

Клинические рекомендации

Лимфома из клеток мантии

Кодирование по Международной C83.1
статистической классификации болезней
и проблем, связанных со здоровьем:

Возрастная группа: **взрослые**

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:

- Национальное гематологическое общество
- Российское общество онкогематологов
- Ассоциация онкологов России

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений	5
Термины и определения	8
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	9
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ...	9
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	10
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	10
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	10
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ...	11
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	12
2.1. Жалобы и анамнез	12
2.2. Физикальное обследование.....	12
2.3. Лабораторные диагностические исследования	13
2.4. Инструментальные диагностические исследования	18
2.5. Иные диагностические исследования	21
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	23
3.1. Локальные (I–II) стадии	26
3.2. Пациенты моложе 65 лет с сохранным соматическим статусом, являющиеся кандидатами для проведения высокодозной терапии и аутоТГСК.....	27
3.2.1. Первая линия терапии.....	27
3.2.2. Терапия рецидивов	29
3.3. Распространенные стадии у пациентов старше 65 лет и пациентов, не являющихся кандидатами для проведения интенсивной терапии	31

3.3.1. Первая линия терапии.....	31
3.3.2. Терапия рецидивов	33
3.4 Сопроводительная терапия.....	33
3.5 Оценка ответа на лечение.....	35
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	36
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	36
6. Организация оказания медицинской помощи.....	37
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	40
7.1 Определение групп прогноза.....	40
7.2 Оценка ответа на лечение.....	41
7.3. Профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли.	43
7.4. Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений	46
7.5. Профилактика, диагностика и лечение геморрагических осложнений.....	62
7.6. Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений	67
7.7 Вирусные инфекции у пациентов с гематологическими заболеваниями.....	88
7.8 Диагностика и лечение инфекций, вызванных грибами	92
Критерии оценки качества медицинской помощи	130
Список литературы	132
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	151
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	155
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	159
Приложение А3.1. Режимы лекарственного лечения.....	159
Приложение А3.2. Профилактика и лечение тошноты и рвоты.....	166

Приложение А3.3. Профилактика язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки на фоне терапии глюкокортикостероидами	175
Приложение А3.4. Сопроводительная терапия при введении моноклональных антител у гематологических пациентов.....	178
Приложение А3.5. Протоколы выполнения аспирационного и биопсийного исследования костного мозга.....	183
Приложение А3.6. Протокол выполнения спинномозговой (люмбальной) пункции у гематологических пациентов.....	193
Приложение А3.7. Обеспечение сосудистого доступа.....	203
Приложение А3.8. Применение компонентов донорской крови у гематологических пациентов	216
Приложение А3.9. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток	235
Приложение А3.10. Проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток	289
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	7
Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG).....	11
Приложение Г2. Расчет трансплантационного риска по шкале EBMT	11
Приложение Г3. Расчет трансплантационного риска по шкале НСТ-СІ.....	12

Список сокращений

- A. baumannii* – *Acinetobacter baumannii*
ag-vWF – антиген фактора Виллебранда
C. albicans – *Candida albicans*
C. pneumonia – *Chlamydophila pneumonia*
CIM – carbapenem inactivation method
C. difficile – *Clostridioides difficile*
E. faecalis – *Enterococcus faecalis*
E. faecium – *Enterococcus faecium*
E. coli – *Escherichia coli*
EBMT – Европейское общество трансплантации костного мозга
K. pneumonia – *Klebsiella pneumonia*
KPC – *Klebsiella pneumonia* carbapenemase
L. pneumophila – *Legionella pneumophila*
L. monocytogenes – *Listeria monocytogenes*
M. pneumonia – *Mycoplasma pneumonia*
MASCC – Международная ассоциация по поддерживающему лечению в онкологии
mCIM – modified carbapenem inactivation method
MIPIb (Mantle cell lymphoma International Prognostic Index) – международный прогностический индекс лимфомы из клеток мантийной зоны биологический
NDM – New Delhi metallo- β -lactamase
NK-1 – нейрокинин-1
OXA-48 – oxacillinase-48
P. jirovecii – *Pneumocystis jirovecii*
R-поддержка – поддерживающая терапия ритуксимабом**
S. aureus – *Staphylococcus aureus*
S. maltophilia – *Stenotrophomonas maltophilia*
vWF – фактор Виллебранда
ABK – антагонисты витамина K
ABT – абдоминальные венозные тромбозы
аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром
АИКК – антиингибиторный коагулянтный комплекс
аллоТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
АТ III – антитромбин III
аутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

АФС – антифосфолипидный синдром
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
БЛРС – β -лактамазы расширенного спектра
БРВ – безрецидивная выживаемость
БСВ – бессобытийная выживаемость
ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин
ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения
ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения
ГКС – глюкокортикостероиды
ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИТП – иммунная тромбоцитопения
ИГХ – иммуногистохимический
ИМТ – индекс массы тела
ИПП – ингибиторы протонной помпы
ИТП – иммунная тромбоцитопения
ИФТ – иммунофенотипирование
КОЕ – колониеобразующая единица
КТ – компьютерная томография
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛКМ – лимфома из клеток мантии
ЛУ – лимфатический узел
МДС – миелодиспластический синдром
МЕ – международная единица
МНО – международное нормализованное отношение
МПЗ – миелопролиферативные заболевания
МПК – минимальная подавляющая концентрация
МРТ – магнитно-резонансная томография
НМГ – низкомолекулярные гепарины
НТ – гидрокситриптами́н (серотонин)
НФГ – нефракционированный гепарин
НХЛ – неходжкинская лимфома

ОВ – общая выживаемость

ОО – общий ответ

ОПН – острая почечная недостаточность

п/к – подкожно

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

ПР – полная ремиссия

ПХТ – полихимиотерапия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

СЗП – свежезамороженная плазма

СЛО – синдром лизиса опухоли

СМЖ – спинномозговая жидкость

СОД – суммарная очаговая доза

ТВ – тромбиновое время

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ТМА – тромботическая микроангиопатия

ТОТ – тотальное облучение тела

ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ХТ – химиотерапия

ЦВК – центральный венозный катетер

ЦНС – центральная нервная система

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭхоКГ – эхокардиография

** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

– препарат, применяющийся не в соответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)

Термины и определения

ECOG – оценка общего состояния пациента по шкале, разработанной Восточной объединенной онкологической группой (Eastern Cooperative Oncology Group) – см. приложение Г1.

В-симптомы – неспецифические симптомы опухолевой интоксикации, включающие лихорадку выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления; ночные профузные поты; похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Лимфома из клеток мантии (ЛКМ; син.: мантийноклеточная лимфома) – это зрелоклеточная В-клеточная лимфома из мелких и среднего размера лимфоидных клеток с неправильным контуром ядер. В более чем 95 % случаев выявляется транслокация с участием гена *CCND1*. Большинство случаев ЛКМ характеризует агрессивное течение, но описаны и индолентные варианты [1].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Главным (первичным) онкогенным событием в патогенезе ЛКМ считается транслокация t(11;14) (q13;q32). Ген *CCND1*, находящийся в 13 локусе длинного плеча 11 хромосомы, переносится в область энхансера конституционально гиперэкспрессированных в В-лимфоцитах генов IgVH [2,3]. В результате развивается гиперэкспрессия белка-регулятора клеточного цикла циклина D1. Установление факта избыточной экспрессии циклина D1 является одним из основных иммунологических маркеров ЛКМ. Анализ точек разрыва в 11q13 и 14q32 показал, что транслокация происходит во время первичной перестройки генов иммуноглобулинов в костномозговой клетке-предшественнице В-лимфопоэза между одним из D- и J-сегментов генов иммуноглобулинов. Около 50 % перестроек в 11q13 происходят в регионе, обозначенном как главный кластер транслокации. Оптимальным способом определения t(11;14)(q13;q32) является флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH): частота выявления транслокации этим методом при ЛКМ достигает 99 % [4]. Партнером для гена, кодирующего циклин D1, могут стать и локусы легких цепей иммуноглобулинов: t(2;11)(p11;q13) и t(11;22)(q13;q11). Вариантные транслокации встречаются менее чем в 1 % случаев ЛКМ. Циклин D1 в комплексе с циклин-зависимыми киназами 4 и 6 (CDK4/6) является регулятором перехода клеток из G1 в S-фазу клеточного цикла. Активный комплекс циклин D1/CDK4(6) фосфорилирует ретинобластомный протеин (RB), белок-блокатор транскрипционного фактора E2F. Комплекс циклин D1/CDK4 имеет и киназа-независимые функции, связываясь, в частности, с белком-блокатором клеточного цикла p27kip, который, в свою очередь, титрует из ядра комплекс циклина E/CDK2. Это дополнительно способствует ускорению клеточного цикла. При ЛКМ циклин-зависимые киназы CDK4 и CDK6, необходимые для реализации циклина D1a, часто гиперэкспрессированы. В случае CDK4

это достигается за счет амплификации гена CDK4, а в случае CDK6 отмечается снижение экспрессии микроРНК-29. Это ведет к стабилизации транскрипта CDK6 и способствует гиперэкспрессии белка, что ассоциируется с более короткой выживаемостью пациентов. В цитоплазме циклин D1 полиубиквитинируется через E3 лигазу SKp1-Cul1-F (SCF; FBX4- α B Crystallin) и деградируется через протеасому. Мутации T268A и мутации в E3 убиквитино-лигазном комплексе увеличивают ядерную экспрессию циклина D1. Несмотря на отсутствие описаний таких мутаций при ЛКМ, PI3K/Akt-зависимое ингибирование GSK3 β имеет схожий эффект и создает вклад в дисрегуляцию циклина D1 при ЛКМ [5].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Лимфома из клеток мантии (ЛКМ) составляет около 3–10 % всех вновь диагностированных случаев неходжкинских лимфом [6]. В Западной Европе, Скандинавии и США ее частота варьирует от 0,5 до 0,7 на 100 000 населения, причем у людей старше 65 лет заболеваемость возрастает до 3,9 на 100 000. Болеют преимущественно мужчины старше 60 лет (медиана возраста 65–75 лет, М:Ж – >2:1). В США ежегодно заболевают от 5000 до 6000 человек, что косвенным образом свидетельствует о том, что в РФ ежегодно должно выявляться не менее 2500 новых случаев.

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

C83.1 – лимфома клеток мантии.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ЛКМ может классифицироваться по стадиям и по группам прогноза.

Существует условное разделение в зависимости вариантов течения ЛКМ: агрессивное и индолентное. Для опухоли с индолентным течением характерны наличие лимфатического лейкоцитоза в крови, спленомегалия в отсутствии лимфаденопатии, невысокая опухолевая нагрузка, низкий уровень пролиферативной активности (Ki67 менее 10 %). Указанное разделение имеет значение при планировании программы лечения.

Стадирование

Для стадирования ЛКМ используется модифицированная классификация по стадиям Ann Arbor (табл. 1), как при лимфоме Ходжкина и большинстве других лимфопролиферативных заболеваний [5,7].

Таблица 1. Стадирование ЛКМ по Ann-Arbor

Стадия I	Вовлечение одной группы лимфатических узлов (ЛУ) – I или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани – I E .
Стадия II	Вовлечение ≥ 2 групп ЛУ по одну сторону диафрагмы – II или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани с вовлечением ≥ 1 группы ЛУ по ту же сторону диафрагмы – II E .
Стадия III	Вовлечение групп ЛУ по обе стороны диафрагмы с/без локализованного поражения экстралимфатического органа или ткани – III E , селезенки – III S , или того и другого – III S + E .
Стадия IV	Диффузное или диссеминированное поражение экстралимфатического органа или ткани с/без вовлечения ЛУ.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В 90 % случаев диагноз устанавливается в III или IV стадии с присутствием лимфоаденопатии, гепатоспленомегалии и поражения костного мозга [8,9].

Часто имеются В-симптомы – лихорадка (гипертермия), ночные поты, потеря массы тела более 10 % за последние полгода. Спленомегалия наблюдается более чем у 50 % пациентов. Часто выявляется лейкоцитоз с наличием клеток ЛКМ в крови. Наиболее распространенной экстранодальной локализацией при ЛКМ является поражение желудочно-кишечного тракта: лимфоматозные полипы толстой кишки или желудка. Следует помнить, что даже при отсутствии явных полипов или видимых изменений слизистой оболочки при гистологическом исследовании биоптатов могут выявляться участки опухолевой инфильтрации. Может наблюдаться также поражение мочеполовой системы, легких и мягких тканей, в том числе мягких тканей головы и шеи, периорбитальных тканей глаза. Поражение центральной нервной системы редко диагностируется в дебюте и может развиваться у пациентов с ЛКМ в рецидиве или прогрессировании заболевания. Также у небольшой части пациентов, особенно с бластоидным вариантом ЛКМ, встречаются изолированные ЦНС-рецидивы после первоначально успешного лечения. Частота возникновения ЦНС-рецидивов увеличилась

в последнее время в связи с появлением более эффективной системной терапии и увеличением продолжительности выживания пациентов с ЛКМ [10–12].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Многие рекомендованные методы диагностики заболевания и связанных с ним состояний имеют ограниченную доказательную базу (в соответствии со шкалами оценки уровней достоверности доказательств и уровней убедительности рекомендаций) по причине отсутствия посвященных им клинических исследований. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения, так как более эффективные и доказанные методы в настоящее время не разработаны.

Критерии установления диагноза: *диагноз ЛКМ устанавливают на основании патолого-анатомического исследования биопсийного или операционного материала с применением иммуногистохимических методов.*

2.1. Жалобы и анамнез

- Всем пациентам с подозрением на ЛКМ, а также всем пациентам с верифицированной ЛКМ при каждом приеме **рекомендуется** сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови для оценки состояния пациента, а также для установления факторов, которые могут оказать влияние на определение лечебной тактики пациента [5,13–15].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии. *При сборе анамнеза заболевания и семейного анамнеза выяснять следующее: установление предшествующих развитию заболевания факторов – бактериальная или вирусная инфекция, стресс, сопутствующие заболевания, пересадка органов в анамнезе; семейный анамнез – болезни системы кроветворения у кровных родственников.*

2.2. Физикальное обследование

- Всем пациентам с подозрением на ЛКМ или с выявленной ЛКМ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** выполнение визуального

осмотра терапевтического, пальпации терапевтической и аускультации терапевтической, определение общего состояния по шкале ECOG (см. приложение Г), а также осмотр миндалин и полости рта для уточнения распространенности заболевания и оценки состояния пациента по органам и системам [5,13–15].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии. *Следует обращать внимание на такие факторы: гипертермия, снижение массы тела и симптомы интоксикации, гепато- и спленомегалия, лимфаденопатия, патология молочных желез, сердца, вен нижних конечностей, врожденные аномалии.*

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- У всех пациентов с подозрением на ЛКМ или с выявленной ЛКМ при первичном или повторном приеме, при оценке ремиссии через 2 мес. терапии, при контрольных обследованиях, при подозрении на рецидив/прогрессирование, перед проведением 1-й линии противоопухолевой терапии (т.е. на всех этапах диагностики, лечения, наблюдения) **рекомендуется** выполнить развернутый общий (клинический) анализ крови, для верификации диагноза, уточнения активности заболевания, оценки состояния пациента и выработки адекватной терапевтической тактики [5,13–15].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии. *Объем исследования включает в себя дифференциальный подсчет клеток крови с использованием автоматического анализатора; обязателен оптический подсчет количества тромбоцитов (по Фонио), исследование морфологии эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов по мазку, скорости оседания эритроцитов.*

- У всех пациентов с подозрением на ЛКМ или с выявленной ЛКМ при первичном или повторном приеме, при оценке ремиссии через 2 мес. терапии, при контрольных обследованиях, при подозрении на рецидив/прогрессирование (т.е. на всех этапах диагностики, лечения, наблюдения) **рекомендуется** выполнение анализа крови биохимического общетерапевтического и исследование уровня глюкозы в крови для оценки функционального состояния внутренних органов и выявления сопутствующей патологии [5,13–15].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий. Включает обязательное определение следующих параметров: ЛДГ, мочевая кислота, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, общий и прямой билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, натрий, калий, хлориды, общий кальций.

- У всех пациентов с подозрением на ЛКМ или с выявленной ЛКМ при первичном или повторном приеме, при оценке ремиссии через 2 мес. терапии, при контрольных обследованиях, при подозрении на рецидив/прогрессирование, **рекомендуется** выполнение общего (клинического) анализа мочи для выявления сопутствующей патологии и выработки адекватной терапевтической тактики [5,13–15].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- У всех пациентов с подозрением на ЛКМ или с выявленной ЛКМ при первичном или повторном приеме, при оценке ремиссии через 2 мес. терапии, при контрольных обследованиях, при подозрении на рецидив/прогрессирование (т.е. на всех этапах диагностики, лечения, наблюдения) **рекомендуется** выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) для оценки функционального состояния тромбоцитов и свертывающей системы [5,13].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии. Коагулограмма должна включать определение следующих параметров: протромбин, МНО, АЧТВ, фибриноген, тромбиновое время.

- Всем пациентам с ЛКМ на этапе диагностики и, при наличии показаний, на любом этапе лечения и/или наблюдения **рекомендуется** молекулярно-биологическое исследование крови на наличие вируса иммунодефицита человека (исследование уровня антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1/2 и антигена р24 (Human immunodeficiency virus HIV 1/2 + Agp24) в крови) для уточнения коморбидности и необходимости антиретровирусной терапии [5].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем пациентам с ЛКМ на этапе диагностики и, при наличии показаний, на любом этапе лечения и/или наблюдения **рекомендуется** выполнение развернутого

вирусологического обследования для выявления маркеров вируса гепатита В с целью уточнения риска и, в случае необходимости, профилактики реактивации вирусного гепатита, которое должно включать:

- определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови;
- определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови;
- определение антител к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови;
- определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом полимеразной цепной реакции, качественное исследование (только при положительных тестах HBsAg и/или HBcAg) [5].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем пациентам с ЛКМ на этапе диагностики и, при наличии показаний, на любом этапе лечения и/или наблюдения **рекомендуется** выполнить определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови и определение Core-антигена вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови с целью уточнения риска и, в случае необходимости, профилактики реактивации вирусного гепатита [5].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем пациентам с ЛКМ на этапе диагностики и, при наличии показаний, на любом этапе лечения и/или наблюдения **рекомендуется** определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактора), определение фенотипа антигенов эритроцитов для возможности выполнения гемотрансфузии [5].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с ЛКМ на этапе диагностики и, при клинических или лабораторных признаках гемолиза, на любом этапе лечения и/или наблюдения **рекомендуется** выполнение прямого антиглобулинового теста (прямой пробы Кумбса) для уточнения причины гемолиза [5].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем пациентам с ЛКМ с лимфоцитозом в общем анализе крови или в миелограмме (независимо от числа лейкоцитов) **рекомендуется** исследование биологического материала (периферической крови или костного мозга) методом проточной цитофлуориметрии для уточнения распространенности заболевания и определения стратегии лечения [13–15].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств –5).

Комментарии. *Выполнение ИФТ обязательно при наличии лимфоцитоза в общем анализе крови (независимо от числа лейкоцитов) или в миелограмме, а также при преобладании лимфоидных клеток, атипичных лимфоцитов или клеток с бластной морфологией в плевральной, асцитической или других биологических жидкостях. Выполнение ИФТ позволяет быстро провести дифференциальную диагностику опухолевого и реактивного лимфоцитоза, что важно для определения дальнейшей тактики обследования пациента.*

Выполнение ИФТ клеток костного мозга позволяет выявить поражение даже в случае отсутствия убедительных признаков морфологического поражения по данным миелограммы. Минимальная ИФТ-панель должна включать CD3, CD19, CD20, CD10, CD5, CD23, Ig-κ, Ig-λ. Дополнительно при возможности полезно оценить CD200. Экспрессию циклина D1 можно изучить только при иммуногистохимическом (ИГХ) анализе трепанобиоптата костного мозга.

Материалом для ИФТ могут служить клетки крови, костного мозга, выпотных жидкостей, бронхоальвеолярного смыва, ликвора, гомогенизированные образцы тканей (селезенка, лимфатические узлы и т. д.), клеточная суспензия, полученная при аспирационной тонкоигльной пункции лимфатических узлов.

- Пациентам с ЛКМ при первичном обследовании, при контрольном обследовании (оценка ремиссии) и при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** выполнить получение цитологического препарата костного мозга путем пункции и провести цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) для оценки поражения костного мозга и состояния остальных ростков кроветворения [5,13–15].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с ЛКМ при первичном обследовании, при контрольном обследовании (оценка ремиссии) и при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания

рекомендуется выполнить получение гистологического препарата костного мозга и провести патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов для оценки объема поражения костного мозга и состояния остальных ростков кроветворения [5,13–15].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии. *Исследование пунктата костного мозга (стерильного или др.) не заменяет патолого-анатомическое исследование трепанобиоптата. Отсутствие морфологических признаков поражения костного мозга не исключает наличие минимального поражения костного мозга, что выявляется с помощью метода полимеразной цепной реакции.*

- Пациентам с ЛКМ при первичном обследовании и при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** выполнить цитогенетическое исследование (кариотип) и определение транслокации t(11;14)(q13;q32) в биопсийном (операционном) материале методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) [4,16].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1).

