

Одобен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «11» января 2019 года
Протокол №51

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЬ ГОРХЕМА – СТАУТА

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
D18.1	Лимфангиома любой локализации

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2018 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АЛТ	–	аланинаминотрансфераза
АСТ	–	аспаранамиントрансфераза
АЧТВ	–	активированное частичное тромбиновое время
ВИЧ	–	вирус иммунодефицита человека
Д-димеры	–	продукты распада фибрина
ИВЛ	–	искусственная вентиляция легких
ИГХ	–	иммуногистохимическое исследование
ИФА	–	иммуноферментный анализ
КЩС	–	кислотно-щелочное состояние (газы крови)
КТ	–	компьютерная томография
ЛФК	–	лечебная физкультура
МНО	–	международное формализованное отношение
МРТ –	–	магнитно-резонансная томография
ОАК –	–	общий анализ крови
ПВ –	–	протромбиновое время
Приказ №666	–	приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 6 ноября 2009 года № 666 «Об утверждении Номенклатуры, Правил заготовки, переработки, хранения, реализации крови и ее компонентов, а также Правил хранения, переливания крови, ее компонентов и препаратов»
ПТИ	–	протромбиновый индекс
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция

ПЭГ – интерфероны	–	рекомбинантные интерфероны белка альфа 2в
СОЭ	–	скорость оседания эритроцитов
УД	–	уровень доказательности
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
УЗДГ	–	ультразвуковая доплерография
ЭКГ	–	электрокардиография
ЭФГДС	–	эзофагогастродуоденоскопия
ЭХО КГ	–	эхокардиографическое исследование (ультразвуковое исследование сердца)
ASAH1	–	ген кислой церамидазы
D2-40	–	иммуногистохимический лимфоэндотелиопрролиферативный маркер
GSD	–	Болезнь Горхама-Стаута
Ki-67	–	маркер пролиферации
LYVE-1	–	домен внеклеточного звена
MMP2	–	ген матриксных полимераз
MAFB	–	ген, кодирует белок ДНК-связывающих транскрипционных факторов
Hb	–	гемоглобин
Ht	–	гематокрит
PDGF	–	ВВ тромбоцитарный фактор роста
podoplanin /D2-40	–	иммуногистохимический лимфоэндотелиопрролиферативный маркер
VEGF	–	сосудистый эндотелиальный фактор роста
VGEF-A	–	фактор роста эндотелия сосудов
VEGF-C	–	фактор роста эндотелия сосудов
sRANKL	–	растворимый рецептор-активатор баланса ядерного фактора-каппаБ Лиганд

1.4 Пользователи протокола: врачи общей практики, терапевты, онкологи, гематологи, травматологи, ангиохирурги.

1.5 Категория пациентов: взрослые, дети.

1.6 Шкала уровня доказательности:

Таблица 1. Шкала уровней доказательности

УД	Характеристика исследований, которые легли в основу рекомендаций
A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки

	или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов

1.7 Определение:

Болезнь Горхема-Стаута (синонимы: синдром или болезнь Горхема, ангиогенный остеолит, болезнь исчезающей кости (англ. Gorham's disease, Gorham – Stout syndrome/disease, GSD, massive osteolysis, vanishing bone disease, phantom bone disease) является редким заболеванием массивного остеолита, связанного с пролиферацией и расширением лимфатических сосудов. GSD может влиять на любую кость в организме и может быть моностотической или полиотической. Симптомы при представлении зависят от местоположения заболевания; наиболее распространенным симптомом является локализованная боль. Болезнь может быть обнаружена после патологического перелома [1].

1.8 Классификация: нет.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ**

Диагностические критерии

Жалобы и анамнез:

Заболевание начинается постепенно, с неспецифических симптомов, и диагностика на ранних этапах затруднена.

GSD может возникнуть в любом возрасте, но обычно диагностируется у детей и молодых людей (в среднем 13 лет). GSD может влиять на любую кость в организме, но чаще всего влияет на ребра, за которым следуют череп, ключица и шейный позвоночник. Дополнительные пораженные участки включают челюстно-лицевые кости (главным образом нижнюю челюсть), грудину, плечевую кость, руку, бедренную кость и стопу [1].

GSD может быть моностатическим или полиостатическим, и симптомы варьируются в зависимости от затронутых участков тела [1].

Наиболее распространенным симптомом является локализованная боль [1]. Характерны тупые монотонные скелетно-мышечные боли и слабость.

Также отмечается отек, слабость и функциональное нарушение пораженных конечностей [1].

В области дентоальвеолярной области могут наблюдаться подвижные зубы, неправильный прикус, отклонение нижней челюсти и костная деформация [1].

Пациенты с вовлечением грудной клетки могут проявлять респираторный дистресс (вызванный хилотораксом) [1]. Поражению костей грудной клетки может сопутствовать перикардиальный или плевральный выпот.

Тяжелые неврологические дефекты и паралич, вторичные по отношению к вовлечению позвонков, также наблюдаются. Пациенты с цервикальным позвоночником или основанием болезни черепа могут иметь утечку цереброспинальной жидкости [1].

GSD может быть обнаружен после перелома кости (спонтанная или следующая незначительная травма) [1].

В детском возрасте развивается деформация кости.

Заболевание сопровождается остеолизом и резорбцией кости с фиброзом [4].

Заболевание может как спонтанно регрессировать, так и иметь агрессивное течение с неблагоприятным прогнозом.

Физикальное обследование:

Клиническая картина GSD напрямую зависит от локализации поражения. Наиболее распространенным симптомом заболевания является локальная болезненность, реже – отек и функциональное нарушение пораженного сегмента. При достаточно частом бессимптомном течении манифестация связана с развитием осложнений:

- при поражении грудного лимфатического протока, связанного с хилотораксом, явлениями дыхательной недостаточности или респираторного дистресс-синдрома;
- при костном поражении – патологическим переломом кости;
- при поражении позвоночника – неврологическими нарушениями и деформацией.

Лабораторные исследования:

Лабораторные параметры обычно находятся в пределах нормы [2].

