

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗ У ДЕТЕЙ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
D76.1	Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
D76.2	Гемофагоцитарный синдром, связанный с инфекцией

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2017 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

п/о	перорально
АллоТГСК	аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
АЧТВ	активированное частично тромбопластиновое время
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВВИГ	внутривенные иммуноглобулины
ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
ВПГ	вирус простого герпеса
ГЛГ	Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
ГФС	Гемофагоцитарный синдром
ИФА	иммуноферментный анализ
ИТ	интратекальная терапия
КТ	компьютерная томография
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
МНН	международное непатентованное название
МНО	международное нормализованное время
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОАК+тромбоциты	общий анализ крови с подсчетом лейкоформулы и тромбоцитов
ОАМ	общий анализ мочи
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПВ	протромбиновое время
ПТИ	протромбиновый индекс
ПДФ	продукты деградации фибринолиза

РКИ	Рандомизированные клинические исследования
РК	Республика Казахстан
СГЛГ	семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ТГСК	трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
УЗИ	ультразвуковое исследование
УД	уровень доказательности
ЦНС	центральная нервная система
ЦНС	центральная нервная система
ЦсА	циклоспорин А
ЭБВ	Эбштейн-Барр вирус
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография
Нб	гемоглобин
HLA	Human leukocytes antigen (система человеческих лейкоцитарных антигенов)
IL	Интерлейкин
CD	кластеры дифференцировки (моноклональные антитела)
NK	натуральные киллеры

1.4 Пользователи протокола: врачи-педиатры, ВОП, онкологи/гематологи, ревматологи.

1.5 Категория пациентов: дети.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор 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.
GPP	Наилучшая клиническая практика

1.7 Определение:

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз – редкое наследственное или приобретенное заболевание, характеризующееся неконтролируемой активацией макрофагов, и, как следствие, нерегулируемым фагоцитозом клеток крови и их предшественников [1].

1.8 Классификация:

К ГФС относятся два различных состояния, которые по начальным клиническим симптомам трудно отличить друг от друга [1].

Семейно-наследственный (первичный) гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз – аутосомно-рецессивное заболевание, в генезе которого важную роль играет мутация в гене перфорины, которая встречается в 20–40% случаев СГЛГ.

Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз – синдром макрофагальной активации с гемофагоцитозом, который развивается в результате иммунной активации системы мононуклеарных фагоцитов.

Вторичные гемофагоцитарные синдромы развиваются как осложнение основного заболевания при широком круге патологических процессов [1,2,3]. В зависимости от природы основного заболевания принято выделять гемофагоцитарный синдром, связанный с [3]:

- инфекцией;
- опухолью;
- первичным иммунодефицитом;
- системной аутоиммунной патологией;
- наследственными дефектами метаболизма.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез [1,3,4]:

При сборе анамнеза следует обратить внимание на следующее:

- длительность и характер лихорадки, динамику лихорадки при терапии антибиотиками, кортикостероидами;
- появление раздражительности;
- изменения поведения;
- судороги, атаксия;
- перенесенные инфекции и вакцинации.

Семейный анамнез:

- указания на смерть сиблингов в младенчестве с диагнозом «острый лейкоз», «сепсис», «внутриутробная инфекция»;
- невынашивание беременности (особенно спонтанное прерывание на поздних сроках гестации);
- близкородственный брак;
- этническую принадлежность семьи;
- задержку психомоторного развития.

Чаще триггером заболевания (как СГЛГ, так и ГЛГ) являются какие либо системные инфекционные заболевания, протекающие с лихорадкой, симптомами интоксикации.

Наиболее частыми жалобами при ГЛГ являются упорная лихорадка, рефрактерная к антимикробной терапии, слабость, вялость, бледность, увеличение размеров и боли в животе, увеличение размеров лимфоузлов, боли в мышцах, костях. Возможны кожная сыпь, желтуха, отеки, кровотечения. Возможны различные неврологические симптомы в виде менингеальных знаков, судорожного синдрома.

Физикальное обследование [3,4]:

Осмотр больного: необходимо обратить внимание на температуру тела, рост, вес, окружность головы, сыпь на коже головы и туловища, геморрагические элементы на коже, активные кровотечения, желтушность, бледность, альбинизм, лимфаденопатию, тонзиллит, пороки развития скелета, одышку, тахипноэ, размеры печени, селезенки, периферические отеки, неврологическую симптоматику (парезы/параличи черепных нервов, уровень сознания, менингеальные знаки).

Клиническая симптоматика [2]:

- упорная лихорадка более 38,5°C в течение 7 суток и более, рефрактерная к антимикробной терапии;
- спленомегалия более 3 см, из-под реберной дуги.