- Пациентам с ЛКМ при первичном обследовании и при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** выполнить определение транслокации гена С-MYC методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) и молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH-метод) на одну пару хромосом с целью поиска дополнительных перестроек для дифференциальной диагностики в группе агрессивных лимфом [16,17].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с ЛКМ при первичном обследовании и при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания по возможности **рекомендуется** выполнить молекулярно-генетическое исследование В-клеточной клональности (по генам IgH, IgK, IgL и KDE) в биопсийном материале для подтверждения опухолевого поражения [18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с ЛКМ при первичном обследовании, на этапах лечения / наблюдения, при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания рекомендуется при наличии показаний по возможности выполнить иммунохимическое исследование сыворотки крови - исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, исследование моноклональности легких цепей иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, исследование уровня иммуноглобулина А, М, G в крови для исключения моноклональной секреции и уточнения уровня нормальных иммуноглобулинов [5,13–15].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с ЛКМ при бластоидном варианте \pm гиперлейкоцитоз, общемозговая симптоматика при первичном обследовании **рекомендуется** выполнение спинномозговой пункции, цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости и/или исследование биологического материала (спинномозговой жидкости) методом проточной цитофлуориметрии для исключения нейролейкемии [5,13–15].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии. *Профилактическое введение лекарственных препаратов в спинномозговой канал – на усмотрение лечащего врача.*

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Пациентам с ЛКМ на любом этапе диагностики, лечения, наблюдения, исключения рецидива, при наличии клинических признаков опухолевого поражения головного мозга (очаговая симптоматика, общемозговая симптоматика) **рекомендуется** перед спинномозговой пункцией выполнить магнитно-резонансную томографию головного мозга с контрастированием или компьютерную томографию головного мозга с внутривенным контрастированием для выявления или исключения опухолевого поражения головного мозга [5,13–15].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с ЛКМ на любом этапе диагностики, лечения, наблюдения, исключения рецидива, при наличии клинических признаков опухолевого поражения головного мозга (очаговая симптоматика, общемозговая симптоматика) **рекомендуется** по показаниям выполнить электроэнцефалографию [5,13–15].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с ЛКМ при первичном обследовании, и, в случае выявления специфического поражения, – на этапах лечения (при контроле эффекта), при динамическом наблюдении, при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнение эзофагогастродуоденоскопии с обязательными биопсиями слизистых желудка, даже при отсутствии визуальных признаков вовлечения органа («слепые» биопсии) для исключения опухолевого поражения желудка [5,13–15].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с ЛКМ при первичном обследовании, и, в случае выявления специфического поражения, – на этапах лечения (при контроле эффекта), при динамическом наблюдении, при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнение колоноскопии с обязательными биопсиями слизистых толстой кишки, даже при отсутствии визуальных признаков вовлечения органа («слепые» биопсии) для исключения опухолевого поражения толстой кишки [5,13–15].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем пациентам с ЛКМ при первичной диагностике, перед началом терапии 1-й и/или последующих линий, при наблюдении и подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** регистрация электрокардиограммы для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы [5,13].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем пациентам с ЛКМ на любом этапе – при первичной диагностике, перед началом и в процессе противоопухолевой терапии, при контроле эффективности терапии и

после ее завершения, а также при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания при наличии кардиальной патологии или клинических показаний **рекомендуется** выполнение эхокардиографии [5,13].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем пациентам с ЛКМ при первичной диагностике, перед началом противоопухолевой терапии, при контроле эффективности терапии и после ее завершения, а также при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** выполнение компьютерной томографии (КТ) шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза (при необходимости - с контрастированием) для уточнения наличия и распространенности лимфаденопатии или оценки противоопухолевого эффекта, если исследование выполнено в динамике [5,13–15].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств 5).

- Пациентам с ЛКМ на этапе диагностики, перед началом терапии, при контроле эффективности терапии и после ее завершения, а также при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания, если имелось поражение лимфатических узлов области средостения и/или легочной ткани, при наличии противопоказаний к КТ **рекомендуется** выполнить рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях для уточнения наличия и распространенности лимфаденопатии [5,13–15].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с ЛКМ на этапе диагностики, перед началом терапии, при контроле эффективности терапии и после ее завершения, а также при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания, а также при наличии противопоказаний к КТ **рекомендуется** выполнить ультразвуковое исследование лимфатических узлов и органов брюшной полости (комплексное), органов малого таза для уточнения наличия и распространенности лимфаденопатии [5,13–15].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии. При ультразвуковом исследовании необходимо оценить периферические лимфатические узлы, внутрибрюшные, забрюшинные узлы, органы брюшной полости и малого таза.

- Пациентам с ЛКМ на любом этапе диагностики, лечения, наблюдения, исключения рецидива, при наличии клиническо-инструментальных признаков поражения легочной ткани и/или бронхиального дерева **рекомендуется** по возможности выполнить бронхоскопию с проведением бронхо-альвеолярного лаважа и исследованием лаважной жидкости, включающим цитологическое исследование лаважной жидкости, микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелиальные) для исключения инфекционного поражения и уточнения вида возбудителя [19].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с ЛКМ на этапе первичной диагностики, при оценке эффекта противоопухолевой терапии, при наблюдении (оценке) ремиссии, а также при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** выполнение позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) всего тела с опухолетропными радиофармпрепаратами (РФП) (18F-фтордезоксиглюкозой) при сохранении остаточных образований после завершения высокодозной терапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) с целью решения вопроса о проведении лучевой терапии [20–22].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии. Роль ПЭТ недостаточно определена из-за большой вероятности получения ложноотрицательных результатов у пациентов с ЛКМ. Это связано с тем, что уровень пролиферативной активности опухолевых клеток в значительной части случаев близок к нормальному, и повышенного накопления радиофармпрепарата не происходит. Исходная чувствительность метода достигает только 67 %, особенно много ложноотрицательных результатов при вовлечении ЖКТ.

2.5. Иные диагностические исследования

- Всем пациентам с ЛКМ для подтверждения диагноза перед проведением 1-й линии противоопухолевой терапии и при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания **рекомендуется** обязательное выполнение биопсии лимфатического узла либо иного очага поражения (при поражении желудка – эндоскопическая биопсия желудка, при поражении кости – биопсия кости и др.) с последующим патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала лимфоузла или другого очага поражения с применением иммуногистохимических методов [1,5,13–15].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии. *Диагноз лимфомы устанавливают только на основании морфологического исследования биоптата. Морфологическое исследование проводится с помощью гистологического и иммуногистохимического методов. В части случаев необходимо проведение цитологического, молекулярно-биологических и генетических тестов. Одно цитологическое исследование пунктатов или мазков-отпечатков лимфатических узлов или других опухолевых очагов не является достаточным основанием для нозологической верификации лимфом. В исключительных случаях (локализация опухоли в труднодоступных анатомических зонах) объектом исследования может быть тканевой материал, полученный с помощью «пистолетной» («кор»-) биопсии.*

При иммуногистохимическом исследовании обязательно определение экспрессии следующих антигенов: CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, BCL6, BCL2, CyclinD1 и Ki67. При возможности необходимо также определять SOX11, TP53 и LEF1 (для выделения индолентных и агрессивных форм и дифференциальной диагностики ХЛЛ соответственно).

- Пациентам с ЛКМ на этапе диагностики, перед проведением 1-й и последующих линий противоопухолевой терапии и в процессе лечения по показаниям **рекомендуется** осмотр (консультация) врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача-невролога, врача-нейрохирурга, врача-оториноларинголога, врача-офтальмолога, врача-хирурга, врача-радиолога, врача-инфекциониста и других врачей-специалистов в зависимости от сопутствующей патологии [5].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с ЛКМ при назначении лучевой терапии **рекомендуется** топографическое и топометрическое планирование лучевой терапии [5].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Следует учитывать, что у пациента могут быть нестандартные проявления болезни, а также сочетание конкретной болезни с другими патологиями, что может диктовать лечащему врачу изменения в алгоритме выбора оптимальной тактики диагностики и лечения.

Основу современного лечения ЛКМ составляет иммунотерапия с последующей консолидацией и/или поддерживающей терапией (табл. 2) [13–15].

Особенностью заболевания является рецидивирующее течение, несмотря на различные режимы терапии. Применение (R)CHOP-подобных курсов эффективно только в достижении общего ответа (ОО): полные ремиссии (ПР) достигаются в трети случаев, а медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) составляет 16–20 мес. [23–25].

Основными тенденциями в терапии ЛКМ за последнее десятилетие являются:

- 1. интенсификация индукционной терапии высокими дозами цитарабина** (3 курса по $12 \text{ г/м}^2/\text{курс}$) для пациентов моложе 60 лет [26];*
- 2. широкое распространение аутоТГСК в качестве консолидации 1-й ремиссии у пациентов моложе 60–65 лет [27–29];*
- 3. применение комбинаций средних доз цитарабина** с бендамустином**, препаратами соединениями платины [30,31];*
- 4. постепенное исключение из протоколов интенсивной терапии высоких доз метотрексата**, в первую очередь из-за отсутствия убедительных данных о его эффективности и высокой токсичности у пациентов старшей возрастной группы [32];*
- 5. замена #винкристина** на бортезомиб** в CHOP-подобном режиме для пациентов старше 60–65 лет [33];*
- 6. использование поддерживающей терапии моноклональными антителами после аутоТГСК и среднедозной индукционной терапии (R-CHOP) [34,35];*

7. внедрение ингибиторов тирозинкиназы Брутона (АТХ-группа – ингибиторы протеинкиназ) и иммуномодуляторов (АТХ-группа - прочие иммунодепрессанты) в клиническую практику [36,37].

Основываясь на результатах различных исследований использование моноклональных антител, высокодозной индукционной терапии и аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток (аутоТГСК) превратились в наиболее эффективный способ достижения полных ремиссий, длительной бессобытийной и общей выживаемости у пациентов моложе 65 лет [27–29].

Введение высоких доз цитарабина** в схемы индукционной терапии позволяет достигать ОО в 90–95 %, а ПР не менее чем в половине случаев. Целью высокодозной консолидации с поддержкой аутоТГСК является достижение молекулярной ремиссии, что коррелирует с более длительной безрецидивной выживаемостью (БРВ). Плато на кривой БСВ не регистрируется, но около половины пациентов после высокодозной терапии переживают 10-летний рубеж [38].

Использование высоких доз цитарабина** и метотрексата** сопряжено с развитием гематологической токсичности IV степени, высоким риском тяжелых инфекционных осложнений и острой почечной недостаточности. Медиана возраста пациентов с ЛКМ, которым предполагается проведение интенсивной индукционной полихимиотерапии (ПХТ), колеблется от 50 до 60 лет, что приводит к невыполнению высокодозной ПХТ в полном объеме у 30–50 % пациентов. В результате редукции объема терапии у меньшего числа пациентов достигаются ПР, укорачивается БСВ и ОВ.

Снижение дозы цитарабина** в индукционной ПХТ с 12 до 4 г/м² ведет к уменьшению сроков медианы БСВ с 5 до 3 лет, хотя ПР достигаются в 89 и 84 % случаев соответственно. Это подталкивает на поиск оптимальной по переносимости и эффективности индукционной ПХТ у пациентов с сопутствующей патологией в возрасте 55–65 лет. Альтернативой высоким дозам цитарабина** и метотрексата** могут быть курсы ПХТ, включающие средние дозы цитарабина** с цисплатином** (R-DHAP), бендамустином** (R-BAC) и/или бортезомибом** (R-HAD+B); комбинации #гемцитабина** и #оксалиплатина**. Их высокая эффективность продемонстрирована не только в терапии рецидивов и резистентных форм, но и у первичных пациентов [24,32,39].

Медиана возраста пациентов с ЛКМ колеблется около 65 лет, что ограничивает проведение интенсивной терапии не менее чем в половине случаев. Постоянный поиск новых схем иммунополихимиотерапии не позволяет выделить «золотой» стандарт, однако любая интенсификация сопряжена с токсичностью. Например, добавление средних

доз цитарабина** к схеме ритуксимаб***-бендамустин** (R-BAC) позволяет значительно улучшить результаты индукционной терапии, но только у соматически сохранных пациентов в возрасте до 75 лет. При невозможности применения среднедозных режимов терапии (R-CHOP или R-B) у пациентов с неудовлетворительным соматическим статусом возможно использование #кладрибина с ритуксимабом** или метрономной терапии, такой как R-PEPC. В ряде случаев возможно использование лучевой терапии, особенно при I–II стадиях заболевания. Неудовлетворительные результаты среднедозной терапии подталкивают к активному внедрению в клиническую практику новых таргетных препаратов, таких как ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб**, акалабрутиниб), механизм действия которых направлен на блокирование передачи сигнала от В-клеточного рецептора к ядру клетки [36].

Высокая токсичность флударабина**, связанная, в первую очередь, с развитием гипоплазии и аплазии костномозгового кроветворения, привела к исключению данного препарата из терапии 1-й линии как у молодых пациентов, так и у пациентов старшей возрастной группы.

Важной особенностью терапии ЛКМ является медленное достижение ответа и, как следствие, необходимость в проведении от 6 до 8 курсов индукционной терапии. Таким образом, выбор терапии, в первую очередь, зависит от возраста пациента и его соматического статуса.

Таблица 2. Терапия пациентов с ЛКМ в зависимости от возраста и соматического статуса (см. Приложение А3)

	<60–65 лет, кандидаты для высокодозной химиотерапии и аутоТГСК	>60–65 лет, не кандидаты для высокодозной химиотерапии и аутоТГСК
1-я линия терапии	<p>1. Интенсивная индукция: R-(Maxi)CHOP/R-HD-AraC R-HyperCVAD/R-HMA R-CHOP/R-DHAP</p> <p>2. Консолидация: аутоТГСК +/- аллоТГСК</p> <p>3. R-поддержка 375 мг/м² 1 раз в 2–3 мес 3 года (всего 12 введений)</p>	<p>1. Среднедозная индукция: R-BAC, R-B R-CHOP, R-CVP VR-CAP</p> <p>#Кладрибин+R или PEPC при тяжелом соматическом статусе</p> <p>Клинические исследования</p> <p>2. R-поддержка 375 мг/м² 1 раз в 2–3 мес длительно</p>

Рецидив/ прогрессия	Ибрутиниб**	Ибрутиниб**
	Акалабрутиниб R-BAC R-HAD±B (AraC 1-2 г/м ² x 4 ± бортезомиб**) Аллогенная трансплантация гемопозитических стволовых клеток (аллоТГСК) (при достижении ответа) АутоТГСК (при отсутствии на более раннем этапе и достижении ответа)R-B (после R-CHOP) Бортезомиб** (лучше в комбинации) Клинические исследования R-PEPC Лучевая терапия (особенно при локальном рецидиве)	Акалабрутиниб R-HAD±B (AraC 1 г/м ² x 4± бортезомиб) R-B, R-BAC (после CHOP) Бортезомиб** ± ритуксимаб** R-PEPC Клинические исследования Лучевая терапия (особенно при локальном рецидиве)

3.1. Локальные (I–II) стадии

- Пациентам с верифицированной ЛКМ I–II стадии и бессимптомным индолентным течением **рекомендуется** использование тактики «watch and wait» – «наблюдай и жди» [13–15].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с верифицированной ЛКМ с I–II стадией без массивного вовлечения лимфоузлов и факторов риска в качестве терапии 1-й линии возможно применение 4–6 курсов ПХТ по схеме R-CHOP и локальной лучевой терапии в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр при достижении полной ремиссии или СОД 36–40 Гр при частичном ответе [15].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии. С появлением высокочувствительных методов диагностики I–II стадия у пациентов с ЛКМ устанавливается исключительно редко (в 1–3 % случаев). Стандартная терапия не разработана. При применении комбинированного химиолучевого лечения ремиссии достигаются у 95 % пациентов.

- Пациентам с верифицированной ЛКМ с I–II стадией моложе 60 лет при массивном вовлечении лимфоузлов и/или при наличии факторов неблагоприятного прогноза (см. раздел 7.1) **рекомендовано** проводить индукционную терапию по принципам лечения распространенных стадий [14,15].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.2. Пациенты моложе 65 лет с сохранным соматическим статусом, являющиеся кандидатами для проведения высокодозной терапии и аутоТГСК

3.2.1. Первая линия терапии

- Пациентам с верифицированной ЛКМ моложе 65 лет без значимой коморбидности, являющимся кандидатами для проведения высокодозной терапии и аутоТГСК, рекомендуется проведение индукционной терапии с использованием высоких доз цитарабина** [40].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии. Принимая во внимание медиану возраста пациентов старше 50 лет, необходимость в проведении 6–8 циклов терапии длительностью 21–28 дней, высокодозные режимы чередуются (альтернируются) с CHOP-подобными схемами: R-HyperCVAD/R-HMA [26,41,42], R-MaxiCHOP/R-HD-AraC [43,44] – см. приложение А3. При высоком риске развития синдрома лизиса опухоли, особенно при гиперлейкоцитозе более $50,0 \times 10^9/\text{л}$, возможно исключение из первого курса терапии ритуксимаба** или проведение предфазы циклофосфамидом** и дексаметазоном**. Ряд европейских исследователей придерживаются схем индукционной терапии, включающих средние дозы цитарабина** в комбинации с цисплатином** (R-CHOP/R-DHAP) [45]. Однако снижение дозы в индукционной терапии нивелируется добавлением цитарабина** к тотальному облучению тела (TOT) во время предтрансплантационного кондиционирования.

- Пациентам с верифицированной ЛКМ моложе 65 лет без значимой коморбидности, являющимся кандидатами для проведения высокодозной терапии и аутоТГСК, **рекомендуется** при достижении ЧР или ПР проведение аутоТГСК в данном алгоритме:
 - сбор аутологичных стволовых кроветворных клеток (получение костномозговой взвеси или цитаферез гемопоэтических клеток) с очисткой

трансплантата *in vivo* от возможной контаминации CD20+ клетками ритуксимабом**;

- проведение режима кондиционирования режимом по выбору трансплантационного центра;
- трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) [27–29,40].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии. В качестве кондиционирования при ЛКМ используются ТОТ в дозе 12–14 Гр со снижением дозы над легкими до 8 Гр в комбинации с цитостатическими препаратами (циклофосфамид**, этопозид**, мелфалан**, цитарабин**) или высокодозные схемы ПХТ.

Рандомизированных исследований различных режимов кондиционирования не существует. При анализе регистра EBMT (Европейского общества трансплантации костного мозга) преимущество ТОТ продемонстрировано только у пациентов с частичной ремиссией заболевания. При достижении полной ремиссии лучшей эффективностью и безопасностью обладает кондиционирование по схеме BEAM±R. В реальной клинической практике в России тотальное облучение тела на сегодняшний день практически не используется. В связи с нерегулярностью поставок кармустина** в режиме кондиционирования возможно использование ломустина** или бендамустина** 140–200 мг/м² однократно.

- Пациентам с верифицированной ЛКМ моложе 65 лет без значимой коморбидности после проведения высокодозной терапии и аутоТГСК **рекомендуется** проведение контрольных обследований – КТ, при необходимости – ультразвуковое исследование (УЗИ), а также контроль минимальной остаточной болезни в периферической крови и костном мозге [14,15,46,47].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: эндоскопические методы исследования, особенно фиброколоноскопию, целесообразно выполнять у пациентов с вовлечением ЖКТ 1 раз в 6 мес. Большинство рецидивов возникают в течение первых 3 лет после аутоТГСК. Динамическое наблюдение после аутоТГСК проводится не менее 5 лет с интервалом 3–6 мес.

- Пациентам моложе 65 лет с верифицированной ЛКМ с бластоидным вариантом заболевания, гиперлейкоцитозом и/или при наличии симптомов вовлечения ЦНС

рекомендуется профилактика нейтропении – спинномозговые пункции с введением стандартного набора препаратов в спинномозговой канал в соответствии с рекомендациями для агрессивных В-клеточных нефоликулярных лимфом с высоким риском поражения ЦНС [13,48].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам моложе 65 лет с ЛКМ с мутацией TP53, либо с бластоидным вариантом, сочетающимся с высоким риском по шкале MIPb и гиперлейкоцитозом более $40-50 \times 10^9/\text{л}$, которые расцениваются как пациенты крайне высокого риска, после выполнения интенсивной индукционной терапии и аутоТГСК **рекомендуется** консультация в трансплантологическом центре с целью рассмотрения возможности выполнения трансплантации аллогенного костного мозга в 1-й ремиссии болезни («тандемной» трансплантация) [49,50].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Пациентам с верифицированной ЛКМ моложе 65 лет без значимой коморбидности после проведения высокодозной терапии и аутоТГСК **рекомендуется** проведение поддерживающей терапии ритуксимабом** $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в 1 раз в 2 месяца в течение 3 лет [51].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии. В рандомизированном исследовании *Le Gouill* с соавторами в группе пациентов, получавших поддерживающую терапию ритуксимабом** с началом через 3 месяца после аутоТГСК, отмечено статистически достоверное улучшение БСВ и ОВ по сравнению с пациентами без поддерживающей терапии.

3.2.2. Терапия рецидивов

Противорецидивная терапия определяется схемой индукционной терапии и продолжительностью ремиссии.

- Пациентам с рецидивом ЛКМ **рекомендуется** один из следующих терапевтических подходов (описание режимов – см. приложение А3) [52]:
 - ибрутиниб** в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом** [53–56];
 - акалабрутиниб в монорежиме [57];

- высокие/средние дозы цитарабина** + бортезомиб** (R-HAD-B) у пациентов, получавших в качестве 1-й линии терапии только СНОР-подобные или флударабин**-содержащие схемы [58];
- платиносодержащие курсы терапии (R-GemOx, R-GIFOX) у пациентов с рецидивами после высокодозного цитарабина и аутоТГСК [59–61];
- комбинации бендамустина** с ритуксимабом** (BR) и/или цитарабином** (R-VAC) или бортезомибом** у пациентов с рецидивами после высокодозного цитарабина и аутоТГСК [30,31,62];
- леналидомид** в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом** [63,64].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Пациентам с рецидивом ЛКМ после длительной (более 3 лет) ремиссии, ранее не получавшим высокодозную химиотерапию с аутоТГСК, в случае ответа на терапию 2-й линии **рекомендуется** консолидация высокодозной химиотерапией с аутоТГСК [52].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам моложе 60 лет с рецидивом ЛКМ рекомендуется консультация в трансплантологическом центре относительно возможности выполнения аллогенной трансплантации костного мозга и, в случае наличия возможности (отсутствие противопоказаний, наличие подходящего донора, химиочувствительный рецидив), – выполнение аллоТГСК с немиелоаблативным режимом кондиционирования [65].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии. АллоТГСК является единственным методом, позволяющим вылечить пациента с ЛКМ. Возможность ее проведения определяется химиочувствительностью опухоли, возрастом и коморбидностью пациента, а также наличием донора. Длительная ОВ после аллоТГСК достигает 40–50 %. Ранние рецидивы после интенсивной индукционной терапии и аутоТГСК фактически некурабельны. Выполнение аллоТГСК в этой группе пациентов не позволяет достигнуть ремиссии, в первую очередь, из-за отсутствия достаточного времени для развития реакции трансплантата против опухоли.