Лабораторные признаки: с учетом вариабельности скорости остеолиза наиболее перспективными биомаркерами его активности считаются VEGF-A [22, 23, 27] и интерлейкин-6 [5, 24, 25, 28], уровень которых при GSD может быть повышен. Вместе с тем показатели этих цитокинов могут оставаться и нормальными [26, 27], поэтому продолжаются активные поиски других биомаркеров остеолиза – VEGF-C [27], PDGF-BB [26], sRANKL-растворимый лиганд рецептора активатора ядерного фактора (биохимический маркер резорбции костной ткани) и остеопротегерина [7].

Инструментальные исследования:

Магнитно-резонансная томография: показывает полную резорбцию кости и замену инфильтративной мягкой тканью, которая имеет низкую интенсивность сигнала при T1-взвешенном изображении и высокой интенсивности сигнала на T2, с интенсивным усилением контрастного изображения [1].

Рентгенологическими признаками GSD: подтверждение рассасывания кости при отсутствии тенденции к экспансивному или изъязвляющему росту, на ранних стадиях являются небольшие по размеру фокусы затемнения, сливающиеся по мере прогрессирования процесса. Кроме того, поражение трубчатых костей может проявляться концентрическим сужением кости (симптом тающей свечи) [14], а поражение позвонков у детей – наличием остеопении, мультиочагового остеолита и гетерогенностью костной ткани.

Характерным признаком гиперваскулярности процесса является выявляемый по МРТ гиперинтенсивный сигнал от костного мозга в T1-режиме [14, 21].

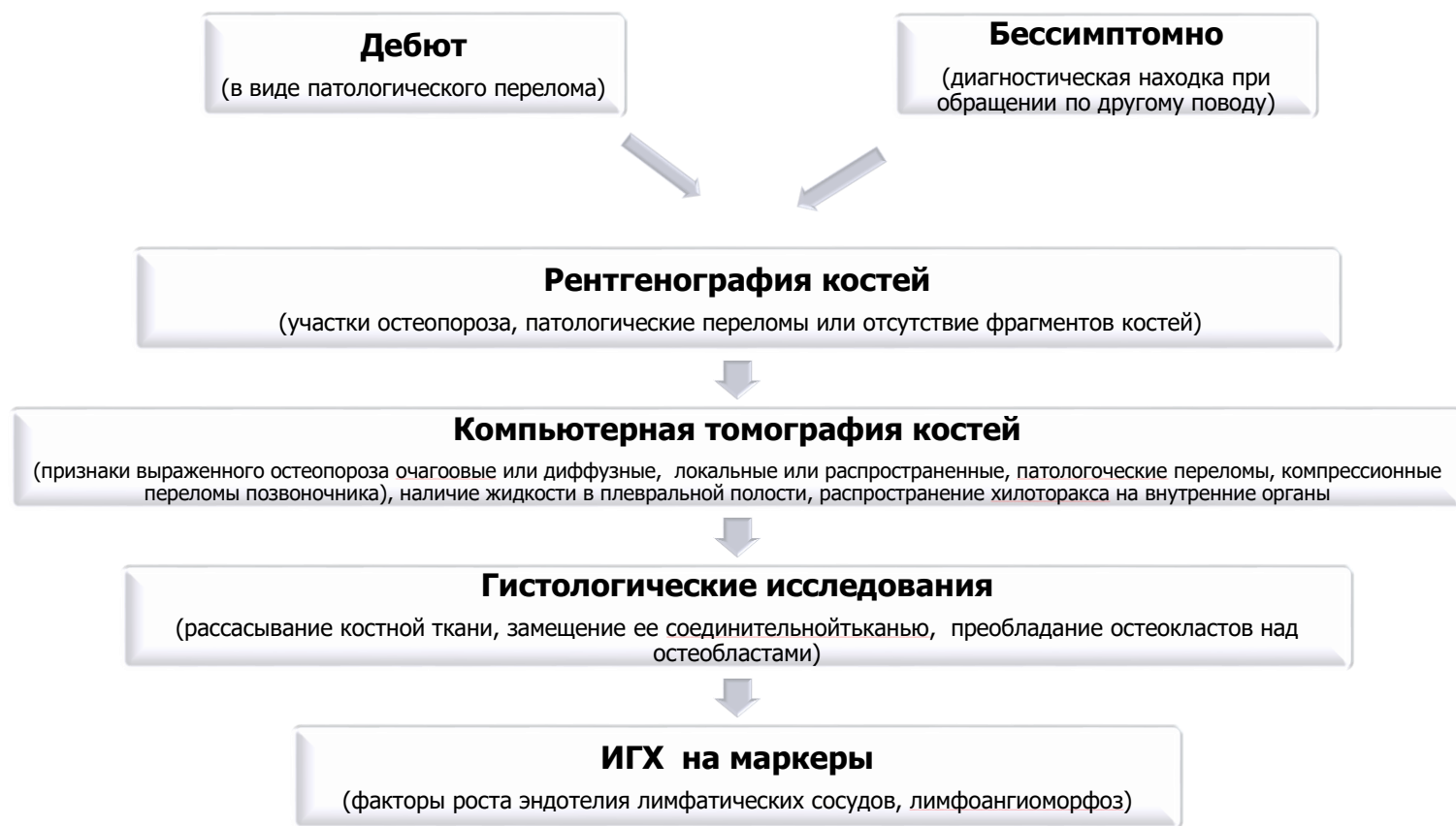
Иммуногистохимические маркеры лимфатических эндотелиальных клеток (LYVE-1, podoplanin / D2-40) выявляют наличие лимфатических сосудов в медуллярных и кортикальных областях костей и в пораженных мягких тканях. Повреждения ребер не должны подвергаться биопсии, так как эта процедура может вызвать рефрактерный хилозный выпот [1].

Гистологические признаки: верифицированный ангиоматоз, отсутствие клеточной атипии, отсутствие или минимальный уровень активности остеобластов, отсутствие дистрофической кальцификации, прогрессирующий характер локального остеолита, отсутствие поражения внутренних органов.

