



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Рак гортани

МКБ 10: **C32**

Возрастная категория: **взрослые**

Год утверждения: **2017 (пересмотр каждые 3 года)**

Профессиональные ассоциации:

- **Ассоциация онкологов России**
- **Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи**
- **Российское общество клинической онкологии**

Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации ____
_____ 201_ г.

Оглавление

Ключевые слова.....	3
Список сокращений	4
Термины и определения	5
1. Краткая информация.....	6
2. Диагностика	100
3. Лечение.....	133
4. Реабилитация	21
5. Профилактика.....	222
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания	233
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	233
Список литературы	244
Приложение А1. Состав рабочей группы	255
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	266
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента	288
Приложение В. Информация для пациентов.....	29

Ключевые слова

- рак гортани
- хирургическое лечение
- химиотерапия
- дистанционная лучевая терапия

Список сокращений

ВПЧ – вирус папилломы человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

ЛУ – лимфатический узел

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НПФ – неблагоприятные прогностические факторы

П/к – подкожно

ПХТ – полихимиотерапия

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РОД – разовая очаговая доза

СОД – суммарная очаговая доза

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

УД – уровень доказательности

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФУ – фторурацил

ХЛТ – химиолучевая терапия

ХТ – химиотерапия

TNM (аббревиатура от tumor, nodus и metastasis) - международная классификация стадий развития раковых опухолей

Термины и определения

Надскладочный отдел гортани: гортанная поверхность надгортанника (включая верхушку), черпалонадгортанные связки, черапловидные хрящи и межчерпаловидная область, часть надгортанника ниже подъязычной кости (фиксированный отдел), вестибулярные складки, гортанные желудочки.

Складочный отдел: голосовые складки, передняя комиссура, задняя комиссура

Подскладочный отдел: боковые стенки, подкомиссуральная область, задняя стенка – внутренняя поверхность печатки перстневидного хряща.

1. Краткая информация

1.1 Определение

Рак гортани – злокачественная опухоль, развивающаяся из элементов неороговевающего эпителия гортани.

1.2 Этиология и патогенез¹

В большинстве случаев в анамнезе больных отмечается длительный период курения, употребления алкоголя, работы в условиях повышенной запылённости (текстильное производство), вдыхание вредных канцерогенных веществ (нефти, продуктов ее перегонки, бензола, фенольных смол, асбеста). Высокий риск озлокачествления отмечается при папилломах (ВПЧ-ассоциированный рак), рецидивирующем папилломатозе, пахидермии, дискератозе. Кроме того, к факторам риска относятся хронические воспалительные процессы (ларингиты).

1.3 Эпидемиология¹

Стандартизованные показатели заболеваемости раком гортани в РФ в 2015 году среди мужчин составила 6,69 на 100 тыс. населения, среди женщин 0,33 на 100 тыс. населения, а показатели смертности – 4,01 и 0,18 на 100 тыс. соответственно.

1.4 Кодирование по МКБ 10

C32.0– Злокачественное новообразование собственно голосового аппарата

C32.1 – Злокачественное новообразование над собственно голосовым аппаратом

C32.2 – Злокачественное новообразование под собственно голосовым аппаратом

C32.3 – Злокачественное новообразование хрящей гортани

C32.8 – Злокачественное новообразование, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C32.9 – Злокачественное образование гортани неуточненное

Международная гистологическая классификация опухолей гортани. (классификация ВОЗ, 4-е издание, 2010 г)

Злокачественные эпителиальные опухоли

- 8070/3 Плоскоклеточный рак, БДУ
- 8051/3 Бородавчатый рак, БДУ
- 8083/3 Базалоидный плоскоклеточный рак
- 8052/3 Папиллярный плоскоклеточный рак
- 8074/3 Плоскоклеточный рак, веретенноклеточный
- 8075/3 Плоскоклеточный рак, аденоидный
- 8560/3 Железисто-плоскоклеточный рак
- 8082/3 Лимфоэпителиальный рак

Доброкачественные эпителиальные образования

- 8050/0 Папиллома, БДУ
- 8060/0 Плоскоклеточный папилломатоз

1.5 Классификация⁵

Степень распространенности эпителиальных злокачественных опухолей ротоглотки представлена в классификации TNM 2009 г.

Плоскоклеточный рак составляет основную группу злокачественных новообразований гортани (98%).

TNM Клиническая классификация

Символ T содержит следующие градации:

T_x - недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T₀ - первичная опухоль не определяется

T_{is} - преинвазивная карцинома (carcinoma in situ)

Надскладочный отдел

T₁ - Опухоль ограничена одной анатомической областью надсвязочной части, подвижность голосовых связок сохранена

T₂ - Опухоль поражает слизистую оболочку нескольких анатомических частей надсвязочной или связочной областей, или область вне надсвязочной части (слизистую

оболочку корня языка, язычно-надгортанное углубление, медиальную стенку грушевидного синуса) без фиксации гортани

T₃ - Опухоль ограничена гортанью с фиксацией голосовых связок и/или распространяется на заднюю область гортанного хряща, преднадгортанную ткань; минимальная эрозия щитовидного хряща

T_{4a} - Опухоль прорастает щитовидный хрящ и/или распространяется на ткани вокруг гортани: трахею, мягкие ткани шеи, включая глубокие/наружные мышцы языка, лентовидные мышцы, щитовидную железу, пищевод