Возможно, эффект будет достигнут после включения в схемы противорецидивной терапии новых препаратов, например акалабрутинибу, ибрутиниба.

3.3. Распространенные стадии у пациентов старше 65 лет и пациентов, не являющихся кандидатами для проведения интенсивной терапии

3.3.1. Первая линия терапии

*Целью терапии в этой группе является достижение ремиссии и ее поддержание нехимиотерапевтическими агентами. Выбор тактики, в первую очередь, определяется соматическим статусом пациента, наличием сопутствующей патологии и признаков почечной недостаточности. Проводится 6–8 курсов индукционной ПХТ с последующей поддержкой ритуксимабом**. В ряде случаев у соматически сохранных пациентов в возрасте до 70 лет возможно выполнение аутоТГСК (режим кондиционирования BEAM-R) [66].*

- Пациентам с верифицированной ЛКМ старше 65 лет в удовлетворительном соматическом состоянии, однако не являющимся кандидатами для проведения интенсивной терапии, **рекомендовано** проведение одного из следующих режимов терапии (на выбор лечащего врача, описание режимов – см. приложение А3):
 - бендамустин-содержащие режимы RB, R-BAC, RiBVD [30,31,67,68];
 - R-CHOP [33];
 - VR-CAP [69].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии. В проспективном рандомизированном исследовании эффективность режима R-B оказалась выше R-CHOP при более благоприятном профиле токсичности: медиана беспрогрессивной выживаемости составила 35,4 мес против 22,1 мес соответственно. Однако при более длительном наблюдении эффективность обоих режимов оказалась схожей. Применение флударабина** в 1-й линии терапии нецелесообразно из-за высокой токсичности. К более интенсивным вариантам индукции можно отнести схему R-BAC (ритуксимаб** 375 мг/м² в 0 или 1 дни, бендамустин** 70 мг/м² в 1–2 дни и цитарабин ** 500 мг/м² в 1–3 дни 1 р/д). Применение более интенсивных режимов терапии сопряжено с высокой токсичностью и невыполнимостью плана терапии, что негативно сказывается на возможности достижения ЧР и ПР. Другим, довольно интенсивно применяемым во Франции режимом терапии является комбинация RiBVD – ритуксимаб** 375 мг/м²

в 1 день, бендамустин** 90 мг/м² в 1–2 дни, бортезомиб** 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11 дни и дексаметазон** 40 мг во 2 день однократно, шесть 28-дневных циклов. Частота достижения полных ремиссий составляет 75%, а беспрогрессивная выживаемость достигает 70 % в течение 2 лет. Схема VR-CAP, подразумевающая включение бортезомиба** в дозе 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8 и 11 дни в режим R-CHOP (с исключением #винкристина**) продемонстрировала улучшение не только БСВ, но ОВ с умеренным увеличением токсичности и обратимыми эпизодами полинейропатии.

- Пациентам с верифицированной ЛКМ старше 65 лет с тяжелой сопутствующей патологией **рекомендовано** проведение одного из следующих режимов терапии (на выбор лечащего врача; описание режимов – см. приложение А3):
 - R-CVP [33,67];
 - #кладрибин 0,12 мг/кг в 2-6 дни + ритуксимаб** 375 мг/м² в/в в 1-ый день, цикл 28 дней [70].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии. Менее интенсивные схемы для пациентов с наличием тяжелой сопутствующей патологии: R-CVP, комбинации аналогов пуринов (#кладрибин) с ритуксимабом**, метрономная терапия R-PEPC. Возможно участие в клинических исследованиях 1-й линии терапии, так как применение новых малотоксичных таргетных препаратов позволит, по всей видимости, увеличить общую выживаемость в этой группе пациентов.

- Пациентам с верифицированной ЛКМ старше 65 лет и не являющихся кандидатами для проведения интенсивной терапии в случае достижения ремиссии после 1-й линии лечения **рекомендуется** поддерживающая терапия ритуксимабом** каждые 2 мес. в дозе 375 мг/м² до прогрессирования болезни [71].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

- Пациентам старше 65 лет с верифицированной ЛКМ с бластоидным вариантом заболевания, гиперлейкоцитозом и/или при наличии симптомов вовлечения ЦНС **рекомендуется** профилактика нейролейкемии – спинномозговые пункции с введением стандартного набора препаратов в спинномозговой канал в соответствии с рекомендациями для агрессивных В-клеточных нефоликулярных лимфом с высоким риском поражения ЦНС [13,48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

3.3.2. Терапия рецидивов

- Пациентам старше 65 лет с верифицированной ЛКМ и не являющимся кандидатами для проведения интенсивной терапии при рецидиве **рекомендовано** применение одного из следующих терапевтических подходов (в зависимости от предшествующей терапии и состояния/коморбидности пациента, по решению лечащего врача; описание режимов – см. приложение А3):
 - ибрутиниб** в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом** [53–56];
 - акалабрутиниб в монорежиме [57];
 - платиносодержащие курсы терапии (R-GemOx, R-GIFOX) [59,60];
 - комбинации бендамустина** с ритуксимабом** и/или цитарабином** или бортезомибом** у пациентов с рецидивами после высокодозного цитарабина и аутоТГСК [30,62];
 - #кладрибин + ритуксимаб** (если не применялся в 1-й линии) [72];
 - леналидомид** в монорежиме или в комбинации с ритуксимабом** [63,64]
 - РЕРС [73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: при непрямом сравнении акалабрутиниб продемонстрировал наибольшую эффективность среди таргетных препаратов в терапии рецидивов ЛКМ [74].

3.4 Сопроводительная терапия

- Пациентам с ЛКМ, получающим эметогенную терапию, **рекомендуется** профилактика тошноты и рвоты в соответствии с существующими профильными рекомендациями (см. приложение А3.2 данных рекомендаций [75] .

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам с ЛКМ с исходно массивным поражением, получающим глюкокортикостероиды, или с анамнезом язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки, **рекомендовано** проведение профилактики язвенной болезни (Приложение А3.3) [76,77]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с ЛКМ с исходно массивным поражением, получающим противоопухолевую терапию, **рекомендовано** проведение профилактики синдрома лизиса опухолей (см. раздел 7.3 данных рекомендаций) [78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с ЛКМ с коагулологическими нарушениями **рекомендовано** проведение диагностики, профилактики и лечения тромботических и геморрагических осложнений (см. разделы 7.4 и 7.5 данных рекомендаций) [79,80].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с ЛКМ с инфекционными осложнениями специфической терапии **рекомендовано** проведение диагностических исследований для уточнения очага и возбудителя инфекции, и соответствующей терапии инфекционных осложнений (Приложения Г х 1 2 3) [78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с ЛКМ с наличием кардиологической патологии **рекомендовано** проведение кардиологической диагностики и сопроводительной терапии (Приложение Г х) [78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с ЛКМ со сниженной концентрацией гемоглобина крови **рекомендовано** лечение анемии осуществлять согласно существующим профильным рекомендациям (Приложение Г х) [81,82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- Всем пациентам с ЛКМ при проведении терапии моноклональными анти-CD20 антителами **рекомендовано** проведение сопроводительной терапии (Приложение Г х) [78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Обезболивание

- Пациентам с ЛКМ при возникновении острого или хронического болевого синдрома **рекомендуется** уточнение этиологии боли; при выявлении очага воспаления – проведение необходимых мероприятий по лечению очага воспаления согласно соответствующим клиническим рекомендациям (включая при необходимости хирургическое лечение); при исключении инфекционно-воспалительной природы болевого синдрома рекомендуется проведение обезболивающей терапии согласно существующим протоколам обезболивания (см. соответствующие клинические рекомендации по хронической боли, клинические рекомендации по анестезиологии), в том числе по показаниям – с применением опиоидных анальгетиков и психолептических лекарственных препаратов с учетом возможных противопоказаний, связанных с цитопенией, иными клиническими ситуациями [83,84].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Диетотерапия

Не применяется.

3.5 Оценка ответа на лечение

- Всем пациентам с ЛКМ в середине (после 2-3 цикла химиотерапии) и после индукционного курса лечения, а также после завершения всей программы лечения (химио- или химиолучевой терапии, поддерживающей терапии и Т. д.) **рекомендуется** оценка ответа на терапию в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение лимфом (см. раздел 7.2 данных рекомендаций) [5,85].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. *Дополнительное обследование в процессе индукционного курса для оценки эффекта терапии проводится при наличии показаний – подозрении на недостаточную эффективность.*

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- Всем пациентам с ЛКМ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения **рекомендуется** комплексная реабилитация [86].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии. Реабилитация пациентов с ЛКМ должна носить комплексный характер, охватывая медицинские и социально-психологические аспекты адаптации пациента к нормальной жизни. Программы реабилитации разрабатываются индивидуально, в зависимости от выявленных осложнений лекарственного лечения, сопутствующей патологии, социальных и психологических проблем.

Реабилитация при возникновении осложнений в течение заболевания и лечения проводится в рамках соответствующих нозологий.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Методов профилактики ЛКМ в настоящее время не существует, поскольку неизвестны этиологические факторы, ведущие к развитию заболевания.

- Всем пациентам с ЛКМ на протяжении всей жизни пациента – как в период лечения, так и вне лечения – **рекомендуется** соблюдать предписания врача-гематолога по лечению, избегать провоцирующих заболевание факторов, изменить виды и условия труда на невредные и облегченные, ограничить инсоляции и физиотерапевтические методы лечения, планировать беременность [13,52].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии. Диспансерное наблюдение врачом-гематологом или врачом-онкологом осуществляется в период лечения и после достижения ремиссии лимфомы.

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 25.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» организуется и оказывается:

- 1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;
- 2) в соответствии с порядком оказания помощи по профилю «онкология», обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;
- 3) на основе настоящих клинических рекомендаций;
- 4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-онкологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении, поликлиническом отделении онкологического диспансера.

При выявлении у пациента ЛКМ или подозрении на него врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной онкологической помощи либо в первичный онкологический кабинет, первичное онкологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, первичном онкологическом отделении медицинской организации должна быть проведена не позднее 5 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической помощи врач-онколог первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания.

В случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онкологической помощи (первичный онкологический

кабинет, первичное онкологическое отделение), биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в онкологический диспансер или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями.

Срок выполнения патологоанатомических исследований, необходимых для гистологической верификации злокачественного новообразования, не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления биопсийного (операционного) материала в патологоанатомическое бюро (отделение).

При выявлении ЛКМ или подозрении на него в ходе оказания скорой медицинской помощи пациента переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета, первичного онкологического отделения) направляет пациента в онкологический диспансер или в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания, врачом-онкологом центра амбулаторной онкологической помощи, первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения) и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Срок начала оказания специализированной, за исключением высокотехнологичной, медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями в медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, не должен превышать 14 календарных дней с даты гистологической верификации злокачественного новообразования или 14 календарных дней с даты установления предварительного диагноза ЛКМ (в случае отсутствия медицинских показаний к проведению патолого-анатомических исследований в амбулаторных условиях).

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается врачами-онкологами, врачами-радиотерапевтами в онкологическом диспансере или в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь пациентам с ЛКМ, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного

стационара и включает в себя профилактику, диагностику, лечение онкологических заболеваний, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с ЛКМ, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию пациента.

Показания к госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь по профилю «онкология» определяются консилиумом врачей-онкологов и врачей-радиотерапевтов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Показания для плановой госпитализации:

1. Проведение терапии в случаях, требующих круглосуточного наблюдения за пациентом по тяжести состояния, обусловленного опухолью, или по причине рисков осложнений, сопряженных с программой лечения или сопутствующими заболеваниями.
2. Обследование пациента, в том числе включающее биопсии и инвазивные вмешательства в случаях, когда оно не может быть проведено амбулаторно.

Показания для экстренной госпитализации:

1. Развитие тяжелой инфекции (не обязательна госпитализация в гематологический стационар).
2. Развитие угрожающих жизни цитопений (глубокая анемия, геморрагический синдром, нейтропения).
3. Развитие осложнений терапии, включая синдром лизиса опухоли, тяжелые инфузионные реакции, миелотоксический агранулоцитоз с лихорадкой и другие осложнения, угрожающие жизни.

Показания к выписке пациента из стационара:

1. Завершение курса терапии.
2. Завершение обследования.
3. Достижение ожидаемого эффекта от лечения.
4. В случаях, когда по решению врачебной комиссии пребывание пациента в стационаре не показано в связи с бесперспективностью лечения и необходимостью оказания только паллиативной помощи.

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию составляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами-специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1 Определение групп прогноза

Клинической системой прогноза ЛКМ является международный прогностический индекс лимфомы из клеток мантии (MIPi). Его модификациями являются упрощенный индекс (sMIPi – табл. 3) или комбинированные индексы, учитывающие дополнительно количество клеток, экспрессирующих Ki-67 – MIPi-с и MIPi_b [87].

Низкий риск по шкале MIPi – 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 60 %. Промежуточный риск по шкале MIPi – медиана ОВ составляет 51 мес. Высокий риск по шкале MIPi – медиана ОВ составляет 29 мес.

Таблица 3. Упрощенный вариант международного прогностического индекса ЛКМ sMIPi

Баллы	Возраст, годы	ECOG	ЛДГ, X/верхняя граница нормы	Лейкоциты, $X \times 10^9/\text{л}$
0	<50	0–1	<0,67	<6,7
1	50–59	–	0,67–0,99	6,7–9,9
2	60–69	2–4	1,00–1,49	10,0–14,9
3	≥ 70	–	$\geq 1,50$	$\geq 15,0$

Каждый прогностический фактор оценивается от 0 до 3 баллов, которые потом суммируются (максимально 11 баллов). Пациенты, набравшие от 0 до 3 баллов, относятся к группе низкого риска; 4–5 баллов – к группе промежуточного риска; 6–11 баллов – к группе высокого риска. Влияние концентрации ЛДГ оценивалось путем деления концентрации ЛДГ сыворотки пациента на значение верхней нормы лаборатории (например, у пациента концентрация ЛДГ на момент установления диагноза 390 Е/л, а лабораторные нормы составляют 250–480 Е/л; тогда проводится деление $390/480=0,81$, что соответствует 1 баллу).

Расчет комбинированного биологического варианта международного прогностического индекса ЛКМ МРІ_б [88]:

$$\begin{aligned} \text{МРІ}_b &= 0,03535 \times \text{возраст (годы)} \\ &+ 0,6978 \text{ (если ECOG >1)} \\ &+ 1,367 \times \log_{10} (\text{ЛДГ/верхняя граница нормы ЛДГ}) \\ &+ 0,9393 \times \log_{10} (\text{число лейкоцитов}) \\ &+ 0,02142 \times \text{Ki-67 (\%)} \end{aligned}$$

Группы риска при расчете МРІ_б:

1. Низкий: МРІ_б <5,7.
2. Промежуточный: 5,7 <МРІ_б <6,5.
3. Высокий: МРІ_б >6,5.

Применение индекса МРІ_б позволяет избежать случаев включения молодых пациентов с бластоидным вариантом заболевания в группу низкого риска.

Другими независимыми факторами неблагоприятного прогноза являются бластоидный вариант заболевания, высокий (Ki-67 >30 %) пролиферативный индекс, делеции и мутации TP53.

Другими, наиболее часто выделяемыми факторами неблагоприятного прогноза являются бластоидный вариант заболевания и высокий (Ki-67 >30 %) пролиферативный индекс, а также высокий уровень β-2 микроглобулина.

7.2 Оценка ответа на лечение

Оценка ответа на лечение проводится в соответствии с обновленными критериями, предложенными Международной рабочей группой по лимфомам в 2007 году [85].

Полная ремиссия (ПР):

1. Полное исчезновение всех проявлений заболевания, в том числе выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения.
2. Размеры лимфатических узлов:
 - а. ≤ 1,5см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были больше 1,5 см
 - б. ≤ 1,0см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были 1,5 – 1,1см
3. Печень, селезенка, если были увеличены до начала лечения, не пальпируются, по данным лучевых методов объемные образования в них не выявляются.

4. Костный мозг без признаков опухолевого поражения. Если результат морфологического исследования костного мозга неоднозначный, наличие или отсутствие поражения должно определяться иммуногистохимически.

ПР считается подтвержденной, если достигнутый эффект сохраняется не менее 2 недель или констатируется дальнейшее улучшение.

Неуверенная полная ремиссия (ПРн) констатируется только у пациентов, которым не выполнялась ПЭТ-КТ для оценки эффекта:

- Остаточные изменения, выявляемые только при помощи лучевых методов исследования (особенно это касается остаточных объемных образований в месте массивного опухолевого поражения, чаще всего в средостении), в случае сокращения опухоли более чем на 75% от исходных размеров по сумме двух наибольших её диаметров. Эти остаточные изменения не должны увеличиваться в течение более чем 3 месяцев.
- По другим показателям – соответствие критериям полной ремиссии.

Частичная ремиссия (ЧР):

1. Уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (лимфоузлов и/или очагов экстранодального поражения) не менее чем на 50%. Если размеры пораженных очагов менее 3см по наибольшему диаметру, то 2 наибольших очага должны уменьшиться не менее, чем на 50% по наибольшему диаметру. При наличии более чем 6 очагов поражения более 3 см, достаточна оценка 6 наибольших очагов, доступных четкому измерению в двух перпендикулярных направлениях. При наличии медиастинальных и/или ретроперитонеальных очагов поражения, они обязательно должны учитываться при измерении.
2. Отсутствие новых очагов поражения, отсутствие признаков увеличения какого-либо из ранее диагностированных очагов поражения.
3. В случае исходного поражения костного мозга, статус костного мозга для определения ЧР не значим. Однако при сохранении поражения костного мозга в процессе и/или после завершения лечения, обязательно уточнение характеристики опухолевых клеток. Пациенты с исходным поражением костного мозга, у которых после завершения лечения клинически диагностируется ПР, но при этом сохраняется поражение костного мозга или костный мозг не может быть оценен, относятся к ЧР.

Стабилизация

Показатели опухоли не соответствуют ни критериям ПР или ЧР, ни критериям прогрессирования.

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

1. Появление новых очагов (увеличение лимфатических узлов или объемных образований экстранодальных локализаций) более 1,5 см в наибольшем измерении в процессе или после завершения лечения, вне зависимости от изменения размеров других очагов поражения.
2. Увеличение как минимум одного уже известного очага более чем на 25% от минимального. Для очагов менее 1 см в наибольшем измерении – увеличение до 1,5 см и более.

7.3. Профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли.

Синдром лизиса опухоли (СЛО) – сложный патогенетический комплекс, включающий электролитные, метаболические нарушения и мочекислую канальцевую нефропатию, приводящую к развитию острой почечной недостаточности (ОПН) [89,90]. При массивном распаде опухолевых клеток происходит высвобождение калия, фосфора, продуктов распада пуринов (ксантина, гипоксантина и мочевой кислоты), что приводит к развитию гиперкалиемии, гиперурикемии, гиперфосфатемии, гипокальциемии, возникновению и прогрессированию метаболического ацидоза. К факторам риска развития СЛО относятся большая опухолевая масса, ЛДГ >1500 Ед/л и опухолевое поражение костного мозга. СЛО наиболее часто возникает при острых лейкозах с гиперлейкоцитозом и при лимфоме Беркитта, реже – при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме, лимфоме из клеток мантии, а также у больных хроническим лимфолейкозом с высоким лейкоцитозом и большой опухолевой массой на фоне терапии обинутузумабом и/или венетоклаксом. СЛО может развиваться как на фоне начала использования химиотерапии, так и спонтанно, что объясняется не только высокой чувствительностью к химиотерапии и пролиферативной активностью опухолевых клеток, но и их повышенной способностью к апоптозу.

Гиперкалиемия является наиболее тяжелым и опасным проявлением СЛО и развивается, как правило, на 1-3 сутки химиотерапии [89,90]. Известно, что 98% от общего количества калия в организме располагается внутриклеточно, поскольку под действием Na/K-АТФазы в плазматической мембране происходит активный перенос калия внутрь клетки. При распаде опухолевых клеток весь внутриклеточный калий перемещается в межклеточное пространство и затем в кровеносное русло. Возникает гиперкалиемия, клинически проявляющаяся резкой мышечной слабостью, анорексией, диареей, тошнотой, рвотой, парестезиями. Критическая гиперкалиемия (>6-7 ммоль/л) приводит к нарушению проводимости и ритма сердца с возможной остановкой сердечной деятельности. При умеренной гиперкалиемии на электрокардиограмме выявляются высокий зубец Т с

заостренной вершиной и узким основанием, наиболее выраженный в грудных отведениях V2-V4. При нарастании гиперкалиемии амплитуда зубца Р снижается, интервал P-R удлиняется, а затем зубец Р исчезает совсем. Комплекс QRS расширяется и деформируется, как при блокаде ножек пучка Гиса. Появляется желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и, наконец, в конечной стадии – желудочковая асистолия. При специфическом поражении почек, хронических заболеваниях почек, ОПН, ацидозе гиперкалиемия, как проявление СЛО, развивается быстрее и корригируется труднее.

Гиперурикемия развивается при высокочувствительных к лекарственной терапии опухолях в первые сутки химиотерапии при быстром уменьшении размеров опухолевых очагов с массивным распадом опухолевых клеток. Опухолевая активность и ускоренный внутриклеточный обмен обуславливают повышенное внутриклеточное содержание метаболитов нуклеиновых кислот – пуриновых оснований (ксантина и гипоксантина), которые под действием ксантинооксидазы превращаются в мочевую кислоту. При разрушении клеток ее содержание в крови резко возрастает и может достигать 18 г/сут (в норме 2 г/сут). Мочевая кислота выпадает в осадок в гломерулярном аппарате почек (канальцы первого порядка, где кислая рН мочи), развивается мочекислая нефропатия и ОПН. Основными патогенетическими механизмами в формировании ОПН являются мочекислая нефропатия и гиповолемия (кислая среда, повышенное содержание мочевой кислоты на фоне дефицита жидкости приводит к ее отложению в виде кристаллов в мочевых путях с последующим развитием ОПН) [89,90].