Показания для консультации специалистов:

- консультация торакального хирурга для исключения хирургической патологии;
- консультация ортопеда для согласования тактики лечения;
- консультация вертебролога для согласования тактики лечения;
- консультация онколога для исключения онкологической патологии;
- консультация лимфолога для согласования тактики лечения;
- консультация невропатолога для согласования тактики лечения;
- консультация нейрохирурга для согласования тактики лечения;
- консультация стоматолога для согласования тактики лечения;
- консультация оториноларинголога для согласования тактики лечения;
- консультация пульмонолога для согласования тактики лечения;
- консультация гастроэнтеролога для согласования тактики лечения;
- консультация нефролога для согласования тактики лечения;
- консультация медицинского реабилитолога (ЛФК) для согласования тактики лечения.
- консультация анестезиолога-реаниматолога для согласования тактики лечения;
- консультация клинического фармаколога для согласования тактики лечения;
- консультация инфекциониста для согласования тактики лечения.

Диагностический алгоритм



2.1 Диагностический алгоритм:

- общий анализ крови (Нв, эр, гематокрит лейкоциты, тромбоциты, СОЭ);
- биохимический анализ крови: билирубин, общий и прямой, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза натрийуретический пептид, креатинин, мочевины, мочевая кислота, амилаза, с-реактивный белок, общий белок, альбумин, калий, кальций, магний, натрий, хлор, КЩС, газы крови по показаниям, глюкоза, иммуноглобулины А, М, G, интерлейкин 6, холестерин, липопротеиды;
- коагулограмма: антитромбин 3 и Д-димеры, АЧТВ, ПВ, МНО, фибриноген, ПТИ.
- иммунограмма;
- определение концентрации сиалина в крови;
- определение методом ИФА/ПЦР на ВИЧ и гепатиты В и С;
- анализ плеврального выпота (ферменты, жиры, молочная кислота, форменные элементы крови, холестерин);
- бактериологическое исследование: бактериологические посевы биоматериала со слизистых, крови на стерильность (при септических осложнениях), из ран, промывных вод бронхов;
- проведение пробы на галактоминан бронхоальвеолярного смыва с целью исключения аспергиллеза легких (при иммуносупрессии);
- бронхоальвеолярный лаваж;

- УЗИ печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы, селезенки, внутрибрюшных, забрюшинных, периферических лимфатических узлов, почек, щитовидной железы, плевральных полостей;
- УЗДГ сосудов шеи, конечностей, почечных артерий, сосудов печени (по показаниям);
- ЭФГДС;
- колоноскопия (по показаниям);
- ЭКГ;
- холтеровское исследование (при нарушениях ритма сердца);
- ЭХО КГ;
- фибробронхоскопия (при нахождении пациента на ИВЛ).
- рентгенологическое исследование органов грудной полости;
- краниография;
- рентген придаточных пазух носа, пораженных участков костного скелета;
- КТ органов грудной клетки, брюшной полости, позвоночника, головы, придаточных пазух;
- гистологическое исследование (биоптата пораженной кости, плевры, легкого);
- иммуногистохимическое исследование с определением маркеров эндотелия лимфатических сосудов VEGF-C, VEGF-D, D2-40, Ki-67-маркер пролиферации.

2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [1]:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Генерализованное лимфатическое нарушение	Основным отличительным признаком является прогрессирующий остеолит, наблюдаемый при болезни Горхема-Стаута	Радиологическое обследование	Отсутствие костных поражений
Доминантный вариант акроостеолита	Остеопороз запястных и плюсневых костей	Наследственный анамнез, отсутствие артрита, при необходимости гистологическое подтверждение	В основном поражение зубов, отсутствие наследственных факторов, пролиферации лимфатических сосудов

Мультицентричной карпотарзальный остеолит с нефропатией или без нее	Деструкция костей запястья и предплюсны, возможно прогрессирование с генерализацией	С раннего детства артриты Гистология, определение фактора роста сосудов эпителия, Генетика-мутация в хромосоме 20q12	Отсутствие мутации в гене MAFB, лимфатической пролиферации в костях
<u>Липогранулематоз Фарбера</u>	Артрит, без костной деструкции	Генетические на ген ASAH1 (кислой цераминазы)	Отсутствие поражения внутренних органов и соответствующая генетика
<u>Синдром Торга-Винчестера</u> и идиопатический фалангеальный акроостеолит	Остеолит фаланг и плюстных костей	Рентген костей, исследование на наличие гена MMP2	Отсутствует остеолит и ген
Рак (первичный или метастатический)	Диффузный или очаговый остеопороз, патологические переломы, наличие симптома «плюс ткань»	Гистологические, иммуногистохимические исследования	Отсутствие признаков онкологического процесса
Эндокринные расстройства (как возможные причины остеолита)	Диффузный или очаговый остеопороз	Исследования гормонов паращитовидной железы, витамина D, консультация эндокринолога	Отсутствие нарушений в гормональном статусе
Аутосомно-рецессивный карпотарзальный остеолит	Деструкция костей запястья и предплюсны, возможно прогрессирование с генерализацией	С раннего детства артриты Гистология, определение фактора роста сосудов эпителия, Генетика-мутация в хромосоме 20q12	Отсутствие суставных поражений, подтверждение генетическим исследованием-мутация в хромосоме 20q12

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

3.1 Немедикаментозное лечение:

Режим: общеохранительный режим, избегать травм.

Диета: №15.

3.2 Медикаментозное лечение: проводится лечение сопутствующей патологии в соответствии с клиническими протоколами.

- 1) Хирургическое вмешательство: нет.
- 2) Дальнейшее ведение:

Диспансерный учет профильного хирурга в зависимости от вида оперативного вмешательства (ортопеда, вертебролога, сосудистого хирурга);

Радиологический контроль не менее 1 раза в 6 месяцев. При наличии хилоторакса рентгенография и КТ грудного сегмента проводят по показаниям (наличия расстройств дыхания, ассиметрии грудной клетки).

3) Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе: нет.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- необходимость верификации диагноза в дебюте заболевания;
- плановое оперативное лечение;
- контрольное обследование после хирургических вмешательств;
- необходимость проведения лучевой терапии, при не эффективном медикаментозном и хирургическом лечении.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- острая дыхательная недостаточность, вызванная хилотораксом;
- неврологические нарушения при поражении позвоночника;
- ликворрея при краниальной локализации заболевания;
- лизис позвонков;
- патологические переломы костей;
- нарушение функций жизненно важных органов.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 Тактика лечения:

Единый подход к лечению пациентов с GSD отсутствует, его выбор зависит от клинических проявлений, тяжести и распространенности процесса.

Лечение GSD включает в себя препараты (бисфосфонаты и/или интерферон альфа 2b, сиролimus также изучается), чтобы стабилизировать прогрессирующее заболевание, и вспомогательные процедуры, которые могут уменьшить или остановить хилоторакс (плевретомиа, плевродезис, торацентез и торакальная проточная эмболизация или лигирование), или могут стабилизировать пораженные участки скелета. Лучевая терапия может использоваться в сочетании с этими терапиями, но, как правило, предназначена для рефрактерного или быстро прогрессирующего заболевания [1].

На сегодняшний день нет стандартизированного режима терапии [2]. Однако в отдельных случаях стабильное заболевание и / или ремиссия достигались при лечении бисфосфонатами, ингибиторами тирозинкиназы, пегилированными (ПЭГ) - интерферонами и глюкокортикоидами [2]. Принимая во внимание высокие уровни циркулирующего VEGF,

наблюдаемого у пациентов с GSD, антиангиогенные препараты, такие как бевацизумаб, гуманизированное моноклональное антитело против VEGF, могут представлять собой перспективное новое лечение опции [2].

Хирургическое лечение используют при хилотораксе, применяют плеврэктомию, торакоцентез, перевязку и эмболизацию грудного протока [40], или по ортопедическим показаниям. Стабилизацию и реконструкцию пораженных сегментов скелета рекомендуют проводить в стабильной фазе болезни [20].

Лучевую терапию применяют как в виде монотерапии, так и в комплексе с хирургическим лечением [13, 14, 16], указывая на ее клиническую эффективность в 75 % случаев локальных поражений при общей дозе облучения 36–45 Гр фракциями по 2 Гр [13, 14, 38, 40].

Из медикаментозных средств используют бисфосфонаты и интерферон-альфа-2б, [57 - 60, 66] причем как изолированно, так и совместно [54, 61, 62, 64, 65]. Сообщается также об успешном применении бевацизумаба [1, 73], пропранолола [43] и кальцитонина [45], однако такие сообщения касаются отдельных наблюдений. При всех методах лечения отмечается возможность прогрессирования заболевания [45].

5.2 Немедикаментозное лечение:

Режим: общеохранительный режим, избегать травм.

Диета: № 15.

5.3 Медикаментозное лечение:

- Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Иммуномодулирующая терапия			
Иммуностимуляторы	Альфа-интерферон	3 млн. ЕД, п/к три раза в неделю	D
Иммуносупрессоры	Сиролимус*	из расчета 0,8мг на м ² на два приема: суммарно 1,6 мг на м ² -стандартная дозировка (до оценки первичного ответа 6 месяцев, подтвержденного клинически и радиологически)	D
Иммуносупрессоры	Талидомид*	50-10 мг курс 21 день с недельным перерывом	D
Кортикостероиды для системного использования. Глюкокортикоиды.	Преднизолон	обычная доза колеблется от 5 до 60 миллиграмм/сутки в зависимости от формы и степени тяжести заболевания. В целом,	D

		вся ежедневная доза должна быть принята утром между 6 и 8 часами. (Циркадная терапия - при назначении следует учитывать суточные секреторные ритмы).	
Профилактика и лечение лизирования костей			
Препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей. Бисфосфонаты.	Золедроновая кислота	4 мг в виде инфузии 1 раз в 1-2 месяца	С
Препараты кальция в комбинации с другими препаратами.	Препараты кальция + витамин D3	По 800 мг- 2 раза в день постоянно	С
Обезболивающие лекарственные средства			
Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства	Кетопрофен	По 50-100 мг внутрь при болях	В
	Парацетамол	По 500мг при болях внутрь	В
Наркотические анальгетики	Налбуфин	10-20 мг в/м купирование боли	В
	Трамадол	50-100мг при выраженном болевом синдроме внутрь или в/венно до 3 раз в сутки	В
	Морфин	10 мг в/м, послеоперационное обезболивание	В
	Фентанил (трансдермальная терапевтическая система)	12,5мкг/час-100мкг/час в зависимости от интенсивности боли от 1 суток до 72 часов	В
Препараты для лечения заболеваний нервной системы. Противосудорожные препараты.	Прегабалин	75-150 мг / сут, внутрь при нейропатии длительно до купирования болевого синдрома до 60-90 дней	С

- Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения).

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Лечение и профилактика инфекционных осложнений			
Антибактериальные препараты	Пиперацillin-тазобактам	4,5г 3 раза в сутки в/в 7-14сут	В
	Цефоперазон сульбактам	2 г 2 раза в сутки в/венно 7-17 сут	В
	Меропенем	По 1г 3 раза в сутки в/венно для лечения резистентной инфекции (внутрибольничные пневмонии) до 14 суток	В
	Тобрамицин	Ингаляционно по 300мг 2 раза в сутки по 28 дней	В
	Колистиметат натрия	Ингаляционно по 1г. 2 раза в сутки по 28 дней	В
	Флуимуцил+антибиотик	1раз в сутки -28 дней	В
Сульфаниламиды	Сульфаметоксазол и триметоприм	10 мг/кг по триметоприму в сутки для лечения пневмоцистной инфекции	В
Фторхинолоны	Левифлоксацин	500мг в сутки внутрь 10-14 дней	В
	Ципрофлоксацин	500мг 2 раза в сутки 10-14 дней	В
Производные имидазола	Метронидазол	500мг внутрь три раза в сутки при антибиотик-ассоциированной диарее	В
Средства для седации при продленной ИВЛ			
Средства для неингаляционного наркоза	Пропофол	1-2мг/кг индукционная доза, 2-4 мг/кг/час-поддерживающая доза	В
	Дексмететомидин	0,4мг/кг в час для синхронизации с респиратором	В
Транквилизаторы	Диазепам	5-10 мг внутрь или в/венно при купировании судорог,	В