Лабораторные исследования [2-6]:

- ОАК + лейкоформула ручным методом: анемия ($Hb < 90 \text{ г/л}$), тромбоцитопения ($< 100 \times 10^9$), нейтропения ($< 1,0 \times 10^9$), ускорение СОЭ. Возможны 2-х или 3-х ростковые цитопении
- Биохимический анализ крови: повышение уровня триглицеридов (уровень триглицеридов натощак $\geq 2,0 \text{ ммоль/л}$ или $\geq 3,0$ стандартных отклонения от средней возрастной нормы), ферритина ($> 500 \text{ мкг/мл}$), возможны гипопропротеинемия, повышение трансаминаз
- Коагулограмма: гипофибриногенемия ($\leq 1,5 \text{ г/л}$ или 3,0 стандартные отклонения), снижение протромбинового времени (ПВ) и протромбинового комплекса (ПТИ), удлинение международного нормализованного времени (МНО)
- цитологическое исследование миелограммы или морфологическое исследование биоптата лимфоузла или селезенки: наличие гемофагоцитирующих макрофагов. При стандартном окрашивании пунктата костного мозга выявляется инфильтрация активированными моноцитами/макрофагами, не несущими признаков злокачественного перерождения. Моноцитарный компонент сопровождается, как правило, инфильтратом из малых лимфоцитов. Часто удается обнаружить феномен гемофагоцитоза, т.е. макрофаги с явлением фагоцитоза клеточных элементов: эритроцитов, реже тромбоцитов и лейкоцитов. На поздних этапах отмечается выраженное обеднение костного мозга с формированием картины аплазии кроветворения.
- Иммунограмма: низкая или полное отсутствие активности натуральных киллеров (NK-клеток), повышен уровень растворимого рецептора интерлейкина-2 (IL-2) CD25 $> 2400 \text{ U/ml}$. Исследование дегрануляции НК-клеток на основе экспрессии CD 107a на активированных НК-клетках. Исследование экспрессии перфорины, SAP, XIAP в НК и Т-клетках методом проточной цитометрии.
- Молекулярно-генетическое исследование для дифференциации СЛГЛ и ЛГЛ: мутации гена перфорины (10q21).
- HLA типирование пациента и его семьи

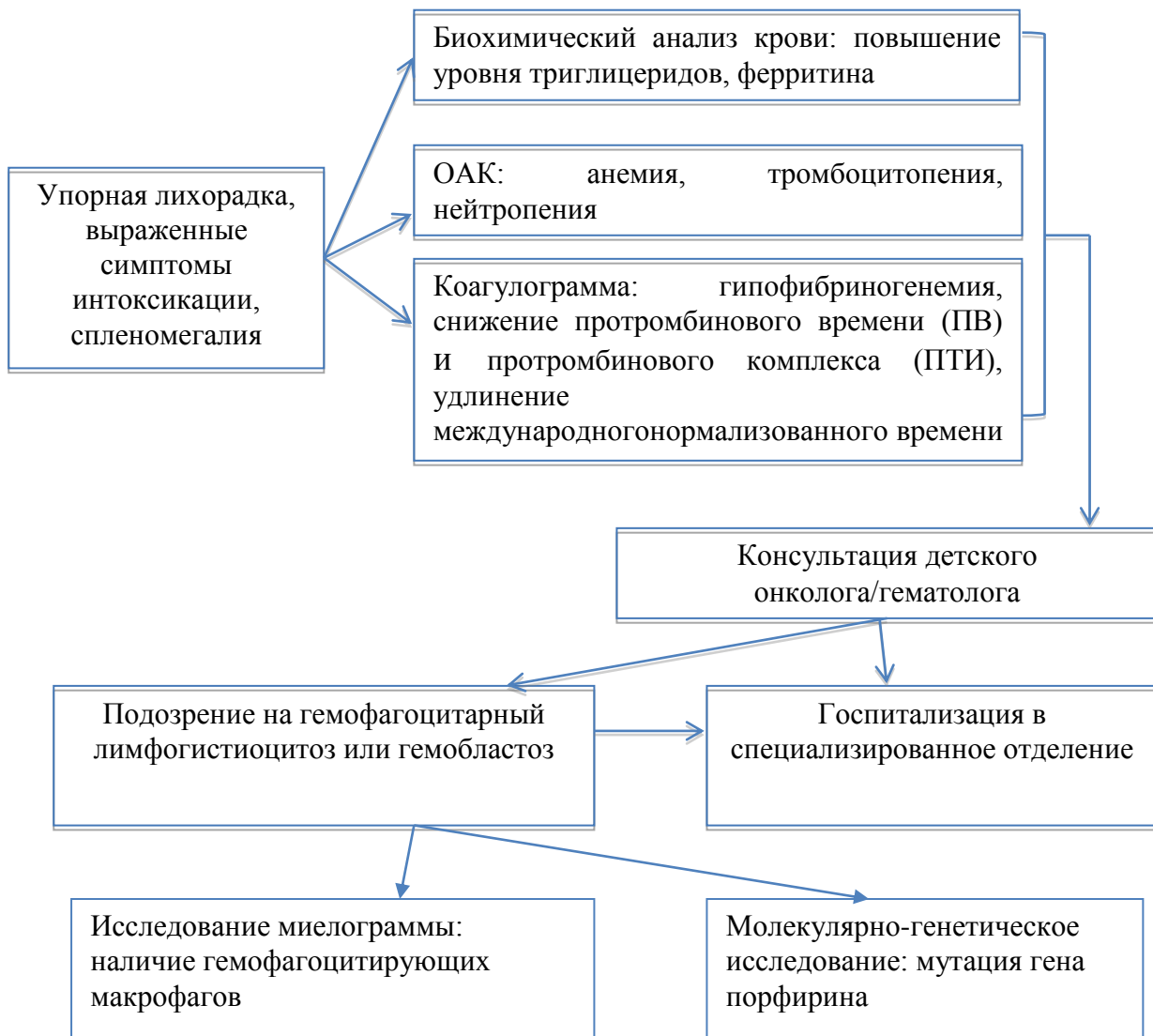
Диагноз ГЛГ является правомочным при наличии мутации гена порфирина при молекулярно-генетическом исследовании и/или при выполнении 5 из 8 условий [2]:

- 1) лихорадка
- 2) спленомегалия
- 3) 2-х или 3-х ростковая цитопения
- 4) гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия
- 5) гемофагоцитоз в пунктате костного мозга или в биопсийном материале лимфоузла или селезенки
- 6) гиперферритинемия
- 7) снижение или полное отсутствие активности NK- клеток
- 8) увеличение уровня растворимого рецептора IL-2 CD25

Инструментальные исследования [3,6]:

- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства – позволяет оценить размеры печени, селезенки, и увеличение лимфоузлов брюшной полости, наличие свободной жидкости в брюшной полости.
- МРТ головного мозга в режиме T1и, T2, FLAIR, с контрастированием гадолинием.