T_{4b} - Опухоль прорастает в предпозвоночное пространство, структуры средостения или оболочку сонной артерии

Складочный отдел

T₁ - Опухоль ограничена голосовыми связками (без нарушения подвижности может быть вовлечена передняя или задняя комиссуры)

T_{1a} - Опухоль ограничена одной связкой

T_{1b} - Опухоль распространяется на обе связки

T₂ - Опухоль распространяется на надсвязочную и/или подсвязочную области с нарушением подвижности голосовых связок

T₃ - Опухоль ограничена гортанью с фиксацией голосовых связок и/или прорастает в надсвязочное пространство, и/или вызывает небольшую эрозию щитовидного хряща

T_{4a} - Опухоль прорастает щитовидный хрящ или ткани вокруг гортани: трахею, мягкие ткани шеи, включая глубокие/наружные мышцы языка, лентовидные мышцы, щитовидную железу, пищевод

T_{4b} - Опухоль прорастает в предпозвоночное пространство, структуры средостения или оболочку сонной артерии

Подскладочный отдел

T₁ - Опухоль ограничена подсвязочной частью

T₂ - Опухоль распространяется на одну или обе голосовые связки со свободной или ограниченной подвижностью

T₃ - Опухоль ограничена гортанью с фиксацией связок

T_{4a} - Опухоль прорастает перстневидный или щитовидный хрящ и/или распространяется на ткани вокруг гортани: трахею, мягкие ткани шеи, включая глубокие/наружные мышцы языка, лентовидные мышцы, щитовидную железу, пищевод

T_{4b} - Опухоль прорастает в предпозвоночное пространство, структуры средостения или оболочку сонной артерии

Символ N указывает на наличие или отсутствие метастазов в регионарных л/у

N_x - Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов

N₀ - Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N₁ - Метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 3 см. в наибольшем измерении

N₂ - Метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см. в наибольшем измерении, или метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении, или метастазы в лимфатических узлах шеи с обеих сторон до 6 см в наибольшем измерении

N_{2a} - Метастазы в одном лимфатическом узле на стороне поражения до 6 см. в наибольшем измерении

N_{2b} - Метастазы в нескольких лимфатических узлах на стороне поражения до 6 см в наибольшем измерении

N_{2c} - Метастазы в лимфатических узлах с обеих сторон или с противоположной стороны до 6 см. в наибольшем измерении

N₃ - Метастазы в лимфатических узлах более 6 см. в наибольшем измерении

Лимфатические узлы средней линии расцениваются как узлы на стороне поражения.

Символ M характеризует наличие или отсутствие отдаленных метастазов

M_x - Недостаточно данных для определения отдалённых метастазов

M₀ - Нет признаков отдалённых метастазов

M₁ - Имеются отдалённые метастазы

Таблица 1 – группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1 T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	N0, N1, N2	M0
IVB	T4b	Любая N	M0
	Любая T	N3	M0
IVC	Любая T	Любая N	M1

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез²

- стойкое нарушение голосовой функции в виде осиплости, редко кашель. Если процесс перекрывает просвет гортани, могут присоединиться явления затруднения дыхания
- постоянный кашель, боль в горле, не проходящая на фоне антибактериального, противовоспалительного лечения
- увеличение шейных лимфатических узлов

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb)

2.2 Физикальное обследование^{2,3}

- изменение контуров шеи
- увеличение регионарных лимфатических узлов
- изменение подвижности, ширины остова гортани

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIb)

2.3 Лабораторная диагностика^{2,3}

- рекомендуется выполнять развернутые клинический и биохимический анализы крови, исследование свёртывающей системы крови, анализ мочи, определение титра антител к HPV 16 и 18 подтипов методом ПЦР

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - III)

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

2.4 Инструментальная диагностика^{2,3}

- Всем пациентам раком гортани рекомендуется проведение фиброскопического эндоскопического исследования верхних дыхательных и пищеварительных путей с взятием биопсии и мазков отпечатков с поверхности эрозий, изъязвлений, пунктатов уплотнений без признаков изъязвлений

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - IV)

- Рекомендуется выполнить УЗИ лимфатических узлов (ЛУ) шеи с пункцией непальпируемых ЛУ.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - III)

- Рекомендуется выполнить УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- Рекомендуется выполнить рентгенографию грудной клетки.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- Рекомендуется выполнить ПЭТ-КТ при подозрении на диссеминированный процесс.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- Рекомендуется выполнить ЭКГ.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- Рекомендуется выполнить КТ костей лицевого скелета и шеи с внутривенным контрастированием в случае подозрения распространения опухоли на нижнюю/верхнюю челюсти, основание черепа.