		синхронизации с респиратором	
Коррекция электролитных нарушений и инфузионная терапия			
Лекарственные средства, влияющие на электролитный баланс крови	Калия хлорид	При дефиците калия не более 1 ммоль/кг в сутки в инфузии до нормализации показателей	A
	Препараты магния	Магний при дефиците по 100-200мг в сутки до нормализации показателей	B
	Препараты кальция	По 500-750 мг при дефиците до нормализации показателей	B
	раствор натрия хлорид 0,9%	Солевые и сбалансированные солевые растворы, глюкоза 5% и 10% в составе инфузионной терапии во время оперативного вмешательства, раннем послеоперационном периоде, при дегидратации в связи с интоксикационным синдромом в зависимости от физиологической потребности и текущих патологических потерь	B
	раствор глюкозы 5%, 10%		
	Натрия хлорид+Калия хлорид + Натрия гидрокарбонат		
	Калия хлорид + Натрия ацетат + Натрия хлорид		
	Натрия ацетат + Натрия хлорид		
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови			
ЛС, снижающие свертывание крови	Гепарин натрия	100 ЕД/кг в виде постоянной инфузии при флеботромбозах	B
ЛС, повышающие свертывание крови	Этамзилат	По 2,0мл 7,5% раствора в/венно при эпизодах не большого кровотечения слизистых оболочек	B
Антианемические лекарственные средства			
Препараты железа	Железа гидроксидоксид	При тяжелой железодефицитной анемии по 100 мг 2 мл в инфузии разведенном в 200мл раствора натрия хлорида 0,9%	A
	Железа сульфат	При железодефицитной анемии по 100мг 1 раз в	A

		сутки в течение 3 месяцев	
Переливание компонентов и препаратов крови (при наличии показаний)			
Компоненты крови	Эритроцитарная масса	Трансфузия компонентов крови интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде согласно Приказу №666	А
	Свежезамороженная плазма		А
	Альбумин 20%		А
Антисекреторные препараты			
Ингибиторы протонной помпы	Омепразол	20 мг 1 раз в сутки в течение 4-8 недель при риске язвенных и эрозивных поражений ЖКТ	А
Блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов	Фамотидин	По 20 мг 2 раза в день в/венно при обострении гастродуоденита без язвенных поражений	А
Муколитические средства			
Муколитические средства	Ацетилцистеин	По 200-400 мг 2-3 раза в сутки внутрь 7-14 дней	В
	Амброксол	По 30 мг 3 раза в сутки внутрь 7-14 дней	С

Примечание: *Лекарственные средства не зарегистрированы в Республике Казахстан (применение после регистрации на территории РК).

1) **Другие виды лечения:**

Лучевая терапия [6].

5.4 Хирургическое вмешательство:

Виды хирургических вмешательств зависят от их цели:

Цель	Название операции	Код МКБ-9
Уменьшить или остановить хилоторакс [1]	Плевротомия	34.59 Другие виды иссечения плевры
	Плевродез	34.601 Плевродез
	Торакоцентез	34.04 Дренажирование плевральной полости
	Торакальная проточная эмболизация или лигирование	39.794 Эндovasкулярная эмболизация сосудов
Дренажирование плевральной полости, перевязка и эмболизация грудного	Торакотомия	34.02 Диагностическая торакотомия
	Плевротомией	34.59 Другие виды иссечения плевры
	Плевродезом	34.601 Плевродез

лимфатического протока (УД-С)	Декортикация легкого (УД-С)	34.51 Декортикация легкого
Стабилизация, фиксация, коррекция позвоночника	Корригирующие, стабилизирующие фиксирующие операции на позвоночник с применением металлоконструкций (УД-С)	79.39 Открытая репозиция костных обломков другой уточненной кости с внутренней фиксацией
Склерозирование плевральной полости цитостатиками (УД-С)	Введение в плевральную полость циклофосфан по 400мг №7, блеомицин по 30 мг №3-7	34.04 Дренирование плевральной полости

5.5 Дальнейшее ведение:

- 1) Диспансерный учет профильного хирурга в зависимости от вида оперативного вмешательства (ортопеда, вертебролога, сосудистого хирурга);
- 2) Радиологический контроль не менее 1 раза в 6 месяцев. При наличии хилоторакса рентгенография и КТ грудного сегмента проводят по показаниям (наличия расстройств дыхания, асимметрии грудной клетки).

6. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- стабилизация заболевания;
- отсутствие прогрессирования лизиса костей;
- отсутствие появления новых пораженных зон/костей;
- отсутствие неврологических нарушений, и дыхательных расстройств;
- отсутствие или не нарастание лимфодемы;
- нормализация уровня кальция и витамина Д в сыворотки крови.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Колеснев Александр Валерьевич – заведующий отделением онкогематологической реанимации «Национального научного центра онкологии и трансплантологии» корпоративного фонда «University Medical Center»;
- 2) Муканова Шолпан Насыровна - начальник отдела разработки и внедрения клинических стандартов Департамента стандартизации корпоративного фонда «University Medical Center»;

- 3) Жадыгеров Дан Булатович - МВА, заведующий отделением ортопедии «Национального научного центра онкологии и трансплантологии» корпоративного фонда «University Medical Center»;
- 4) Абдалиев Сейдали Сапаралиевич - заведующий отделением ортопедии №6 «Научно-исследовательского института травматологии и ортопедии», травматолог-ортопед высшей категории.
- 5) Макалкина Лариса Геннадьевна – кандидат медицинских наук, PhD, заведующая курсом клинической фармакологии и фармации кафедры кардиологии и внутренних болезней АО «Медицинский университет Астана».