2.1 Диагностический алгоритм: (схема 1)



2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Острый лейкоз	Гиперпластический, анемический, геморрагический синдромы, лихорадка и другие симптомы интоксикации	Исследование миелограммы	Наличие бластной метаплазии в костном мозге более 25%
Миелодиспластический синдром	Гиперпластический, анемический, геморрагический синдромы, лихорадка и другие симптомы интоксикации	Исследование миелограммы	Как правило, гиперклеточный костный мозг, дисплазия ростков кроветворения, наличие бластной метаплазии <25%
Приобретенная апластическая анемия	Симптомы интоксикации, лихорадка, 2-х или 3-х ростковая цитопения	Исследование миелограммы	костный мозг малоклеточный, ростки кроветворения угнетены, костный мозг полиморфный, бластные клетки <5%, отсутствует гемофагоцитоз
Инфекционный мононуклеоз	Лимфопролиферативный синдром, лимфоцитоз, моноцитоз, возможны позитивные IgM, IgG, DNA-EBV	Исследование миелограммы.	Отсутствует гемофагоцитоз в миелограмме
Сепсис	Упорная лихорадка, выраженные симптомы интоксикации, возможны 2-х и 3-х ростковые цитопении, коагулопатия	Исследование миелограммы, уровня прокальцитонина	В миелограмме раздражение или угнетение костного мозга, без признаков гемофагоцитоза. Уровень прокальцитонина резко повышен.
Синдром Вискотта-Олдрича	Геморрагический синдром, инфекционные осложнения, тромбоцитопения	Сбор анамнеза, Исследование иммунного статуса, миелограмма. Молекулярно-генетические исследования	Сочетание иммунодефицита, тромбоцитопении и атопического дерматита. В миелограмме отсутствует гемофагоцитоз Мутация в WASP

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ

посиндромная терапия с целью обеспечения транспортабельности больного в специализированное отделение.

3.1 Немедикаментозное лечение [3,6,7]: режим и диета зависят от тяжести состояния пациента.

- Режим – палатный.
- Диета – Стол №11, стол №1Б, стол №5П (с исключением острых, жирных, жареных блюд, обогащенная белком).

3.2 Медикаментозное лечение.

Терапия на догоспитальном этапе зависит от наличия того или иного синдрома, имеющего место у больного:

- анемический синдром требует заместительной терапии одноклассной лейкофильтрованной эритроцитарной взвесью при снижении Нв ниже 80г/л;
- геморрагический синдром – остановка кровотечения, заместительная терапия одноклассным лейкофильтрованным, вирусинактивированным тромбоконцентратом. При дефиците плазменных факторов свертывания и ДВС синдроме трансфузия СЗП;
- симптоматическая терапия – адекватная антибактериальная, противогрибковая терапия.

Перечень основных лекарственных средств: нет

Перечень дополнительных лекарственных средств

№ п/п	МНН ЛС	Доза, кратность, способ и длительность применения	УД
Антибактериальные препараты			
1.	пенициллины	80-100 Ед/кг, курсами по 7-21 день	В
2.	цефалоспорины	50-100 мг/кг, курсами по 7-21 день	А
3.	аминогликозиды	7,5-15мг/кг, курсами по 7-14 дней	А
Антимикотики			
4.	флуконазол	6-12 мг/кг, 14-30 дней	А
Противовирусные препараты			
5.	ацикловир	250 мг/м ² , 3 раза в день, 7-14 дней	А

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение:

Профилактические мероприятия: своевременная терапия инфекционно-септических осложнений в случае вторичного ЛГЛ, медико-генетическая консультация в случае СГЛГ.

Мониторинг состояния пациента:

- контроль основных витальных функций – АД, пульс, частота дыхания, степени сознания;

- контроль показателей гемограммы – эритроциты, Нв, лейкоциты, тромбоциты ежедневно;
- контроль коагулограммы ежедневно.

3.5 Индикаторы эффективности лечения

- Ясное сознание;
- Стабильная гемодинамика;
- Отсутствие кровотечения;
- стабильные показатели гемограммы (Нв>80г/л, тромбоциты $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$);
- сохраненный диурез.