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia)

- Рекомендуется выполнить остеосцинтиграфию при подозрении на метастатическое поражение костей скелета.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- Рекомендуется выполнить тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ) под контролем УЗИ при подозрении на метастазы ЛУ шеи

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

- Рекомендуется при подготовке к хирургическому лечению с целью оценки функционального статуса по показаниям проводить дополнительное обследование: эхокардиографию, холтеровское мониторирование сердечной деятельности, исследование функции внешнего дыхания, УЗДГ сосудов шеи и нижних конечностей, консультации кардиолога, эндокринолога, невропатолога.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)

2.5. Иная диагностика^{2,3,7}

- Всем пациентам раком гортани рекомендуется проводить гистологическое исследование хирургически удаленного опухолевого препарата, при этом в морфологическом заключении рекомендуется отразить следующие параметры:
 1. Размеры опухоли;
 2. Глубина инвазии опухоли
 3. Гистологическое строение опухоли;
 4. Степень дифференцировки опухоли;
 5. Наличие лимфоваскулярной, периневральной инвазии (отрицательный результат также должен быть констатирован)
 6. pT;
 7. pN (с указанием общего числа исследованных и поражённых лимфоузлов, признаков экстранодального распространения опухоли);
 8. Наличие поражения краев резекции (отрицательный результат также должен быть констатирован);

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – IV)

3. Лечение^{6,7,9-12}

- Рекомендуется рассматривать хирургическое вмешательство как основной метод радикального лечения больных раком гортани.

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia)

Комментарии: по показаниям проводится адъювантное/неоадъювантное химиолучевое лечение.

3.1 Складочный отдел гортани^{4,7,9,10}

3.1.1. Карцинома in situ^{4,7,9,10}

- Рекомендована эндоларингеальная резекция или лучевая терапия (ЛТ).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

3.1.2 T1, T2, некоторые T3 N0, редко N+ (не требующие тотальной ларингэктомии)^{4,7,9,10}

- Рекомендованы ЛТ или резекция гортани (эндоскопическая или открытая) ± операция на ЛУ шеи.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- В случае выявления после хирургического вмешательства при плановом гистологическом исследовании неблагоприятных гистологических признаков (прорастание опухолью капсулы ЛУ, наличие периневральной инвазии, опухолевых эмболов в сосудах) рекомендована конкурентная химиолучевая терапия (ХЛТ), при наличии опухолевых клеток в краях резекции – рекомендовано рассмотреть вопрос о повторном оперативном вмешательстве или ЛТ.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

3.1.3 T3, N0, N1^{4,7,9,10} (в большинстве случаев требующие ларингэктомии)

- Рекомендована конкурентная ХЛТ с включением цисплатина или ЛТ (если пациент не подходит для конкурентной химиолучевой терапии) или хирургическое лечение в объеме ларингэктомии с резекцией щитовидной железы на стороне поражения +/- одно/двусторонней шейной лимфодиссекцией (при N+).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- В случае выявления после хирургического вмешательства при плановом гистологическом исследовании неблагоприятных гистологических признаков

(прорастание опухоли капсулы ЛУ, положительные края, наличие периневральной инвазии, сосудистой эмболии) рекомендована конкурентная ХЛТ.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- При наличии остаточной опухоли и/или метастатических ЛУ после окончания ХЛТ при проведении на первом этапе консервативного лечения рекомендовано хирургическое вмешательство.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

• В случае полной регрессии метастатических узлов после окончания ХЛТ показано динамическое наблюдение

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

3.1.4 Т3, N2–3 (требующие тотальной ларингэктомии) ^{4,7,9,10}

- Рекомендована конкурентная ХЛТ с включением цисплатина или хирургическое лечение в объеме ларингэктомии с резекцией щитовидной железы на стороне поражения, одно/двусторонней шейной лимфодиссекцией или индукционная ХТ с последующей оценкой эффекта.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- При наличии остаточной опухоли и/или метастатических ЛУ после окончания конкурентной ХЛТ рекомендовано хирургическое вмешательство.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

Комментарии: *В случае полной регрессии метастатических узлов после окончания конкурентной ХЛТ показано динамическое наблюдение.*

- В случае плохого ответа на индукционную ПХТ (стабилизация или прогрессирование заболевания) при проведении консервативного лечения рекомендовано хирургическое вмешательство в объеме ларингэктомии с резекцией щитовидной железы на стороне поражения, одно/двусторонней шейной лимфодиссекцией.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- В случае выявления после хирургического вмешательства при плановом гистологическом исследовании неблагоприятных гистологических признаков (прорастание опухоли капсулы ЛУ, положительные края, наличие периневральной инвазии, сосудистой эмболии) рекомендована конкурентная ХЛТ.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

3.1.5 Т4а любая N^{4,7,9,10}

- Рекомендовано хирургическое лечение в объеме ларингэктомии с резекцией щитовидной железы на стороне поражения, одно/двусторонней шейной лимфодиссекцией с проведением послеоперационной конкурентной ХЛТ.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

3.1.6 Отдельные пациенты Т4а, которые отказались от операции^{4,7,9,10}

- Рекомендована конкурентная ХЛТ или индукционная полихимиотерапия (ПХТ) с последующей конкурентной ХЛТ. При наличии остаточной опухоли и/или метастатических ЛУ после окончания конкурентной ХЛТ рекомендовано хирургическое вмешательство.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

Комментарии: В случае полной регрессии метастатических узлов после окончания конкурентной ХЛТ показано динамическое наблюдение.