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов:

7.3 Рецензенты: Сагандыков Ирлан Негметжанович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением сосудистой хирургии «Национального научного центра онкологии и трансплантологии» корпоративного фонда «University Medical Center».

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

7.5 Список использованной литературы:

- 1) Болезнь Горхама-Стаута Д-р Gulraiz CHAUDRY - Д-р Cameron TRENOR - *Последнее обновление:* ноябрь 2014 г. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=8684&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Stout&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Gorham-Stout-disease&title=Gorham-Stout-disease&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=8684&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Stout&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Gorham-Stout-disease&title=Gorham-Stout-disease&search=Disease_Search_Simple);
- 2) Первый отчет об эффективном и целесообразном лечении мультифокального лимфангиоматоза (Горхам-Стаут) с бевацизумабом у ребенка TGP Grunewald L. Damke M. Maschan U. Petrova O. Surianinova A. Esipenko D. Kononov U. Behrends J. Schiessl K. Wörtler <https://academic.oup.com/annonc/article/21/8/1733/154201>;
- 3) Колуччи S, Taraboletti г, Primo L, и другие. Синдром Горхема-Стата: опосредуемая моноцитом цитокиновая болезнь, *J Bone Miner Res*, 2006, vol. 21 (Стр. 207-218);
- 4) Зостериформные венозные мальформации. Болезнь Горхема. Синдром Баннайана—Зонана, Райли—Смита. Источник: <https://meduniver.com/Medical/Dermat/259.html> MedUniver;
- 5) Duffy BM, Manon R, Patel RR, et al. A case of Gorham's disease with chylothorax treated curatively with radiation therapy. *Clin Med Res*. 2005;3:83–86;
- 6) Dunbar SF, Rosenberg A, Mankin H, et al. Gorham's massive osteolysis: the role of radiation therapy and a review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;26:491–497;
- 7) Dupond JL, Bermont L, Runge M, et al. Plasma VEGF determination in disseminated lymphangiomatosis Gorham-Stout syndrome: a marker of activity? A case report with a 5-year follow-up. *Bone*. 2010;46:873–876. doi: 10.1016/j.bone.2009.11.015;
- 8) Fontanesi J. Radiation therapy in the treatment of Gorham disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25:816–817;
- 9) Nir V, Guralnik L, Livnat G, et al. Propranolol as a treatment option in Gorham–Stout syndrome: a case report. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:417–419. doi:10.1002/ppul.22869;
- 10) Patel DV. Gorham's disease or massive osteolysis. *Clin Med Res*. 2005;3:65–74;
- 11) Hagberg H, Lamberg K, Astrom G. Alpha-2b interferon and oral clodronate for Gorham's disease. *Lancet*. 1997;350:1822–1823;

- 12) Hagendoorn J, Padera TP, Yock TI, et al. Platelet-derived growth factor receptor-beta in Gorham's disease. *Nat Clin Pract Oncol*. 2006;3:693–697;
- 13) Heffez L, Doku HC, Carter BL, et al. Perspectives on massive osteolysis. Report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1983;55:331–343;
- 14) Jones GB, Midgley RL, Smith GS. Massive osteolysis: disappearing bones. *J Bone Joint Surg Br*. 1958;40-B:494–501;
- 15) Moller G, Priemel M, Amling M, et al. The Gorham–Stout syndrome (Gorham's massive osteolysis). A report of six cases with histopathological findings. *J Bone Joint Surg Br*. 1999;81:501–506;
- 16) Sekharappa V, Arockiaraj J, Amritanand R, et al. Gorham's disease of spine. *Asian Spine J*. 2013;7:242–247. doi: 10.4184/asj.2013.7.3.242;
- 17) Spieth ME, Greenspan A, Forrester DM, et al. Gorham's disease of the radius: radiographic, scintigraphic, and MRI findings with pathologic correlation. A case report and review of the literature. *Skeletal Radiol*. 1997;26:659–663;
- 18) First report of effective and feasible treatment of multifocal lymphangiomatosis (Gorham–Stout) with bevacizumab in a child. Grunewald TG, Damke L, Maschan M, Petrova U, Surianinova O, Esipenko A, Konovalov D, Behrends U, Schiessl J, Wörtler K, Burdach S, von Luetichau I. *Ann Oncol*. 2010 Aug;21(8):1733–4. doi: 10.1093/annonc/mdq331. Epub 2010 Jul 6;
- 19) Ross JL, Schinella R, Shenkman L. Massive osteolysis. An unusual cause of bone destruction. *Am J Med*. 1978;65:367–372;
- 20) Jones GB, Midgley RL, Smith GS. Massive osteolysis: disappearing bones. *J Bone Joint Surg Br*. 1958;40-B:494–501;
- 21) Pazzaglia UE, Andrini L, Bonato M, et al. Pathology of disappearing bone disease: a case report with immunohistochemical study. *Int Orthop*. 1997;21: 303–307;
- 22) Branch HE. Acute spontaneous absorption of bone- report of a case involving a clavicle and a capula. *J Bone Joint Surg*. 1945;27:706–710;
- 23) Choma ND, Biscotti CV, Bauer TW, et al. Gorham's syndrome: a case report and review of the literature. *Am J Med*. 1987;83:1151–1156;
- 24) Gorham LW, Stout AP. Massive osteolysis (acute spontaneous absorption of bone, phantom bone, disappearing bone); its relation to hemangiomatosis. *J Bone Joint Surg Am*. 1955;37-A:985–1004;
- 25) Gorham LW, Wright AW, Shultz HH, et al. Disappearing bones: a rare form of massive osteolysis; report of two cases, one with autopsy findings. *Am J Med*. 1954;17:674–682;
- 26) Heyden G, Kindblom LG, Nielsen JM. Disappearing bone disease. A clinical and histological study. *J Bone Joint Surg Am*. 1977;59:57–61;
- 27) Morimoto N, Ogiwara H, Miyazaki O, et al. Gorham–Stout syndrome affecting the temporal bone with cerebrospinal fluid leakage. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77:1596–1600. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.06.004;
- 28) Plasswilm L, Hennig I, Spoendlin M, et al. The phantom. *Respiration*. 1998;65:417–420;
- 29) Avelar RL, Martins VB, Antunes AA, et al. Use of zoledronic acid in the treatment of Gorham's disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:319–322. doi:10.1016/j.ijporl.2009.12.007;
- 30) Brodzki N, Lansberg JK, Dictor M, et al. A novel treatment approach for paediatric Gorham–Stout syndrome with chylothorax. *Acta Paediatr*. 2011;100:1448–1453. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02361.x;
- 31) Bruder E, Perez-Atayde AR, Jundt G, et al. Vascular lesions of bone in children, adolescents, and young adults. A clinicopathologic reappraisal and application of the ISSVA classification. *Virchows Arch*. 2009;454:161–179. doi: 10.1007/s00428-008-0709-3;
- 32) Devlin RD, Bone HG 3rd, Roodman GD. Interleukin-6: a potential mediator of the massive osteolysis in patients with Gorham–Stout disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1893–1897;