4 ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

4.1 Показания для плановой госпитализации:

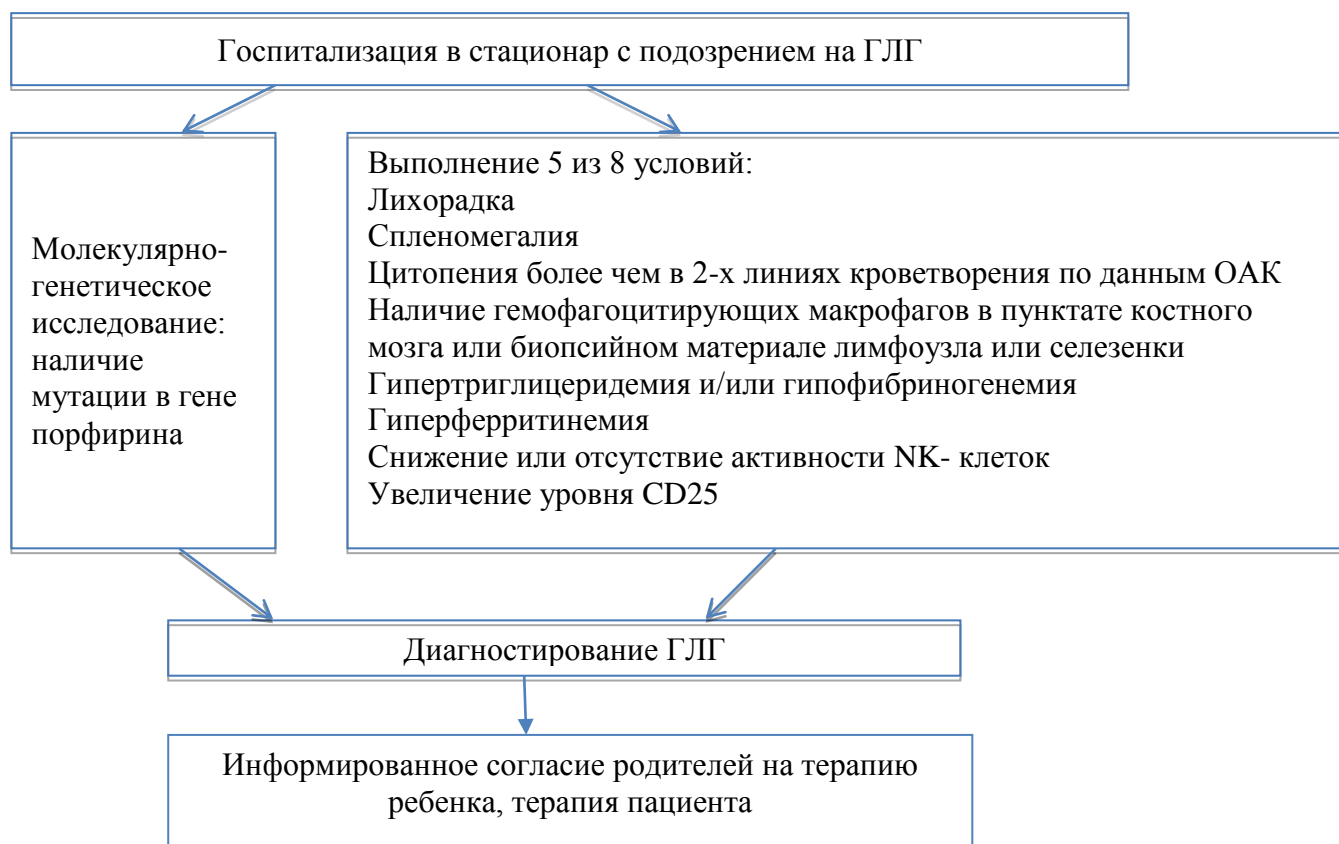
- при ранее установленном диагнозе повторная госпитализация на очередной курс терапии.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

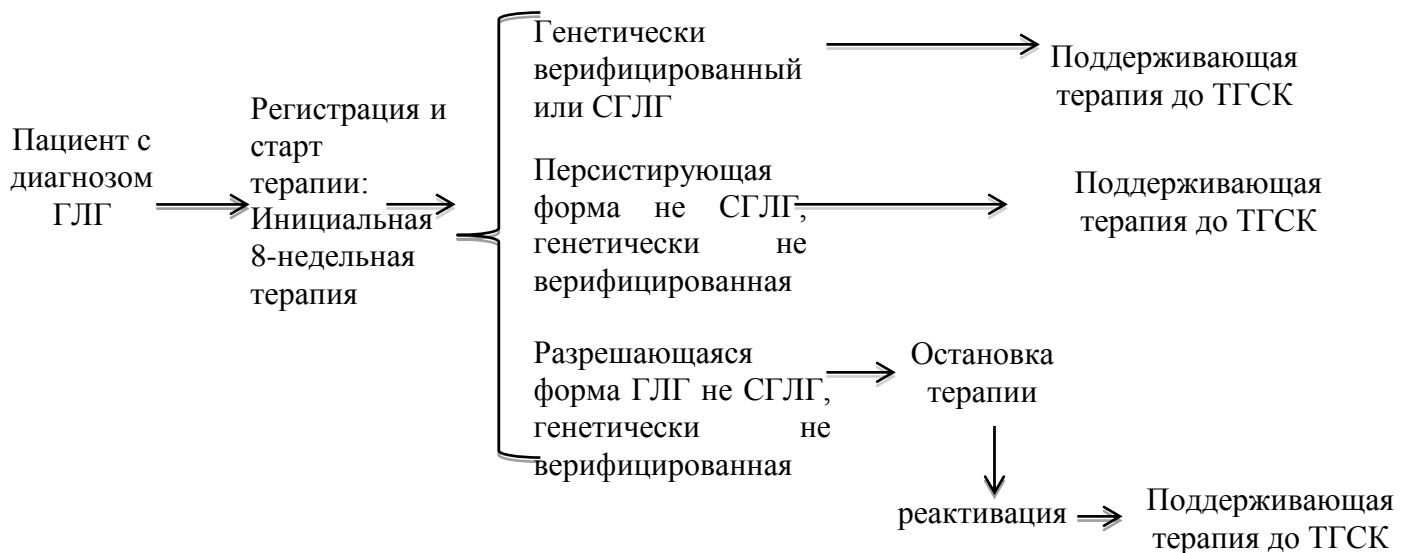
- при подозрении на ГЛГ для первичной диагностики и лечения, а также в случае реактивации заболевания при уже установленном диагнозе.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента



Тактика лечения программная химиотерапия, иммуносупрессивная терапия с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [2,3,7,8,9,10].



