДЖаутоТ және брентуксимаб ведотиннен кейін рецидиві немесе рефрактерлігі бар кХЛ пациенттеріне ықтимал опциялардың бірі ретінде ниволумабпен ем жүргізу ұсынылады [19].

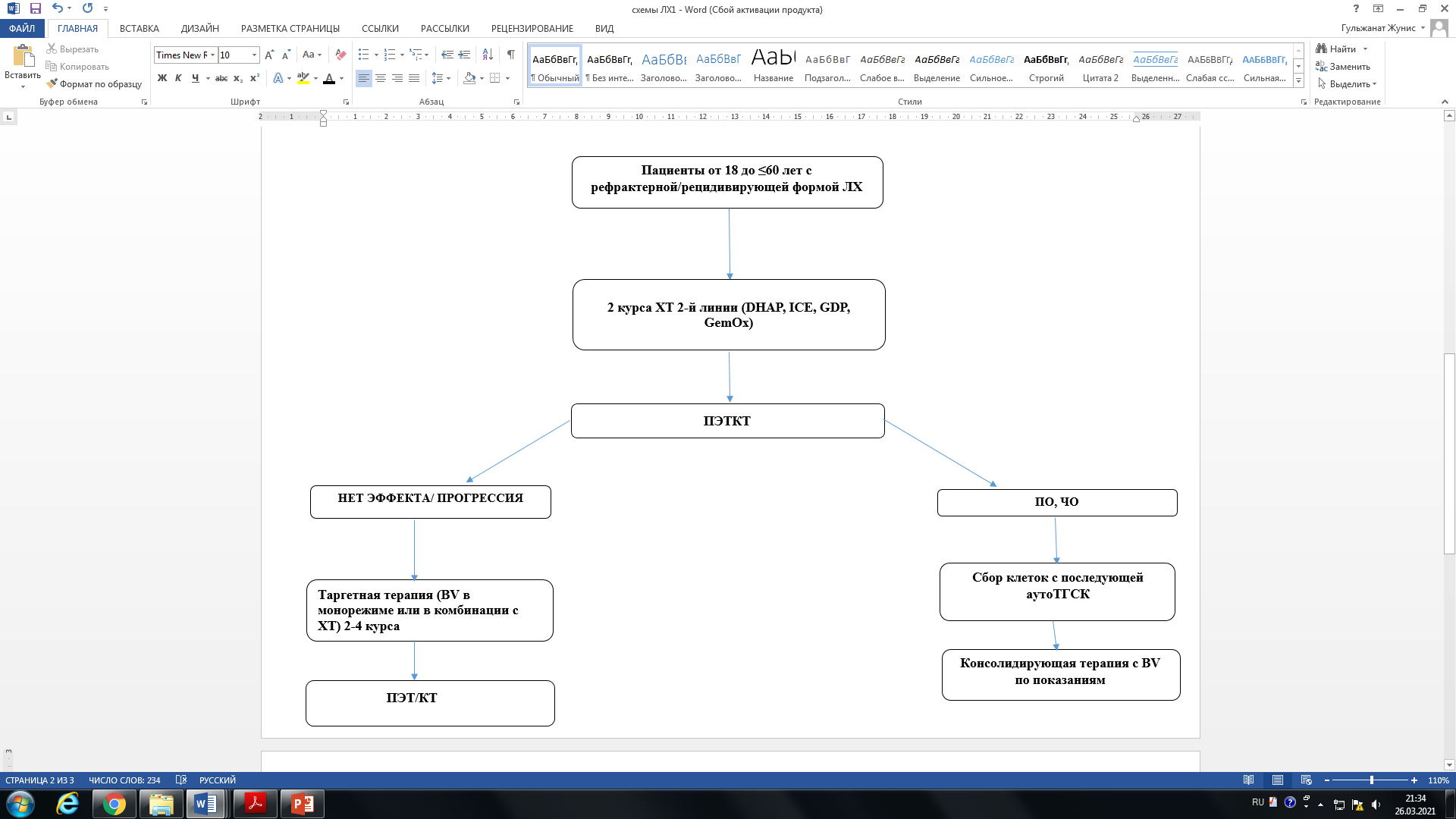
*препаратпен емдеу прогрессияға немесе төзімсіз уыттылыққа дейін жүргізіледі. Препаратты тоқтату көрсеткіштері әрбір 6 ай сайын тексеру нәтижелері бойынша әрбір клиникалық жағдайда жеке талқыланады.*

Жүйелік емнің 3 және одан да көп желісінен кейін рецидиві немесе рефрактерлігі бар кХЛ пациенттеріне ықтимал опциялардың бірі ретінде пембролизумабпен ем жүргізу ұсынылады [20].

*препаратпен емдеу прогрессияға немесе төзімсіз уыттылыққа дейін жүргізіледі. Препаратты тоқтату көрсеткіштері әрбір 6 ай сайын тексеру нәтижелері бойынша әрбір клиникалық жағдайда жеке талқыланады.*

**Классикалық Ходжкин лимфомасының рефрактерлік/қайталанатын емдеу алгоритмі**

**2-сурет.**

****

**ХЛ және жүктілік**

Клиникалық диагноз ХЛ диагностикасының стандартты гистологиялық және иммуногистохимиялық критерийлері негізінде белгіленеді [2]. Аурудың сатысын Ann Arbor жалпы жіктемесіне сәйкес анықтайды [3].

Жүктілік кезіндегі сатылаудың ерекшелігі рентгенологиялық емес шолу әдістерін - перифериялық лимфа түйіндерінің, іш қуысының және кіші жамбастың, көкірек қуысының УДЗ әдістерін қолдану болып табылады. Көрсеткіштер болған кезде (жоғарғы вена кавасының қысылу синдромы, ауа жолдарының, өңештің қысылу белгілері) МРТ жасалады [21]. Босанғаннан кейінгі кезеңде аурудың сатысы кеуде қуысы мен іш қуысының КТ-ны, билатеральды трепанобиопсияны пайдаланып, лимфомалар кезінде стандартты тексеру хаттамасы бойынша толық көлемде жүзеге асырылады.

Жүктілік кезінде ХЛ жүргізу жүктілік мерзімімен, аурудың сатысымен және ағымымен анықталады [22]

Ремиссияда жүктіліктің ХЛ-мен үйлесуі жүктілікті үзуге көрсеткіш емес [3]

**Жүктіліктің I триместрі**

Кішкентай ісік массасымен, В-симптомдары жоқ, жүктілікті сақтауды қалайтын ХЛ ерте сатысымен пациенттерде бақылау кезінде 2-4 апта аралығымен байқауға болады.

В-симптомдарымен, ағзалар мен тіндер ісіктерінің қысылуынан немесе өсуінен болатын асқынулардың болуымен сипатталатын аурудың дамыған кезеңдері бар пациенттерде, яғни өмірлік маңызы бар жедел ПХТ басталған кезде жүктілікті тоқтату ұсынылады. [22]

**Жүктіліктің II, IlI триместрлері**

Шешім бастапқы тексеру және динамикалық бақылау негізінде 3 аптада 1 рет қабылданады.

Науқасты бақылау процесінде қолайлы клиникалық жағдай кезінде босанғаннан кейінгі кезеңге дейін емдеуді бастауды кейінге қалдыру мүмкіндігі бар. Емді бастауға шұғыл көрсетілімдер болған немесе туындаған кезде ұрық үшін елеулі жағымсыз әсерлерсіз АВVD бағдарламалары бойынша ПХТ жүргізілуі мүмкін [23].

Емдеудің шұғыл басталуының көрсеткіштері ісіктің жылдам өсуі, анық В-симптомдары, жоғарғы вена кавасының қысылу синдромы, плеврит, перикардит сияқты ауыр асқынулардың болуы немесе пайда болуы.

Терапия бағдарламасы мен курстардың саны әр жағдайда, жүктілік мерзімі мен алдағы босануға дейінгі кезеңді, ісік зақымдануының көлемін, интоксикация симптомдары мен асқынулардың болуын, сондай-ақ пациенттің соматикалық статусын ескере отырып, жеке анықталады. Емдеу кезінде Г-КСФ қолдану ұсынылмайды. [22]

Босану ана мен ұрықтағы миелотоксикалық цитопения кезеңімен сәйкес келмеуі үшін ПХТ жоспарланған босанудан 3 апта бұрын аяқталуы керек. Кейінгі емдеуді ескеріп, емізуден бас тарту қажет [3,22]

**Босанғаннан кейінгі кезеңде емдеу тактикасы**

Босанғаннан кейінгі кезеңде ПХТ жаңғырту немесе бастау диагностиканың сәулелік әдістерін қолдана отырып, аурудың толық сатысын орындағаннан кейін 3-4 аптадан кейін ұсынылады. Терапия бағдарламасы мен курстардың саны аурудың сатысына, ісіктің зақымдану көлеміне байланысты классикалық Ходжкин лимфомасын емдеу хаттамасына сәйкес анықталады [22]

**кХЛ бар 60 жастан асқан пациенттерді жүргізу ерекшеліктері**

Егде жастағы науқастарда кХЛ аурудың ең нашар нәтижелерімен ұқсас [24]. Бұл популяцияда B-симптомдары, төмен жұмыс қабілеттілігі, аралас жасушалық гистологиялық кіші түрі, EBV + ісіктің кіші түрі және ілеспе соматикалық аурулар жиі кездеседі [25].

Химиотерапияның стандартты режимдері дозалардың төмендеуімен, емдеудің уыттылығымен және егде жастағы науқастарда емделумен байланысты өліммен ұқсас [26,27]. Егде жастағы емделушілерде стандартты емдеу әдістеріне баламаларды бағалайтын проспективті деректер шектеулі. Егде жастағы пациенттер үшін бірінші желідегі стандартты немесе баламалы емді таңдау ең жоғары тиімділік кезінде уыттылықты азайту мақсатында клиникалық бағалауға негізделуі тиіс.

Бірінші желідегі ABVD негізіндегі ХТ ПХТ үшін жеткілікті сақталған кХЛ бар егде жастағы науқастарды емдеу стандарты болып табылады. Алайда, 2-ден астам ABVD циклын алатын егде адамдарда байқалатын блеомицинмен туындаған тиісті уыттылығына байланысты блеомицинді пациенттердің осы тобында 2-ші ХТ циклынан кейін тоқтату керек [27-30]. CHOP-21 Ходжкин лимфомасы бар егде жастағы науқастарды емдеу үшін жақсы төзімді және тиімді құрал болып табылады [31].

Тек CТ жүргізу жүйелі химиотерапия мүмкін емес немесе қауіпсіз деп саналған кезде емдеудің нұсқасы болып табылады.

Уыттылықты азайту үшін егде жастағы науқастарда төменде көрсетілген сұлбаларды қарастырған жөн.

**кХЛ бар 60 жастан асқан пациенттер үшін бірінші желідегі ұсынылатын ХТ курстары**

* ABVD 2 курс +/- AVD 2-4 курс +/- СТ
* CHOP 6 курсқа дейін +/-СТ

**60 жастан асқан пациенттерде кХЛ рефрактерлік/қайталанатын түрлері**

Аурудың қайталануы немесе рефрактерлік ағымы бар егде жастағы пациенттерде емдеу нәтижелері бірдей қанағаттанарлықсыз [32].