- 33) Fujiu K, Kanno R, Suzuki H, et al. Chylothorax associated with massive osteolysis (Gorham's syndrome). *Ann Thorac Surg.* 2002;73:1956–1957;
- 34) Grunewald TG, Damke L, Maschan M, et al. First report of effective and feasible treatment of multifocal lymphangiomatosis (Gorham–Stout) with bevacizumab in a child. *Ann Oncol.* 2010;21:1733–1734. doi:10.1093/annonc/mdq331;
- 35) Hammer F, Kenn W, Wesselmann U, et al. Gorham-Stout disease - stabilization during bisphosphonate treatment. *J Bone Miner Res.* 2005;20:350–353;
- 36) Heyd R, Micke O, Surholt C, et al. Radiation therapy for Gorham–Stout syndrome: results of a national patterns-of-care study and literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:e179–e185. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.01.006;
- 37) Hirayama T, Sabokbar A, Itonaga I, et al. Cellular and humoral mechanisms of osteoclast formation and bone resorption in Gorham-Stout disease. *J Pathol.* 2001;195:624–630;
- 38) Hu P, Yuan XG, Hu XY, et al. Gorham-Stout syndrome in mainland China: a case series of 67 patients and review of the literature. *J Zhejiang Univ-Sci B.* 2013;14:729–735. doi: 0.1631/jzus.B1200308;
- 39) Jackson JBS. A boneless arm. *Boston Med Surg J.* 1838;18:368–369;
- 40) Johnson PM, McClure JG. Observations on massive osteolysis; a review of the literature and report of a case. *Radiology.* 1958;71:28–42;
- 41) Kuriyama DK, McElligott SC, Glaser DW, et al. Treatment of Gorham–Stout disease with zoledronic acid and interferon-alpha: a case report and literature review. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32:579–584. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181edb464;
- 42) Lehmann G, Pfeil A, Bottcher J, et al. Benefit of a 17-year long-term bisphosphonate therapy in a patient with Gorham–Stout syndrome. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009;129:967–972. doi: 10.1007/s00402-008-0742-3;
- 43) Leite I, Hernandez-Martin A, Colmenero I, et al. Invasive lymphatic malformation (gorham–stout) of the pelvis with prominent skin involvement. *Pediatr Dermatol.* 2013;30:374–378. doi: 10.1111/j. 1525-1470.2012.01814.x;
- 44) Lohela M, Bry M, Tammela T, et al. VEGFs and receptors involved in angiogenesis versus lymphangiogenesis. *Curr Opin Cell Biol.* 2009;21:154–165. doi:10.1016/j.ceb.2008.12.012;
- 45) McNeil KD, Fong KM, Walker QJ, et al. Gorham's syndrome: a usually fatal cause of pleural effusion treated successfully with radiotherapy. *Thorax.* 1996;51:1275–1276;
- 46) Papadakis SA, Khaldi L, Babourda EC, et al. Vanishing bone disease: review and case reports. *Orthopedics.* 2008;31:278;
- 47) Pedroletti F, Rangarajan S, McCain JP, et al. Conservative treatment of a pathologic fracture in a patient with Gorham–Stout disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109:e49–e52. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.08.045;
- 48) Poirier H. Massive osteolysis of the humerus treated by resection and prosthetic replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 1968;50:158–160;
- 49) Ruggieri P, Montalti M, Angelini A, et al. Gorham–Stout disease: the experience of the Rizzoli Institute and review of the literature. *Skeletal Radiol.* 2011;40:1391–1397. doi: 10.1007/s00256-010-1051-9;
- 50) Silva S. Gorham–Stout disease affecting both hands: stabilisation during biphosphonate treatment. *Hand (N Y).* 2011;6:85–89. doi: 10.1007/s11552-010-9292-6;
- 51) Simpson BS. An unusual case of post-traumatic decalcification of the bones of the foot. *J Bone Joint Surg.* 1937;19:223–227;
- 52) Tauro B. Multicentric Gorham's disease. *J Bone Joint Surg Br.* 1992;74:928–929. 52. Thoma KH. A case of progressive atrophy of the facial bones with complete atrophy of the mandible. *J Bone Joint Surg Am.* 1933;15:494–501;
- 53) Tie ML, Poland GA, Rosenow EC 3rd. Chylothorax in Gorham's syndrome. A common complication of a rare disease. *Chest.* 1994;105:208–213;