5.1 Немедикаментозное лечение:

- Режим: пациенты в изолированные (боксированные) палаты:
 - ламинарный поток воздуха,
 - изоляция инфекционных больных в палаты с отрицательным давлением;
 - личная гигиена и правильная обработка рук (согласно «Руководство ВОЗ по гигиене рук в медико-санитарной помощи», Женева, 2006 г.) [8];
 - при агранулоцитозе туалет полости рта поролоновыми щетками, полоскания антисептиками;
- Диета – низко бактериальная пища, усиленное питание – высококалорийная диета с полуторным по сравнению с возрастными нормами количеством белков, витаминизированная, богатая минеральными веществами. Для детей с различными нарушениями питания включение в питание различных лечебных смесей.
- обеспечение венозного доступа с установкой центрального венозного катетера (из тефлона). Смена катетера по леске запрещается. Применение катетеров из полиэтилена запрещается. Уход за центральным катетером осуществляется обученным медицинским персоналом.;

5.2 Медикаментозное лечение [2]:

- Терапия состоит из инициального 8-недельного курса комбинированной иммуносупрессивной и химиотерапии, затем продолженная иммуносупрессивная и химиотерапия до подбора донора для ТГСК и проведения ТГСК. Инициальная терапия включает длительную терапию дексаметазоном, циклоспорин и этопозид, а для некоторых пациентов (с поражением ЦНС) – интратекальная терапия метотрексатом и преднизолоном.
- сопроводительная антибактериальная, противогрибковая, противовирусная терапия, заместительная терапия, направленная на профилактику и лечение инфекционных осложнений. Лечение сопутствующих инфекционных и других осложнений осуществляется согласно Протоколам терапии соответствующих нозологий [11-20].

Схема инициальной терапии (1-8 недели):

- Дексаметазон назначается перорально в 3 приема (при невозможности перорального приема внутривенно). Доза дексаметазона в 1,2 недели 10мг/м²/день, в 3,4 недели – 5мг/м²/день, в 5,6 недели – 2,5 мг/м²/день, в 7,8 недели – 1,25 мг/м²/день/
- Этопозид назначается внутривенно капельно 1-3 часа, разводится на 0,9% хлорида натрия или 5% растворе глюкозы из расчета 0,4мг/мл раствора. В случае инициальной нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов <500мл/мл) и гипоцеллюлярном костном мозге, доза этопозид редуцируется за счет однократного введения препарата в неделю.
- Циклоспорин А назначается внутрь в 2 приема, доза зависит от уровня циклоспорина в сыворотке крови. Стартовая доза циклоспорина рекомендуется 6мг/кг/день при нормальной функции почек. Необходимый уровень циклоспорина, который рекомендуют поддерживать 200микрограмм/мл.
- Интратекальная терапия метотрексатом и преднизолоном начинается после 2 недель от начала терапии. При прогрессирующей неврологической симптоматике и патологических изменениях в ликворе, интратекальная терапия проводится еженедельно в течение 4 недель.

Дозы препаратов для интратекального ведения в зависимости от возраста

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

Схема продолженной терапии(9-24 недели, 25-40 недели):

деksamетазон 10мг/м2 по 3 дня в каждый пульс								
доза (мг)								
дата начала пульс-терапии								
этопозид 150мг/м2								
доза (мг)								
дата								
циклоsporин А внутри в 2 приема								
доза (мг)								
уровень в крови (мкг/л)								
недели	<div> <div>9</div> <div>10</div> <div>11</div> <div>12</div> <div>13</div> <div>14</div> <div>15</div> <div>16</div> <div>17</div> <div>18</div> <div>19</div> <div>20</div> <div>21</div> <div>22</div> <div>23</div> <div>24</div> </div>							
деksamетазон 10мг/м2 по 3 дня в каждый пульс								
доза (мг)								
дата начала пульс-терапии								
этопозид 150мг/м2								
доза (мг)								
дата								
циклоsporин А внутри в 2 приема								
доза (мг)								
уровень в крови (мкг/л)								
недели	<div> <div>25</div> <div>26</div> <div>27</div> <div>28</div> <div>29</div> <div>30</div> <div>31</div> <div>32</div> <div>33</div> <div>34</div> <div>35</div> <div>36</div> <div>37</div> <div>38</div> <div>39</div> <div>40</div> </div>							

- Дексаметазон 10мг/м²/день пульс-терапия по 3 дня каждые 2 недели перорально в 3 приема;

- Этопозид 150мг/м² внутривенно капельно 1-3 часа, вводится каждые 2 недели, разводится на 0,9% хлорида натрия или 5% растворе глюкозы из расчета 0,4мг/мл раствора;
- Циклоспорин назначается под контролем функции почек внутрь в 2 приема, доза зависит от уровня циклоспорина в сыворотке крови. Необходимый уровень циклоспорина, который рекомендуют поддерживать 200 микрограмм/мл.