Пациенттердің осы тобы үшін оңтайлы химиотерапияның оңтайлы сұлба туралы бірыңғай пікір жоқ. Науқастың қатар жүретін ауруларына байланысты емдеу бағдарламасын жеке таңдау ұсынылады[32].

Паллиативті терапияның нұсқалары:

* Бендамустин
* Брентуксимаб-ведотин
* СТ
* Ниволумаб
* Пембролизумаб

**Лимфоидты басымдылықпен Ходжкиннің нодулярлық лимфомасы (ЛБХНЛ) -** бұл кХЛ гөрі, патогенез және иммунофенотиптен өзгеше өзіндік сирек кездесетін лимфома.

ЛБХНЛкХЛ-дан жасушалық құрамымен де (лимфоциттік-гистиоциттік жасушалар), иммунофенотипімен де және клиникалық мінез-құлқымен де және, тиісінше, терапияға көзқарасымен ерекшеленеді.

Ауру көбінесе 20-40 жастағы ер адамдарда диагноз қойылады және жақсы емделеді.

Нодулярлық лимфоманың болжамы қолайлы, бірақ пациенттердің 3-5%-ында оның Т-лимфоциттерге бай үлкен жасушалы В-жасушалық лимфомаға айналуы байқалады. Қайталану жағдайында қайталама биопсия өте қажет, өйткені өзгеру мүмкіндігі бар.

Жаппай ісік зақымдануынсыз I–IIA сатыдағы ЛБХНЛ-мен бұрын ем алмаған пациенттерге СТ СОД 30 Гр және/немесе ритуксимабпен монотерапия В-жасушалық Ходжкин емес лимфомалардың ерте сатылары үшін режимде жүргізу ұсынылды [33,34].

Жаппай ісік зақымдануымен және/немесе уыттану белгілерімен (В-симптомдарымен) I–II сатыдағы ЛБХНЛ-мен бұрын ем алмаған пациенттерге ритуксимабпен және СТ СОД 30 Гр біріктірілімінде ХТ-ны ABVD сұлбасы бойынша жүргізу ұсынылды [35].

ЛБХНЛ таралған (III–IV) сатыларымен бұрын ем алмаған пациенттерге R-CHOP режимін қолдану ұсынылды [36].

Диффузды В-жасушалы ірі жасушалы лимфомаға трансформация белгілері жоқ рецидивтері немесе рефрактерлі ЛБХНЛ ағымы бар пациенттерге Ритуксимаб қосып, кХЛ рецидивтерін емдеуге арналған ұқсас сұлбалар бойынша рецидивтерді емдеу және аутоГДЖТ мүмкіндігі туралы мәселені одан әрі шешу ұсынылады [37,38].

**Гемопоэздік дің жасушаларын аллогендік трансплантаттау (ГДЖ-Алло-Т)**

ГДЖаутоТ-дан кейін қайталанатын пациенттерде 5 жастағы ОВ-мен 30%-дан кем нашар болжамы болады. Ерте рецидив, аурудың IV сатысы, bulky disease, жасы≥50, тиімсіздігі кезінде ГДЖаутоТ нашар нәтиженің болжаушылары болады [39].

ГДЖ-Алло-Т бұрынғысынша ГДЖаутоТ кейін қайталанатын немесе үдемелі кХЛ бар пациенттер үшін емнің әлеуетті емдік нұсқасы болып саналады. EBMT ұсынымдарына сәйкес ГДЖ аллогендік (толық үйлесімді) трансплантациясы ГДЖаутоТ кейін ХЛ қайталануы кезінде емдеу стандарты болып табылады [39]

**5.2 Дәрі-дәрмексіз емдеу**

Режим: жалпы қорғау

Диета: №15 үстел (жалпы)

**Трансфузиялық қолдау.**

Трансфузиялық терапияны жүргізуге көрсетілімдер бірінші кезекте жасын, қатар жүретін ауруларды, химиотерапияға төзімділігін және емдеудің алдыңғы кезеңдерінде асқынулардың дамуын ескеріп, әрбір пациент үшін жеке клиникалық көріністермен айқындалады.

Көрсеткіштерді анықтау үшін зертханалық көрсеткіштер негізінен тромбоциттер концентратының профилактикалық трансфузиясының қажеттілігін бағалау үшін қосалқы мәнге ие.

Трансфузияға көрсетілімдер сондай-ақ уақытқа байланысты, химиотерапия курсын жүргізгеннен кейін - алдағы бірнеше күнде көрсеткіштердің болжамды төмендеуі назарға алынады.

**Эритроциттік масса/жүзінді (УДД):**

* Қалыпты резервтер мен өтемақы механизмдері тіндердің оттегіге деген қажеттіліктерін қанағаттандыру үшін жеткілікті болғанша гемоглобин деңгейін жоғарылатудың қажеті жоқ;
* Созылмалы анемияда құрамында эритроциттер бар орталардың трансфузиясы үшін бір ғана көрсетілім бар – симптомдық анемия (тахикардиямен, ентігумен, стенокардиямен, синкопемен, de novo депрессиямен немесе ST элевациясымен білінеді);
* Гемоглобин деңгейі 30 г/л-ден төмен эритроциттер трансфузиясы үшін абсолюттік көрсетілім;
* Жүрек-қантамыр жүйесі мен өкпенің декомпенсацияланған аурулары болмаған кезде созылмалы анемия кезінде эритроциттердің профилактикалық трансфузиясы үшін гемоглобин деңгейі болуы мүмкін:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **** | **Жасы** | **** | **Hb триггер деңгейі (г/л)** |
| **** | <25 | **** | 35-45 |
| **** | 25-50 | **** | 40-50 |
| **** | 50-70 | **** | 55 |
| **** | >70 | **** | 60 |

**Тромбоциттер концентраты (УДД):**

* Тромбоциттер деңгейі 10х109/л-ден төмендеген немесе теріде геморрагиялық бөртпелер (петехиялар, көгерулер) пайда болған кезде аферездік тромбоциттердің профилактикалық трансфузиясы жүргізіледі;
* Қызбасы бар пациенттерде аферездік тромбоциттердің профилактикалық трансфузиясы, инвазиялық араласу жоспарланған пациенттерге неғұрлым жоғары деңгейде жүргізілуі мүмкін - 20х109/л;
* Петехиальді - дақты типті геморрагиялық синдром кезінде (мұрыннан, қызылиектен қан кету, мено-, метроррагия, басқа локализациядан қан кету) тромбоциттер концентратын трансфузиялау емдік мақсатта жүргізіледі.

**Жаңа мұздатылған плазма (УДД):**

* ЖМП трансфузиялары қан кететін пациенттерде немесе инвазивтік араласулар жүргізу алдында жүргізіледі
* ХНҚ ≥2.0-мен (нейрохирургиялық араласулар кезінде ≥1.5) пациенттер инвазивтік рәсімдерді жоспарлау кезінде ЖМП трансфузиясы үшін кандидат ретінде қаралады. Жоспарлы араласулар кезінде араласуға дейін кемінде 3 күн бұрын фитоменадионды көктамыр ішілік немесе ішке тәулігіне кемінде 30 мг тағайындалуы мүмкін.

**5.3 Дәрі-дәрмекпен емдеу**

**• Негізгі дәрілік заттардың тізбесі**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Фармакотерапиялық топ** | **ДЗ халықаралық патенттелмеген атауы** | **Қолдану тәсілі** | **Дәлелдеу деңгейі** |
| **Антинеопластикалық дәрілік заттар** | Блеомицин | Көктамыр ішілік | А |
| Бендамустин | Көктамыр ішілік | С |
| Винбластин | Көктамыр ішілік | А |
| Винкристин | Көктамыр ішілік | А |
| Винорельбин | Көктамыр ішілік | А |
| Гемцитабин | Көктамыр ішілік | С |
| Доксорубицин | Көктамыр ішілік | А |
| Дакарбазин | Көктамыр ішілік | А |
| Даунорубицин | Көктамыр ішілік | С |
| Ифосфамид | Көктамыр ішілік | С |
| Карбоплатин | Көктамыр ішілік | С |
| Мелфалан | Көктамыр ішілік | С |
| Оксалиплатин | Көктамыр ішілік | С |
| Прокарбазин | Көктамыр ішілік | А |
| Циклофосфамид | Көктамыр ішілік | С |
| Цитарабин | Көктамыр ішілік | С |
| Этопозид | Көктамыр ішілік | С |
| Цисплатин | Көктамыр ішілік | С |
| **Таргетті препараттар** | Ритуксимаб | Көктамыр ішілік | В |
| Брентуксимаб-ведотин | Көктамыр ішілік | А |
| Ниволумаб | Көктамыр ішілік | А |
| Пембролизумаб | Көктамыр ішілік | В |
| **Глюкокортикостероидтер** | Преднизолон | Көктамыр ішілік | С |
| Метилпреднизолон | Көктамыр ішілік | С |
| Дексаметазон | Көктамыр ішілік | С |
| **Ісікке қарсы препараттардың уытты әсерін әлсірететін дәрілік заттар** | Ондансетрон | Көктамыр ішілік | - |
| Трамадол | Көктамыр ішілік | - |
| Аллопуринол | Көктамыр ішілік | - |
| Дексаметазон | Көктамыр ішілік | С |
| **Колонияны ынталандырушы фактор** | Филграстим | Тері астына, көктамыр ішілік | - |