Гиперфосфатемия развивается на 1-2 сутки химиотерапии. В результате распада опухолевых масс внутриклеточный фосфор переходит во внеклеточное пространство и далее в кровяное русло. При превышении почечного порога экскреции фосфора развивается гиперфосфатемия, клинически проявляющаяся судорогами, аритмией. Опухолевые клетки содержат значительно большее количество внутриклеточного фосфора, чем нормальные лимфоциты. В связи с этим при разрушении опухоли выделившийся фосфор подвергается повторному использованию и участвует в синтезе новых опухолевых клеток. При увеличении содержания фосфора и кальция в кровяном русле происходит преципитация фосфата кальция с последующим развитием гипокальциемии. В клинике наблюдаются аритмии, судороги, реже ОПН в результате развития острого нефрокальциноза, связанного с отложением фосфата кальция в почечных канальцах [89,90].

Основными принципами терапии СЛО являются гидратация, коррекция метаболических нарушений и лечение ОПН [91–93]. Гипергидратацию из расчета 1500-3000 мл/м² в сутки в/в проводят, начиная за 1-2 дня до начала химиотерапии и завершая через 3-5 дней после ее окончания [91–93]. Для оценки состояния водного баланса,

предотвращения волемической перегрузки необходимо ежедневное взвешивание пациента, контроль центрального венозного давления 2 раза в день, диуреза и баланса жидкости каждые 6 часов. Почасовой диурез должен составлять 200-250 мл. При недостаточном мочевыделении показана стимуляция фуросемидом в дозе от 1 до 10 мг/кг, при сопутствующей гипоальбуминемии проводят заместительную терапию альбумином [91–93]. Если проводимые мероприятия недостаточно эффективны, возможно применение допамина в почечной дозе (3-5 мкг/кг/мин) [91–93]. Критерием адекватной волемической нагрузки является показатель плотности мочи менее 1010 г/л.

С целью своевременной коррекции электролитных и биохимических нарушений в период распада опухоли необходим контроль за уровнем калия, кальция, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, общего белка, альбуминов, фосфатов в сыворотке крови, определение pH мочи 1-2 раза в день [91–93].

При угрожающей гиперкалиемии необходимо проведение гемодиализа, являющегося наиболее эффективным средством для снижения содержания калия в сыворотке крови [91–93]. К консервативным мероприятиям коррекции гиперкалиемии относят введение препаратов кальция, концентрированной глюкозы с инсулином, натрия бикарбоната [91–93]. Ионы кальция по влиянию на сердце являются антагонистами ионов калия. Глюконат или хлорид кальция 10% - 10-20 мл вводится внутривенно очень медленно. При отсутствии эффекта возможно повторное введение препарата через 5-10 минут. Действие препаратов кальция начинается через несколько минут после внутривенного введения и продолжается в течение 20-30 минут. Концентрированная глюкоза стимулирует трансклеточный переход калия, его поглощение клетками печени и мышечными волокнами скелетной мускулатуры. Обычно вводится 500 мл 20% глюкозы с 20 МЕ инсулина в течение 1 часа. Натрия бикарбонат также потенцирует внутриклеточный переход ионов калия, однако его нельзя назначать одновременно с препаратами кальция в связи с возможностью связывания ионов кальция.

С целью предотвращения гиперурикемии при большой опухолевой массе, интенсивной химиотерапии всегда должна предшествовать предфаза, помогающая постепенно сократить опухолевую массу и предотвратить развитие СЛО [91–93]. С целью предотвращения преобразования ксантина и гипоксантина в мочевую кислоту назначают аллопуринол, являющийся структурным аналогом гипоксантина [91–93]. Аллопуринол ингибирует ксантиноксидазу, что приводит к снижению образования мочевой кислоты. Препарат назначается внутрь в дозе 600 мг в сутки за 1-3 дня до начала предфазы и далее непрерывно в течение курсов химиотерапии до момента максимального сокращения размеров опухолевых очагов, после чего доза аллопуринола сокращается до 300 мг в сутки

и используется до окончания химиотерапии. Для повышения растворимости мочевой кислоты необходима щелочная среда. С этой целью назначается 4% раствор натрия гидрокарбоната из расчета 15-25 мл/час либо круглосуточно в виде непрерывной инфузии, либо болюсными введениями 4-6 раз в сутки в течение всей предфазы и 1-го курса химиотерапии. Как правило, вышеуказанной дозы достаточно для адекватного ощелачивания мочи, рН которой должен быть 7,0 и более. Контроль следует проводить не реже 1 раза в сутки с целью коррекция дозы вводимого гидрокарбоната натрия.

Тяжелый СЛО часто осложняется развитием гипокоагуляционной фазы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, требующего массивной заместительной терапии свежезамороженной плазмой (не менее 1000 мл 2 раза в день), концентратами тромбоцитов и нередко – проведения плазмафереза.

7.4. Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений

При гематологических заболеваниях, в том числе, при лимфомах, как первично, так и в процессе их лечения часто возникают тромботические осложнения, требующие профилактики и терапии. Частота тромботических нарушений при опухолях системы крови различна, проведение химиотерапии (ХТ) увеличивает частоту тромботических осложнений практически в 2 раза с 2.21% до 4.24% относительно исходного уровня [94,95]. Причиной тромбозов у пациентов онкогематологическими заболеваниями, в частности с лимфомами, могут быть [79]:

- 1) механические факторы (сдавление опухолью кровеносного сосуда, центральный или периферический венозные катетеры, нарушение целостности эндотелия некоторыми химиопрепаратами и др.);
- 2) коагулогические факторы (повышение или снижение активности факторов свертывания крови, повышение агрегационных свойств тромбоцитов и гипертромбоцитоз);
- 3) реологические факторы (в том числе за счет гиперлейкоцитоза, эритроцитоза, гипертромбоцитоза);
- 4) химиолучевая терапия.

Эти факторы часто сочетаются друг с другом.

Клинические проявления тромботических осложнений.

Тромботические осложнения имеют гетерогенные проявления и подтверждаются различными лабораторными (коагулологическими, молекулярно-генетическими, биохимическими, цитологическими) и инструментальными методами.

Для тромбозов характерны следующие признаки [79,80]:

- 1) отек на месте тромбоза (венозный тромбоз);
- 2) умеренные болевые ощущения - чувство распирания, постоянные локальные боли (венозные и артериальные тромбозы);
- 3) повышение кожной температуры непосредственно в области тромбоза (венозные тромбозы);
- 4) резкая болезненность, цианоз (синюшность), снижение температуры в области тромбообразования и прилежащих тканях (артериальные тромбозы);
- 5) перемежающаяся хромота (артериальные тромбозы);
- 6) при незначительных неокклюзирующих венозных и артериальных тромбозах клинические проявления могут быть минимальными или отсутствовать;
- 7) головные боли, неврологическая симптоматика, нарушение сознания (признаки ишемического инсульта).
- 8) синдром сдавления венозного ствола или вены;
- 9) расширение венозной сети;
- 10) признаки дыхательной недостаточности при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Для оценки риска развития тромботических нарушений и их рецидивов при лимфоме необходим тщательный сбор анамнеза с уточнением наличия тромбозов у пациента и родственников первой линии, а также оценка общего состояния пациента и выявление сопутствующих заболеваний.

Лабораторная диагностика тромботических осложнений должна включать следующие исследования [79,80]:

1) Исследование периферической крови с подсчетом количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, тромбоцитов (с подсчетом в мазке по Фонию), лейкоцитов, лейкоцитарной формулы – обязательно при диагностике, далее по показаниям с целью оценки динамики гематологических показателей и для контроля эффективности лечения.

2) Коагулограмма с определением следующих показателей:

- активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);
- тромбиновое время (ТВ);
- протромбин по Квику (международное нормализованное отношение - МНО);

- плазменная концентрация фибриногена;
- плазменная концентрация антитромбина III (АТ III), особенно для групп высокого риска, в частности, получающих L-аспарагиназу;
- агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ и адреналином для пациентов, получающих терапию, соответственно клопидогрелом или ацетилсалициловой кислотой;
- D-димер [96];
- протеин С;
- протеин S;
- XIIa-зависимый фибринолиз;

Для исследования показателей гемостаза забор крови производят строго натощак, с помощью вакуумных пробирок. Забор крови из катетеров запрещен. Кровь набирают в пробирки, содержащие 3,2% цитрат натрия в соотношении 1:9. Исследование должно проводиться в течение 2-х часов после забора крови. Достоверность результатов агрегабельности тромбоцитов можно оценить только при содержании в крови тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$.

Повышенная концентрация D-димера у онкогематологических больных встречается при различных ситуациях, не всегда обусловленных венозными тромбо-эмболическими осложнениями (ВТЭО): синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), гиперфибринолиз, сепсис, поражения печени, серповидноклеточная анемия и др [96]. Поэтому не рекомендуется начинать тромбопрофилактику ориентируясь только на повышенную концентрацию D-димера. При концентрации D-димера выше порогового значения рекомендуется дополнительное проведение инструментальных методов обследования.

3) Биохимический анализ крови: общий белок, альбумины, общий и прямой/непрямой билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевая кислота, мочевины, креатинин, щелочная фосфатаза, холестерин, триглицериды, индекс атерогенности – на этапе диагностики, далее по показаниям. Выполнение биохимического анализа крови необходимо для уточнения функциональной способности печени, что важно для выбора адекватной терапии.

4) Определение концентрации гомоцистеина – важно в диагностике гипергомоцистеинемии.

5) Исследование мутации генов факторов, участвующих в гемостазе (протромбина G20210A, фактора V Лейден, метилентетрагидрофолатредуктазы), важно для верификации формы и варианта наследственных тромбофилий, определяется по показаниям.

6) Тромбоэластография, пространственная тромбодинамика и определение тромбинового потенциала – по показаниям.

Лабораторную оценку состояния системы свертывания крови осуществляют при первичном обследовании больного, до начала проведения специфической терапии, в том числе перед каждым курсом ХТ (по показаниям), а также в случае развития тромботических нарушений на любом этапе диагностики, наблюдения, лечения.

Инструментальная диагностика рекомендуется для определения выраженности и уточнения локализации тромботических осложнений. Выбор метода зависит от клинической картины и данных лабораторного обследования. Проводятся следующие виды исследования [79,80]:

- 1) УЗИ сосудов, при котором определяются локализация тромбоза, размеры тромба, окклюзирующий или неокклюзирующий характер тромбоза, флотирующий или нефлотирующий характер тромба.
- 2) УЗИ органов брюшной полости (размеры печени, селезенки, вены портальной системы и собственные вены печени), гемодинамические критерии портальной гипертензии при органомегалии и подозрении на тромбоз.
- 3) КТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастным усилением для диагностики ТЭЛА, тромбоза вен и артерий брюшной полости, инфарктов паренхиматозных органов, оценки коллатералей.
- 4) Магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным контрастным усилением головного мозга для выявления тромботических изменений в сосудах головного мозга, ишемических инсультов, кровоизлияний в головной мозг. МРТ органов грудной клетки и брюшной полости – при невозможности проведения КТ.
- 5) Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с целью определения наличия варикозно расширенных вен пищевода и желудка даже при отсутствии симптоматики портальной гипертензии (в том числе и портальной гипертензионной гастропатии). Этот метод исследования может носить как диагностический, так и лечебный характер в отношении источника возникшего кровотечения. Желудочно-кишечное кровотечение, в том числе и анамнестическое, должно рассматриваться как абсолютное показание к неотложному эндоскопическому исследованию, которое тем эффективнее, чем раньше выполнено от начала кровотечения. Очень важным моментом диагностической ЭГДС является определение источника кровотечения: варикозно расширенные вены пищевода

и/или язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, а также оценка степени устойчивости гемостаза из обнаруженных источников. Исследование выполняется всем пациентам на этапе диагностики, далее проводится мониторинг при выявлении патологии каждые 6 месяцев, и по показаниям.

- 6) Рентгенологическое исследование пищевода и желудка позволяет определить протяжённость варикозного расширения вен по длине пищевода, состояние нижнего пищеводного сфинктера и его функциональные возможности (по показаниям).
- 7) Контрастные артерио- и венографии выявляют локализацию и анатомические особенности тромботических процессов.
- 8) ЭхоКГ для оценки легочной гипертензии.
- 9) Для установления объема опухолевого поражения и степени компрессии сосудов опухолью возможно проведение по показаниям КТ и УЗИ органов и полостей.

Консультации специалистов проводятся при необходимости уточнения тактики ведения пациентов с тромботическими осложнениями. По показаниям возможны консультации: ангиохирурга, травматолога-ортопеда, хирурга, уролога, невролога, кардиолога, ревматолога, оториноларинголога, гепатолога и др. специалистов [79].

Общие принципы профилактики ВТЭО у гематологических больных.

Риск тромботических осложнений при проведении ХТ может быть высоким и низким. На высокий риск развития тромботических нарушений указывают тромбозы в анамнезе; привычное невынашивание беременности; одновременное выявление трех и более показателей, характеризующих гиперкоагуляционное состояние, а именно укорочение (замедление) АЧТВ, повышение концентрации протромбина, фибриногена, Д-димера, угнетение (замедление) XIIa-зависимого фибринолиза; повышение количества тромбоцитов и их агрегабельности; гиперкоагуляция при тромбоэластографии, тромбодинамике, в тесте определения тромбинового потенциала; генетические тромбофилии (мутации генов протромбина G20210A, фактора V Лейден); дефицит АТ III, протеина С и протеина S; гипергомоцистеинемия; наличие АФС; применение овариопротекторов и глюкокортикоидов.

С целью определения тактики ведения пациента у каждого больного должна быть оценена степень риска развития ВТЭО; у больных, получающих лекарственную противоопухолевую терапию, следует учитывать дополнительные факторы риска ВТЭО.

Профилактические мероприятия следует проводить у всех больных, относящихся к группам риска [79,80]:

- обеспечение максимально возможной активности мышц нижних конечностей пациентов, находящихся на длительном постельном режиме, местные процедуры, увеличивающие объемный поток крови через глубокие вены нижних конечностей (эластическая компрессия нижних конечностей, перемежающаяся пневмокомпрессия, венозный насос для стопы);
- массаж, активные и пассивные нагрузки на верхние конечности, улучшающие циркуляцию крови; механические способы профилактики (компрессионный трикотаж, перемежающаяся пневматическая компрессия);
- особенно важно применять механические способы профилактики при наличии противопоказаний к использованию антикоагулянтов;
- у больных с крайне высоким риском ВТЭО медикаментозная и механическая профилактика должны сочетаться;
- проведение лекарственной тромбопрофилактики прямыми (парентеральными и пероральными) и непрямыми антикоагулянтами;
- наличие острого кровотечения является абсолютным противопоказанием к назначению препаратов антикоагулянтного, антитромботического и антиагрегантного действия;
- установка кава-фильтра в нижней полой вене при повторных ТЭЛА при применении адекватной схемы антикоагулянтной лекарственной профилактики;
- у пациентов после оперативных вмешательств - максимальная и возможно более ранняя активизация, включая методы пассивной нагрузки.
- Проводить профилактику следует до тех пор, пока сохраняется высокий риск развития тромботических осложнений (месяцы и годы).

Профилактика и лечение тромботических нарушений у онкогематологических пациентов.

При выявлении ВТЭО и определении его давности, локализации, распространенности, назначается соответствующая терапия [79,80]. Терапия должна проводиться в течение всего периода проведения специфической терапии основного гематологического заболевания в стационарных и/или амбулаторных условиях. Пациенты с острыми тромбозами чаще всего нуждаются в госпитализации в стационар.

Медикаментозная терапия.

1) Антикоагулянтная терапия [79,80,94].

Осуществляется лечение нефракционированным гепарином (НФГ), предпочтительно путем постоянного внутривенного введения при помощи инфузомата [97]. Доза гепарина подбирается по АЧТВ, которое должно составлять 1,5-2 нормы. Начальная доза гепарина составляет 1000 МЕ/час. Профилактические и лечебные режимы введения НФГ представлены в таблицах 1 и 2.

Если количество тромбоцитов в крови меньше $100 \times 10^9/\text{л}$, дозу НФГ снижают вдвое; если меньше $50 \times 10^9/\text{л}$, НФГ отменяют. При развитии геморрагического синдрома любой тяжести введение НФГ прекращают и вводят протамина сульфат или свежемороженную плазму (СЗП) 10—15 мл на кг массы тела. При гепаринотерапии обязателен контроль количества тромбоцитов в крови каждые 2-3 дня. В случае развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа (ГИТ II) любые формы гепарина отменяются, не допускается промывка гепарином катетеров. При этом с антикоагулянтной целью применяются фондапаринукс или прямые оральные антикоагулянты (ривароксабан, дабигатран, апиксабан) [98].

ГИТ необходимо дифференцировать с миелотоксической тромбоцитопенией. Дифференциальным признаком является панцитопения при миелотоксичности и изолированная тромбоцитопения при ГИТ. Изолированное снижение тромбоцитов может быть и при инфекционных осложнениях — как признак потребления при микротромбировании.

Альтернативой НФГ является подкожное введение низкомолекулярного гепарина (НМГ). Доза подбирается из расчета 100 анти-Ха МЕ на кг массы тела. Препарат НМГ вводится подкожно 1-2 раза в день. Профилактические и лечебные режимы введения НМГ представлены в таблицах 7.4.1 и 7.4.2.

Для контроля используется анти-Ха активность, максимальный пик которой должен составлять 0,3-1,0 МЕ/мл через 3-4 часа после введения НМГ, а именно:

- при профилактической дозе НМГ – 0,3-0,4 МЕ/мл плазмы,
- при лечебной дозе НМГ при введении 2 р/сут – 0,5-1,0 МЕ/мл плазмы,
- при лечебной дозе НМГ при введении 1 р/сут – 1,0-2,0 МЕ/мл плазмы.

Таблица 7.4.1. Дозы антикоагулянтных препаратов для профилактики тромботических осложнений

Терапия	Дозы
---------	------

Нефракционированный гепарин	500 МЕ/час в/в непрерывно под контролем АЧТВ
Далтепарин натрия	5000 МЕ 1 раз в день, п/к
Эноксапарин натрия	0,4 мл 1 раз в день, п/к
Надропарин кальция	0,3 мл 1 раз в день, п/к
Фондапаринукс натрия	2,5 мг 1 раз в день, п/к
Варфарин	Перорально, под контролем МНО (целевые значения МНО: 2.0-2.5), после НМГ или НФГ
Ривароксабан	10-20 мг утром, перорально
Апиксабан	2,5 мг х 2 р/сутки, перорально
Дабигатран этексилат	110-150 мг х 2р/сутки, перорально

Таблица 7.4.2. Режимы антикоагулянтной терапии для лечения тромботических осложнений

Препарат	Доза
Нефракционированный гепарин	1000 МЕ/час в/в непрерывно под контролем АЧТВ
Далтепарин натрия	100 МЕ/кг каждые 12 ч или 200 МЕ/кг 1 раз в день, п/к
Эноксапарин натрия	100 МЕ/кг каждые 12 ч или 1,5 мг/кг 1 раз в день, п/к
Надропарин кальция	86 МЕ/кг х 2 раза в день, п/к
Фондапаринукс натрия	менее 50 кг: 5 мг 1 раз в день, п/к 50—100 кг: 7,5 мг 1 раз в день, п/к более 100 кг: 10 мг 1 раз в день, п/к
Варфарин	Перорально, целевые значения МНО: 2.0—3.0, после НМГ или НФГ
Ривароксабан	15 мг х 2 р/сутки в течение 21 дня, далее 20 мг утром, перорально
Апиксабан	5,0 мг х 2 р/сутки, перорально
Дабигатран этексилат	150 мг х 2р/сутки, перорально

При длительной терапии НМГ рекомендуется мониторинг анти-Ха активности и коррекция дозы НМГ (при необходимости) один раз в месяц.

Мониторинг анти-Ха активности абсолютно необходим в случае рецидивирующего тромбоза при использовании терапевтических доз НМГ или у пациентов с почечной недостаточностью. Больным с нарушением функции почек рекомендуется коррекция дозы НМГ и мониторинг анти-Ха активности с частотой один раз в неделю. Для больных с клинически выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) дозу НМГ корректируют таким образом, чтобы она соответствовала уровню анти-Ха 0,2—0,3 анти-Ха МЕ/мл.

Для выявления возможного накопления НМГ после нескольких введений следует проанализировать анти-Ха активность через 4 часа после третьего введения, если НМГ вводится дважды в день, или через 4 часа после второго введения, если препарат вводится один раз в сутки.

Коррекция дозы НМГ у онкогематологических пациентов в связи с высоким риском кровотечений по причине тромбоцитопений заключается в двукратном снижении дозы при количестве тромбоцитов $<70 \times 10^9$ /л; временная отмена НМГ при количестве тромбоцитов $<30 \times 10^9$ /л. При острых тромбозах и тромбоцитопении в отсутствии геморрагических проявлений целесообразно использовать внутривенное с помощью инфузomата введение НФГ под контролем АЧТВ.

В отдельных случаях тромбозов, а также при ГИТ II применяется фондапаринукс 5 мг подкожно (п/к) 1 раз в день при весе пациента более 50кг. При весе пациента 75 кг и более фондапаринукс вводится в дозе 7,5 мг.

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) [98]:

- ривароксабан в дозе 15 мг 2 раза в сутки во время еды в первые 3 недели, затем в дозе 20 мг 1 раз в сутки во время еды. Доза ривароксабана должна быть скорректирована у пациентов с нарушенной выделительной функцией почек. Следует помнить, что протромбиновое время и АЧТВ не отражают истинной концентрации и эффект ПОАК;
- дабигатрана этексилат назначают в дозе 150 г 2 раза в сутки; исследование тромбинового времени помогает подбирать необходимую дозу дабигатрана этексилата. При его удлинении более 120—150 сек дозу препарата уменьшают до 110 мг 2 раза в сутки. Больным старше 75 лет дабигатрана этексилата назначают в дозе 75 мг 2 раза в сутки;

- апиксабан применяют в дозе 5 мг 2 раза в сутки. Больным старше 75 лет апиксабан назначают в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки. Лабораторный контроль не проводится;
- сулодексид 250 ЛЕ x 2 раза в день.