- 54) Venkatramani R, Ma NS, Pitukcheewanont P, et al. Gorham's disease and diffuse lymphangiomatosis in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer*.2011;56:667–670. doi: 10.1002/pbc.22948;
- 55) Pulmonary and pleural lymphatic endothelial cells from pediatric, but not adult, patients with Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly, show a high proliferation rate;
- 56) Mori M¹, Dictor M², Brodzki N³, López-Gutiérrez JC⁴, Beato M⁵, Erjefält JS¹, Eklund EA⁶;
- 57) Gorham-Stout disease: radiological, histological, and clinical features of 12 cases and review of literature;
- 58) Liu Y¹, Zhong DR², Zhou PR¹, Lv F¹, Ma DD¹, Xia WB¹, Jiang Y¹, Wang O¹, Xing XP¹, Li M³;;
- 59) Abdominal lymphangiomatosis in a 38-year-old female: case report and literature review;
- 60) Lin RY¹, Zou H¹, Chen TZ¹, Wu W¹, Wang JH¹, Chen XL¹, Han QX¹. *Medicine* (Baltimore). 2018 Jul;97(29):e11555. doi: 10.1097/MD.00000000000011555. Review;
- 61) Successful treatment of Gorham-Stout syndrome in the spine by vertebroplasty with cement augmentation: A case report and literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 May 18;11(1):67. doi: 10.1186/s13023-016-0449-4;
- 62) Liu S¹, Zhou X¹, Song A², Kong X³, Wang Y¹, Liu Y¹ ;
- 63) Pulmonary and pleural lymphatic endothelial cells from pediatric, but not adult, patients with Gorham-Stout disease and generalized lymphatic anomaly, show a high proliferation rate;
- 64) Mori M¹, Dictor M², Brodzki N³, López-Gutiérrez JC⁴, Beato M⁵, Erjefält JS¹, Eklund EA⁶;
- 65) Gorham-Stout Disease of the Skull Base With Hearing Loss: Dramatic Recovery and Antiangiogenic Therapy. Nozawa A, Ozeki M, Kuze B, Asano T, Matsuoka K, Fukao T;
- 66) *Pediatr Blood Cancer*. 2016 May;63(5):931-4. doi: 10.1002/pbc.25886. Epub 2015 Dec 29.
- 67) Nozawa A¹, Ozeki M¹, Kuze B², Asano T³, Matsuoka K⁴, Fukao T¹;
- 68) Use of zoledronic acid combined with thalidomide in the treatment of Gorham-Stout disease. *Rheumatology* (Oxford). 2018 Jun 1;57(6):1122-1124. doi: 10.1093/rheumatology/key055. Review. No abstract available.Mao T¹, Xu L¹, Yu Y², Li Z¹, Sheng J¹;
- 69) Two cases of Gorham-Stout disease with good response to zoledronic acid treatment.
- 70) Brance ML^{1,2,3}, Castiglioni A⁴, Còccaro N⁴, Palatnik M¹. *Send to Clin Cases Miner Bone Metab*. 2017 May-Aug;14(2):250-253. doi: 10.11138/ccmbm/2017.14.2.250. Epub 2017 Oct 25;
- 71) Gorham-Stout Disease Successfully Treated With Sirolimus and Zoledronic Acid Therapy. Cramer SL, Wei S, Merrow AC, Pressey JG;
- 72) *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016 Apr;38(3):e129-32. doi: 10.1097/MPH.0000000000000514;
- 73) Gorham-Stout disease of the proximal fibula treated with radiotherapy and zoledronic acid;
- 74) Yerganyan VV, Body JJ, De Saint Aubain N, Gebhart M;
- 75) *J Bone Oncol*. 2015 May 16;4(2):42-6. doi: 10.1016/j.jbo.2015.05.001. eCollection 2015 Jun.
- 76) Gorham-Stout syndrome of the pelvic girdle treated by radiation therapy: a case report;
- 77) Heyd R, Rabeneck D, Dörnenburg O, Tselis N, Zamboglou N;
- 78) *Strahlenther Onkol*. 2011 Feb;187(2):140-3. doi: 10.1007/s00066-010-2174-6. Epub 2011 Jan 18;
- 79) Treatment of Gorham-Stout disease with zoledronic acid and interferon-α: a case report and literature review;
- 80) Kuriyama DK, McElligott SC, Glaser DW, Thompson KS;
- 81) *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 Nov;32(8):579-84. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181edb464. Review;
- 82) Sirolimus Therapy as Perioperative Treatment of Gorham-Stout Disease in the Thoracic Spine: A Case Report;

- 83) Mo AZ, Trenor CC 3rd, Hedequist DJ;
- 84) JBJS Case Connect. 2018 Jul-Sep;8(3):e70. doi: 10.2106/JBJS.CC.17.00287;
- 85) 68.Sirolimus on Gorham-Stout disease. Case report;
- 86) García V, Alonso-Claudio G, Gómez-Hernández MT, Chamorro AJ;
- 87) Colomb Med (Cali). 2016 Dec 30;47(4):213-216;
- 88) Sirolimus in the Treatment of Vascular Anomalies;
- 89) Triana P, Dore M, Cerezo VN, Cervantes M, Sánchez AV, Ferrero MM, González MD, Lopez-Gutierrez JC;
- 90) Eur J Pediatr Surg. 2017 Feb;27(1):86-90. doi: 10.1055/s-0036-1593383. Epub 2016 Oct 10;
- 91) 70.Gorham-Stout Disease of the Skull Base With Hearing Loss: Dramatic Recovery and Antiangiogenic Therapy;
- 92) Nozawa A, Ozeki M, Kuze B, Asano T, Matsuoka K, Fukao T;
- 93) Pediatr Blood Cancer. 2016 May;63(5):931-4. doi: 10.1002/pbc.25886. Epub 2015 Dec 29;
- 94) Complex lymphatic anomalies;
- 95) Trenor CC 3rd, Chaudry G.;
- 96) Semin Pediatr Surg. 2014 Aug;23(4):186-90. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2014.07.006. Epub 2014 Jul 22. Review;
- 97) Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children[‡];
- 98) Authors Adrienne M. Hammill MD, PhD,MarySue Wentzel RN,ita Gupta MD,tephen NelsonD,Anne Lucky MD,Ravi Elluru MD, PhD,Roshni Dasgupta MD,Richard G. Azizkhan MD,Denise M. Adams MDFirst published: 28 March 2011Full publication history
DOI: 10.1002/pbc.23124 View/save citation.