**• Қосымша дәрілік заттардың тізбесі**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Фармакотерапиялық топ** | **ДЗ халықаралық патенттелмеген атауы** | **Қолдану тәсілі** | **Дәлелдеу деңгейі** |
| Бактерияға қарсы заттар | Пиперациллин тазобактам | Көктамыр ішіне енгізу | А |
| Офлоксацин | Көктамыр ішіне енгізу | С |
| Амикацин | Көктамыр ішіне енгізу | В |
| Цефоперазон сульбактам | Көктамыр ішіне енгізу | С |
| Ванкомицин | Көктамыр ішіне енгізу | А |
| Гентамицин | Көктамыр ішіне енгізу | - |
| Метронидазол | Көктамыр ішіне енгізу ішке | А |
| Имипенем | Көктамыр ішіне енгізу | А |
| Колистиметат натрия | Көктамыр ішіне енгізу | А |
| Меропенем | Көктамыр ішіне енгізу | А |
| Линезолид | Көктамыр ішіне енгізу | А |
| Левофлоксацин | Көктамыр ішіне енгізу ішке | - |
| Цефтазидим | Көктамыр ішіне енгізу | А |
| Цефепим | Көктамыр ішіне енгізу | С |
| Ципрофлоксацин | Көктамыр ішіне енгізу ішке | С |
| Эртапенем | Көктамыр ішіне енгізу | В |
| Сульфаметоксазол  /триметоприм | Көктамыр ішіне енгізу ішке | А |
| Зеңге қарсы дәрілік заттар | Амфотерицин В | Көктамыр ішіне енгізу | С |
| Вориконазол | Көктамыр ішіне енгізу ішке | В |
| Итраконазол | Ішке | В |
| Каспофунгин | Көктамыр ішіне енгізу | В |
| Микофунгин | Көктамыр ішіне енгізу | В |
| Флуконазол | Көктамыр ішіне енгізу ішке | С |
| Анидулафунгин | Көктамыр ішіне енгізу | В |
| Позаконазол | Ішке | В |
| Вирусқа қарсы дәрілік заттар | Ацикловир | Көктамыр ішіне енгізу ішке | А |
| Ганцикловир | Көктамыр ішіне енгізу | С |
| Валганцикловир | Ішке |  |
| Қанның ұю жүйесіне әсер ететін дәрілік заттар | Гепарин | Көктамыр ішілік  Тері астына енгізу | С |
| Аминокапрон қышқылы | Көктамыр ішіне енгізу | С |
| Губка гемостатикалық | Жергілікті | С |
| Надропарин | Тері астына енгізу | С |
| Эноксапарин | Тері астына енгізу | С |
| Антиингибиторлық коагулянтты кешен | Көктамыр ішіне енгізу | В |
| Басқа дәрілік заттар | Бупивакаин, Лидокаин, Прокаин | Жергілікті қолдану | D |
| Адамның қалыпты иммуноглобулині [IgG+IgA+IgM] | Көктамыр ішіне енгізу | А |
| Омепразол | Көктамыр ішіне енгізу ішке | А |
| Фамотидин | Көктамыр ішіне енгізу | А |
| Амброксол | Ішке |  |
| Амлодипин | Ішке | В |
| Дротаверин | Көктамыр ішіне енгізу  Ішке |  |
| Каптоприл | Ішке | В |
| Лизиноприл | Ішке | В |
| Лактулоза | Ішке | В |
| Спиронолактон | Ішке | В |
| Повидон – йод | Сыртқы қолдану | - |
| Тобрамицин | Көктамыр ішіне енгізу | - |
| Торасемид | Ішке | - |
| Фолий қышқылы | Ішке | - |
| Фуросемид | Көктамыр ішіне енгізу ішке | А |
| Хлоргексидин | Сыртқы қолдану | - |

**5.4 Хирургиялық араласу**

Жеке көрсеткіштер бойынша

**5.5 Әрі қарай жүргізу** 3.4-тармақты қараңыз

**5.6 Емдеу тиімділігінің көрсеткіштері** 3.5-тармақты қараңыз

**6. ХАТТАМАНЫҢ ҰЙЫМДАСТЫРУШЫЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ:**

**6.1 Біліктілік деректері көрсетілген хаттама әзірлеушілердің тізімі:**

Кемайкин В.М, м.ғ.к., жоғары біліктілік санатты дәрігер, онкогематология және СКТ орталығының басшысы, «Ұлттық ғылыми онкология орталығы» ЖШС

Жүніс Г.Қ. онкогематология және СКТ орталығының гематолог дәрігері, «Ұлттық ғылыми онкология орталығы» ЖШС

Сарина С.Т. онкогематология және СКТ орталығының гематолог дәрігері, «Ұлттық ғылыми онкология орталығы» ЖШС.

**6.2 Мүдделер қақтығысының болмауын көрсету: жоқ**

**6.3 Рецензенттер:**

**6.4 Хаттаманы қайта қарау шарттарын көрсету:**

хаттама жарияланғаннан кейін және ол күшіне енген күннен бастап 5 жылдан кейін немесе дәлелділік деңгейі бар жаңа әдістер болған кезде оны қайта қарау.

* 1. **Пайдаланылған әдебиеттер тізімі**

1. Қан жүйесі ауруларын диагностикалау алгоритмі және емдеу хаттамалары, 2-том, В.Г. Савченконың редакциясымен.-М.: Практика, 2016, 41 б.

2. Lymph node pathology for clinicians / Michel R Nasr, Anamarija M. Perry, Pamela Skrabek Springer Nature Switzerland 2019., стр 159-167

3. Ходжкин лимфомасы. Клиникалық ұсыныстар. Е.А. Демина, Г.С. Тумян, Т.Н. Моисеева, Заманауи онкология. 2020; 22 (2): 6–33.

4. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;

5. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† D. A. Eichenauer1, B. M. P. Aleman2, M. Andreґ 3,4, M. Federico5, M. Hutchings6, T. Illidge7,8, A. Engert1 & M. Ladetto9, on behalf of the ESMO Guidelines Committee\*Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv19–iv29, 2018 doi:10.1093/annonc/mdy080 Published online 23 May 2018

6. Richard T. Hoppe., et al. Hodgkin lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 3.2021

**7.** Лимфомаларды диагностикалаудың жалпы принциптері. Қатерлі лимфопролиферативті ауруларды диагностикалау және емдеу бойынша ресейлік клиникалық ұсыныстар. Демина Е.А. және басқалар. И.В. Поддубныйдың, В.Г. Савченконың редакциясымен. 2018; 9–27 б.

8. Allen PB, Gordon LI. Frontline Therapy for Classical Hodgkin Lymphoma by Stage and Prognostic Factors. Clinical Medicine Insights: Oncology. SAGE Publications Ltd, 2017; 11.

9. Skoetz N et al. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017

10. Barrington SF et al. PET-CT for staging and early response: Results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study. Blood Am Soc Hematol 2016; 127 (12): 1531–8*.*

11. RATHL study: Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2016;374(25):2419-2429.

12. Connors JM et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin’s lymphoma. N Engl J Med 2018; 378 (4): 331–44.

13. ЕCHELON-1: Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage IIl or IV Hodgkin's lymphoma [published correction appears in N Engl J Med 2018 Mar 13378(9):878] N Engl J Med 2018;378(4):331-344

14. Қан жүйесі ауруларын диагностикалау алгоритмі және емдеу хаттамалары, 2-том, Савченконың редакциясымен.-М.: Практика, 2016, 52 б.

15. Fedele R et al. Clinical Options in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: An Updated Review. J Immunol Res 2015; 2015: 968212.

16. Nikolaenko L, Chen R, Herrera AF. Current strategies for salvage treatment for relapsed classical Hodgkin lymphoma. Ther Adv Hematol 2017; 8 (10): 293–302.

17. Moskowitz CH et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. Blood 2018; 132 (25): 2639–42.

18. Chen R et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood 2016; 128 (12): 1562–6.

19. Younes A et al. Nivolumab for classical Hodgkin’s lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, singlearm phase 2 trial. Lancet Oncol 2016; 17 (9): 1283–94.

20. Chen R et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. Blood. Am Soc Hematol 2019; 134 (14): 1144–53.

21. Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in pregnancy. Curr Hematol Malig Rep 2013; 8 (3): 211–7.

22. Қан жүйесі ауруларын диагностикалау алгоритмі және емдеу хаттамалары, 2-том, Савченконың редакциясымен.-М.: Практика, 2016, 71-74 б.

23. Pinnex C, Andraos TY, Milgrom S et al. the management of Lymphoma in the setting of pregnancy. Curr hematol malig rep 2017; 12:251

24. Jagadeesh D, Diefenbach C, Evens AM. XII. Hodgkin lymphoma in older patients: challenges and opportunities to improvе outcomes. Hematol Oncol 2013,31 Suppl 1:69-75.

25. Evens AM, Sweetenham JV, Homing SJ. Hodgkin lymphoma in older patients: an uncommon disease in need of study. Oncology (Wiliston Park) 2008;22:1369-1379

26. Halbsguth TV, Nogova L, Mueller H, et al. Phase 2 study of BACOPP (bleomуcin, adriamyсin, суclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone) in older patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG). Blood 2010;116:2026-2032.

27. Boll B, Gorgen H, Fuchs M, et al. ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 trials. J Cin Oncol 2013;31:1522-1529.

28. Boll B, Goergen H, Behringer K et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. Blood 2016; 127: 2189–2192.

29. Stamatoullas A, Brice P, Bouabdallah R, et al. Outcome of patients older than 60 years with classical Hodgkin lymphoma treated with front line ABVD chemotherару: frequent pulmonary events suggest limiting the use of bleomycin in the elderly. Br J Hаematol 2015;170:179-184.

30. Behringer K, Goergen H, Hitz F, et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet 2015;385:1418-1427.

31. Koistad A, Nome O, Delabie J, et al. Standard CHOP-21 as first line theraрy for elderty patients with Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma 2007;48:570-576.

32. Relapsed hodgkin lymphoma in older patients: a comprehensive analysis from the German hodgkin study group. J Clin Oncol 2013;31:4431-4437.

33. Nogova L et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin’s lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2005; 16 (10): 1683–7.

34. Eichenauer DA et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: A report from the German Hodgkin Study Group. Blood 2011; 118 (16): 4363–5.

35. Cencini E, Fabbri A, Bocchia M. Rituximab plus ABVD in newly diagnosed nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2017; 176 (5): 831–3.

36. Fanale MA et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocytepredominant Hodgkin lymphoma. Blood 2017; 130: 472–7.

37. Eichenauer DA et al. Relapsed and refractory nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: An analysis from the German Hodgkin Study Group. Blood 2018; 132 (14): 1519–25.

38. Eichenauer DA, Engert A. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A unique disease deserving unique management. Hematology 2017; 2017 (1): 324–8.

39. Enric C., Carlo D., et al The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Springer open access., 2019

40. Meyer RM et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin’s lymphoma. N Engl J Med 2012; 366 (5): 399–408.

41. Allen PB, Gordon LI. Frontline Therapy for Classical Hodgkin Lymphoma by Stage and Prognostic Factors. Clinical Medicine Insights: Oncology. SAGE Publications Ltd, 2017; 11.

42. Skoetz N et al. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017.

43. Von Tresckow B et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin’s lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin study group HD14 trial. J Clin Oncol 2012; 30 (9): 907–13.

44. Josting A, Rudolph C, Reiser M, et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/ cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. Ann Oncol 2002;13(10):1628-1635.

45. Abali H, Urin Y, Oksizoglu в, Budakoglu B, et al. Comparison of ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) versus DHAР (сytosine arabinoside-cisplatin- dexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma. Cancer Invest 2008;26(4):401-406.

46. Jeon SY et al. The effect of the dexamethasone, cytarabine, and cisplatin (Dhap) regimen stem cell mobilization and transplant outcomes of patients with non-hodgkin’s lymphoma who are candidates for up-front autologous stem cell transplantation. Korean J Intern Med 2018; 33 (6): 1169–81.

47. Мoskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. A 2-step comprehensive high- dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Нodjkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. Blood 2001;97(3):616-623.

48. Ramzi M, Rezvani A, Dehghani M. GDP versus ESHAP Regimen in Relapsed and/or Refractory Hodgkin lymphoma: A Comparison Study. Int J Hematol Stem Cell Res 2015; 9 (1): 10–4

49. Younes A, Goрal АK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II stucy of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphorna. J Clin Oncol 2012;30:2183-2189

50. О’Connor ОА, Lue JK, Sawas A. et al, Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial. Lancet Oncol 2018;19: 257-266

51. Long GV et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. Ann Oncol 2018; 29 (11): 2208–13.

52. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2015;372:311-319.

53. Timmerman J, Armand P, Lesokhin AM, et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory lymphoid malignancies and classical Hodgkin lymphoma: Updated results of a phase 1 study (CA 209-039) Hematol Oncol 2015;33

54. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2017;35(19):2125-2132.

55. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, et al. KEYNOTE-204: Randomized, open-label, phase III study of pembrolizumab (pembro) versus brentuximab vedotin (BV) in relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma (R/R cHL). Journal of Clinical Oncology 2020; 38:8005-8005.

**Химиотерапияның негізгі сұлбалары**

**ABVD [40-42]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| **Доксорубицин** | 25 мг/м2 | 1 және 15 | Көктамыр ішілік |
| **Блеомицин** | 10 мг/м2 | 1 және 15 | Көктамыр ішілік |
| **Винбластин** | 6 мг/м2 | 1 және 15 | Көктамыр ішілік, (жиыны 10 мг артық емес) |
| **Дакарбазин** | 375 мг/м2 | 1 және 15 | Көктамыр ішілік |
| Курс әр 28 тәулік сайын қайталанады | | | |

\* ЛБХНЛ кезінде Ритуксимаб 375мг/м2 күніне 0 немесе 1

**Escalated BEACOPP [41,43]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| **Этопозид** | 200 мг/м2 | 1-3 | Көктамыр ішілік |
| **Доксорубицин** | 35 мг/м2 | 1 | Көктамыр ішілік |
| **Циклофосфамид** | 1250 мг/м2 | 1 | Көктамыр ішілік |
| **Винкристин** | 1,4 мг/м2 | 8 | Көктамыр ішілік (жиыны 2 мг артық емес) |
| **Блеомицин** | 10 мг/м2 | 8 | Көктамыр ішілік |
| **Прокарбазин** | 100 мг/м2 | 1-7 | ішке, (көктамыр ішілік дакарбазин 375 мг/м2 1-ші күні ауыстыруға болады) |
| **Преднизолон** | 40 мг/м2 | 1-14 | ішке |
| **G-КСФ** | 5 мкг/кг/тәул. | 8-ден 12-ге дейін немесе лейкоциттер көрсеткіштерін қалпына келтіргенге дейін | тері астына |
| Курстар 22 тәулікте қайталанады. | | | |

**BEACOPP-14 [41, 43]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| **Этопозид** | 100 мг/м2 | 1-3 | көктамыр ішілік |
| **Доксорубицин** | 25 мг/м2 | 1 | көктамыр ішілік |
| **Циклофосфамид** | 650 мг/м2 | 1 | көктамыр ішілік |
| **Винкристин** | 1,4 мг/м2 | 8 | көктамыр ішілік (жиыны 2 мг артық емес) |
| **Блеомицин** | 10 мг/м2 | 8 | көктамыр ішілік |
| **Прокарбазин** | 100 мг/м2 | 1-7 | ішке, (көктамыр ішілік дакарбазин 375 мг/м2 1-ші күні ауыстыруға болады) |
| **Преднизолон** | 40 мг/м2 | 1-7 | Ішке. Преднизолонды циклдің 8-ші күнінде бір күнде алып тастау. Алып тастау синдромы пайда болған кезде - 3 күнде). |
| **G-КСФ** | 5 мкг/кг/тәул. | 9-дан 13-ке дейін немесе лейкоциттер көрсеткіштерін қалпына келтіргенге дейін | Тері астына, тәулігіне 1 рет |
| Курстар әр 14 тәулік сайын қайталанады. | | | |

**BV-AVD [12]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| **Брентуксимаб ведотин** | 1,2мг/кг | 1, 15 | Көктамыр ішіне инфузия AVD енгізу аяқталғаннан кейін 1 сағаттан кейін 30 мин |
| **Доксорубицин** | 25мг/м2 | 1, 15 | Көктамыр ішіне тамшылатып немесе ағынмен |
| **Винбластин** | 6 мг/м2  (10 мг аспайтын) | Көктамыр ішілік, 5-10 мин бұрын | 1, 15 |
| **Дакарбазин** | 375 мг/м2 | Көктамыр ішіне тамшылатып | 1, 15 |
| Емдеу 29-шы күні қайта басталады. Циклдің қарсаңында және бірінші күнінен бастап тұтынылатын сұйықтық көлемін күніне 2 литрге дейін арттыру ұсынылады. Ісік массасы үлкен болған жағдайда әрбір пациентке тәулігіне 300 мг дозада аллопуринол тағайындалады және циклдің алғашқы 3 күнінде диурезді және электролиттік көрсеткіштерді қатаң бақылаумен 3 л/м2 дейінгі көлемде гидраттайтын терапия тағайындалады. Г-КСФ алғашқы профилактикасы барлық пациенттерге жасына қарамастан, химиялық препараттарды енгізгеннен кейінгі алғашқы 4 күннен бастап, бірақ 5 күннен кешіктірмей ұсынылады. | | | |

**DHAP [44-46]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| **Дексаметазон** | 40 мг | 1-4 | Көктамыр ішіне немесе ішке |
| **Цисплатин** | 100 мг/м2/сут | 1 | Көктамыр ішіне тамшылатып, 24-сағаттық инфузия |
| **Цитарабин** | 2000 мг/м2 | 2 | Көктамыр ішілік, тамшылатып, 3 сағат ағымында; күніне 2 рет |
| Курстар әр 21-28 тәулік сайын қайталанады | | | |

**ICE [47]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| **Этопозид** | 100 мг/м2 | 1-3 | Көктамыр ішілік, тамшылатып |
| **Ифосфамид** | 5000 мг/м2 | 2 | Көктамыр ішілік, 24-сағаттық инфузия + урометиксан ұқсас дозада |
| **Карбоплатин** | 400 мг/м2 | 2 | Көктамыр ішіне тамшылатып, |
| Курс 22 тәулікте жаңартылады | | | |

# **GDP [48]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| **Цисплатин** | 100 мг/м2 | 1 | Көктамыр ішілік, тамшылатып |
| **Гемцитабин** | 1000 мг/м2 | 1,8 | Көктамыр ішілік, тамшылатып |
| **Дексаметазон** | 40 мг | 1-4 | ішке |
| Курс 22 тәулікте жаңартылады | | | |

**Монотерапия Брентуксимаб-ведотином [18, 49 ]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| **Брентуксимаб ведотин** | 1,8мг/кг | 1 | Көктамыр ішілік, тамшылатып, 30 минут ағымында. Ерітіндіні сұйылтқаннан кейін бірден енгізу |
| Курс 22 тәулікте қайталанады | | | |

**Брентуксимаб-ведотин+Бендамустин [50]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| Брентуксимаб ведотин | 1,8мг/кг | 1 | Көктамыр ішілік, тамшылатып, 30 минут ағымында. Ерітіндіні сұйылтқаннан кейін бірден енгізу |
| Бендамустин | 100 мг/м2 | 2,3 | Көктамыр ішілік, 30 минут ағымында |
| Курс 22 тәулікте қайталанады | | | |

**Монотерапия Ниволумабом [19, 51-53]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Ниволумабпен монотерапия** | | | |
| Препарат | Стандартты доза | Енгізу жолы | Енгізу күндері |
| **Ниволумаб** | 3 мг/кг немесе 240мг дене салмағына қарамастан немесе 480 мг дене салмағына қарамастан | Көктамыр ішілік  60 минут ағымында | 1 |
| Емдеу 15-ші күні (3 мг/кг немесе 240 мг доза үшін) немесе 29-шы күні (480 мг доза үшін) қайта басталады | | | |

**Монотерапия Пембролизумабом [20, 54-55]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Пембролизумабпен монотерапия** | | | |
| Препарат | Стандартты доза | Енгізу жолы | Енгізу күндері |
| **Пембролизумаб** | 200мг | Көктамыр ішілік  30 минут ағымында | 1 |
| Ем 22 тәулікте қайталанады | | | |

**R-CHOP [36]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Препараттың атауы** | **Есептеу дозасы** | **Енгізу күні** | **Ескертпе** |
| **Ритуксимаб** | 375 мг/м2/тәул | 0 немесе 1 | Көктамыр ішілік, тамшылатып |
| **Доксорубицин** | 50 мг/м2/ тәул | 1 | Көктамыр ішілік, тамшылатып |
| **Циклофосфамид** | 750 мг/м2/ тәул | 1 | Көктамыр ішілік, тамшылатып |
| **Винкристин** | 1,4 мг/м2/ тәул | 1 | Көктамыр ішілік (жиыны 2 мг аспайтын) |
| **Преднизолон** | 100 мг | 1-5 | ішке |
| Курс 22 тәулікте қайталанады | | | |

1-қосымша

**Карновский индексі/ECOG-ДДҰ шкаласы**

Онкологиялық науқастың жалпы жағдайын Карновский индексі (0-100%) немесе ECOG-ДДҰ шкаласы (0-4 балл) бойынша бағалау ұсынылады

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Карновский индексі** | **Белсенділік,%** | **ECOG-ДДҰ шкаласы** | **Ұпай** |
| Жағдайы қалыпты шағымдар жоқ | 100 | Қалыпты белсенділік | 0 |
| Қалыпты жұмысқа қабілетті, аурудың шамалы симптомдары немесе белгілері | 90 | Аурудың симптомдары бар, бірақ қалыпты жағдайға жақын | 1 |
| Күштеумен қалыпты белсенділік | 80 |
| Өздігінен қызмет етеді, қалыпты қызметке немесе белсенді жұмысқа қабілетсіз | 70 | Күндізгі уақыттың 50%-дан астамын төсекте өткізбейді, бірақ кейде демалуды қажетсінеді | 2 |
| Кейде көмекке мұқтаж, бірақ өзінің қажеттіліктерінің көп бөлігін қанағаттандыра алады | 60 |
| Айтарлықтай көмек пен күтімді қажет етеді | 50 | Күндізгі уақыттың 50%-дан астамын төсекте болуды қажетсінеді | 3 |
| Мүгедек, арнайы көмекке, оның ішінде медициналық көмекке мұқтаж | 40 |
| Ауыр мүгедектік, ауруханаға жатқызу көрсетілген, бірақ өлімге жақын емес | 30 | Өзіне қызмет ете алмайды, төсекке жатады | 4 |
| Ауыр науқас. Белсенді емдеу және ауруханаға жатқызу қажет | 20 |
| Өліп бара жатқан адам | 10 |

2-қосымша

**Лимфомалардың жіктелуі. ДДҰ 2016 жыл.**

**В-жасушалық ісіктер:**

* Созылмалы лимфолейкоз/ кіші лимфоциттерден лимфома;
* Моноклоналды В-жасушалық лимфоцитоз;
* В-пролимфоцитарлық лейкоз;
* Маргиналды аймақ жасушаларынан көкбауыр лимфомасы;
* Түкті жасушалы лейкоз;
* көкбауыр лимфомасы/лейкозы, жіктелмейтін:

- Көкбауырдың қызыл пульпасының диффузды ұсақ жасушалы В-жасушалық лимфомасы;

- Түкті жасушалық лейкоз - ұқсас нұсқа.

* Лимфоплазмоцитарлық лимфома

- Вальденстрем макроглобулинемиясы

* Белгісіз генездің моноклоналды гаммапатиясы (MGUS), IgM:

- α- ауыр тізбек ауруы;

- γ- ауыр тізбек ауруы;

- μ- ауыр тізбек ауруы.