Далее продолженная терапия подбирается индивидуально. Для пациентов с первичным ГЛГ проводится аллогенная ТГСК, так как имеющаяся мутация в гене порфирина будет определять прогрессирование и раннюю смерть пациентов. Если нет гистосовместимого донора, как альтернатива предлагается ТГСК от гаплоидентичного семейного донора. Для пациентов с вторичным ГЛГ лечение не должно продолжаться более 40 недель.

Предлагаются 4 стратегии лечения, и лечение может быть редуцировано и остановлено, если нет реактивации:

- 1) продолжить продолженную терапию до 40 недель;
- 2) продлить интервал между каждой инфузией этопозидов и пульс-терапией дексаметазона от 2 до 4 недель, продолжить терапию циклоспорином как ранее. Таким образом, пациенты получают альтернирующую терапию каждую вторую неделю (не еженедельно) введениями этопозидов и пульс-терапией дексаметазона;
- 3) исключить из терапии этопозид, продолжить терапию дексаметазоном и циклоспорином А, в дозах и интервалах, рекомендуемых для продолженной терапии на 9-40 неделях;
- 4) исключить из терапии этопозид, продолжить терапию дексаметазоном или циклоспорином А в монотерапии.

Перечень основных лекарственных средств:

№ п/п	МНН ЛС	Доза, кратность, способ и длительность применения	УД
<i>Глюкокортикостероиды</i>			
1.	дексаметазон	10 мг/м ² , 8 недель непрерывно с постепенным снижением дозы и отменой, 3-х дневные курсы пульс-терапии до 40-й недели	В
2.	преднизолон	4-10 мг в зависимости от возраста интратекально, 4-6 недель	В
<i>Противоопухолевое средство (алкалоид, антиметаболит)</i>			
3.	этопозид	150 мг/м ² , 1-2 раза в неделю или 1 раз в 2 недели до 40-ой недели	А
4.	метотрексат флаконы	6-12 мг в зависимости от возраста интратекально, 4-6 недель	А
<i>Иммунодепрессивное средство</i>			
5.	циклоспорин А	6-5 мг/кг, 40 недель	А
<i>Заместительная терапия</i>			
6.	хлорид натрия	0,9% во флаконах 100 мл, 200 мл, 400 мл	
7.	декстроза	5% раствор, во флаконах 100 мл, 200 мл, 400 мл	

Перечень дополнительных лекарственных средств:

№ п/п	МННЛС	Доза, кратность, способ и длительность применения	УД
Сульфаниламиды			
1.	сульфометоксазол\ триметоприм	5 мг\кг\сут по триметоприму, в таблетках 120 мг, 240 мг или сироп 120 мг/5мл или 240 мг/5 мл энтерально длительно, в/в капельно, 10-20 дней	А
Антибактериальные средства (альтернативные препараты)			
2.	Пенициллины: Ампициллин сульбактам	80-100 Ед/кг курсами по 7-21 день	В
3.	цефалоспорины		
	цефтриаксон	50-100 мг/кг курсами по 7-21 день	А
	цефепим	50-100 мг/кг курсами по 7-21 день	А
	цефтазидим	50-100 мг/кг курсами по 7-21 день	А
	цефуроксим	50-100 мг/кг курсами по 7-21 день	А
	цефоперазон	50-100 мг/кг курсами по 7-21 день	А
	цефоперазон+сульбактам	50-100 мг/кг курсами по 7-21 день	А
4.	Аминогликозиды:		
	амикацин	7,5-15 мг/кг/сут курсами по 7-14 дней	А
	гентамицин	3-5 мг/кг курсами по 7-14 дней	А
5.	карбопены		
	меропенем	15-20 мг/кг 3 раза в сутки, 7-21 дней	А
	эртапенем	15-20 мг/кг 3 раза в сутки, 7-21 дней	А
	имипенем	15-20 мг/кг 3 раза в сутки, 7-21 дней	А
6.	макролиды		
	азитромицин	10 мг/кг/сут 3 дня	В
	klarитромицин	7,5 мг/кг кг каждые 12 часов или 250-500 мг в/в каждые 12 часов 14-21 дней	А
7.	ванкомицин	40 мг/кг/сут курсами 7-21 день	А
8.	линезолид	10 мг/кг/сут курсами 7-21 день	А
	Фторхинолоны		
10.	ципрофлоксацин	10 мг/кг/сут курсами 7-21 день (NB! Применять при неэффективности других препаратов, при информированном согласии родителей)	В
11.	офлоксацин	10 мг/кг/сут курсами 7-21 день (NB! Применять при неэффективности других препаратов, при информированном согласии родителей)	В
12.	левофлоксацин	10 мг/кг/сут курсами 7-21 день (NB! Применять при неэффективности других препаратов, при информированном согласии родителей)	А
13.	метронидазол	7,5 мг/кг/сут курсами 7-21 день	А
Антимикотики, препараты выбора			
14.	флуконазол	6-12 мг/кг, 14-30 дней	А
15.	вориконазол	6-12 мг/кг, 14-30 дней	А