Антагонист витамина К (АВК) – варфарин. Препарат следует принимать один раз в день в фиксированное время (предпочтительнее вечером) после еды. Доза варфарина корректируется по показателю МНО. Целевые значения МНО при лечении варфарином составляют 2-2,5. У пациентов с искусственными клапанами сердца МНО на терапии варфарином должно составлять 3,0-4,0. Начальная доза препарата для пациентов, которые ранее не применяли варфарин, составляет 2,5-5,0 мг/сут. Для пациентов, которые ранее применяли варфарин, рекомендуемая стартовая доза составляет двойную дозу известной поддерживающей дозы препарата и назначается в течение первых 2-х дней. В случае необходимости перевода пациента с инъекций НМГ на длительный прием АВК, рекомендуется в течение первых 4-5 дней приема варфарина продолжать инъекции НМГ в профилактической дозе во избежание тромботических осложнений вследствие угнетения активности протеина С АВК. Первый контроль МНО следует проводить через 24-48 часов после начала приема варфарина. На протяжении первой недели определение МНО рекомендуется проводить ежедневно. Через 3-4 дня одновременного применения варфарина и гепарина проводят исследование МНО. При достижении МНО 2,0 и более - гепарин отменяется. Если МНО меньше 2,0, то дозу варфарина увеличивают на 0,5 таблетки и продолжают одновременное применение варфарина и гепарина в течение 3 дней. Вновь проводят исследование МНО. Если МНО 2,0 и более, то гепарин отменяется. Схема подбора дозы варфарина представлена в таблице 7.4.3. В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4-8 недель.

Таблица 7.4.3. Коррекция дозы варфарина в зависимости от МНО

Дни приема варфарина 2-5	Дни приема варфарина 6 и далее
МНО 1.1–1.3 – повторить инициальную дозу	МНО 1.1–1.4 – увеличить дозу на 20%
МНО 1.4–1.9 – 50% инициальной дозы	МНО 1.5–1.9 – увеличить дозу на 10%
МНО 2.0–3.0 – 50% инициальной дозы	МНО 2.0–3.0 – продолжать без изменений
МНО 3.1–3.5 – 25% инициальной дозы	МНО 3.1–3.5 – уменьшить дозу на 10%
	МНО 3.6–4.0 – однократно 50% дозы, затем в уменьшенной на 20% дозе

МНО > 3.5 – пауза до тех пор, пока МНО не станет < 3.5, затем начать повторный прием 50% предшествующей дозы	МНО > 4.0 пауза до тех пор, пока МНО не станет < 3.5, затем начать повторный прием (25% предшествующей дозы)
--	--

В случае если при лечении варфарином появляется патологическая кровоточивость, необходимо определить протромбин по Квику (МНО), отменить варфарин. В лечении тяжелых варфариновых кровотечений используются: концентраты протромбинового комплекса или свежезамороженная плазма (СЗП).

Перевод пациентов с парентеральных препаратов на прямые пероральные антитромботические средства может производиться по следующему алгоритму:

- лечение прямыми пероральными антикоагулянтами должно быть начато за 0-2 часа до следующего планового введения парентерального антикоагулянта;
- замена введения очередной дозы парентерального препарата приемом дозы перорального антикоагулянта для НМГ и фондапаринукса – через 24 часа, для НФГ – через 8 часов (для ривароксабана – прием пероральной формы сразу после отмены НФГ).

Препараты АВК и ПОАК можно использовать в виде монотерапии для профилактики тромботических нарушений во время ХТ и других видов специфического лечения.

В настоящее время перевод пациентов с приема пероральных антикоагулянтов к парентеральному введению антикоагулянтов осуществляется по следующему алгоритму:

- для дабигатрана этексилата или ривароксабана необходим перерыв 24 часа с приема последней дозы, после чего нужно ввести парентеральный антикоагулянт;
- для апиксабана – выждать 12 часов с приема последней дозы и ввести парентеральный антикоагулянт.

Гематологическим пациентам с высоким риском тромботических осложнений необходимо обязательное проведение антитромботической профилактики в случае проведения хирургического вмешательства. Дозы и режимы лекарственных препаратов представлены в таблице 7.4.4.

Таблица 7.4.4. Дозы антикоагулянтных препаратов для профилактики тромботических осложнений при проведении хирургических вмешательств

Нефракционированный гепарин	5000 МЕ за 10—12 ч перед операцией и 5000 МЕ 1 раз в день после, п/к
Далтепарин натрия	5000 МЕ за 10—12 ч перед операцией и 5000 МЕ 1 раз в день после, п/к
Эноксапарин натрия	0,4 мл за 10—12 ч перед операцией и 0,4 мл 1 раз в день после, п/к
Надропарин кальция	0,3 мл за 10—12 ч перед операцией и 0,3 мл 1 раз в день после, п/к
Фондапаринукс натрия	2,5 мг ежедневно 1 раз в день перед оперативным лечением и через 6—8 ч после, п/к

Длительность терапии определяется причиной, видом и локализацией тромботического осложнения. Обязательно учитываются данные анамнеза пациента по предшествующим тромботическим событиям. В некоторых ситуациях антикоагулянтная терапия проводится пожизненно.

2) Фибринолитическая терапия [79,80].

Тромболизис эффективен при ТЭЛА, в раннем периоде острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта, тромбозе синусов головного мозга, а также при угрозе формирования гангрены вследствие венозной окклюзии. С целью тромболизиса используются такие препараты, как стрептокиназа, урокиназа, алтеплаза. Дозы фибринолитических препаратов и режимы их применения различны и зависят от показаний.

3) Антиагрегантная терапия [79,80].

Антиагрегантная терапия применяется при артериальных тромбозах, венозных тромбозах, гипертромбоцитозах. Используются следующие препараты:

- Ацетилсалициловая кислота 75-150 мг в сутки. Подбор осуществляют с учетом показателей адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов. Агрегация должна составлять менее 50%.
- Клопидогрел (непрямой ингибитор АДФ-рецептора тромбоцитов P2Y₁₂) 75 мг/сут; в острых случаях клопидогрел принимается внутрь в дозе 300–600 мг/сут. Подбор осуществляют с учетом АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Агрегация должна составлять менее 45—50%.
- Дипиридамол 25-75 мг/сут.

- Пентоксифиллин 0,1 х 3 раза в день; или 400 мг 2-3 раза в день.
- Тикагрелор (прямой ингибитор АДФ-рецептора тромбоцитов P2Y₁₂) 90 мг х 2 раза в день совместно с ацетилсалициловой кислотой. Применяется при проведении химиотерапии у больных ишемической болезнью сердца. Подбор осуществляют с учетом АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Агрегация должна составлять менее 30—40%.
- Прасугрел (прямой ингибитор АДФ-рецептора тромбоцитов P2Y₁₂) 10мг: 1 день 6 таб., затем 1 таб. в день с ацетилсалициловой кислотой. Применяется при проведении химиотерапии у больных с ишемической болезнью сердца. Подбор осуществляется с учетом АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (агрегация должна составлять менее 30-40%).
- Изосорбида мононитрат 40 мг х 1-2 раза в день. Обладает наряду с дезагрегационными свойствами выраженным сосудорасширяющим эффектом.
- Возможно использование никотиновой кислоты в инъекционной или таблетированной формах. Доза никотиновой кислоты подбирается по эритематозному эффекту, который проявляется легким покраснением лица и верхней половины туловища, тахикардией, небольшим чувством жара.

4) Вазопротекторная терапия [79]:

- сухой экстракт красных листьев винограда 2 капс. утром натощак;
- диосмин-содержащие препараты;
- алпростадил 20 мкг в/в капельно 1 раз в сутки 10-14 дней.

5) Коррекция тромбофилических состояний [79]:

- При гипергомоцистеинемии используются витамины В₆, В₁₂, фолиевая кислота.
- При применении гепаринов может развиваться резистентность к ним, наиболее часто обусловленная дефицитом АТ III вследствие его увеличенного потребления, длительной гепаринотерапией, патологией печени и действием лекарственных препаратов. Препарат Антитромбин III показан также при наследственном и приобретенном дефиците АТ III.
- Для коррекции дефицита АТ III используют СЗП или концентрат АТ III в дозе, рассчитываемой по формуле:
- Необходимая доза АТ III (МЕ) = масса тела (кг) × (целевое значение – исходная активность АТ III (%)) × 0.5

- При дефиците плазменных антикоагулянтов, таких как АТ III, протеин С, протеин S применяется СЗП.
- При глубоком дефиците протеина С возможно использование препарата очищенного протеина С (Сепротин).
- В комплексной терапии АФС может быть эффективна комбинация: дипиридамол, витамин Е, плаквенил.

Инструментальные методы лечения.

1) Кава-фильтр устанавливается либо для профилактики ТЭЛА (если были эпизоды ТЭЛА ранее), либо при наличии флотирующего тромба в крупных венозных стволах [79]. Показаниями для постановки венозного кава-фильтра является неэффективность или невозможность проведения антикоагулянтной терапии у больных с тромбозами глубоких вен нижних конечностей в следующих случаях:

- рецидивирующая ТЭЛА, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию;
- наличие противопоказаний к антикоагулянтной терапии;
- осложнения антикоагулянтной терапии, делающие невозможным дальнейшую гипокоагуляцию;
- невозможность достигнуть или поддерживать лечебный антикоагулянтный эффект.

При исчезновении угрозы ВТЭО кава-фильтр удаляется (обычно через 1,5-2 мес).

2) Эндоваскулярная тромбэкстракция используется при острых тромбозах сосудов головного мозга, ТЭЛА, остром коронарном синдроме, а также при угрозе формирования некрозов тканей и органов [79]. При необходимости устанавливаются различные сосудистые стенты.

3) Плазмаферез (ПФ) эффективен в комплексной терапии АФС и катастрофического АФС, ТТП и других видах ТМА, гипергомоцистеинемии, повышении активности факторов свертывания крови, при рецидивирующих тромбозах с угрозой развития тяжелых трофических нарушений. Объем, интенсивность, способы замещения ПФ зависят от характеристики заболеваний.

Хирургическое лечение.

Диагностику и лечение артериальных тромбозов необходимо строго осуществлять совместно с ангиохирургом, часто в условиях специализированного ангиологического хирургического стационара. При ТЭЛА с тяжелыми гемодинамическими расстройствами (АД в легочной артерии более 60-65 мм.рт.ст.) показано хирургическое удаление тромбов из легочной артерии.

При развитии некротических изменений в результате окклюзирующих тромбозов показано экстренное хирургическое пособие.

При флотирующих тромбах возможны применение эндоваскулярной тромбэкстракции, установка кава-фильтра, хирургическая перевязка сосудов, прошивание нижней полой вены и др.

Целью терапии тромбозов является максимально возможное лизирование тромбов и максимальная реканализация сосуда. Длительность терапии тромбоза составляет, как правило, не менее 3-х месяцев. Однако продолжительность лечения тромбозов по показаниям может составлять от 6 до 12 мес. При некоторых тромбофилиях профилактическая антитромботическая терапия может продолжаться пожизненно.

При сохранении таких факторов риска, как иммобилизация, гнойная инфекция, длительная катетеризация центральных сосудов, продолжающаяся ХТ или другие виды специфической терапии, сахарный диабет, сохраняющаяся злокачественная опухоль, генетические тромбофилии (исключая дефицит АТ III), целесообразно продлить антикоагулянтную профилактику. В этом случае дополнительным аргументом может служить сохранение тромбинемии (высокая концентрация D-димера), а также признаки замедления кровотока в глубоких венах нижних конечностей или таза при УЗДГ. Завершение противотромботического курса проводится индивидуально с учетом динамики факторов риска и тромбинемии.

Особенности профилактики и лечения ВТЭО при лимфомах

Частота возникновения ВТЭО при лимфомах колеблется от 1,5 до 59,5% и зависит от варианта лимфомы, стадии заболевания, ее локализации [99,100]. Наибольшая частота ВТЭО отмечается у больных лимфомами ЦНС, при которых риск их возникновения увеличивается в 4,19 раз, а также при первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме. При лимфомах высокой степени злокачественности риск ВТЭО выше, чем при лимфомах низкой степени злокачественности (8.3% против 6.3%). Развитию ВТЭО способствует сдавление венозных сосудов опухолевой массой, которое встречается у 22% больных лимфомами [99,100].

При лимфомах факторами риска ВТЭО являются возраст старше 60 лет, интоксикационный синдром, а также ХТ и лучевая терапия. В частности, после ХТ в течение первых 3 мес. лечения более, чем в 70% случаев, у больных регистрируются ВТЭО.

Среди больных, которым проведена ауто- или аллотГСК, ВТЭО выявляется в 4,6% случаев. Риск ВТЭО выше у больных с тромбоцитопенией потребления, с предшествующими тромбозами и при наличии реакции «трансплантат против хозяина».

При решении вопроса о проведения профилактики необходимо учитывать индивидуальный риск развития ВТЭО (табл. 7.4.5).

Таблица 7.4.5. Оценка риска развития ВТЭО у пациентов с лимфомами и множественной миеломой

Факторы риска	Рекомендуемые действия
<p>Индивидуальные для пациента:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) • ВТЭО в анамнезе • ЦВК или водители ритма • сопутствующие заболевания (ИБС, ХБП, сахарный диабет, инфекции, иммобилизация) • хирургия, анестезия, травмы • применение эритропоэтина • тромбофилии 	<p><u>0– 1 факторов риска:</u></p> <p>- ацетилсалициловая кислота 75-325 мг/сут</p> <p><u>≥ 2 фактора риска:</u></p> <p>- НМГ (эквивалентно 40 мг/сут эноксапарина натрия) или</p> <p>- Прямые оральные антикоагулянты</p>
<p>У пациентов с ММ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • гипервискозный синдром • применение ингибиторов ангиогенеза в комбинации с <ul style="list-style-type: none"> - высокими дозами дексаметазона ($\geq 480 \text{ мг/мес}$); - доксорубицином; - в схемах ПХТ 	

Определение продолжительности антитромботической профилактики должно проводиться на основании оценки сохранения/прекращения действия факторов риска развития тромбоза. К таким факторам, в первую очередь, относятся активность основного заболевания, химио- и лучевая терапия, ограничение подвижности пациента, наличие у него

воспалительной активности инфекционного или неинфекционного генеза, дыхательной или сердечной недостаточности. В случае неполного устранения провоцирующих тромбоз факторов и сохранения высокого риска развития ВТЭО необходимо продолжение антитромботической профилактики. На начальной стадии антитромботической профилактики у пациентов с 0-1 фактором риска ВТЭО может применяться ацетилсалициловая кислота; у пациентов с ≥ 2 факторами риска препаратами выбора являются НМГ или ПОАК. Нет однозначных преимуществ тех или иных НМГ или ПОАК.

7.5. Профилактика, диагностика и лечение геморрагических осложнений

Геморрагические проявления могут встречаться на любом этапе диагностики и лечения гематологического заболевания у пациентов с любым гематологическим заболеванием, в том числе, с лимфомами. Геморрагические проявления у гематологических пациентов отличаются многообразием и могут быть обусловлены как самим заболеванием, так и его осложнениями, в том числе вследствие проведения специфической терапии, а также появиться в результате проводимой антитромботической терапии. Для предотвращения геморрагических нарушений требуется динамический лабораторный контроль за показателями периферической крови и коагулограммы [80]. Если появляются ранние признаки геморрагического синдрома или лабораторные параметры указывают на выраженную гипокоагуляцию, необходимо решить вопрос о прекращении антикоагулянтной терапии в случае ее проведения или снижении доз препаратов.

Клинические проявления.

Геморрагический синдром может проявляться в виде экхимозов и петехиальных высыпаний; носовых, десневых, луночковых, геморроидальных, маточных и желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК); гематурии или геморрагического цистита; кровоизлияний в орбиту; внутримозговых гематом и кровоизлияний в центральную нервную систему (ЦНС), забрюшинных гематом, гемартрозов, гематом мягких тканей и межмышечных гематом. Геморрагический синдром может быть спонтанным или посттравматическим/провокационным (после травм, инвазивных вмешательств и др.). С целью ранней диагностики геморрагических осложнений необходимо ежедневно осматривать кожные покровы и слизистые больного, активно выяснять, имеются ли какие-либо проявления геморрагического синдрома. Также необходим тщательный сбор анамнеза с уточнением наличия геморрагических проявлений до заболевания лимфомой у самого пациента, а также у его родственников первой линии, с детства, для исключения сочетания лимфомы с наследственными коагулопатиями и тромбоцитопатиями.

Лабораторная диагностика.

Для определения конкретного нарушения, вследствие которого появились геморрагические проявления, помимо тщательного сбора анамнеза и жалоб, а также оценки проводимой специфической терапии, в том числе химиотерапии (ХТ), обязательно проведение поэтапного лабораторного исследования.

Необходимо проведение следующих исследований [80,101]:

- 1) Исследование периферической крови с подсчетом количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, тромбоцитов (с подсчетом в мазке по Фонио), лейкоцитов, лейкоцитарной формулы – обязательно при диагностике, далее - по показаниям с целью оценки динамики гематологических показателей и для контроля эффективности лечения. При снижении количества тромбоцитов $\leq 20 \times 10^9$ мкл геморрагические осложнения высоковероятны. Однако не всегда тяжесть геморрагических проявлений прямо коррелирует со степенью тромбоцитопении.
- 2) Коагулограмма с определением следующих показателей:
 - активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);
 - тромбиновое время (ТВ);
 - протромбин по Квику (международное нормализованное отношение - МНО);
 - плазменная концентрация фибриногена;
 - активность фактора Виллебранда (vWF) и антигена vWF (ag-vWF) – по показаниям;
 - плазменная концентрация антитромбина III (АТ III) – по показаниям;
 - агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, адреналином, ристомидином, коллагеном, арахидоновой кислотой – по показаниям;
 - активность факторов свертывания крови II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII – по показаниям;
 - XIIa-зависимый фибринолиз.

Для исследования показателей гемостаза забор крови производят строго натощак, с помощью вакуумных пробирок. Забор крови из катетеров запрещен. Кровь набирают в пробирки, содержащие 3,2% цитрат натрия в соотношении 1:9. Исследование должно проводиться не позднее 2-х часов после забора крови. Достоверность результатов агрегабельности

тромбоцитов можно оценить только при содержании в крови тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$.

У пациентов с лимфомами уменьшение протромбина по Квику (повышение МНО) может быть обусловлено различными видами приобретенного дефицита факторов протромбинового комплекса, в первую очередь вследствие тяжелой патологии печени, механической желтухи, вторичного антифосфолипидного синдрома, токсического действия антикоагулянтов непрямого действия, эндогенного дефицита витамина К, тяжелых инфекций, онкологических заболеваний системы крови, системного амилоидоза и нефротического синдрома. Кроме того, подобные изменения характерны для наследственного дефицита К-зависимых факторов свертывания крови.

Пациентам с выявленным снижением активности FVIII или FIX рекомендуется выполнить определение специфического ингибитора к снижению фактору.

- 3) Биохимический анализ крови: общий белок, альбумины, общий и прямой/непрямой билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, щелочная фосфатаза, гамма-ГТП – при диагностике, далее по показаниям.

Выполнение биохимического анализа крови необходимо для уточнения функциональной способности печени, почек, что важно для установления диагноза и выбора адекватной терапии.

- 4) Определение концентрации гомоцистеина – по показаниям.
- 5) Для верификации диагноза антифосфолипидного синдрома (АФС) необходимо определение волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину IgG, IgM; антител к $\beta 2$ -гликопротеину-1 IgG, IgM с повторным их исследованием через 12 недель – по показаниям.
- 6) Тромбоэластография, пространственная тромбодинамика и определение протромбинового потенциала – по показаниям.
- 7) Молекулярно-генетическая диагностика мутаций генов F1, F2, F5, F7, F8, F9, F10, F11, F12, F13 - рекомендуется при выявлении у пациента изолированного снижения одного из перечисленных факторов свертывания крови для исключения наследственных форм заболеваний.

- 8) Определение функциональной активности тромбоцитов – по показаниям.

Лабораторную оценку состояния системы свертывания крови в объеме, определяемым лечащим врачом, осуществляют при первичном обследовании больного, до

начала проведения специфической терапии, в том числе перед каждым курсом ХТ (по показаниям), а также в случае развития геморрагических осложнений на любом этапе наблюдения и лечения гематологического пациента [80,101].

Инструментальная диагностика.

Выполнение инструментальной диагностики рекомендуется по возможности и по показаниям всем пациентам с геморрагическими проявлениями на любом этапе обследования и лечения, наблюдения пациента и позволяет визуализировать кровотечения/кровоизлияния различных локализаций, а также позволяет мониторировать проводимую терапию геморрагического синдрома.

По показаниям проводится: эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС); колоноскопия; бронхоскопия; видеокапсульная эндоскопия; ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, мочевыводящих путей, забрюшинного пространства, органов малого таза, суставов (при наличии гемартрозов); рентгенологическое исследование органов грудной клетки, суставов; компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, головного мозга, брюшной полости; магнитно-резонансная томография (МРТ) органов грудной клетки, головного мозга, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, суставов, мягких тканей [80,101].

Медикаментозная терапия.

Геморрагические осложнения при проведении антикоагулянтной терапии

Тяжелые геморрагические осложнения при проведении антикоагулянтной терапии диктуют необходимость применения антидотов [80]. При передозировке гепаринов в качестве антидота используют протамина сульфат: 1 мг его нейтрализует 80—120 Ед гепарина в крови. Действие препарата после в/в введения наступает мгновенно и продолжается в течение 2 ч. После в/в введения образуется комплекс протамин—гепарин, который может разрушаться с высвобождением гепарина. При передозировке может снижаться свертываемость крови, поскольку сам протамина сульфат проявляет антикоагулянтную активность. Если НФГ вводился в/в капельно, необходимо прекратить его инфузию и ввести 25—30 мг протамина сульфата.