* Белгісіз генездің моноклоналды гаммапатиясы (MGUS), IgG/A:

- Плазмажасушалық миелома;

- Сүйектің солитарлық плазмоцитомасы;

- Экстрамедуллярлық миелома;

- Моноклоналды иммуноглобулиндердің жинақталу ауруы.

* Шырышты қабықпен астасқан лимфоидты тіннің маргиналды аймағының жасушаларынан экстранодальды лимфома (MALT- лимфом);
* Маргиналды аймақ жасушаларынан нодальды лимфома;
* Маргиналды аймақ жасушаларынан нодальды лимфома, педиатриялық нұсқа;
* Фолликулярлық лимфома:

- In situ фолликулярлық неоплазия;

- дуоденальды типті фолликулярлық лимфома.

* Фолликулярлық лимфома, педиатриялық нұсқа;
* IRF4-пен ірі жасушалы В-жасушалық лимфома;
* Бастапқы тері центрофолликулярлық лимфома;
* Мантия жасушаларынан лимфома:

- In situ мантия жасушаларынан неоплазия;

* Диффузды ірі жасушалы В-жасушалық лимфома, NOS:

- GCB-типі (ағыл. germinal center B-cell-like);

- ABC-типі (ағыл. activated B-cell-like).

* В-жасушалық лимфома, T-жасушаларына/гистиоциттерге бай;
* Орталық жүйке жүйесінің (ОЖЖ) бастапқы ДВККЛ;
* Аяқ-қолдардың зақымдануымен бастапқы тері диффузды ірі жасушалы В-жасушалық лимфома;
* EBV1+ DLBCL, NOS;
* EBV1+, тері-шырышты жара;
* ДВККЛ, созылмалы қабынумен байланысты;
* Лимфоматоидты гранулематоз;
* Бастапқы медиастинальді (тимикалық) ірі жасушалы В-жасушалық лимфома;
* Тамырішілік ірі жасушалы В-жасушалық лимфома;
* ALK + ірі жасушалы В-жасушалық лимфома;
* Плазмобластты лимфома;
* Бастапқы экссудативтік лимфома;
* HHV81 DLBCL, NOS\*;
* Беркит лимфомасы;
* 11q абберациясымен Беркит тәрізді лимфома;
* MYC және BCL2 және /немесе BCL6 мутацияларымен қатерліктің жоғары сатылы В-жасушалық лимфомасы;
* Қатерліктің жоғары сатылы В-жасушалық лимфомасы, NOS;
* В-жасушалық лимфома, жіктелмейтін, белгілерімен, диффузды ірі жасушалы В-жасушалық лимфома мен Ходжкин лимфомасы арасындағы аралық;

**Т/ NK-жасушалық ісіктер:**

* Т- жасушалық пролимфоцитарлық лейкоз;
* Т- жасушалық гранулярлық лимфоцитарлық лейкоз;
* Созылмалы лимфопролиферативті NK- жасушалық ауру;
* Агрессивті NK- жасушалық лейкоз;
* Балаларда жүйелік EBV Т-жасушалық лимфома;
* Гидроаоспенновидті ұқсас лимфома;
* Ересектерде Т-жасушалық лимфома/лейкоз;
* Экстранодальды NK/ T- жасушалық лимфома, мұрын типі;
* Энтеропатиямен астасқан Т-жасушалық лимфома;
* Мономорфлы эпителиотропты ішек Т-лимфомасы;
* АІЖ индологиялық Т-жасушалық лимфопролиферативтік аурулары;
* Гепатосплениялық Т-жасушалық лимфома;
* Тері астындағы панникулит ұқсас Т-жасушалық лимфома;
* Саңырауқұлақ микозы;
* Сезари синдромы;
* Бастапқы тері CD30- позитивті Т- жасушалық лимфомалар;
* Лимфоматоидты папуллез;
* Бастапқы тері анапластикалық ірі жасушалы лимфома;
* Бастапқы тері γδ Т- жасушалық лимфома;
* Бастапқы тері CD8+ агрессивті эпидермотропты цитоуытты Т- жасушалық лимфома;
* Бастапқы тері CD8+ Т- жасушалық лимфома
* Бастапқы тері перифериялық CD8+ Т- жасушалық лимфома
* Бастапқы тері CD4+ ұсақ/орта жасушалы Т- жасушалық лимфома;
* Перифериялық Т- жасушалық лимфома, анықталмаған;
* Ангиоиммунобластық Т- жасушалық лимфома;
* Фолликулярлық Т- жасушалық лимфома;
* Нодальды перифериялық Т- жасушалық лимфома TFH фенотипімен;
* Анапластикалық ірі жасушалы лимфома, ALK- позитивті;
* Анапластикалық ірі жасушалы лимфома, ALK- негативті;
* Кеуде импланты-астасқан анапластикалық ірі жасушалық лимфома;

**Ходжкин лимфомасы:**

* Нодулярлық Ходжкин лимфомасының лимфоидты басымдылық;
* Классикалық Ходжкин лимфомасы;
* Ходжкин лимфомасы, нодулярлық склероз нұсқасы;
* Ходжкин лимфомасы, лимфоциттерге бай нұсқасы;
* Ходжкин лимфомасы, аралас жасушалық нұсқа;
* Ходжкин лимфомасы, лимфоидты сарқылу нұсқасы.

**Трансплантациядан кейінгі лимфопролиферативтік аурулар (PTLD):**

* Плазматикалық гиперплазия (PTLD);
* Инфекциялық мононуклеоз (PTLD);
* Қоңыр қызыл фолликулярлық гиперплазия;
* Полиморфтық PTLD;
* Мономорфтық PTLD (B- и T-/NK-жасушалы типтер)
* Классикалық Ходжкин лимфомасы (PTLD).

**Гистиоциттік және дендриттік жасушалардың ісіктері:**

* Гистиоциттік саркома;
* Лангергас жасушаларынан гистиоцитоз;
* Лангергас жасушаларынан саркома;
* Дендриттік жасушалардың анықталмаған ісігі;
* Дендриттік жасушалардан саркома;
* Фолликулярлық дендриттік жасушалардың саркомасы;
* Ретикулярлық фибробластикалық жасушалардан ісік;
* Шашыраңқы жастық ксантогранулома;
* Эрдгейма-Честер ауруы.

3-қосымша

**Ann Arbor лимфомаларының жіктелуі, Cotswold модификациясы**

|  |  |
| --- | --- |
| I саты | * Бір лимфа аймағының немесе құрылымның зақымдануы\* * Бір сегмент шегінде бір экстралимфатикалық ағзаның немесе тіннің ошақталған зақымдануы |
| II саты | * Диафрагманың бір жағы бойынша екі немесе одан да көп\*\* лимфа аймағының зақымдануы * Бір сегмент шегінде бір экстралимфатикалық ағзаның немесе тіннің және оның аймақтық лимфа түйіндерінің диафрагманың сол жағындағы басқа лимфа аймақтарына зақым келтірумен немесе онсыз ошақталған зақымдануы |
| III саты | * Диафрагманың екі жағындағы лимфа түйіндерінің немесе құрылымдардың зақымдануы\*\*\* * Бір сегмент шегінде бір экстралимфатикалық ағзаның немесе тіннің және оның аймақтық лимфа түйіндерінің диафрагманың екі жағындағы басқа лимфа аймақтарының зақымдануымен ошақталған зақымдануы |
| IV саты | * Бір немесе бірнеше экстралимфатикалық ағзалардың лимфа түйіндеріне зақым келтірумен немесе онсыз диссеминацияланған (көп фокустық) зақымдануы * Алшақтағы (аймақтық емес) лимфа түйіндерінің зақымдануымен экстралимфатикалық ағзаның оқшауланған зақымдануы * Бауырдың және/немесе сүйек кемігінің зақымдануы |
| Барлық сатылар үшін | |
| А | * В-сатыдағы белгілердің болмауы |
| В\*\*\*\* | Бір немесе одан да көп мынадай симптомдар:   * қабыну белгілері жоқ кемінде үш күн қатарынан 38°C-тан жоғары қызба * түнгі ағыл-тегіл тері ағыны * Соңғы 6 айда дене салмағының 10%-ын жоғалту |
| E | * Ошақталған экстранодальды зақымдану (I-III сатыларда) |
| S | * Көкбауырдың зақымдануы (I-III сатыларда) |
| Х | * Массивті (bulky) ісікті зақымдану – диаметрі 10 см-ден астам ошақ немесе медиастинальды-торакальды индекс\*\*\*\*\* 1/3-ден астам |

\* Лимфа құрылымына лимфа түйіндері, көкбауыр, айыр безі, Валдейер сақинасы, құрт тәрізді өскін, пейер бүртіктері кіреді

\*\* Екінші кезең үшін Ходжкин лимфомасында зақымдалған лимфа аймақтарының санын араб цифрімен қосымша көрсету қажет (мысалы, II4 сатысы)

\*\*\* III1 сатысын, жоғарғы абдоминальді лимфа түйіндерінің зақымдануымен (бауыр, көкбауыр, құрсақ л/т қақпалары) және III2 сатысын іш қуысындағы лимфа түйіндерінің зақымдануымен ажырату ұсынылады

\*\*\*\* Тері қышуы интоксикация симптомдарынан шығарылған

\*\*\*\*\* Медиастинальды-торакальды индекс - ортаңғы көлеңке енінің ең кең жердегі кеуде диаметріне қатынасы - стандартты түзу рентгенограммаларда Th5-6 деңгейінде