Полиеновые противогрибковые, препараты выбора			
18.	амфотерицин	0,1-0,3 мг/кг, 7-21 день	В
19.	нистатин	500000 Ед 3 раза в сутки 7-21 день	А
Противогрибковые средства, препараты выбора			
20.	микафунгин	1-2 мг/кг, 7-30 дней	А
21.	каспофунгин	50-70 мг/м ² , 7-30 дней	А
Противовирусные препараты, препараты выбора			
22.	ацикловир	250 мг/м ² 3 раза в день, 7-14 дней	В
23.	ганцикловир	5 мг/кг/сут, 7-14 дней	А
24.	валацикловир	250мг 3 раза/сут., 7-14 дней	А
Иммуноглобулины			
25.	иммуноглобулины с содержанием IgG не менее 90%	в/в, по 0,5 г/кг каждые 4 недели. Во флаконе 10% по 20мл, 50мл, 100	А
ингибиторы протонной помпы			
26.	омепразол	10 мг, 20 мг, в капсулах, 40 мг во флаконе 2 раза в сутки, 8 недель	А
антагонисты H₂ рецепторов гистамина			
27.	ранитидин	таблетки 0,15мг, 8 недель	А

5.3 Хирургическое лечение:

Процедура Аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток – является обязательной для первичных форм ЛГЛ, для прогрессирующих и персистирующих форм ЛГЛ, не имеющих генетической верификации. В случае разрешающихся форм ЛГЛ, не имеющих генетической верификации, АллоТГСК проводится при реактивации заболевания после окончания продолженной терапии. В случае отсутствия совместимого донора как альтернатива возможна гаплоидентичная АллоТГСК [21,22] (УДА).

5.4 Дальнейшее ведение

- соответствует наблюдению пациентов после АллоТГСК [21].

5.5 Индикаторы эффективности лечения [2]:

Клинический ответ (оценивается на 2-4 неделе терапии):

- отсутствие лихорадки;
- редукция размеров селезенки;
- тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$;
- нормальный уровень фибриногена;
- редукция уровня ферритина (на 25%).

Оценка ответа в решающие точки и в дальнейшем на терапии через 8 недель (резолуция):

Неактивное заболевание:

- нет лихорадки;
- нет спленомегалии;
- нет цитопении ($\text{Hb} \geq 90 \text{ г/л}$, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, абсолютное количество нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$);

- нет гипертриглицеридемии (<3 ммоль/л, или <265 мг/дл);
- нет гиперферритинемии ≥ 500 $\mu\text{g/l}$;
- нормальная ликворограмма (для пациентов с инициальным поражением ЦНС);
- снижение CD25 в случае если этот тест доступен.

Активное заболевание:

- пациенты, у которых нет неактивного заболевания, как определено выше
- реактивация заболевания:
- диагностируется у пациентов, достигших ремиссии, и у которых вновь развились ≥ 3 из 8 симптомов:
 - лихорадка;
 - спленомегалия;
 - тромбоциты $<100 \times 10^9/\text{л}$;
 - гипертриглицеридемия (≥ 3 ммоль/л или ≥ 265 мг/дл);
 - гипофибриногенемия $\leq 1,5$ г/л;
 - повышение уровня ферритина;
 - $\text{CD25} \geq 2400$ U/ml.
- развитие новых ЦНС симптомов достаточно рассматривать как единственный критерий реактивации заболевания

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола

- 1) Манжуова Лязат Нурбапаевна – кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкогематологии, РГП на ПХВ «Научный центр педиатрии и детской хирургии».
- 2) Омарова Кулян Омаровна – профессор, доктор медицинских наук, РГП на ПХВ «Научный центр педиатрии и детской хирургии».
- 3) Булабаева Гульнара Ержановна – заведующая отделением онкогематологии РГП на ПХВ «Научный центр педиатрии и детской хирургии».
- 4) Нургалиев Даир Жванышевич – доктор медицинских наук, заведующий отделением гематологии АО «Национальный научный центр материнства и детства», г. Астана.
- 5) Сарсекбаев Ергали Семгалиевич – врач отделения ТГСК РГП на ПХВ «Научный центр педиатрии и детской хирургии».
- 6) Калиева Шолпан Сабатаевна – кандидат медицинских наук, PhD, доцент, заведующая кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет».

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

17. Список рецензентов:

- 1) Ташенова Гульнара Талиповна – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой детских болезней №2, Казахский научный медицинский университет имени С.А.Асфендиарова.