При передозировке варфарина и значительном увеличении МНО (больше 3,5—4) без геморрагических проявлений корректируют дозу варфарина. Назначают препараты витамина К₁. Для купирования геморрагического синдрома при передозировке варфарина используют концентраты факторов протромбинового комплекса (концентрат II+IX+X или концентрат II+VIIa+IX+X), которые вводят в/в в дозе 20-50 МЕ/кг массы тела пациента.

Альтернативой введения концентратов факторов протромбинового комплекса является свежезамороженная плазма (СЗП) в дозе 20—25 мл/кг массы тела. При тяжелых кровотечениях СЗП можно вводить в дозе 30—45 мл на кг массы тела. Для купирования геморрагического синдрома в некоторых случаях используют также и эптаког альфа (активированный).

При передозировке прямых ингибиторов фактора свертывания крови Ха (ривароксабан, апиксабан) используется андексанет альфа: 400 мг болюсно с продолжением в/в инфузии со скоростью 4 мг/мин в течение 2-х часов.

Антидот дабигатрана этексилата – идаруцизумаб: вводится по 2,5 мг в/в дважды с интервалом в 15 мин.

Разработан универсальный антидот для всех ПОАК и гепаринов – цирапарантаг – вводится однократно 100,0 мг в/в.

Решение о возможности применения или возобновления медикаментозной профилактики тромботических нарушений при цитостатической терапии должно приниматься на основании оценки соотношения ожидаемой пользы и возможного риска у каждого конкретного больного.

5.2 Геморрагический синдром у пациентов с гематологическими заболеваниями в экстренных ситуациях

В случае развития геморрагического синдрома у пациентов с гематологическими заболеваниями в экстренных ситуациях используются по показаниям [80,102]:

1) Препараты шунтирующего действия:

- эптаког альфа (активированный) в дозе 90-120 мкг/кг массы тела пациента с интервалом в 2-3 часа;
- антиингибиторный коагулянтный комплекс (АИКК) в дозе 30-100 Ед/кг массы тела пациента с интервалом в 12-24 часа – до купирования кровотечения.

При использовании препаратов шунтирующего действия возможны тромботические осложнения.

2) Трансфузии компонентов крови (дозы и режимы введения зависят от ситуации):

- СЗП;
- криопреципитат;
- концентрат нативной плазмы;
- тромбоконцентрат.

3) При дефиците факторов свертывания крови проводятся инфузии препаратов:

- концентрат фактора свертывания крови VII (при наследственной гипопроконвертинемии, некоторых видах наследственных тромбоцитопатий);
- концентраты фактора свертывания крови VIII (FVIII), октоког альфа, мороктоког альфа, симоктоког альфа, туроктоког, эптаког альфа (активированный), АИКК (при гемофилии А);
- концентрат фактора свертывания крови IX, нонаког альфа, эптаког альфа (активированный), АИКК (при гемофилии В);
- эмицизумаб (для профилактики возникновения кровотечений у пациентов с тяжелой формой гемофилии А).

4) Десмопрессин (при болезни Виллебранда).

Дозы и режимы введения концентратов факторов свертывания крови, эмицизумаба и десмопрессина – в соответствии с национальными рекомендациями по лечению гемофилии и болезни Виллебранда.

5) Антифибринолитические препараты: транексамовая кислота по 750 мг х 2-3 раза в сут per os или 10-15 мг/кг массы тела пациента в/в каждые 8 часов до купирования кровотечения.

7.6. Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений

Инфекции являются частыми осложнениями при лечении лимфопролиферативных заболеваний, в том числе лимфом. Частота инфекционных осложнений варьирует от 10 до 30%, она выше в период индукции ремиссии, при резистентном варианте опухоли, при высокодозной химиотерапии, при сопутствующей гипогаммаглобулинемии, в период вынужденной гиподинамии и постоянного постельного режима. Важным фактором, определяющим развитие инфекционных осложнений, является нейтропения (нейтрофилы $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) или лейкопения (лейкоциты $\leq 1\,000 \times 10^9/\text{л}$), а также длительность нейтропении – частота инфекций существенно возрастает при длительности нейтропении более 10 дней. Риск развития инфекций возрастает при нарушении фагоцитарной функции нейтрофилов, при дефектах клеточного и гуморального иммунитета, повреждении слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (особенно мукозитах III-IV степени), наличии центрального венозного катетера (ЦВК). Источником развития инфекции, как правило, является желудочно-кишечный тракт, когда активно происходит транслокация микроорганизмов со слизистой оболочки, поврежденной в результате химиотерапии. Другие основные входные ворота инфекции при нейтропении – ЦВК.

Инфекционные осложнения у пациентов с лимфомами характеризуются разнообразием как по этиологии, так и по локализации инфекционного процесса. Ниже представлен комплекс лабораторных исследований для диагностики инфекционных осложнений, а также подходы к их терапии, которые отличаются в зависимости от наличия/отсутствия нейтропении.

7.6.1 Этиология инфекционных осложнений

Этиологическая структура возбудителей у гематологических пациентов, в том числе, пациентов с лимфомами, разнообразна и включает бактерии, грибы (дрожжевые и плесневые), герпесвирусы. В первые 7-10 дней инфекционный процесс, как правило, бывает обусловлен бактериями, а по мере удлинения нейтропении возрастает риск возникновения инвазивного аспергиллеза [103]. В этиологии инфекций кровотока на долю грамотрицательных бактерий приходится 49,7%, грамположительных бактерий - 42,7%, дрожжеподобных грибов – 7,4% [104]. Основными возбудителями сепсиса являются *Escherichia coli* (17,8%), коагулазонегативные стафилококки (17,4%), *Enterococcus* spp. (10,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (7,6%), *Klebsiella pneumoniae* (8,2%). В последние годы увеличилась детекция *Acinetobacter* spp. и *Stenotrophomonas maltophilia*, и они входят в число пяти ведущих грамотрицательных бактерий при инфекциях кровотока после *E.coli*, *K. pneumoniae*, *P.aeruginosa*.

Основными механизмами устойчивости у энтеробактерий являются продукция бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) – в 40-50% случаев, и детекция карбапенемаз, преимущественно у *K. pneumoniae* (10-30%). Устойчивость *P. aeruginosa* составляет к карбапенемам и колистину 40-50% и 29%, соответственно, штаммов *Acinetobacter baumannii* к карбапенемам - 65-70% [105]. Среди грамположительных бактерий отмечена устойчивость *Enterococcus faecium* к ванкомицину (15%). Для грибов рода *Candida* характерно снижение доли *C. albicans* до 30% и широкое видовое разнообразие *Candida non-albicans* [104].

7.6.2 Клинические проявления инфекций

Для инфекций периода нейтропении/лейкопении характерными признаками являются

- скудность клинических проявлений;
- вероятность наличия одновременно разных возбудителей и разной локализации инфекционного процесса;
- возможность появления других возбудителей и другого по локализации

инфекционного процесса по мере удлинения периода нейтропении.

Под лихорадкой подразумевают однократно зарегистрированное повышение температуры тела $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$, не связанное с другими причинами (реакции на трансфузии компонентов крови, на вводимые медикаменты, опухолевая лихорадка).

Существует обобщающий термин “фебрильная нейтропения”, включающий все случаи фебрильной температуры у пациентов с нейтропенией/лейкопенией. К клинически доказанным относят случаи инфекции, которые удается верифицировать с помощью физикальных или инструментальных методов диагностики при отсутствии микробиологического подтверждения. Наиболее частыми проявлениями клинически доказанных инфекций являются пневмония, инфекция мягких тканей, инфекция промежности (в т. ч. парапроктит). Микробиологическим подтверждением инфекции в период гранулоцитопении в большинстве случаев является выделение микроорганизмов из гемокультуры.

7.6.3 Диагностика инфекционных осложнений.

Во всех случаях вероятного или установленного инфекционного процесса следует активно проводить диагностику, направленную на выявление, как очагов инфекции, так и этиологических агентов.

При подозрении на инфекцию образцы клинического материала от пациента должны быть взяты незамедлительно. Необходимо пристальное внимание и проведение тщательных микробиологических исследований у пациентов, принимающих глюкокортикостероиды, и у лиц пожилого возраста, так как у этой группы пациентов у 70% тяжелобольных в возрасте старше 66 лет септицемия может протекать с нормотермией или умеренным субфебрилитетом.

При нейтропении ежедневно проводят тщательный осмотр пациента, который наряду с обычными терапевтическими стандартами обследования включает следующие подходы:

- активный опрос больного относительно возможных симптомов инфекции, включая наличие болей по ходу пищевода, в промежности;
- ежедневный осмотр слизистой оболочки полости рта при нейтропении, особенно периодонта. Обращают внимание на рыхлость, отек слизистой оболочки (мукозит), наличие налетов, язв;
- осмотр кожи в отношении возможного появления септикопиемических очагов при лихорадке, даже в отсутствие жалоб (при лечении глюкокортикостероидами септикопиемические очаги могут быть при нормальной температуре тела);

- осмотр места установки венозного катетера;
- внимательная аускультация грудной клетки (жесткое дыхание в отсутствие хрипов, минимальное количество влажных хрипов на ограниченном участке могут быть начальным проявлением пневмонии);
- тщательная пальпация живота (первые симптомы псевдомембранозного колита — появление боли или «урчание» при пальпации в правой подвздошной области (область слепой кишки)).

Для микробиологического исследования крови используют автоматический анализатор для гемокультур. Проводят исследование у пациентов с температурой $\geq 38^{\circ}\text{C}$ или наличии септикопиемических очагов на коже. Кровь берут одновременно из вены и из ЦВК или из двух разных вен в 2-4 флакона (аэробы/анаэробы), предназначенных для инкубирования в автоматическом анализаторе для гемокультур. На основании разницы во времени регистрации положительной гемокультуры, взятой одновременно из ЦВК и из вены может быть заподозрено инфицирование ЦВК. В этом случае положительная гемокультура, взятая из ЦВК, опережает на 2 часа и более положительную гемокультуру из вены. Кровь для микробиологического исследования проводят с максимальным соблюдением правил асептики, в каждый флакон вводят 10 мл крови пациента. Введение меньшего объема крови снижает вероятность получения положительной гемокультуры. При инфекции кровотока выделение коагулазонегативных стафилококков и *Corynebacterium* spp. должно быть подтверждено двумя положительными гемокультурами, поскольку эти микроорганизмы принадлежат к облигатной микрофлоре, и детекция их только в одном из двух флаконов расценивается как контаминация исследуемых образцов крови (облигатная микрофлора).

Центральный венозный катетер (ЦВК) удаляют и направляют на микробиологическое исследование при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию (разница во времени детекции положительной гемокультуры, взятой одновременно из вены и из ЦВК), при выделении из гемокультуры дрожжевых или плесневых грибов, при переводе пациента из другого стационара с ЦВК (высокая вероятность инфицирования ЦВК). Для бактериологического исследования в лабораторию направляют асептически удаленный дистальный отрезок катетера длиной 5-6 см в стерильной емкости. Исследование ЦВК проводят полуколичественным (метод Маки) или количественным методом. Диагностически значимым подтверждением инфицирования ЦВК является выделение микроорганизмов в количестве ≥ 15 колониеобразующих единиц (КОЕ) при полуколичественном исследовании, или $\geq 10^3$ КОЕ/мл - при количественном исследовании.

При наличии признаков воспаления и отделяемого в месте установки ЦВК проводят

микробиологическое исследование мазков из этой области. Исследуют мазки на наличие нетуберкулезных микобактерий, если изменения на коже в области ЦВК приобретают хронический характер. Не проводят рутинное исследование всех удаленных катетеров.

Показаниями для микробиологического исследования мочи являются клинические симптомы инфекции мочевыводящих путей, лейкоцитурия, температура более 5 дней в период нейтропении. Для микробиологического исследования направляют утреннюю среднюю порцию мочи, проводят исследования на наличие различных бактериальных патогенов, начиная с наиболее частых в гематологической практике (см. ниже). Бактериурия является диагностически значимой, если выделен один микроорганизм в количестве $\geq 10^3$ КОЕ/мл. Микробиологическое исследование мочи повторяют на следующий день, если выделены два микроорганизма в количестве $\geq 10^3$ КОЕ/мл. Повторное выделение тех же микроорганизмов, как в первом исследовании, подтверждает наличие инфекции мочевыводящих путей. В гематологии наиболее частыми возбудителями инфекции мочевыводящих путей в стационаре являются энтеробактерии, среди них *E. coli*, далее следуют *Enterococcus* spp., *P. aeruginosa*. Неоднократное выделение из мочи *Candida* spp. у пациентов с фебрильной нейтропенией может свидетельствовать о высокой вероятности наличия диссеминированного инвазивного кандидоза. Определяют чувствительность к антибиотикам всех микроорганизмов, выделенных в диагностически значимых количествах.

Показания к микроскопическому, микробиологическому и молекулярно-биологическому исследованию спинномозговой жидкости – наличие симптомов менингита, «мозговая» симптоматика на фоне фебрильной нейтропении, обнаружение очага (очагов) в головном мозге при компьютерной томографии/спиральной компьютерной томографии (КТ/СКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) включает микроскопию, посев на бактерии и грибы, определение антигена *Cryptococcus* spp. (глюкороксиломаннан), определение антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнан) у пациентов с инвазивным аспергиллезом легких или околоносовых пазух, определение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) герпесвирусов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), при наличии нейтрофильного цитоза – определение антигенов бактерий (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, стрептококки группы В), при наличии очагов в головном мозге – определение ДНК *Toxoplasma gondii* методом ПЦР (группу риска представляют реципиенты аллогенной ТГСК).

Микробиологическое исследование кала проводят у пациентов с диареей для определения токсинов *Clostridioides difficile* в кале. Если результат этого теста оказывается

отрицательным, проводят количественное исследование на условно-патогенные микроорганизмы, а также на *Cryptosporidium parvum*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Listeria spp.*, *Yersenia spp.*, вирусы (ротавирусы, аденовирусы). Энтероколиты могут быть обусловлены *Candida spp.* При количественном исследовании кала следует обращать внимание на выделение штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*), продуцирующих БЛРС или карбапенемазы. У больных с персистирующей фебрильной нейтропенией и отсутствием положительной гемокультуры эти микроорганизмы могут быть причиной инфекции.

Микробиологическое исследование мазка со слизистой оболочки носоглотки проводят при наличии признаков стоматита (мукозита). Проводят культуральное исследование на грамотрицательные бактерии и дрожжевые грибы. При выделении грамотрицательных бактерий осуществляют идентификацию до вида, определение чувствительности к антибиотикам, детекцию продукции β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у энтеробактерий, постановку теста modified carbapenem inactivation method (mCIM) или carbapenem inactivation method (CIM) для определения продукции карбапенемаз среди карбапенемоустойчивых энтеробактерий и *P. aeruginosa*, определение групп карбапенемаз методом ПЦР при положительном тесте mCIM (или CIM). При выделении дрожжевых грибов со слизистой оболочки ротоглотки проводят только идентификацию до вида.

Микробиологическое исследование соскоба или биоптата со слизистой оболочки пищевода проводят при клинической картине эзофагита, боли по ходу пищевода. Во время эзофагоскопии проводят соскоб со слизистой оболочки пищевода (браш-метод при нейтропении) или биопсию (вне нейтропении и тромбоцитопении). Проводят культуральное исследование на бактерии и дрожжевые грибы, определение ДНК герпесвирусов (ДНК вируса простого герпеса, цитомегаловируса) методом ПЦР, идентификацию и определение чувствительности всех выделенных микроорганизмов, гистологическое исследование (с иммуногистохимическим исследованием при необходимости).

Микробиологическое исследование ректальных мазков проводят с целью детекции колонизации слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями и грибами рода *Candida*.

Исследование показано:

- при инфекции промежности, воспалении или повреждении слизистой прямой кишки (трещина, парапроктит и др.);
- у пациентов с персистирующей фебрильной нейтропенией длительностью от

4-5 дней и отсутствием диагностически значимых результатов исследований;

- в качестве скрининга в группе высокого риска развития инфекций у пациентов острыми лейкозами и у реципиентов аллогенного костного мозга при поступлении в стационар, затем каждые 7 дней до восстановления гранулоцитов в крови или лейкоцитов $>1,0 \times 10^9/\text{л}$;

С учетом выделенных микроорганизмов может быть проведена коррекция антимикробной терапии при отсутствии диагностически значимых результатов исследований из клинически значимых образцов у пациентов с персистирующей фебрильной нейтропенией. Обращают внимание на выделение полирезистентных грамотрицательных бактерий – *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*, энтеробактерий с продукцией БЛРС или карбапенемаз,

Микробиологическое исследование мазка со слизистой оболочки носовых ходов проводят по следующим показаниям:

- наличие некроза слизистой оболочки носового хода (посев только на плесневые (мицелиальные) грибы);
- исследование колонизации *Staphylococcus aureus* у больных с пиодермией.

Микробиологическое исследование биоптатов / соскобов / отделяемого пораженных участков кожи проводят при наличии септикопиемических очагов кожи (инфильтраты в дерме любых размеров, возникшие при гипертермии) или других образований на коже. Проводят гистологическое и микробиологическое (культуральное) исследование на наличие бактерий, грибов, туберкулеза; микроскопическое исследование с окраской по Граму, Цилю-Нильсену, калькофлюором белым.

Исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) проводят при наличии изменений в легких. Исследование лаважной жидкости включает цитологию мазков, микроскопию мазков световую (окраска по Граму, Цилю-Нильсену) и флуоресцентную (окраска калькофлюором белым для детекции мицелия грибов), микробиологическое (культуральное) исследование на бактерии, включая *Legionella* spp., и грибы, флуоресцентную микроскопию *Pneumocystis jirovecii*, молекулярно-биологическое исследование для определения ДНК *P. jirovecii* методом ПЦР, определения антигена *Aspergillus* (галактоманнан) в жидкости БАЛ, молекулярно-биологические исследования на микобактерии методом ПЦР, для определения ДНК *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* методом ПЦР, определения ДНК герпес вирусов и респираторных вирусов (Influenza, Parainfluenza, RSV, Coronavirus, Human metapneumovirus, H1N1) методом ПЦР.

Определение антигена *Legionella pneumophila* в моче проводится при наличии

пневмонии с очагами консолидации.

Исследование антигена *Aspergillus* (галактоманнан) в сыворотке крови, в жидкости БАЛ, в СМЖ показано в следующих клинических ситуациях:

- мониторинг в период нейтропении у пациентов острыми миелоидными лейкозами и у реципиентов аллогенных гемопоэтических клеток, если не проводится профилактики противогрибковыми препаратами, активными в отношении плесневых грибов;
- у пациентов с факторами риска (длительность нейтропении от 10 дней и более, применение глюкокортикоидов, флударабина) и радиологическими признаками, характерными для инвазивного аспергиллеза, в период нейтропении.
- при клиничко-радиологических признаках, подозрительных в отношении инвазивного аспергиллеза, независимо от нейтропении.

Исследование проводят не менее двух раз в течение 5 дней. Антиген *Aspergillus* исследуют до назначения противогрибковых препаратов, активных в отношении мицелиальных грибов. Тест включен в критерии диагностики инвазивного аспергиллеза. Положительные значения индекса оптической плотности определения антигена *Aspergillus* в сыворотке крови: $\geq 0,5$, в жидкости БАЛ: $\geq 1,0$, в СМЖ: $\geq 1,0$ [106].

Исследование антигена *Candida* (маннан) и антител *Candida* (антиманнан) в сыворотке крови проводят по следующим показаниям:

- множественные очаги в печени и/или селезенке (подозрение на гепатолиенальный кандидоз);
- предполагаемый инвазивный кандидоз у больных с длительной (более 7-10 дней) персистирующей температурой.

Образец для исследования – кровь. Результат исследования считается положительным при следующих значениях: антиген *Candida* (маннан) ≥ 125 пг/мл; антитела *Candida* (антиманнан) ≥ 10 МЕ/мл. Тест не включен в критерии диагностики инвазивного кандидоза. Тест имеет высокое отрицательное прогностическое значение. При положительных значениях нельзя исключить наличие инвазивного кандидоза. Чувствительность и специфичность составляют около 50—60%. У пациентов с колонизацией слизистых оболочек *Candida* spp могут быть положительные значения антиманнана.

Определение антигена *Cryptococcus* (глюкуронооксиломаннан) выполняется при подозрении на инфекцию, вызванную криптококком, у пациентов с факторами риска (Т-клеточный иммунодефицит) возникновения этой инфекции. Группу риска в том числе

составляют пациенты, получающие лечение глюкокортикоидами, флударабином, и др. Определяют антиген в СМЖ, в крови, жидкости БАЛ, моче. Тест включен в критерии диагностики инвазивного криптококкоза. Исследование проводят с помощью латекс-теста (качественный анализ).

Исследование антитела *Mycoplasma pneumoniae* (IgM, IgG), *Chlamydothila pneumoniae* (IgM, IgG) в крови выполняется при пневмонии, возникшей амбулаторно.

Показаниями к проведению КТ/СКТ органов грудной полости являются:

- пневмония (аускультативные признаки);
- персистирующая фебрильная нейтропения от 3 дней и более, независимо от физикальной картины в легких;
- контроль выявленных изменений в легких через 7-14 дней в зависимости от состояния больного и диагностированной инфекции.

КТ/СКТ во всех случаях без проводят без предварительной рентгенографии грудной клетки. Рентгенография органов грудной клетки относится к малоинформативным методам исследования у гематологических пациентов, предпочтительно для диагностики инфекционных осложнений применять КТ/СКТ.

Ультразвуковое исследование (УЗИ), КТ/СКТ, МРТ органов брюшной полости для уточнения инфекционного процесса проводят по клиническим показаниям, в том числе:

- сохраняющаяся лихорадка (колебания температуры в течение суток от 37 до 39°C), особенно у больных вне лейкопении (для диагностики гепатолиенального кандидоза);
- при диагностированном аспергиллезе легких или мукормикозе (для исключения диссеминации);
- для контроля выявленных ранее изменений.