4-қосымша

**НХЛ кезінде жауапты бағалау үшін LUGANO критерийлері**

ПЭТ контрасты күшейтумен және КТ-мен жүргізілуі тиіс (бір уақытта немесе жеке-жеке жүргізуге болады)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Жауап** | **Оқшаулау (ағзалар мен жүйелердің зақымдануы)** | **ПЭТ КТ (метаболикалық жауап)** | **КТ (радиологиялық жауап)d** |  |
|  | Лимфа түйіндері және экстралимфатикалық зақымданулар | Deauville шкаласы бойынша 1,2 немесе 3\* ұпай, қалдық/сыз массамен | Аталған барлық критерийлер:  Лимфа түйіндері / нодальды массалар ≤1.5 см-ге дейін регрессиялануы керек  экстралимфатикалық зақымданусыз |  |
|  |  |  |
|  |  |
|  |  |
| **Толық жауап** | Өлшенбейтін ошақтар | қолданылмайды | жоқ |  |
|  |  |  |  |  |
| Ішкі ағзалар мөлшерінің ұлғаюы | қолданылмайды | Қалыпты мөлшерге дейін азайту |  |
|  |  |
|  | Жаңа ошақтар | анықталмады | анықталмады |  |
|  | Сүйек кемігі | Фтордезоксиглюкозаның миға жиналуы үшін деректер жоқ | Морфологиясы бойынша қалыпты; күмәнді нәтижеде - ағынды цитометрия және теріс ИГХ |  |
|  |  |
|  |  |
|  | Лимфа түйіндері және экстралимфатикалық зақымданулар | Дебюттегі нәтижемен салыстырғанда FDG аз жинақталатын Deauville шкаласы бойынша 4 немесе 5 ұпай. Зақымданудың немесе прогрессияның жаңа ошақтары жоқ.  Аралық қайта сатылауда бұл мәліметтер аурудың емделуге реакциясын көрсетеді.  Емдеудің соңында бұл нәтижелер қалдық ауруды көрсетуі мүмкін. | Аталған арлық критерийлер:  - лимфа түйіндерінің және экстралимфатикалық зақымданулардың мөлшерін ≥ 50%-ға азайту;  - кішкентай мөлшеріне (шамамен 5х5 мм) байланысты зақымдану дәрежесін КТ-да бағалау мүмкін болмаған кезде;  - зақымның толық болмауы, 0х0 мм;  - түйіндер үшін >5 мм х 5 мм, бірақ қалыптыдан аз (есептеу үшін нақты өлшеуді қолдану ұсынылады); |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |  |
| **Ішінара жауап** | Өлшенбейтін ошақтар | қолданылмайды | жоқ / қалыпты, регрессияланған, бірақ ұлғаю жоқ |  |
|  |  |
|  |  |  |  |  |
| Ішкі ағзалар мөлшерінің ұлғаюы | қолданылмайды | Көкбауыр мөлшерінің ұзындығы 50%-ға азаюы (бірақ норманың мөлшеріне жетпеген) |  |
|  |  |  |
|  |  |  |  |
|  | Жаңа ошақтар | анықталмады | анықталмады |  |
|  | Сүйек кемігі | FDG қалдық сіңуі қалыпты сүйек кемігіндегі сіңуден жоғары, бірақ бастапқы деңгеймен салыстырғанда төмендеген (диффузды сіңіру химиотерапиядан кейін реактивті өзгерістермен біріктіріледі). Егер жауап аясында сүйек кемігінде тұрақты ошақтық өзгерістер болса, биопсиямен жауапты одан әрі бағалауды немесе сканерлеу аралығын қарастыру. | қолданылмайды |  |
|  |  |
|  |  |

aКөптеген пациенттерде Deauville шкаласы бойынша 3 ұпай стандартты терапия кезінде, әсіресе аралық қайта сатылауда жақсы болжамды көрсетеді. Алайда, химиопрепараттар дозаларының деэскалациясы зерттелген ПЭТ қатысатын сынақтарда Deauville шкаласы бойынша 3 ұпай жауабы сәйкессіз жауап ретінде бағаланды (сәйкессіз емдеуді болдырмау үшін).

**НХЛ кезінде жауапты бағалау үшін LUGANO критерийлері**

ПЭТ контрастты күшейтумен және КТ-мен жүргізілуі керек (бір уақытта немесе жеке-жеке жүргізуге болады)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Жауап** | **Оқшаулау (ағзалар мен жүйелердің зақымдануы)** | **ПЭТ КТ (метаболикалық жауап)** | **КТ (радиологиялық жауап)d** |  |
| **Жауап жоқ немесе ауруды тұрақтандыру** | Мақсатты түйіндер және түйін массалары  Экстралимфатикалық зақымданулар | Аралық зерттеуде немесе емдеу соңында бастапқы деңгейден FDG сіңірілуінде қандай да бір елеулі өзгерістерсіз нәтижесі 4 немесе 5b ұпай. Жаңа ошақтар жоқ немесе прогрессия белгілері жоқ | Лимфа түйіндерінің және экстралимфатикалық зақымданулардың мөлшерін 50%-дан кем азайту; аурудың прогрессиясына тиісті критерийлер жоқ |  |
|  |  |
|  |  |
| Өлшенбейтін ошақтар | қолданылмайды | Ешқандай ұлғаю жоқ |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |  |  |
| Ішкі ағзалар мөлшерінің ұлғаюы | қолданылмайды | Ешқандай ұлғаю жоқ |  |
|  |  |
|  | Жаңа ошақтар | анықталмаған | анықталмаған |  |
|  | Сүйек кемігі | Дебюттегі мәндермен салыстырғанда өзгеріс жоқ. | қолданылмайды |  |
|  | Мақсатты түйіндер және түйін массалары  Экстралимфатикалық зақымданулар | Бастапқы мәннен сіңу қарқындылығының артуымен және/немесе аралық зерттеуде немесе емдеу соңында жаңа FDG жинақталатын фокустармен Deauville шкаласы бойынша нәтижесі 4 немесе 5b ұпай. | Төменде көрсетілгендердің кем дегенде біреуі талап етіледі:  PPD прогрессия:  жеке түйін/зақымдану қалыпты емес болуы керек:  LDi>1.5 см және  минималдыдан PPD салыстырғанда> 50%-ға ұлғаюы  минималдыдан Ldi немесе SDi ұлғаюы  0,5 см зақымдану үшін <2 см   1. см зақымдану үшін >2 см   Спленомегалия: көкбауырдың ұзындығы бастапқы мәннен> 50%-ға ұлғаю керек. Егер бұл бастапқы спленомегалия болмаса, онда ұзындығы бастапқы мәндерден кемінде 2 см артуы керек.  Жаңа немесе қайталанатын спленомегалия |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
| **Аурудың өршуі** |  |
|  |  |  |
|  | Өлшенбейтін ошақтар | анықталмаған | Жаңа ошақтар немесе бастапқы бар өлшенбейтін ошақтардың айқын өршуі |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  | Жаңа ошақтар | Жаңа FDG - басқа этиологияға емес, лимфомаға сәйкес жинақталған фокустар (мысалы, инфекция, қабыну). Егер жаңа ошақтардың этиологиясына қатысты белгісіздік болса, онда биопсия немесе сканерлеу аралығын қайта қарау қажет. | Бастапқы ошақтардың одан әрі өсуі  Жаңа түйін> 1,5 см кез-келген осьте  Кез келген осьте > 1,0 см өлшеміндегі жаңа экстранодальды зақымдану; егер <1,0 см кез келген ось болса, онда оның этиологиясы лимфомаға дәл жатқызылуы тиіс.  Лимфомамен байланысты кез-келген мөлшердегі бағаланатын ауру. |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |  |
|  |  |
|  |  |  |  |
|  | Сүйек кемігі | Жаңа немесе қайталанатын, FDG-жинақталған фокустар | Жаңа немесе қайталанатын ошақтар |  |
|  |  |

SPD - көптеген зақымданулар үшін перпендикуляр диаметрлер көбейтіндісінің қосындысы

LDi - зақымданудың ең ұзын көлденең диаметрі

SDi - қысқа ось LDI-ге перпендикуляр

PPD - LDI және перпендикуляр диаметрлі крест көбейтіндісі

5-қосымша

**Deauville шкаласы бойынша жүргізілген емнің тиімділігін бағалау**



6-қосымша

**Сәулелік терапияға қойылатын клиникалық және техникалық талаптар**

**Клиникалық талаптар**

ХТ аяқталуы мен сәулелік емнің басталуы арасындағы оңтайлы аралық - 2-4 апта (бірақ 6 аптадан аспайды).

Сәулелік терапияны жоспарлау үшін химиотерапия басталғанға дейін аурудың сатысының сапасы өте маңызды. Клиникалық қарап-тексеру деректері бойынша зақымдану ошақтарының сипаттамасы, КТ, МРТ анатомиялық дәл орналасуын, санын, ең үлкен мөлшерін сантиметрмен, әсіресе жаппай зақымдану аймағын, ұзақтығын қоса алғанда, зақымдану аймағының 3 өлшемін көрсетуді қамтуы тиіс. Көкірек қуысының зақымдануын сипаттау кезінде тікелей рентген арқылы медиастинальды-торакальды индексті (MTИ) анықтау қажет. Типсіз орналасқан зақымданған лимфа түйіндері үшін оларды сипаттаудан басқа олардың координаттарын көрсету қажет (оңай анықталатын анатомиялық бағдарлардан көлденең және тігінен сантиметрмен арақашықтықты). Жоғарыда аталған барлық ақпаратты фронтальды проекцияда адам денесінің анатомиялық сұлбасында графикалық түрде бейнелеу ұсынылады.

ХТ басталғанға дейін бастапқы зақымдану көлемі туралы толық ақпарат болған кезде гематолог-онкологтар мен радиологтардың бірлескен консультациясы ұсынылады. Күмәнді немесе ықтимал зақымдану аймақтары ерекше бөлінуі керек, оларға қатысты емдеу тактикасы алдын-ала келісіліп, ХТ аяқталғаннан кейін қайта талқылануы керек.

Барлық көкет асты зақымданулар кезінде көкбауырды сәулелендіру жоспарланған жағдайда бүйрек функциясын радиоизотоптық зерттеу ұсынылады. Егер жалғыз сол жақ бүйрек болса немесе оң жақ бүйрек функциясының едәуір бұзылысы болса, спленэктомияның тиімділігі оның сәулеленуіне балама ретінде талқылануы керек.

**Техникалық талаптар**

Сәулелік терапияны жүргізу үшін Со60 гамма-сәулеленуін, 6 МЭВ 18 МЭВ (18 МЭВ нысананың терең орналасуы жағдайында, алдыңғы-артқы өлшемдердің үлкен мәндерінде пайдаланылады) энергиясымен фотонды сәулеленуді және пайдалануға болады. Әр түрлі энергиялардың электронды сәулеленуін үстірт орналасқан лимфа түйіндерін емдеу үшін қолдануға болады.

СТ дозасын есептеу салыстырмалы нүктелер мен жиынтық дозалар көрсетілген МКРЕ-50-62 сәйкес жүргізілуі тиіс. Бір реттік ошақтық доза 1,8-2,0 Гр аспауы тиіс, емдеу күн сайын аптасына 5 рет жүргізіледі. Жұма күні СT басталуын және дүйсенбі күні СT курсының аяқталуын болдырмау керек.

Радиологиялық бөлімшенің техникалық жабдықталуына байланысты сәулелік терапияның әртүрлі әдістерін қолдануға болады: қалыпты тіндерге сәулелік әсерді азайтатын бірнеше фигуралық өрістермен емдеуден бастап (қайта немесе сәулеленуді болдырмау үшін сәулеленудің іргелес өрістерін нақты қондыруды қажет етеді) жаңа конформды сәулелік терапия әдістеріне дейін (IMRT, RAPIDARC).

Емдеу кезінде науқастың жағдайын дәл өрбіту үшін бекіту құралдарын – бас тірегішті, жеке пластикалық маскаларды, аяқтарға арналған тіректерді пайдалану қажет. Шап және сан лимфа түйіндерінен басқа барлық зақымданған аймақтар сәулеленген кезде қарсылас алдыңғы-артқы фигуралық өрістер пайдаланылады (олар қорғаныс блоктарының немесе үдеткіш диафрагмасының көп жапырақшалы коллиматорларының көмегімен қалыптасады).

Лимфа түйіндерінің жекелеген топтарын қосымша сәулелендіру кезінде сау тіндердің сәулелік зақымдануын азайтатын өрістердің кез келген орналасуы мүмкін. Қалдық көлемді ісіктердің СТ кезінде сәулеленуді көлемді жоспарлау, тангенциалдық өрістермен сәулелену әдістемесін қолдану, компенсаторлық сыналарды, конформдық сәулелік терапия әдістерін (3D CRT) пайдалану ұсынылады.