18. Список использованной литературы

- 1) Е.Н. Охотникова, Ю.И. Гладуш, С.Б. Донская, В.Д. Дроздова, К.В. Меллина,

- Е.И. Усова, Т.П. Иванова, Е.В. Поночевная, О.Н. Кочнева, Р.В. Мостовенко, О.Ф. Зарудняя, А.С. Дорошенкова. Гемофагоцитарный синдром в педиатрической практике. Педиатрия/2011/Том 90/No 4
- 2) Hemophagocytic lymphohistiocytosis Study Group. HLH-04. Treatment protocol of the Second International Study 2004. Chairman: Jan-Inge Henter, M.D., Stockholm, Sweden
- 3) Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. М., 2014г.
- 4) Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, Bhawan S, Certain S, Mathew PA, Henter JI, Bennett M, Fischer A, de Saint Basile G, Kumar V. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis.// Science. 1999;286(5446):1957.
- 5) ZurStadt U, Beutel K, Kolberg S, Schneppenheim R, Kabisch H, Janka G, Hennies HC. Mutation spectrum in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: molecular and functional analyses of PRF1, UNC13D, STX11, and RAB27A.// Hum Mutat. 2006;27(1):62.
- 6) Gholam C, Grigoriadou S, Gilmour KC, Gaspar HB. Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in the genetic basis, diagnosis and management. *ClinExpImmunol*. 2011;163(3):271-83.
- 7) Aricò M, Janka G, Fischer A, Henter JI, Blanche S, Elinder G, Martinetti M, Rusca MP. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society.// Leukemia. 1996;10(2):197.
- 8) Lounder DT, Khandelwal P, Chandra S, Jordan MB, Kumar AR, Grimley MS, Davies SM, Bleesing JJ, Marsh RA. Incidence and Outcomes of Central Nervous System Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Relapse after Reduced-Intensity Conditioning Hematopoietic Stem Cell Transplantation.// Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(5):857. Epub 2017 Feb 17. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis/abstract/14>
- 9) Imashuku S, Hibi S, Tabata Y, Itoh E, Hashida T, Tsunamoto K, Ishimoto K, Kawano F. Outcome of clonal hemophagocytic lymphohistiocytosis: analysis of 32 cases.// Leuk Lymphoma. 2000;37(5-6):577. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis/abstract/20>
- 10) Marsh RA, Jordan MB, Talano JA, Nichols KE, Kumar A, Naqvi A, Vaiselbuh SR, Histiocyte Society Salvage Therapy Working Group. Salvage therapy for refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis: A review of the published experience.// Pediatr Blood Cancer. 2017;64(4) Epub 2016 Oct 27.
- 11) Клинический протокол диагностики и лечения «Бактериальные кишечные инфекции у детей». Одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК от 18.08.2017 №26
- 12) Клинический протокол диагностики и лечения «Бронхиты у детей». Одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК от 5.10.2017 №29
- 13) Клинический протокол диагностики и лечения «Герпетический стоматит у детей». Рекомендовано Экспертным советом РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» МЗиСР РК от 6.11.2015 №15
- 14) Клинический протокол диагностики и лечения «Белково-энергетическая недостаточность у детей». Рекомендовано Экспертным советом РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» МЗиСР РК от 6.11.2015 №15

- 15) Клинический протокол диагностики и лечения «Инфекция мочевой системы у детей». Рекомендовано Экспертным советом РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» МЗиСР РК от 4.07.2014 №10
- 16) Клинический протокол диагностики и лечения «Кандидоз полости рта». Рекомендовано Экспертным советом РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» МЗиСР РК от 15.10.2015 №12
- 17) Клинический протокол диагностики и лечения «Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки без кровотечения и прободения (педиатрия)». Рекомендовано Экспертным советом РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» МЗиСР РК от 4.07.2014 №10
- 18) Клинический протокол диагностики и лечения «Диарея у детей. Затяжная диарея». Рекомендовано Экспертным советом РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» МЗиСР РК от 30.11.2015 №18
- 19) Клинический протокол диагностики и лечения «Пневмония у детей». Одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК от 5.10.2017 №29
- 20) Клинический протокол диагностики и лечения «Миокардиты у детей». Одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК от 23.06.2017 №5
- 21) Клинический протокол диагностики и лечения «Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей». Одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК от 15.09.2017 №27
- 22) Клинический протокол диагностики и лечения «Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей». Одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК от 15.09.2017 №27
- 23) Recent advances in diagnostic and therapeutic guidelines for primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis Smita Ramachandran, Fauzia Zaidi, MD, Senior Resident, Archana Aggarwal, Rani Gera Blood Cells, Molecules and Diseases 64 (2017) 53–57 <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcmed.2016.10.023>
- 24) Assessment of immunochemotherapy and stem cell transplantation on EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: a systematic review and meta analysis Q. QIN¹, Z. XIE¹, Y. SHEN¹, S. YANG², C. LIU¹, Z. HUANG¹, J. XU¹, J. AI¹, K. SHEN European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2012; 16: 672-678 <http://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/1134.pdf>
- 25) Recent advances in diagnostic and therapeutic guidelines for primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis Smita Ramachandran, Fauzia Zaidi, MD, Senior Resident, Archana Aggarwal, Rani Gera Blood Cells, Molecules and Diseases 64 (2017) 53–57 <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcmed.2016.10.023>
- 26) Assessment of immunochemotherapy and stem cell transplantation on EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: a systematic review and meta analysis Q. QIN¹, Z. XIE¹, Y. SHEN¹, S. YANG², C. LIU¹, Z. HUANG¹, J. XU¹, J. AI¹, K. SHEN European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2012; 16: 672-678 <http://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/1134.pdf>
- 27) Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation Jan-Inge Henter, AnnaCarin Samuelsson-Horne, Maurizio Arico` , R. Maarten Egeler, Göran Elinder, Alexandra H. Filipovich, Helmut Gadner, Shinsaku Imashuku, Diane Komp, Stephan Ladisch, David Webb, and Gritta Janka Blood, 1 october 2002 _ volume 100, number 7 <https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0172>

28) Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: Long term results of the cooperative HLH-2004 study Elisabet Bergsten, AnnaCarin Horne, Maurizio Aricó, Itziar Astigarraga, R. Maarten Egeler, Alexandra H. Filipovich, Eiichi Ishii, Gritta Janka, Stephan Ladisch, Kai Lehmborg, Kenneth L. McClain, Milen Minkov, Scott Montgomery, Vasanta Nanduri, Diego Rosso, Jan-Inge Henter American Society of Hematology, 2017

<http://www.bloodjournal.org/content/early/2017/09/21/blood-2017-06-788349?sso-checked=true>