3.2 Надскладочный отдел гортани^{4,7,9,10}**3.2.1 Т1, Т2, N0, некоторые Т3 (не требующие тотальной ларингэктомии)**

- *Рекомендована ЛТ или резекция гортани (эндоскопическая или открытая) ±операция на л/узлах шеи.*
- В случае выявления после хирургического вмешательства при плановом гистологическом исследовании неблагоприятных гистологических признаков (прорастание опухолью капсулы ЛУ, наличие периневральной инвазии, опухолевых эмболов в сосудах) рекомендована конкурентная ХЛТ, при положительных краях резекции – рекомендовано рассмотреть вопрос о повторном оперативном вмешательстве или проведении ЛТ.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

3.2.2 Т3, N0 (требующие ларингэктомии)^{4,7,9,10}

- Рекомендована конкурентная ХЛТ или ЛТ (если пациент не подходит для конкурентной химиолучевой терапии) или хирургическое лечение в объеме ларингэктомии с резекцией щитовидной железы на стороне поражения +/-одно/двусторонней шейной лимфодиссекцией (при N+) или индукционная ХТ с последующей оценкой эффекта.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- При наличии остаточной опухоли и/или метастатических ЛУ после окончания конкурентной ХЛТ рекомендовано хирургическое вмешательство. В случае полной регрессии метастатических узлов после окончания конкурентной ХЛТ показано динамическое наблюдение.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- В случае выявления после первичного хирургического вмешательства при плановом гистологическом исследовании неблагоприятных гистологических признаков (проращение опухолью капсулы ЛУ, наличие периневральной инвазии, опухолевых эмболов в сосудах) рекомендована конкурентная ХЛТ, при отсутствии неблагоприятных гистологических признаков рекомендована ЛТ.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- В случае полной или частичной регрессии первичной опухоли после индукционной ПХТ (2-3 курса) рекомендовано проведение ЛТ или конкурентной ХЛТ.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- При наличии остаточной опухоли и/или метастатических ЛУ после окончания конкурентной ХЛТ рекомендовано хирургическое вмешательство. В случае полной регрессии метастатических узлов после окончания ХЛТ показано динамическое наблюдение.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- При плохом ответе на индукционную ПХТ (стабилизация или прогрессирование заболевания) рекомендовано хирургическое лечение в объеме ларингэктомии с резекцией щитовидной железы на стороне поражения, одно/двусторонней шейной лимфодиссекцией.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- В случае выявления после хирургического вмешательства при плановом гистологическом исследовании неблагоприятных гистологических признаков (проращение опухолью капсулы ЛУ, наличие периневральной инвазии, опухолевых эмболов в сосудах) рекомендована конкурентная ХЛТ, при отсутствии неблагоприятных гистологических признаков рекомендована ЛТ.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

3.2.3 T1, T2, N+, некоторые T3N1 (не требующие тотальной ларингэктомии)^{4,7,9,10}.

- Рекомендована конкурентная ХЛТ или ЛТ (если пациент не подходит для конкурентной химиолучевой терапии) или хирургическое лечение в объеме надскладочной резекции гортани и одно/двусторонней шейной лимфодиссекцией (при N+) или индукционная ХТ с последующей оценкой эффекта.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- При наличии остаточной опухоли и/или метастатических ЛУ после окончания конкурентной ХЛТ рекомендовано хирургическое вмешательство. В случае полной регрессии метастатических узлов после окончания конкурентной ХЛТ показано динамическое наблюдение.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- В случае выявления после первичного хирургического вмешательства при плановом гистологическом исследовании неблагоприятных гистологических признаков (прорастание опухолью капсулы ЛУ, наличие периневральной инвазии, опухолевых эмболов в сосудах) рекомендована конкурентная ХЛТ, при отсутствии неблагоприятных гистологических признаков рекомендована ЛТ.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- В случае полной или частичной регрессии первичной опухоли после индукционной ПХТ (2-3 курса) рекомендовано проведение ЛТ или конкурентной ХЛТ.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- При наличии остаточной опухоли и/или метастатических ЛУ после окончания конкурентной ХЛТ рекомендовано хирургическое вмешательство. В случае полной регрессии метастатических узлов после окончания ХЛТ показано динамическое наблюдение.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- При плохом ответе на индукционную ПХТ (стабилизация или прогрессирование заболевания) рекомендовано хирургическое лечение в объеме ларингэктомии с резекцией щитовидной железы на стороне поражения, одно/двусторонней шейной лимфодиссекцией. В случае выявления после хирургического вмешательства при плановом гистологическом исследовании неблагоприятных гистологических признаков (прорастание опухолью капсулы ЛУ, наличие периневральной инвазии, опухолевых эмболов в сосудах) рекомендована конкурентная ХЛТ, при отсутствии неблагоприятных гистологических признаков рекомендована ЛТ.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)**3.2.4 Большинство Т3, N2-3^{4,7,9,10}**

- Рекомендована конкурентная ХЛТ или ЛТ (если пациент не подходит для конкурентной химиолучевой терапии) или хирургическое лечение в объеме надскладочной резекции гортани и одно/двусторонней шейной лимфодиссекцией (при N+) или индукционная ХТ с последующей оценкой эффекта.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIa)

- При наличии остаточной опухоли и/или метастатических ЛУ после окончания конкурентной ХЛТ рекомендовано хирургическое вмешательство. В случае полной регрессии метастатических узлов после окончания конкурентной ХЛТ показано динамическое наблюдение.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIa)