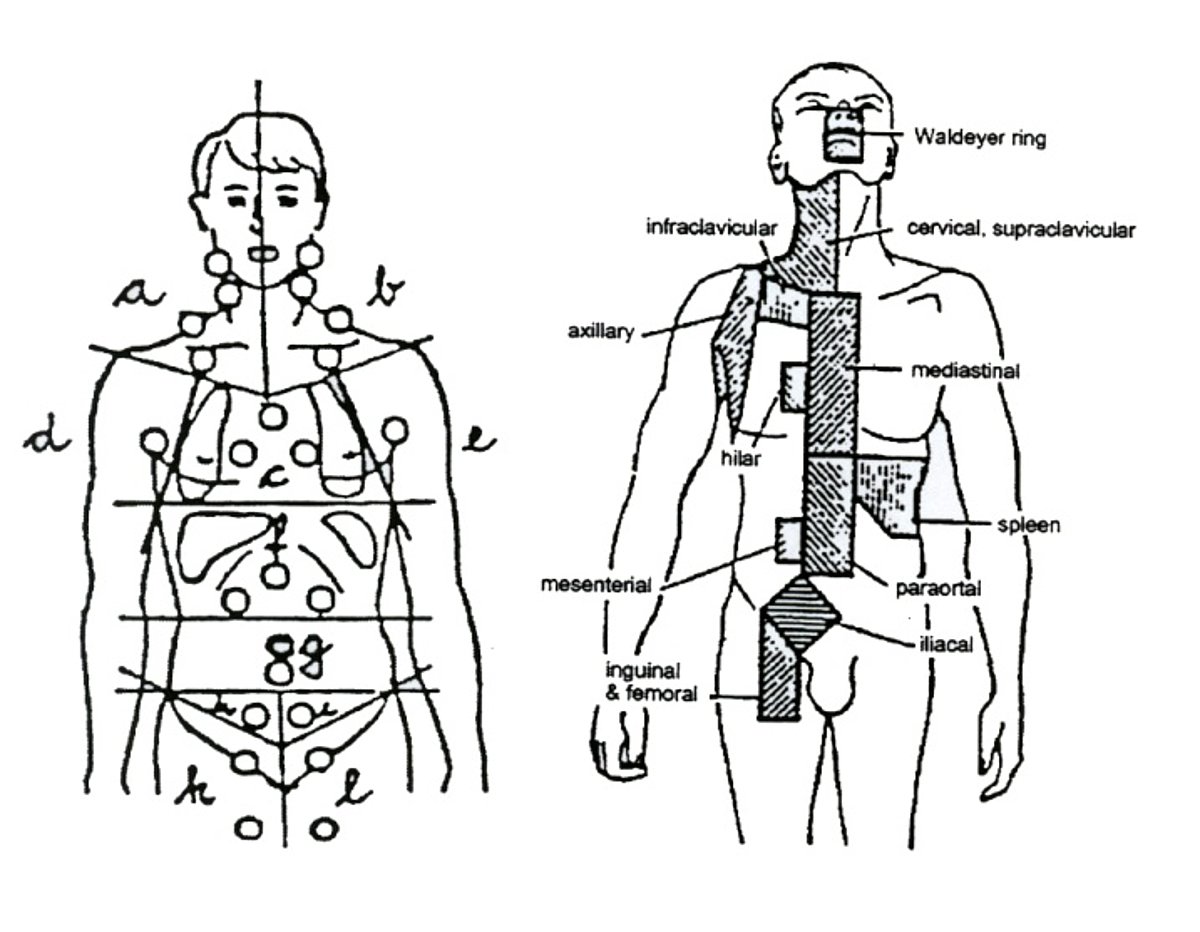
Вальдейер сақинасының лимфоидты тіндері зақымданған жағдайда сәулелендіру екі жақтан қарсылас өрістен жүргізіледі (ауыз қуысын алдын ала санациялау, қорғаныс ағаш бездерін пайдалану қажет).

Әрбір емдеу алаңы симулятордың көмегімен рентген суреттерімен немесе үдеткіштегі бейнені бақылау жүйесімен расталуы тиіс.

**Сәулелену көлемі**

Сәулеленудің барабар көлемін таңдау үшін зақымдану аймақтары мен тұстарын анықтау туралы есте сақтау қажет. 2001 жылы Ходжкин лимфомасы бойынша V халықаралық симпозиумда «аймақ» терминімен Ann Arbor жіктемесіне сәйкес ауру сатысы белгіленетін анатомиялық аймақтар белгіленетіні нақтыланды. «Тұс» термині неғұрлым кең ұғым, тұс бір немесе бірнеше аймақты қамтуы мүмкін. Сонымен, бір тұсқа мойын, бұғана үсті және бұғана асты лимфа түйіндері бір жақтан енгізілді. Сондай-ақ, бір тұсқа медиастинальды лимфа түйіндері мен өкпе тамырларының лимфа түйіндері біріктірілген, іш қуысының «жоғарғы қабатының» лимфа түйіндері (бауыр қақпасы, көкбауыр қақпасы және шажырқай тамыры) бір тұс болып саналады және бір тұс - іш қуысының «төменгі қабатының» лимфа түйіндері - параортальды және мезентериалды (1-сурет).

**1-сурет. Лимфомалардың зақымдану тұстары мен аймақтары**



7-қосымша

**Тромботикалық және тромбоэмболиялық асқынулардың қауіп факторлары және алдын-алу**

Талидомид немесе леналидомид қабылдаған пациенттерде тромботикалық және тромбоэмболиялық асқынулардың қауіп факторлары және алдын алу

|  |  |
| --- | --- |
| **Қауіп факторлары** | **Ұсынылатын әрекеттер** |
| Жеке қауіп факторлары   * Семіздік (ИМТ 30 кг/м2 астам); * Алдыңғы тромботикалық оқиғалар; * Орталық веноздық катетер немесе жасанды ырғақ жүргізушісі; * Байланысқан аурулар мен жағдайлар: ССС аурулары, созылмалы бүйрек ауруы, диабет, жіті инфекциялар, иммобилизация; * Хирургиялық араласу: жалпы хирургия, жарақат, кез келген анестезия; * Эритропоэтинді қолдану; * Тромбофилия. | * Қауіп факторлары жоқ немесе бір қауіп факторы (жеке немесе лимфопролиферативті аурумен байланысты):   Ацетилсалицил қышқылы 80-325 мг тәулігіне 1 рет;   * 2 және одан да көп жеке немесе лимфопролиферативті аурумен байланысты қауіп факторлары:   - төмен молекулярлық гепарин (эноксапариннің эквиваленті 40 мг тәулігіне 1 рет);  немесе  - варфариннің толық дозасы (ХНҚ нысаналы мақсаты 2-3) |
| Лимфопролиферативті аурумен байланысты қауіп факторлары:   * Лимфоманың, миеломаның болуы, әсіресе үлкен инициалды ісік массасымен; * Қанның жоғары тұтқырлығы. |
| Емдеумен байланысты факторлар:  Талидомидтің немесе леналидомидтің үйлесімі:   * Дексаметазонның жоғары дозаларымен (айына 480 мг астам); * Доксорубицинмен; * Полихимиотерапиямен. | * төмен молекулярлық гепарин (эноксапариннің эквиваленті 40 мг тәулігіне 1 рет);   немесе   * варфариннің толық дозасы (ХНҚ нысаналы мақсаты 2-3). |

**Химиотерапиямен байланысқан тромбоэмболиялық асқынулардың болжамды моделі**

**KhoranaА.А. және басқалар**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Пациенттің сипаттамасы** | | **Ұпай** |
| Верификацияланған лимфома | | 1 |
| Химиотерапия басталғанға дейін тромбоциттер саны 350 мың/мкл және одан жоғары | | 1 |
| Гемоглобин деңгейі 100 г/л-ден төмен немесе эритропоэтиндерді пайдалану | | 1 |
| Химиотерапия басталғанға дейін лейкоциттердің деңгейі 11 мың/мкл-ден жоғары | | 1 |
| ИМТ 35 кг/м2 жоғары | | 1 |
| Ұпайлардың жалпы саны | Тәуекел санаты | Симптомдық тромбоэмболия қаупі |
| 0 | төмен | 0,8-3% |
| 1, 2 | аралық | 1,8-8,4% |
| 3 және одан көп | жоғары | 7,1-41% |

**Онкологиялық науқастарда веналық тромбоздар мен тромбоэмболиялардың алдын алу және емдеу бойынша American Society of Clinical Oncology ұсыныстары\***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Мақсат | Препарат | Сұлба1 |
| *Профилактика* | | |
| Хирургиялық немесе терапиялық бейіндегі емдеуге жатқызылған онкологиялық науқастар 3 | Фракцияланбаған гепарин | 5000 бірл. әрбір 8 сағатта2 |
|  | Далтепарин | 5000 ХБ/тәул |
|  | Эноксапарин | 40 мг/тәул |
|  | Фондапаринукс4 | 2,5 мг/тәул |
| *ТВ және ТЭЛА емдеу* | | |
| Бастауыш5 | Далтепарин4 | 100 ХБ/кг әрбір 12 сағатта |
|  |  | 200 ХБ/кг/тәул7 |
|  | Эноксапарин6 | 1 мг/кг әрбір 12 сағатта |
|  |  | 1,5 мг/кг/тәул6 |
|  | Гепарин | 80 бірл./кг көктамыр ішілік ағынды, кейін 18 бірл./кг/сағ көктамыр ішілік (енгізу жылдамдығы БІТУ ескере отырып түзетіледі\*\*) |
|  | Фондапаринукс6 | < 50 кг — 5 мг/ тәул |
|  |  | 50–100 кг — 7,5 мг/ тәул |
|  |  | > 100 кг —10 мг/ тәул |
|  | Тинзапарин | 175 ХБ/кг/ тәул |
| Ұзақ мерзімді3 | Далтепарин | 200 ХБ/кг/ тәул 1 ай ішінде, кейін 150 ХБ/кг/ тәул |
|  | Варфарин | 5–10 мг/сут ішке, доза ХНҚ 2-3 болатындай түзетіледі |
| \*ЕСКЕРТПЕ. Антикоагулянттық терапияның жалпы ұзақтығы жағдайдың ерекшеліктеріне байланысты. Белсенді қатерлі процесі бар науқастар әдетте кем дегенде 6 айға созылатын терапияны қажет етеді.  Антикоагулянттарды тағайындауға қатысты қарсы көрсетілімдер мыналарды қамтиды:   * + - тоқтатылмайтын қан кету;     - бассүйек ішіне қан құйылудың жіті сатысы;     - аорта аневризмасы немесе ми тамырларының аневризмасы;     - бактериальды эндокардит;     - перикардит;     - асқазан немесе АІЖ басқа бөлімдерінің жарасы асқынуы;     - ауыр, қатерлі артериялық гипертензия немесе дұрыс емделмеген гипертензия;     - ауыр бас жарақаты;     - жүктілік (варфарин);     - гепаринді тромбоцитопения (гепарин, фракцияланбаған және төмен молекулалық);     - эпидуральді катетер енгізу.   Қысқартулар: БІТУ - белсенді ішінара тромбопластин уақыты; ХНҚ - халықаралық нормаланған қатынас.  1Егер арнайы көрсетілімдер болмаса, барлық дозалар тері астына енгізіледі.  2 Сондай-ақ, әр 12 сағат сайын 5000 ХБ енгізу қолданылады, бірақ бұл режим аз тиімді болып көрінеді.  3 Ұзақтығы емдеуге жатқызу мерзіміне немесе амбулаториялық емдеуге көшкенге дейінгі уақытқа тең.  4 FDA АҚШ бұл мақсатты қолдануды мақұлдамады.  5 Ең аз мерзім-5-7 күн; варфаринге көшу, егер ХНҚ рұқсат етілген шектерде қатарынан 2 күн болса ғана мүмкін болады.  6 Бүйректермен шығару үлкен рөл атқарады. Креатинин клиренсі 30 мл/мин-ден аз болған кезде препаратты тағайындау қажет емес; егер қолдану әлі де қажет болса, анти-Ха-белсенділікке бағдарлану керек.  7 Әдетте, БІТУ бақылау мәнінен асатын 1,5–2,5 есе көп қолданылады. 0,3–0,7 ХБ/мл гепарин деңгейіне сәйкес келетін БІТУ терапиялық диапазонын анықтаудың ең жақсы әдісі — Хa факторы деңгейінің хромогендік анықтамасы. | | |

8-қосымша

**Ісік лизисінің синдромы**

Ісік жасушалары бұзылған кезде тек бүйректермен шығарылатын бес негізгі субстанция пайда болады: пуриннің ыдырау өнімдері→ксантин, гипоксантин және несеп қышқылы; калий; фосфат.