При диагностике гепатолиенального кандидоза контрольное исследование проводят не ранее чем через 1 мес терапии системными противогрибковыми препаратами, вне лейкопении.

КТ или МРТ головного мозга проводят для исключения инфекционного поражения головного мозга:

- при наличии симптомов поражения центральной нервной системы (ЦНС);
- при диагностике инвазивного аспергиллеза легких/околоносовых пазух или мукормикоза (для исключения диссеминации).

Эхокардиография (ЭхоКГ), включая чрезпищеводную ЭхоКГ

Проводится для исключения бактериального эндокардита, особенно в случае:

- микробиологически подтвержденной инфекции, вызванная *S. aureus*;

- длительной (более 10-14 дней) персистирующей гипертермии, особенно у больных вне лейкопении.

Чрезпищеводную ЭхоКГ назначают при сохраняющейся гипертермии и отрицательных результатах ЭхоКГ.

В табл. 7.6.1 суммированы диагностические исследования у больных с гематологическими заболеваниями и инфекциями.

Таблица 7.6.1. Показания к проведению диагностических исследований у больных с гематологическими заболеваниями и инфекциями.

Показания	Исследование
Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$, впервые возникшая	Взятие крови в 2 флакона для гемокультуры (вена-катетер или вена-вена)
Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ в течение ≥ 5 дней и лейкопения	Повторное взятие крови для гемокультуры 1 раз в неделю Микробиологическое исследование мочи Ректальный мазок КТВР легких
Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$, длительная, сохраняется после «выхода» из нейтропении	УЗИ брюшной полости Определение антигена <i>Candida</i> (маннан) и антител <i>Candida</i> (антиманнан) в крови КТВР или МРТ органов брюшной полости при неинформативном УЗИ
Катетер-ассоциированная инфекция	Взятие одновременно крови из вены и из ЦВК для микробиологического исследования Положительная гемокультура из ЦВК получена раньше на 2 часа и более чем из вены – удаление ЦВК ввиду высокой вероятности его инфицирования
Ожидаемая нейтропения (лейкопения) >10 дней	Исследование крови на антиген <i>Aspergillus</i> 2 раза в неделю
Стоматит	Мазок со слизистой ротоглотки
Эзофагит	Эзофагоскопия (тромбоцитов не менее $50 \times 10^9/\text{л}$) Исследование - соскоб (браш-метод) со слизистой оболочки или биопсия
Некроз слизистой оболочки носового хода	Мазок со слизистой оболочки носа
Гайморит	Исследование содержимого околоносовой пазухи, полученной при пункции
Симптомы инфекции мочевыводящих путей Лейкоцитурия	Микробиологическое исследование мочи
Пневмония	КТВР легких Бронхоальвеолярный лаваж после КТВР легких Полное исследование жидкости БАЛ (микроскопия,

	микробиологическое исследование на бактерии и грибы, определение галактоманнана, флюоресцентная микроскопия на <i>P. jirovecii</i> , определение ДНК вирусов, <i>P. jirovecii</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>) Исследование крови на антиген <i>Aspergillus</i>
Симптомы менингита «Мозговая» симптоматика на фоне лихорадки и нейтропении Обнаружение очага (очагов) в головном мозге	Люмбальная пункция Полное исследование СМЖ (см. текст), включая исследование на антиген <i>Cryptococcus</i> (глюкуроноксилманнан)
Диарея	Исследование кала на токсин <i>C. difficile</i>
Парапроктит Трещина в области прямой кишки	Мазок со слизистой оболочки прямой кишки
Образования (инфильтраты) на коже	Биопсия Микробиологическое и гистологическое исследование биоптата

7.6.4. Показания к назначению антибактериальной терапии первого этапа

В первые сутки, как правило, единственным симптомом инфекционного осложнения бывает лишь повышение температуры тела, а информацию о бактериемии или пневмонии у больных с нейтропенией удастся получить не раньше, чем на второй день инфекционного эпизода. В связи с этим основным принципом терапии инфекционных осложнений у гематологических пациентов с фебрильной нейтропенией, особенно из группы риска, куда относятся пациенты с лимфомами (онкогематология, иммунодефицитные состояния) является эмпирический подход к назначению антибактериальных препаратов, когда их применяют при первых признаках инфекции, при лихорадке до идентификации возбудителей инфекции. В то же время эмпирический подход к назначению антибиотиков является относительным, поскольку выбор антимикробных препаратов определяется ретроспективным анализом верифицированных возбудителей и их антибиотикочувствительностью.

Показанием к назначению антибактериальных препаратов является повышение температуры $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$, сохраняющееся в течение 2 часов и не связанное с введением пирогенных препаратов (например, компонентов крови, факторов роста и др.) **или** наличие очага инфекции (например, пневмония, парапроктит и др.) вне зависимости от показателей температуры.

При фебрильной нейтропении в 1-й линии назначают внутривенно антибиотик с активностью против грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку - пиперациллин/тазобактам (4,5 г х 3 раза) или цефоперазон/сульбактам (4 г х 2 раза). В клиниках с низкой частотой детекции энтеробактерий с продукцией БЛРС допустимо

назначение цефепима (2 г х 2 раза) или цефтазидима (2 г х 3 раза). Препарат выбора для беременных с заболеваниями системы крови – цефепим. При неэффективности и отсутствии информативных микробиологических исследований проводят замену антибиотиков 1й линии на антипсевдомонадный карбапенем (имипенем, меропенем или дорипенем). В 1й линии терапии фебрильной нейтропении не назначают цефтриаксон, цефоперазон, фторхинолоны.

Показаниями к назначению антипсевдомонадных карбапенемов (имипенем/циластатина, меропенем, дорипенем) в 1-й линии фебрильной нейтропении являются септический шок; пневмония с дыхательной недостаточностью.

Модификацию противомикробной терапии проводят на основании клинических симптомов, инструментальных и микробиологических исследований. У больных с персистирующей фебрильной нейтропенией и отрицательной гемокультурой при модификации учитывают чувствительность грамотрицательных бактерий, колонизирующих слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта. При неэффективности карбапенемов и сохранении нейтропении добавляют противогрибковые препараты – эхинокандин (каспофунгин, микафунгин или анидулафунгин), вориконазол, амфотерицин В; орофарингеальном кандидозе и эзофагите - флуконазол.

7.6.5 Эмпирическое назначение противогрибковых препаратов

Эмпирическое назначение противогрибковых препаратов проводят на 4-7-й дни персистирующей фебрильной нейтропении в группе высокого риска возникновения инвазивных микозов (пациенты с острым лейкозом, миелодиспластическим синдромом, реципиенты аллогенных ТГСК, агрессивными лимфомами, при длительной терапии глюкокортикостероидами и др.), при условии отсутствия у них других клинических симптомов, а также радиологических и лабораторных данных за иную инфекцию или другой инвазивный микоз. Препарат выбора – каспофунгин (в 1-й день 70 мг, далее по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки), микафунгин (100 мг один раз в сутки внутривенно), анидулафунгин (в 1-й день 200 мг, далее по 100 мг 1 раз в сутки, внутривенно); альтернативные – вориконазол (в 1-й день по 6мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, с переходом на пероральный прием по 200 мг 2 раза в сутки), амфотерицин В (0,8—1,0 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки), липидные формы амфотерицина В (3 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки). Как правило, температура нормализуется в течение первых трех дней применения антимикотиков, и общая длительность применения противогрибковых препаратов составляет 10-14 дней.

7.6.6 Превентивная терапия инвазивного микоза

Показаниями к превентивному назначению противогрибковых препаратов являются пневмония с радиологическими признаками, нехарактерными для инвазивного аспергиллеза, которая сохраняется или прогрессирует на фоне применения антибиотиков у пациентов с факторами риска возникновения инвазивного аспергиллеза (нейтропения от 10 дней и более) или при положительном результате определения антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнан) в крови в отсутствие пневмонии. Превентивное назначение противогрибковых препаратов проводят пациентам, входящим в группу высокого риска возникновения инвазивного аспергиллеза (острый лейкоз, миелодиспластический синдром, апластическая анемия, реципиенты аллогенных СГК).

Лечение включает назначение вориконазола, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, с переходом на пероральный прием по 200 мг 2 раза в сутки.

7.6.7 Лечение микробиологически подтвержденных инфекций

Грамотрицательные возбудители

Энтеробактерии с продукцией БЛРС, *Enterobacter* spp

Препарат выбора – антипсевдомонадный карбапенем (имипенем, меропенем или дорипенем). вне нейтропении, особенно при инфекции мочевыводящих путей, может быть использован эртапенем. Назначение карбапенемов в стандартных дозах.

Энтеробактерии с продукцией карбапенемаз

Лечение проводят сочетанием антибиотиков согласно чувствительности. Препарат выбора при детекции карбапенемаз групп КРС, ОХА-48 - цефтазидим-авибактам (2,5 г каждые 8 часов, введение в течение 2 часов), при детекции металлоферментов (NDM) – сочетание цефтазидима-авибактама с азтреонамом (по 2 г 3 раза в сутки). Препараты, используемые в лечении инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими бактериями представлены в таблице 7.6.2. Тигециклин имеет низкие концентрации в крови и в моче, проявляет бактериостатическое действие, не относится к препаратам выбора при инфекциях кровотока. При инфекциях кровотока назначают тигециклин только при отсутствии других опций в лечении.

Таблица 7.6.2. Дозы антибиотиков, рекомендуемые для лечения инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз

Препарат	Доза
Цефтазидим-авибактам	2,5 г каждые 8 часов, длительность инфузии 2 часа

Меропенем	2 г каждые 8 часов продолжительная инфузия в течение 3х часов
Имипенем	1 г каждые 8 часов
Дорипенем	1 г каждые 8 часов, продленная инфузия (4 часа)
Эртапенем	1 г каждые 24 часа или 1г каждые 12 час Используют в режиме “два карбапенема” при отсутствии других опций
Колистин	Нагрузочная доза 9 млн МЕ, в первый день, однократно, далее по 4,5 млн МЕ каждые 12 час Ингаляции 1-3 млн МЕ каждые 8 часов
Полимиксин В	Нагрузочная доза 2-2,5 мг/кг, далее 1,25-1,5 мг/кг каждые 12 час
Тигециклин	Первая доза 100 мг, далее каждые 12 часов по 50 мг
Гентамицин, тобрамицин	5-7 мг/кг/сутки, введение в течение 1 часа
Амикацин	15-20 мг/кг/сутки, введение в течение 1 часа
Фосфомицин	По 4 г каждые 6 час или по 8 г каждые 8 час (суммарно 16-24 г)
Азтреонам	2 г каждые 8 часов

Pseudomonas aeruginosa

Выбор антибиотиков проводится согласно чувствительности выделенных штаммов. Лечение проводят сочетанием антибиотиков. При инфекциях кровотока, вызванных *P. aeruginosa*, часто наблюдается диссеминация в легких, и в этих случаях необходимо использовать антибиотики, для которых характерна высокая концентрация в легких. Такими параметрами обладает цефтолозан-тазобактам, который активен против карбапенем-резистентных *P. aeruginosa* без продукции карбапенемаз [107]. Препараты для лечения представлены в таблице 7.6.3.

Таблица 7.6.3. Лечение инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*

Препарат	Доза
Цефтолозан/тазобактам	1,5 или 3 г каждые 8 часов, инфузия в течение 1 часа (при пневмонии по 3 г x 3 раза)
Цефтазидим	Нагрузочная доза 1-2 г, затем 6 г/сут, непрерывная инфузии в течение 24 ч

Цефепим	Нагрузочная доза 15 мг/кг в течение 30 мин, затем 6 г/сут посредством непрерывной инфузии в течение 24 часов
Пиперациллин/тазобактам	Нагрузочная доза 2,25 г затем 16,2 г/сут посредством непрерывной инфузии в течение 24 часов
Цефтазидим/авибактам	2,5 г каждые 8 часов, продленная инфузия в течение 2 часов
Азтреонам	Нагрузочная доза 1-2 г, затем 6 г/сут посредством непрерывной инфузии в течение 24 часов
Дорипенем	1 г каждые 8 часов, инфузия в течение 4 часов
Меропенем	Нагрузочная доза 1-2 г, затем по 2 г каждые 8 часов, продленная инфузия в течение 3 часов
Имипенем	1 г каждые 6-8 часов, в/в
Фосфомицин	Нагрузочная доза 2-4 г, затем по 16-24 г посредством непрерывной инфузии в течение 24 часов
Колистин	Нагрузочная доза 6-9 млн МЕ, затем по 4,5 млн МЕ каждые 12 часов
Полимиксин В	Нагрузочная доза 2-2,5 мг/кг, инфузия в течение 2 часов, далее по 1,25-1,5 мг/кг каждые 12 часов, инфузия в течение 1 часа
Ципрофлоксацин	400 мг каждые 8 часов, инфузия в течение 30-60 минут
Левифлоксацин	500 мг каждые 12 часов, инфузия в течение 50-60 минут
Тобрамицин	8 мг/кг 1 раз/сут, инфузия в течение 60 мин
Амикацин	25 мг/кг 1 раз/сут, инфузия в течение 60 минут

Acinetobacter baumannii

Характерным является ограничение потенциально активных *in vitro* препаратов, наличие высокой резистентности. Для лечения используют цефоперазон/сульбактам, карбапенем антипсевдомонадный, полимиксин или колистин, тигециклин (дозирование как при инфекции, вызванной *P. aeruginosa*).

Stenotrophomonas maltophilia

Препарат выбора – триметоприм/сульфаметоксазол, расчет дозы проводят по триметоприму 15 мг/кг/сутки.

Грамположительные возбудители

Коагулазонегативные стафилококки

Являются причиной бактериемий (2-е место) и катетер-ассоциированных инфекций. Подтверждают инфекцию двумя положительными гемокультурами. Около 80% штаммов

устойчивые к оксациллину. Препарат выбора для лечения – ванкомицин.

Enterococcus spp.

У гематологических пациентов в основном вызывают инфекции кровотока, далее следуют инфекции мочевыводящих путей, редко – эндокардиты. Штаммы *E. faecium* (70%) преобладают над *E. faecalis* (30%). Препарат выбора в лечении инфекций, вызванных *E. faecalis* - ампициллин (97% чувствительные). Антибиотикорезистентность более высокая среди *E. faecium* - около 15% устойчивые к ванкомицину. При выделении ванкомицин-резистентных *E. faecium* из гемокультуры препаратами выбора являются даптомицин (доза 10-12 мг/кг/сутки), линезолид.

Staphylococcus aureus

У гематологических пациентов могут быть причиной инфекции кровотока, пневмонии, инфекции кожи и мягких тканей, эндокардита. Около 20%-30% штаммов являются устойчивыми к оксациллину. Антибиотики, используемые для лечения указаны в таблице 4. При тяжелом течении инфекции в отдельных случаях сочетают даптомицин с линезолидом. Длительность лечения не менее 2-х недель.

Другие грамположительные бактерии редко вызывают инфекции, лечение их такое же, как у других категорий пациентов.

Таблица 7.6.4. Лечение инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecium*

Микроорганизм	Препарат	Доза
<i>S. aureus</i> , чувствительные к оксациллину	Оксациллин	1-2 г каждые 4 часа, в/в
	Цефазолин	1-2 г каждые 8 часов (максимальная доза 12 г/сут), в/в
	Цефтаролин	600 мг каждые 12 часов, инфузия в течение 5-60 минут
	Ванкомицин	Нагрузочная доза 25-30 мг/кг, затем 15-20 мг/кг каждые 8-12 часов (разовая доза не должна превышать 2 г), инфузия в течение 1,5-2 часов
<i>S. aureus</i> , устойчивые к оксациллину	Ванкомицин	Нагрузочная доза 25-30 мг/кг, затем 15-20 мг/кг каждые 8-12 часов (разовая доза не должна превышать 2 г), инфузия в течение 1,5-2 часов (не рекомендован к назначению при инфекциях, вызванных <i>S. aureus</i> с МПК ванкомицина > 1 мкг/мл ввиду низкой клинической эффективности)
	Линезолид	600 мг каждые 12 часов, в/в или внутрь
	Тедизолид	200 мг каждые 24 часа, внутрь или в/в инфузия в течение 1 часа (не применяют для лечения инфекций кровотока и пневмонии)

	Даптомицин	10-12 мг/кг каждые 24 часа, инфузия в течение 30 минут (препарат не применяют для лечения пневмонии)
	Телаванцин	10 мг/кг каждые 24 часа, инфузия в течение 1 часа
	Далбаванцин	1000 мг, инфузия в течение 30 мин, затем через неделю 500мг , инфузия в течение 30 мин
	Тигециклин	Нагрузочная доза 100 мг, затем по 50 мг каждые 12 часов (не показан для лечения инфекций кровотока), в/в (применяют при интраабдоминальной инфекции, при инфекции кожи и мягких тканей)
	Цефтаролин	600 мг каждые 12 часов, инфузия в течение 5-60 минут
<i>E. faecium</i> , чувствительные к ванкомицину	Ванкомицин	Нагрузочная доза 25-30 мг/кг, затем 15-20 мг/кг каждые 8-12 часов, (разовая доза не должна превышать 2 г), инфузия в течение 1,5-2 часов
<i>E. faecium</i> , устойчивые к ванкомицину	Даптомицин	10-12 мг/кг каждые 24 часа, инфузия в течение 30 мин
	Линезолид	600 мг каждые 12 часов, в/в или внутрь (следует применять при инфекциях, вызванных штаммами с МПК даптомицина > 4 мкг/мл)
	Тедизолид	200 мг каждые 24 часа, внутрь или в/в инфузия в течение 1 часа (не применяют в лечении инфекций кровотока и пневмонии)
	Тигециклин	Нагрузочная доза 100 мг, затем по 50 мг каждые 12 часов (не показан для лечения инфекций кровотока, инфекций мочевыводящих путей)

Отдельные инфекции, требующие особого лечения, у иммунокомпрометированных больных.

Listeria monocytogenes

Listeria monocytogenes (*L. monocytogenes*) вызывают инфекции кровотока и менингоэнцефалит. Инфекция возникает преимущественно у больных с нарушениями Т-клеточного звена иммунитета [108]. Характерным является стремительное развитие инфекции – в течение 2-3 часов изменяется клиническая картина: возникает нарушение сознания вплоть до комы, определяются ригидность затылочных мышц и положительный симптом Кернига. Препарат выбора для лечения инфекции, вызванной *L. monocytogenes*, ампициллин по 2 г внутривенно 6 раз в сутки, при менингоэнцефалите – в сочетании с гентамицином 5мг/кг/сутки, внутривенно. Больным с нейтропенией и инфекцией ЦНС

дополнительно назначают меропенем по 2 г х 3 раза. Меропенем отменяют при восстановлении гранулоцитов и продолжают лечение сочетанием ампициллина с гентамицином. Альтернативный препарат - триметоприм/сульфаметоксазол (расчет дозы по триметоприму 15 мг/кг в сутки, дозу разделяют на 3 приема). Такая доза используется у больных с вовлечением и без вовлечения ЦНС в инфекционный процесс. Длительность лечения инфекции без вовлечения ЦНС составляет 14 дней, менингита - 21 день, энцефалита или абсцессов в головном мозге - от 6 недель и более, эндокардита - 4-6 недель. При инфекции ЦНС отмену антибиотиков выполняют только при полной регрессии изменений в головном мозге.

Legionella pneumophila

Legionella pneumophila (*L. pneumophila*) являются грамотрицательными бактериями, вызывают пневмонии. Препараты выбора для лечения *L. pneumophila* – моксифлоксацин (400 мг 1 раз в сутки) или левофлоксацин (500 мг - 750 мг 1 раз в сутки) или азитромицин (500 мг 1 раз в сутки), альтернативный препарат - ципрофлоксацин (400 мг внутривенно 3 раза в сутки или 750 мг внутрь 2 раза в сутки), при тяжелом течении - сочетание фторхинолона с тигециклином (1-е введение 100 мг, далее по 50 мг каждые 12 часов). Длительность лечения составляет от 8 до 21 дня, при тяжелом течении и у реципиентов аллогенных ТГСК – более продолжительный период.

Clostridioides difficile

Факторами патогенности *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) являются токсины А и В [109]. Токсин А — энтеротоксин, нарушает барьерную функцию слизистой оболочки кишечника. Токсин В — цитотоксин, оказывает цитопатический эффект, сильнее токсина А в 1000 раз, наличие его является обязательным для развития инфекции. Около 10% штаммов *C. difficile* продуцируют бинарный токсин. Штаммы *C. difficile*, не продуцирующие токсины, не являются патогенными. Клиническими проявлениями инфекции, вызванной *C. difficile*, являются диарея, ассоциированная с *C. difficile* (наличие диареи + положительный токсин *C. difficile* в кале), псевдомембранозный колит (эндоскопическая диагностика). Лечение диареи, обусловленной *C. difficile* включает, помимо назначения антибиотиков, отмену, по-возможности, или/и сокращение числа используемых антибиотиков широкого спектра действия, ингибиторов протонной помпы [107]. При нетяжелом течении инфекции (диарея, температура, боль в животе) - метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки перорально или внутривенно, при тяжелом течении (повышение уровня креатинина на 50% и более от исходного значения, снижение уровня альбумина) – ванкомицин по 125 мг 4 раза в день перорально или введение в зонд, оро – или назогастральный, при рефрактерном течении - используют сочетание метронидазола с

ванкомицином (метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки внутривенно, ванкомицин по 500 мг 4 раза в день через оро- или назогастральный зонд). Длительность лечения составляет 10-14 дней.

7.6.8 Назначение антибиотиков в зависимости от локализации инфекции

Мукозит. Гингивит

Чаще обусловлен грибами рода *Candida* и герпес-вирусами, реже грамотрицательными бактериями (*P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, бактериями порядка *Enterobacterales*). Лечение согласно выделенным микроорганизмам. При мукозите III-IV степени - ванкомицин, или даптомицин, или линезолид ввиду высокой вероятности развития сепсиса, обусловленного стрептококками группы *viridans*.