- В случае выявления после первичного хирургического вмешательства при плановом гистологическом исследовании неблагоприятных гистологических признаков (проращение опухолью капсулы ЛУ, наличие периневральной инвазии, опухолевых эмболов в сосудах) – рекомендована конкурентная ХЛТ, при отсутствии неблагоприятных гистологических признаков рекомендована ЛТ.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIa)

- В случае полной или частичной регрессии первичной опухоли после индукционной ПХТ (2-3 курса) рекомендовано проведение ЛТ или конкурентной ХЛТ.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIa)

Комментарии: *При наличии остаточной опухоли и/или метастатических ЛУ после окончания конкурентной ХЛТ рекомендовано хирургическое вмешательство. В случае полной регрессии метастатических узлов после окончания ХЛТ показано динамическое наблюдение.*

- При плохом ответе на индукционную ПХТ (стабилизация или прогрессирование заболевания) рекомендовано хирургическое лечение в объеме ларингэктомии с резекцией щитовидной железы на стороне поражения, одно/двусторонней шейной лимфодиссекцией.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - IIa)

- В случае выявления после хирургического вмешательства при плановом гистологическом исследовании неблагоприятных гистологических признаков (проращение опухолью капсулы ЛУ, наличие периневральной инвазии, опухолевых эмболов в сосудах) – рекомендована конкурентная ХЛТ, при отсутствии неблагоприятных гистологических признаков рекомендована ЛТ.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

3.2.5 Т4а, N0-N3^{4,7,9,10}

- Рекомендовано хирургическое лечение в объеме ларингэктомии с резекцией щитовидной железы на стороне поражения, одно/двусторонней шейной лимфодиссекцией с проведением послеоперационной конкурентной ХЛТ

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

3.2.6 Отдельные пациенты Т4а, которые отказались от операции

- Рекомендована конкурентная ХЛТ или индукционная ПХТ с последующей конкурентной ХЛТ. При наличии остаточной опухоли и/или метастатических ЛУ после окончания конкурентной ХЛТ рекомендовано хирургическое вмешательство. В случае полной регрессии метастатических узлов после окончания конкурентной ХЛТ показано динамическое наблюдение.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

3.3 Принципы лучевой терапии^{11-13,15}

- **ЛТ в самостоятельном варианте:** Рекомендована ЛТ на первичный очаг и клинически определяемые регионарные метастазы 70 Гр (2 Гр/фракция) ежедневно с понедельника по пятницу в течении 7 недель; на клинически не измененные ЛУ 50 Гр (2.0 Гр/фракция)

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Па)

- **Конкурентная ХЛТ:** Рекомендована ЛТ на первичный очаг и клинически определяемые регионарные метастазы – 70Гр (2,0 Гр/фракция) ежедневно с понедельника по пятницу в течении 6-7 недель; на клинически неизмененные ЛУ 50 Гр (2.0 Гр/фракция).

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Ia)

Комментарии: *Послеоперационная ЛТ: Интервал между оперативным вмешательством и сроком начала послеоперационной ЛТ не должен превышать 6 недель. Высокий риск – наличие неблагоприятных морфологических признаков – 60-66 Гр (2 Гр/фракция) ежедневно с понедельника по пятницу в течение 6-6,5 недель. Низкий или средний риск клинически не измененные ЛУ 50 Гр (2.0 Гр/фракция)*

3.4 Принципы хирургического лечения^{14,16,17}

Всех пациентов до лечения должен оценивать хирург-онколог, специализирующийся на опухолях головы и шеи, которому следует предпринять следующие действия: рассмотреть адекватность биопсийного материала, стадирования и визуализации опухолевого процесса (КТ, МРТ) для определения степени распространения опухоли, исключить наличие синхронной первичной опухоли, оценить текущий функциональный статус и возможность хирургического лечения, если первичное лечение было нехирургическим, разработать проспективный план наблюдения, который будет включать адекватное обследование зубов, питания и здорового образа жизни, а также вмешательства и любые другие дополнительные исследования, которые необходимы для полной реабилитации. Для пациентов, которым выполняют плановые операции, необходимо проработать хирургическое вмешательство, края резекции клинически определяемой опухоли со свободными от опухоли хирургическими краями. Хирургическое вмешательство не следует модифицировать на основании клинического ответа, полученного после лечения, при настоящем осмотре (регрессии опухоли), за исключением случаев прогрессии опухоли, которая вынуждает проводить более обширную операцию для охвата всей опухоли во время окончательной резекции.

Оценка операбельности Поражение опухолью следующих структур связано с плохим прогнозом или классифицируется как стадия T4b (например, неоперабельность, ассоциированная с технической невозможностью получить чистые края резекции): значительное поражение крыловидно-небной ямки, тяжелые тризмы из-за инфильтрации опухолью крыловидных мышц; макроскопическое распространение опухоли на основание черепа (например, эрозия крыловидных пластинок или основной кости, расширение овального отверстия и др.); возможная инвазия (охват) стенки общей или внутренней сонной артерии. Охват обычно оценивается радиологически (по данным КТ и МРТ) и диагностируется, если опухоль окружает $\geq 270^\circ$ окружности сонной артерии; непосредственное распространение опухоли из регионарных ЛУ с поражением кожи, прямое распространение на структуры средостения, предпозвоночную фасцию или шейные позвонки

Удаление первичного очага. По возможности необходимо выполнять удаление первичной опухоли единым блоком. Необходимо планировать хирургическое удаление в зависимости от степени распространения первичной опухоли, установленной при клиническом исследовании, и тщательной интерпретации соответствующих радиографических снимков. Предпочтительно выполнять трансоральные резекции при помощи CO₂ лазера и под оптическим увеличением. В случае если опухоль прилежит к двигательному или сенсорному нерву, не исключено наличие перинеуральной инвазии. В данной ситуации следует выделить нерв в проксимальном и дистальном направлениях и выполнить его резекцию для получения чистого края резекции. Подтверждено, что для получения ткани, свободной от опухоли, рекомендуется диагностика проксимального и дистального краев нерва методом замороженных срезов (срочное гистологическое исследование).