Аллопуринол қан сарысуында урат түзілуін төмендетіп, ксантин мен гипоксантиннің несеп қышқылына ыдырауын ксантин оксидазасын бәсеңдету арқылы тежейді.

Ерігіштік шегінен асқан кезде ксантин, гипоксантин және несеп қышқылы бүйрек түтікшелері мен жинау түтіктерінде кристалдануы мүмкін. Фосфат кальциймен біріктіріліп, кальций фосфатын құрайды және бүйрек түтікшелерінде де, тіндердің соңғы капиллярларында да түседі, оның нәтижесі гипокальциемия, олиго/анурия және тіндік некроздар. Ксантин мен несеп қышқылының ерігіштігі сілтілік ортада қышқыл ортадана гөрі әлдеқайда жоғары, бірақ керісінше сілтілі орта кальций фосфатының тұндырылуына ықпал етеді. Сонымен қатар, рһ>7,5 кезінде гипоксантин кристалдануы мүмкін. Демек, несепті қайта сілтілеу жасушалық ыдырау өнімдерінің жоғалуына да ықпал етуі мүмкін.

Егер циторедуктивті емді бастар алдында несеп қышқылы және/немесе калий және/немесе фосфаттар және/немесе креатинин деңгейінің жоғарылауы байқалса, онда осы көрсеткіштерді қалыпқа келтіру бойынша іс-шаралар циторедуктивті ем басталғанға дейін жүргізілуі тиіс. Алайда, бұл терапияның басталуы 24 сағаттан аспауы керек.

Басты іс-шара100-250 мл/м2/ сағ. жоғары диурезді бастау және қолдау болып табылады Егер бұған қол жеткізуге болатын болса, онда метаболикалық бұзылулар сирек кездеседі.

Егер инфузияның жеткілікті көлеміне қарамастан барабар диурезге әртүрлі несеп айдатқыштар (лазикс, маннитол, альбумин) қолданумен қол жеткізу мүмкін болмаса, гемодиализге барлық қажетті дайындықтар уақтылы жасалуы тиіс. Бұл жағдайда олиго/анурияның себебі - бүйректің таралған ісік зақымдануы және/немесе төменгі несеп шығару жолдарының ісігі (лимфома) немесе ауыр урат немесе кальций-фосфат нефропатиясының дамуы немесе осы патологиялық жағдайлардың үйлесуі.

Гиперкалиемия - ісіктің жіті лизис синдромының ең қауіпті асқынуы. Егер алдын алу/емдік іс-шараларды жүргізгеннен кейін калий деңгейі жоғарыласа немесе алдыңғы гиперкалиемия кезінде оның тез төмендеуі байқалмаса, онда қауіп төндіретін жағдай жақын арадағы бірнеше сағат ішінде дамуы мүмкін.

Ісіктің жіті лизисінің ауыр синдромы жаңа мұздатылған плазмамен (күніне 2 рет 1000 мл кем емес), тромбоциттер концентраттарымен жаппай алмастыруды және плазмаферезді жүргізуді талап ететін диссеминацияланған тамырішілік ұю (ДТҰ) синдромының гипокоагуляциялық фазасының дамуымен жиі қиындайды.

**Ісік лизисі синдромының алдын-алу**

1. Аллопуринол - 10 мг/кг тәулігіне 2-3 қабылдауда (max – 600 мг/тәул) 3 - 8 күн.
2. Инфузиялық терапия:

* Көлемі = 3000-5000 мл/м2/тәул.
* 5% глюкоза ерітіндісі ↔ 0,9% NaCl ерітіндісі = 1 : 1.
* Зәрдің меншікті тығыздығы < 1010.
* Сұйықтықтардың тепе-теңдігін бақылау. Тепе-теңдік: бөлінген несептің саны = бөлінген сұйықтық саны – тыныс алумен сұйықтық жоғалту.
* Тәулігіне 1-2 рет бақылап өлшеу.
* Диурезді бақылаудың қарқындылығы науқастың жағдайы мен жасына сәйкес келуі керек.
* зәр шығару жеткіліксіз болған кезде - көктамыр ішіне тәулігіне 1-10 мг/кг лазикс немесе инфузия, тіпті бірқалыпты гипопротеинемия кезінде - альбумин, қажет болған кезде - допамин 3-5 мкг/кг/мин.
* Инициалды инфузия-калийсіз. Орташа гипокалиемия – қажет болады.
* Несепті қайта сілтілеу: - NaHCO340 - 80 ммоль/л тұрақты инфузияға қосу (немесе 100-200 ммоль/м2/тәул параллельді инфузияға).
* Несептің pH сәйкес NaHCO3 қажетті көлемін реттеу
* Несептің рН мәні = 7.0 өте жақсы! дегенді білдіреді - несеп қышқылы мен ксантин үшін жеткілікті ерігіштігі сақталады және фосфоркальций конкременттерінің түзілу қаупі жоқ.

Әр 12-24 сағат сайын зертханалық бақылау: қанның биохимиялық талдауы - Na+, K+, l−, Ca++, фосфаттар, несеп қышқылы, креатинин, несепнәр, ақуыз, альбумин.

9-қосымша

**Су-электролиттік бұзылуларды түзету**

|  |  |
| --- | --- |
| Гиперурекимия | * инфузия көлемін тәулігіне 5000 мл/м2 дейін ұлғайту. * қандағы фосфаттардың қалыпты мөлшері кезінде несептің рН = 7,5 деңгейінде және қандағы фосфаттардың жоғары концентрациясы кезінде = 7,0 деңгейінде тұрақтандыру. Алайда, гипоксантиннің кристалдану қаупіне байланысты несептің рН-ын үнемі 7,5 деңгейінде ұстау мүмкін емес. |
| Гипекалиемия | К+>6 ммоль/л кезінде:   * пациентті гемодиализге дайындау және гемодиализ жүргізу мүмкіндігімен тиісті орталыққа ауыстыру; * шұғыл шара ретінде: глюкоза-1г / кг + инсулин 0,3 бірлік / кг, 30 минуттық инфузия ретінде (бұл тек K+ жасуша ішінде қайта бөлінуіне әкеледі, ал 2-4 сағаттан кейін K+ таралуы бастапқы қалпына келеді. Демек, бұл гемодиализге дайындалу үшін уақыт ұтысы ғана). * ЭКГ-өзгерістері кезінде: кальций глюконаты 10% - 0,5-1 (-2) мл/кг көктамыр ішіне баяу (брадикардия қаупі) + NaHCO3-2 ммоль/кг көктамыр ішіне ағынды.   К>7 ммоль/л кезінде: шұғыл – гемодиализ! егер техникалық мүмкіндік болса- ырғақтың трансвенозды жүрек реттегіші. |
| Гиперфосфатемия | (P++ >1,5 μmol/l немесе 3 мг/100 мл)   * инфузия көлемін тәулігіне 5000 мл/м2 дейін ұлғайту. * несептің pH 7,0 аспауға тиіс * aluminiumhydroxid - 0,1 г/кг р.о. тағайындау (тағам фосфаттарын байланыстыру үшін). * Гипокальциемия кезінде - кальцийді енгізу гипокальцемия симптомдары дамыған кезде ғана (кальций фосфатының тұнбаға түсуіне байланысты) көрсетіледі. Кальций глюконаты 10% - 0,5 - 1 (- 2) мл / кг көктамыр ішіне, баяу (монитор, брадикардия қаупі). * егер фосфат > 10 мг/100 мл (5 μмоль/л) немесе кальций фосфаты > 6,0 ммоль/л – шұғыл гемодиализ қажет |
| Гипокальциемия | Түзету гипокальциемияның клиникалық симптомдары пайда болғанда ғана жүргізіледі:   * кальций глюконаты 10% - 0,5 - 1 мл/кг көктамыр ішіне, баяу (монитор, брадикардия қаупі); * гипомагнезиемия кезінде Mg++ концентрациясын бақылау: магнийді түзету - тәулігіне 0,2 - 0,8 мэкв/кг ұзақ көктамыр ішіне инфузиямен (25% күкірт қышқылды магнезия ерітіндісі тәулігіне 0,1-0,4 мл/кг). |
| Олиго-/анурия | Сағатына 50 мл/м2-ден аз несеп бөлінісі, тәулігіне 10 мг/кг фуросемид енгізілуіне және сағатына 130-200 мл/м2 көлемінде инфузиялық терапияға қарамастан,  «Әдеттегі» анықтама < сағатына 5 мл /м2 бұл жағдайға қолданылмайды. Диурез нақты енгізілген сұйықтықтың көлемімен бірге бағалануы керек.  Мүмкін болатын себептер:   * УДЗ: несеп шығару жолдарының обструкциясы; бүйрек инфильтрациясы. * зертхана: K+, Ca++, несеп қышқылы, фосфат. * несеп: урат кристалдары, кальций фосфаты кристалдары. * терапия: гемодиализ, ең кеші K+> 6 mmol/L көтерілгенде. |
| Гемодиализге көрсеткіштер | * K+> 7 mmol/L немесе көтерілуі > 6 mmol/L жеткілікті инфузиялық емге және диуретиктерге қарамастан; * фосфат > 10 мг/100 мл (5 ммоль/л) немесе CaxP> 6,0 ммоль/л өнім * тәулігіне 10 мг/кг фуросемид енгізілгеніне және сағатына 130-200 мл/м2 көлемінде инфузиялық терапияға қарамастан, несепті сағатына 50 мл/м2 кем бөлу * несеп шығару жолдарының екі жақты жоғары немесе толық обструкциясы |