Края резекции Адекватное удаление определяется как расстояние от края резекции до макроскопически видимой опухоли ≥ 2 см или отрицательный край замороженного среза. В целом оценку замороженных срезов обычно проводят интраоперационно, если зона, макроскопически свободная от опухоли по краю резекции составляет <2 см, невозможно определить линию резекции в связи с нечеткой границей опухоли или имеется подозрение на наличие резидуальной опухоли. Необходимо включать подробное описание края резекции в операционный журнал. Края можно оценить по удаленному препарату или, как альтернатива, из ложа опухоли с правильным ориентированием. Чистый край определяется как расстояние от инвазивного края опухоли, который составляет ≥ 5 мм от края резекции. Близкий край определяется как расстояние от инвазивного края опухоли до края резекции, равное <5 мм. Первичную опухоль следует помечать таким образом, чтобы патологоанатом мог адекватно оценить ориентацию препарата. Шейную диссекцию необходимо ориентировать или выполнять срезы по порядку для определения уровня ЛУ, включенных в зону диссекции.

Реконструкцию хирургических дефектов нужно проводить с использованием конвенциональной техники по усмотрению хирурга. По возможности рекомендуется первичное ушивание, но при этом не следует пренебрегать широкими краями резекции, свободными от опухоли. По усмотрению хирурга выполняется пластическое ушивание с применением местных/регионарных лоскутов, свободных лоскутов, расщепленного кожного лоскута или других лоскутов с/без реконструкции нижней челюсти.

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - Ib)

3.5 Принципы системной химиотерапии^{16,17}

Выбор ХТ должен быть индивидуализирован в зависимости от характеристик пациента (общее состояние, цели лечения).

- **Индукционная ХТ с последующей последовательной ХЛТ** Рекомендована индукционная ПХТ: Доцетаксел** 75мг/м² 1-й день + цисплатин** 75мг/м² 1-й день + 5-ФУ 1000мг/м²/сут 1-4 дни, всего 2-3 курса ХТ с интервалом 3 недели. В качестве конкурентной (одновременная) ХЛТ после индукции рекомендовано проведение ХТ с включением цисплатина** 100мг/м² 1-й, 22-й, 43-й дни, однако учитывая высокую токсичность указанной схемы конкурентной терапии предпочтительно еженедельное введение карбоплатина** 1,5-2,0 АУС или цетуксимаба** 400мг/м² за неделю до начала ЛТ и 250мг/м² еженедельно во время проведения ЛТ.

Уровень убедительности рекомендаций – 2В (уровень достоверности доказательств - Ia)

- **Рецидивные неоперабельные опухоли или наличие отдаленных метастазов** Рекомендовано: цисплатин** 100мг/м² 1-й день + 5-ФУ 1000мг/м²/сут 1-4 дни или : цисплатин** 100мг/м² 1-й день + 5-ФУ 1000мг/м²/сут 1-4 дни + цетуксимаб** 400мг/м² 1-я неделя затем 250мг/м² еженедельно или цисплатин** 100мг/м² 1-й

день + цетуксимаб** 400мг/м² 1-я неделя затем 250мг/м² еженедельно или паклитаксел# 175мг/м² 1-й день + карбоплатин** АУС 5-6 1-й день или доцетаксел** 75мг/м² 1-й день + цисплатин** 75мг/м² 1-й день или гемцитабин# 1250мг/м² 1-й и 8-й дни + цисплатин** 75мг/м² 1-й день. Количество курсов ХТ зависит от эффективности проводимого лечения

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia)

- **Одновременная (конкурентная) ХЛТ.** Цисплатин** (предпочтительно) или карбоплатин** или цетуксимаб** + ЛТ. ЛТ на первичный очаг и клинически определяемые регионарные метастазы – 70Гр (2,0 Гр/фракция) ежедневно с понедельника по пятницу в течении 6-7 недель; на клинически неизменные ЛУ 44-60 Гр (2.0 Гр/фракция); Цисплатин** в дозе 100 мг/м² на фоне гипергидратации в 1, 22 и 43-й дни ЛТ (суммарная доза во время ЛТ – 300 мг/м²) или возможно еженедельное введение карбоплатина** 1,5-2,0 АУС или цетуксимаба** 400мг/м² за неделю до начала лучевой терапии и 250мг/м² еженедельно во время проведения ЛТ

Уровень убедительности рекомендаций – 2В (уровень достоверности доказательств - Ia)

4. Реабилитация^{2,15}

- Рекомендуется проводить реабилитацию, ориентируясь на общие принципы реабилитации пациентов после проведенных хирургических вмешательств, лучевой терапии и/или химиотерапии.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – IV).

Комментарии: *Голосовая реабилитация возможна путем голосового протезирования, использования электрогортани, формирования пищеводной речи. Для адекватной реабилитации речевой, глотательной функции целесообразна консультация логопеда.*

5. Профилактика и диспансерное наблюдение^{2,15}

- Рекомендуется соблюдать следующую периодичность и методы наблюдения после завершения лечения:

В первые 1-2 года физикальный осмотр и сбор жалоб рекомендуется проводить каждые 36 месяцев, на сроке 3-5 лет – 1 раз в 6-12 месяцев. После 5 лет с момента операции визиты один раз в год или при появлении жалоб. У пациентов с высоким риском рецидива перерыв между обследованиями может быть сокращен.

Объем обследования:

1. Анамнез и физикальное обследование
2. Ларингоскопия
3. УЗИ ЛУ шеи с 2-х сторон, органов брюшной полости и малого таза каждые 3-6 мес. в зависимости от риска прогрессирования;
4. Рентгенография органов грудной клетки каждые 12 мес.

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia)

Комментарии: задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания с целью раннего начала химиотерапии или хирургического лечения резектабельных метастатических очагов, рецидивных опухолей, а также выявление метастатических опухолей головы и шеи.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено ультразвуковое исследование регионарных лимфатических узлов при стадии Т3 - Т4 (при установлении диагноза)	Да/Нет
2	Выполнена рентгенография органов грудной клетки и/или компьютерная томография органов грудной клетки при стадии Т3 - Т4 (при установлении диагноза)	Да/Нет
3.	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и забрюшинного пространства и/или компьютерная томография органов брюшной полости и/или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости при стадии Т3-Т4 (при установлении диагноза)	Да/Нет
4	Выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза и/или компьютерная томография органов малого таза и/или магнитно-резонансная томография органов малого таза (при установлении диагноза).	Да/Нет
5.	Выполнено морфологическое и/или иммуногистохимическое исследование препарата удаленных тканей (при хирургическом вмешательстве)	Да/Нет
6.	Выполнена химиотерапия и/или таргетная терапия и/или лучевая терапия при наличии морфологической верификации диагноза (при химиотерапии и/или таргетной терапии и/или лучевой терапии)	Да/Нет

7.	Выполнена дозиметрическая верификация рассчитанного плана (при лучевой терапии)	Да/Нет
8.	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый не более, чем за 5 дней до начала курса химиотерапии и/или таргетной терапии и/или лучевой терапии	Да/Нет
9.	Начат первый курс химиотерапии и/или таргетной терапии не позднее 30 дней от момента выявления прогрессирующей или метастатической болезни (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет

Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена □ филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017., с.18, 19, 142, 143
- Алиева. С.Б., Алымов Ю.В., Кропотов М.А., Мудунов А.М., Подвязников С.О. Рак гортани. Онкология. Клинические рекомендации / Под ред. М.И. Давыдова. – М.: Издательская группа РОНЦ, 2015., стр. 209-212
- Е.Г. Матякин, С.О. Подвязников Опухоли щитовидной железы. Онкология: Справочник практикующего врача / Под ред. чл.-корр. И.В.Поддубной. – М.: МЕДпресс-информ, 2009., стр.173-177
- Злокачественные опухоли головы и шеи. под ред. Кропотова М.А., Подвязникова С.О., Алиевой С.Б., Мудунова А.М. Клинические рекомендации по лечению опухолей головы и шеи Общенациональной онкологической сети (США) – М.: ООО «АБВ-пресс», 2011.
- Л.Х. Собин, М. Господарович, К. Виттекинд. TNM. Классификация злокачественных опухолей.- 7-е издание – М.: Логосфера, 2011, стр. 45-49.
- Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей. Под редакцией В.М. Моисеенко, 2013., стр. 37-39
- А.И. Пачес, Е.Г. Матякин. Опухоли гортани. Опухоли головы и шеи: рук / А.И. Пачес. – 5-е изд., доп. и перераб. – М.: Практическая медицина, 2013., стр. 182-185
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cancer of the Glottic Larynx. Cancer of the Supraglottic Larynx. Version 1.2016.
- Thomas LD, Basavaiah M, Mehanna N, Jones H, Paleri V. Open Conservation partial Laryngectomy for laryngeal cancer: a Systematic review of English language literature. Cancer Treat Rev 2012;38:203–11.
- Ambrosch P. The role of laser microsurgery in the treatment of laryngeal cancer. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2007;15:82–8
- Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. J Clin Oncol 2013;31:845–52
- Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol 2009;92:4–14

13. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, Posner MR, Vermorken JB, Hernandez JJ et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol* 2013;31:2854–60
14. T M Jones, M De et al., Laryngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary guidelines. *The Journal of Laryngology & Otology* (2016), 130 (Suppl. S2), S75–S82.
15. Moyer JS, Wolf GT. Advanced stage cancer of the larynx. Part A: General principles and management. In: Harrison LB, Sessions RB, Hong WK, eds. *Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach*. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins; 2009:367-384.
16. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:2091-2098
17. Gold KA, Lee HY, Kim ES. Targeted therapies in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2009;115:922-935.

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Алиева Севил Багатуровна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник, отделение радиационной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи»
2. **Алымов Юрий Владимирович** врач-онколог, аспирант кафедры онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, исполнительный директор Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи»
3. **Болотин Михаил Викторович**, к.м.н., научный сотрудник, отделение хирургическое №11 опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи»
4. **Мудунов Али Мурадович**, д.м.н., заведующий отделением хирургическим №11 опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи»
5. **Подвизников Сергей Олегович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, вице-президент Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи»

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи –онкологи;
2. Врачи-хирурги;
3. Врачи-радиологи;
4. Врачи-химиотерапевты;
5. Врачи-генетики;
6. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы и аспиранты.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных; анализ современных научных разработок по проблеме РБ в РФ и за рубежом; обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

Таблица П1 – Уровни достоверности доказательств в соответствии с классификацией Агентства по политике медицинского обслуживания и исследований (АНСРР, 1992)

Уровни достоверности доказательств	Описание
Ia	Доказательность, основанная на мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований
Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
IIa	Доказательность, основанная как минимум на одном крупном нерандомизированном контролируемом исследовании
IIb	Доказательность, основанная как минимум на одном квазиэкспериментальном исследовании с хорошим дизайном
III	Доказательность, основанная на неэкспериментальных описательных исследованиях с хорошим дизайном, типа сравнительных исследований, корреляционных исследований и исследований случай-контроль
IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов

Таблица П2 – Уровни убедительности рекомендаций в соответствии с классификацией Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания (АНРQ, 1994)

Уровень убедительности рекомендации	Уровни достоверности доказательств	Описание
A	Ia, Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном

В	IIa, IIb, III	Доказательность, основанная на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях
С	IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов. Указывает на отсутствие исследований высокого качества

Все представленные рекомендации, за исключением особо указанных случаев, имеют уровень доказательности 2А.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций – консенсус экспертов.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которые попросили прокомментировать, прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей-онкологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультации и экспертная оценка: Проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

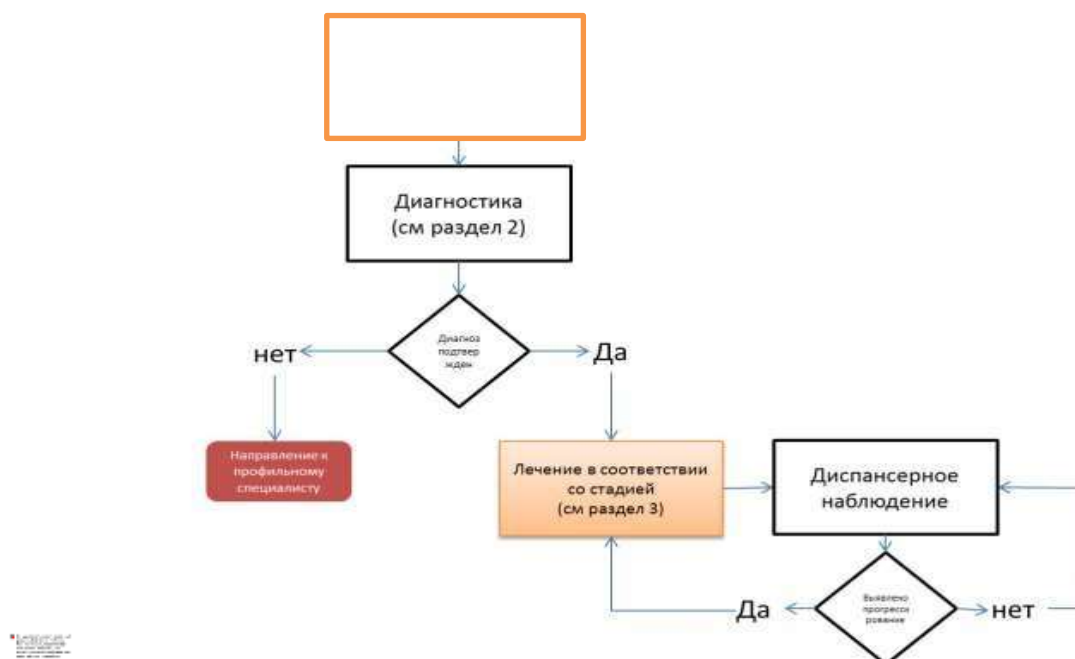
Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Обновления клинических рекомендаций: актуализация проводится не реже чем один раз в три года с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов с РБ. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее достоверности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Схема 1. Блок-схема диагностики и лечения больного раком гортани



Приложение В. Информация для пациентов

При осложнениях химиотерапии/химиолучевой терапии рекомендуется связаться с химиотерапевтом, радиологом.

1) При повышении температуры тела 38°C и выше:

Начать прием антибиотиков: по рекомендации врача

2) При стоматите:

- Диета – механическое, термическое щажение;
- Частое полоскание рта (каждый час) – ромашка, кора дуба, шалфей, смазывать рот облепиховым (персиковым) маслом;
- Обрабатывать полость рта по рекомендации врача

3) При диарее:

- Диета – исключить жирное, острое, копченое, сладкое, молочное, клетчатку. Можно нежирное мясо, мучное, кисломолочное, рисовый отвар. Обильное питье.
- Принимать препараты по рекомендации врача

4) При тошноте:

Принимать препараты по рекомендации врача