Пневмония

При стабильной ситуации выполняют БАЛ и дальнейшую модификацию антимикробной терапии осуществляют по результатам микробиологического исследования. При нестабильном соматическом состоянии или невозможности выполнения БАЛ назначают карбапенем (меропенем или имипенем/циластатин или дорипенем) и отменяют антибиотики первого этапа у больных с фебрильной нейтропенией. Вориконазол добавляют к лечению при пневмонии, резистентной к лечению антибиотиками, больным с нейтропенией от 10 дней и более или при лечении глюкокортикоидами, при условии, что не выявлены другие потенциальные возбудители пневмонии. Вориконазол назначают внутривенно, в 1-й день по 6 мг/кг 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг 2 раза в сутки, с переходом в дальнейшем на пероральную форму по 200 мг 2 раза в сутки, прием таблеток натощак или через 1 час после еды.

Инфекция перианальной области (парапроктит, обострение геморроя и другие)

Диагностику и тактику лечения перианальной области – см. ниже в настоящей главе. Схемы антимикробной терапии включают препараты с активностью против грамотрицательных и анаэробных бактерий (цефоперазон/сульбактам + амикацин, или цефепим + амикацин + метронидазол или антипсевдомонадный карбапенем). При неэффективности добавляют антибиотики, активные против грамположительных бактерий (ванкомицин или телаванцин или линезолид или тедизолид или даптомицин), при выделении *Candida spp.* из ректального мазка – флуконазол (400 мг в/в 1 раз в сутки).

7.6.9 Критерии прекращения противомикробной терапии

При лихорадке неясной этиологии в период нейтропении/лейкопении антибиотики отменяют через 72 часа, если у пациента не было эпизода нестабильной гемодинамики в

данный эпизод инфекции и нормальная температура отмечается в течение 48 ч.

При клинически и микробиологически доказанной инфекции длительность применения антибиотиков составляет не менее 7 дней, при соблюдении условий, что нормальная температура наблюдается не менее 4-х дней, очаги инфекции полностью регрессировали, достигнута (или предполагается) микробиологическая эрадикация возбудителя подтвержденной инфекции. После отмены антибиотиков продолжают наблюдение пациента с нейтропенией/лейкопенией в течение последующих 24-48 ч, и в случае появления температуры вновь назначают антибиотики.

7.6.10 Лечение пациентов в амбулаторных условиях

Амбулаторное лечение инфекционных осложнений в период нейтропении/лейкопении проводят в большинстве случаев при условии, что ожидаемая длительность ее не будет превышать 5-10 дней и единственный симптом инфекции – температура менее 39,0°C; при этом нет значимых изменений в легких по данным радиологических исследований; отсутствует артериальная гипотензия и дыхательная недостаточность; нет клиники декомпенсации хронических заболеваний легких и сахарного диабета; нет нарушения сознания; отсутствует кровотечение; на предыдущих курсах химиотерапии не было инвазивного аспергиллеза. При ухудшении состояния больной должен быть экстренно госпитализирован в стационар в любое время суток.

Амбулаторно назначают сочетание амоксициллина/клавуланата (625 мг внутрь 3 раза в сутки) с ципрофлоксацином (0,5 г внутрь 2 раза в сутки) *или* левофлоксацин (по 0,5 г внутрь 1 раз в сутки) *или* моксифлоксацин (0,4 г внутрь 1 раз в сутки).

7.6.11 Перианальная инфекция

Перианальная инфекция чаще встречается при нейтропении, которая существенным образом меняет клинику и течение инфекционных процессов, формирование воспалительных изменений в тканях может быть отсроченным и иметь атипичные формы; так, формирование абсцессов в условиях нейтропении происходит редко, изменения в тканях могут представлять собой воспалительные инфильтраты и некрозы. Кроме того, нейтропения определяет возможность для появления дополнительных механизмов инфицирования – распространения микроорганизмов в ткани и кровотоков со слизистой кишечника, через повреждения кожи анального канала и перианальной области. Поэтому в условиях нейтропении частыми источниками инфицирования параректальной клетчатки становятся анальные трещины, язвы, эрозивные проктиты, дерматиты и другие процессы, нарушающие барьерную функцию кожи и слизистой. Опасность перианальной инфекции

на фоне нейтропении обусловлена высокой (до 30%) вероятностью сепсиса.

Клиническая картина.

Признаками перианальной инфекции обычно являются аноректальная боль и лихорадка. Оценка характера изменений в тканях является основой для выбора тактики лечения.

Диагностика.

1. Осмотр колопроктолога (первичный и повторно в динамике)
2. МРТ органов малого таза.
3. КТ/СКТ органов малого таза
4. Бактериологическое исследование

Диагноз перианальной инфекции устанавливается клинически на основании симптомов, характеризующих воспаление: перианальная боль, эритема, скопление жидкости или образование свища. При обследовании пациентов с нейтропенией важно учитывать, что инвазивные диагностические процедуры (ректальное исследование и ректоскопии) у этой категории больных связаны с опасностью диссеминации инфекции в ткани и кровотоки. Если диагноз перианальной инфекции сомнителен у пациента с перианальной болью и недостаточностью клинических признаков, проводится визуализация с помощью МРТ или КТ/СКТ органов малого таза. МРТ признаками перианальной инфекции является наличие полостей в параректальной клетчатке, скоплений жидкости, дефектов стенки прямой кишки и свищевых ходов. У больных с нейтропенией при наличии клинических данных достаточным МРТ-признаком перианальной инфекции является наличие отека параректальной клетчатки. Для выявления характера микрофлоры, назначения и модификации антибактериальной терапии проводят микробиологическое, молекулярное и др. исследования мазков со слизистой прямой кишки, отделяемого свища, поверхности раны, соскоба кожи перианальной области.

Лечение

1. Антибактериальная терапия (см. выше)
2. Хирургическое пособие

Для пациентов страдающих нейтропенией или иной формой иммуносупрессии, аноректальные инфекции рассматриваются как состояние, требующее неотложного лечения с помощью антибиотиков, что позволяет остановить развитие аноректальной инфекции и сепсиса. Показано применение на первом этапе антимикробных препаратов, проявляющих активность в отношении грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку, введение антимикробных препаратов проводится только внутрь и внутривенно.

Показанием к операции является формирование абсцесса или некроза. Выполняют дренирование полостей, некрэктомию. В ряде случаев (флегмона таза, свищи 3-4 степени сложности) оперативное дренирование сочетают с наложением отводящей колостомы. Хирургическое вмешательство должно быть проведено на фоне антибактериальной терапии под общим обезболиванием. Антибактериальная терапия должна быть продолжена в послеоперационном периоде до исчезновения признаков инфекции.

Пациенты с абсолютным количеством нейтрофилов более $1000 \times 10^9/\text{л}$ имеют более высокие показатели излечения при хирургическом дренировании, пациенты с более низким количеством нейтрофилов и / или отсутствием флюктуации более успешно лечатся применением только антибиотиков.

Прогноз при перианальной инфекции зависит от клинической ситуации. Показатель летальности непосредственно связанный с перианальными инфекционными осложнениями среди онкогематологических пациентов при адекватных подходах составляет менее 5%.

7.7 Вирусные инфекции у пациентов с гематологическими заболеваниями

Герпесвирусные инфекции диагностируют чаще всего у гематологических пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Для диагностики герпесвирусных инфекций проводят комплекс необходимых инструментальных исследований для получения материала – исследование полости рта, промежности, влагалища, прямой кишки, эзофагогастродуоденоскопия, бронхоальвеолярный лаваж, люмбальная пункция, пункция/биопсия ткани/очага поражения любой локализации, выявленных при УЗИ, КТ/СКТ, МРТ органов и полостей, или физикально (везикулы, “корочки” с везикул), сыворотка крови, и др.

Вирусы простого герпеса 1 и 2 типа (*Herpes simplex virus, HSV*)

HSV вызывают у пациентов гематологическими заболеваниями прежде всего повреждение слизистых оболочек (мукозиты), чаще HSV 1 тип. До 80% взрослых пациентов с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) являются серопозитивными по HSV. Мукозиты, вызванные HSV, являются, как правило, проявлением реактивации латентной вирусной инфекции во время курсов полихимиотерапии (ПХТ) и у реципиентов ТГСК. Частота мукозитов, вызванных HSV, среди серопозитивных пациентов ОМЛ во время ПХТ составляет 61%- 66%, среди реципиентов аллогенных ТГСК достигает 80%, из них основная доля в первые 4 недели после ТГСК. При реактивации HSV орофарингеальные

дефекты на слизистой оболочке возникают у 85-90%, в области промежности (генитальный герпес) – у 10-15% больных. Другая манифестация реактивации HSV – это эзофагит (10%). К редким проявлениям относят пневмонию (2-3% при отсутствии профилактики), гепатиты, менингит, энцефалит [110].

Диагностика

Серологические тесты (выявление антител в крови, биологических жидкостях) проводят до индукционного курса ПХТ и перед ТГСК с целью выявления серопозитивных пациентов [110].

Для диагностики инфекции необходимо выявление вирусного генома при молекулярно-биологическом исследовании методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Исследуемые образцы – сыворотка крови, отделяемой со слизистой ротоглотки (при наличии признаков мукозита) или со слизистой пищевода, аспираты и биоптаты слизистых и органов [110].

Лечение

Назначают ацикловир в дозе 250 мг/м² или 5 мг/кг каждые 8 часов в течение 7-10 дней. При нетяжелых мукозитах проводят лечение пероральной формой препаратов ацикловир по 200 и 5 раз или по 400 мг 5 раз в сутки, валацикловир – по 500 мг х 2 раза, фамцикловир по 500 мг 2 раза в течение 10 дней. При пневмонии или менингите используют высокие дозы ацикловира внутривенно 500 мг/м² или 10 мг/кг каждые 8 часов в течение 14-21 дня [110].

Длительный прием ацикловира редко приводит к развитию резистентности. Резистентность к ацикловиру является следствием длительной реактивации HSV. В этих случаях назначают фоскарнет внутривенно 60 мг/кг каждые 12 час или 40 мг/кг каждые 8 час в течение 7-21 дня или до ликвидации симптомов инфекции [110].

Герпес зостер вирус (Herpes zoster virus, HZV)

У реципиентов ТГСК инфекция чаще возникает в течение первых 24 месяцев. Группу риска составляют больные с хронической реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Другие факторы включают наличие острого лейкоза или лимфопролиферативного заболевания в качестве диагноза до ТГСК, возраст старше 50 лет, проведение миелоаблативного режима, CD34+ селектированная аллогенная или аутологичная ТГСК, наличие дефицита одновременно CD4(+) и CD8(+) лимфоцитов на 30-й день после ТГСК. Гематологические пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями составляют группу повышенного риска, независимо от этапа лечения / наблюдения.

Инфекция, вызванная *HSV*, характеризуется поражением межпозвоночных ганглиев, множественными высыпаниями на коже по ходу вовлеченных в процесс нервов, часто сопровождающимися сильными болями, возможно развитие энцефалита, гепатита, пневмонии. Описаны случаи локализации боли в эпигастральной области, абдоминальные с развитием паралитической кишечной непроходимости.

Диагностику проводят на основании выявления дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) вируса при молекулярно-биологическом исследовании методом ПЦР. Исследуют содержимое везикул, “корочки” с везикул, биоптаты тканей, мазки со слизистой зева, спинномозговую жидкость (СМЖ), сыворотку крови, и др.

Лечение проводят ацикловиром внутривенно в дозе 500 мг/м², введение каждые 8 часов. При стабилизации состояния возможен переход на пероральный прием препаратов – валацикловир (по 100 мг 3 раза), фамцикловир (по 500 мг 3 раза), ацикловир (800 мг 5 раз). Общая длительность лечения составляет не менее 7 дней. В случае ацикловир-резистентных *HSV* используют фоскарнет (60 мг/кг каждые 12 час внутривенно) в течение 2 недель.

Цитомегаловирус (Cytomegalovirus, CMV)

CMV остается частым осложнением у гематологических пациентов, в частности, у реципиентов аллогенных ТГСК, может быть причиной заболевания как на раннем, так и позднем этапе после ТГСК, приводит к угнетению костно-мозгового кровообращения. Виремия при лимфоидных гематологических заболеваниях (ХЛЛ, лимфомы, острый лимфобластный лейкоз) и множественной миеломе достигает 13,6% в то время при миелоидных гемобластозах составляет 3,9%. Выделяют CMV-инфекцию и CMV-заболевание. При CMV-инфекции определяется виремия и температура в сочетании или без подавления костно-мозгового кроветворения. В случае CMV-заболевания вирус определяется в биоптате или из образцов, полученных в ходе инвазивных вмешательств (жидкость бронхоальвеолярного лаважа, СМЖ), с наличием симптомов, ассоциированных с локализацией мест получения образцов исследования. Наряду с пневмонией, энцефалитом, ретинитом может развиваться CMV-гастроинтестинальное заболевание, диагностика которого является наиболее трудной, особенно у пациентов с РТПХ [111].

Диагностика

У реципиентов до ТГСК исследуют наличие антител CMV.

Для диагностики инфекции или заболевания используют молекулярно-биологическое исследование на цитомегаловирус, включая количественное исследование методом ПЦР [111]. Всем реципиентам аллогенной ТГСК следует проводить мониторинг

определения ДНК CMV не реже чем 1 раз в неделю. Длительность мониторинга составляет не менее 100 дней. Удлинение мониторинга рекомендовано у реципиентов с острой или хронической РТПХ, имевших CMV инфекцию в раннем периоде ТГСК, а также у реципиентов после несовместимой или неродственной ТГСК.

Лечение

Препаратом 1 линии является ганцикловир (внутривенно, 10 мг/кг/сутки, дозу разделяют на два приема) [111]. При резистентности назначают фоскарнет. Длительность лечения составляет не менее 2 недель. Назначают поддерживающую терапию ганцикловиром, если виремия продолжает определяться через 2 недели [111].

Вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus – EBV)

Проявления EBV-инфекции могут быть в виде инфекционного мононуклеоза, хронической EBV-инфекции, EBV-ассоциированной опухоли. В некоторых случаях проявлением реактивации бывает энцефалит, пневмония и гепатит. Частота EBV-ассоциированного лимфопролиферативного заболевания составляет у реципиентов аутологичных ТГСК около 0, 07%, аллогенных ТГСК – 0,45-4%; наиболее высокий показатель после гаплоидентичной ТГСК (до 25%) и после деплеции Т-клеток (12-29%). Реципиенты после неродственной или частично совместимой ТГСК или после деплеции Т-клеток составляют группу риска в отношении развития EBV ассоциированной опухоли [110].

Диагностика – детекция ДНК EBV методом ПЦР (количественный метод). Мониторинг ДНК EBV в группе высокого риска (аллогенная ТГСК) необходимо проводить еженедельно в течение 3х месяцев после ТГСК, более продолжительный период – при хронической РТПХ, после гаплоидентичной ТГСК, а также среди пациентов с ранней реактивацией EBV.

Лечение EBV-ассоциированного лимфопролиферативного заболевания проводят ритуксимабом [110]. Антивирусные препараты и иммуноглобулин не рекомендованы для лечения.

Вирус герпеса человека 6 типа (Human herpes virus 6 – HHV-6)

Среди HHV6 выделяют тип А и тип В. Реактивация вируса может приводить к развитию энцефалита, угнетению костно-мозгового кроветворения, пневмонии, быть причиной диареи. Энцефалит, вызванный HHV6, является редким проявлением инфекции, описаны случаи при неродственной ТГСК. В СМЖ пациентов с энцефалитом HHV-6 определяется повышенный уровень белка, в половине случаев бывает плеоцитоз.

Компьютерная томография головного мозга может быть нормальной, изменения определяются при магнитно-резонансной томографии [111].

Диагностика проводится на основании молекулярно-биологического исследования на HHV6, выявляющая ДНК вируса методом ПЦР в крови, в СМЖ, других биологических субстратах, в том числе, количественным методом.

Лечение включает назначение ганцикловира или фоскарнета, возможно сочетанное применение препаратов [111]. Профилактика в отношении HHV-6 не проводится.

7.8 Диагностика и лечение инфекций, вызванных грибами

Высокотехнологичные методы лечения и особенности иммунодефицита у пациентов с гематологическими заболеваниями ассоциированы с увеличением частоты оппортунистических инфекций и прежде всего инфекционных осложнений, вызванных грибами. В структуре инвазивных микозов ведущую позицию занимает инвазивный аспергиллез, далее следует инвазивный кандидоз, возрастает частота микозов, вызванных другими плесневыми грибами. В приложении представлены характеристика инфекционного процесса, вызванного грибами, особенности диагностики и лечения в зависимости от выделенного возбудителя.

Диагностика и лечение кандидоза [105,106,112,113]

Кандидоз полости рта и глотки (орофарингеальный кандидоз)

Возбудители

Среди возбудителей преобладают *Candida albicans*, часто в сочетании с бактериями. Другие виды выделяют реже (в основном, у пациентов, длительно принимающих противогрибковые препараты).

Факторы риска

Основными факторами риска являются нейтропения, применение антибиотиков, глюкокортикоидов, цитостатиков и иммунодепрессантов, проведение лучевой терапии.

Симптомы инфекции

Клинические проявления орофарингеального кандидоза - налеты белого цвета или гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, боль в полости рта.

Диагностика

При наличии симптомов берут мазок с измененной слизистой оболочки для микробиологического исследования (культуральное исследование, посев). При выделении *Candida spp.* проводят идентификацию до вида. Чувствительность к противогрибковым

препаратам определяют при длительном, рецидивирующем орофарингеальном кандидозе

Показания к назначению противогрибковых препаратов

Наличие симптомов и выделение *Candida* spp. в мазках со слизистой ротоглотки.

Лечение

Препарат выбора — флуконазол, по 400 мг 1 раз в сутки внутрь или внутривенно. Флуконазол не назначают при выделении *C. krusei* или *C. glabrata*. При детекции *C. krusei* или *C. glabrata* применяют нистатин (5-8 гр в сутки), при выраженном мукозите у больных с фебрильной лейкопенией — эхиноканадин (микафунгин или каспофунгин, или анидулафунгин). При неэффективном применении флуконазола проводят замену на эхиноканадин (микафунгин по 100 мг 1 раза в сутки или каспофунгин в 1-й день 70 мг, а затем 50 мг в сутки, анидулафунгин в 1-й день 200 мг, а затем по 100 мг в сутки), позаконазол (суспензия, внутрь после еды), по 400 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней, затем по 400 мг 1 раз в день; или вориконазол (таблетки), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь; или амфотерицин В, 0,3-0,5 мг/кг/сут внутривенно. Длительность лечения составляет 7-10 дней. Более длительное применение системных противогрибковых препаратов приводит к появлению флуконазолрезистентных штаммов грибов.

Кандидоз пищевода

Возбудители

Среди возбудителей преобладают *C. albicans*.

Факторы риска те же, что при орофарингеальном кандидозе.

Симптомы инфекции

Клинические проявления кандидозного эзофагита — боль по ходу пищевода при глотании, боль или дискомфорт за грудиной в покое. Преобладает поражение дистального отдела пищевода.

Диагностика

Проводят эзофагоскопию, при которой выявляют гиперемию или фибриновые налеты на слизистой оболочке пищевода. С измененной слизистой оболочки пищевода берут соскоб браш-методом (при гранулоцитопении и тромбоцитопении) или биоптат (если тромбоцитов в гемограмме более $50,0 \times 10^9/\text{л}$) для микробиологического исследования. При выделении *Candida* spp. проводят идентификацию до вида и определение чувствительности. Биоптат пищевода исследуют в лаборатории микробиологии (микроскопия и культуральное исследование/посев), вирусологии (молекулярно-биологическое определение ДНК герпес-вирусов методом ПЦР) и гистологии (гистологическое исследование биоптата).

Показания к назначению противогрибковых препаратов

Наличие симптомов эзофагита и выделение дрожжевых грибов со слизистой оболочки пищевода при эзофагоскопии. Если невозможно провести эзофагоскопию, то противогрибковые препараты назначают на основании клинических проявлений эзофагита.

Лечение

Во всех случаях назначают системные противогрибковые препараты. Препараты, обладающие местным действием, для лечения не используют. По возможности сокращают число используемых антибиотиков или отменяют их.

Препарат выбора (исключение *C. krusei* или *C. glabrata*) — флуконазол, по 400 мг 1 раз в сутки внутрь или внутривенно. Альтернативные препараты - каспофунгин по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки, в 1-й день 70 мг; микафунгин по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки; анидулафунгин по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки, в 1-й день 200 мг; вориконазол по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в 1-й день по 6 мг/кг 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки; итраконазол (суспензия) по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (натошак); позаконазол (суспензия) по 400 мг 2 раза в сутки (после приема пищи); амфотерицин В по 0,5-0,7 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки. При неэффективности флуконазола выбор препарата проводят на основании видовой идентификации *Candida* spp. и определения чувствительности. Препарат выбора при эзофагите, вызванном *C. krusei* или *C. glabrata* – эхинокандин (каспофунгин или микафунгин или анидулафунгин). Не проводят замену флуконазола на азолы (итраконазол или вориконазол, или позаконазол) ввиду перекрестной резистентности. Допустима замена флуконазола на вориконазол при выделении *C. krusei*. Длительность лечения составляет 14-21 день.

Инвазивный кандидоз

Наличие симптомов инфекции и выделение *Candida* spp из стерильных в норме образцов (кровь, биоптаты органов и тканей, аспираты). Наиболее частым проявлением является кандидемия. При кандидемии у больных с нейтропенией может развиваться острый диссеминированный кандидоз в результате диссеминации кандид, септический шок, полиорганная недостаточность, смерть. Выделение *Candida* spp. со слизистых оболочек, включая биоптаты слизистых, из мокроты, из жидкости БАЛ, из мочи не относят к инвазивному кандидозу. Диагноз кандидозной пневмонии не устанавливают на основании выделения *Candida* spp. из мокроты или жидкости БАЛ, независимо от их количественного содержания в этих образцах. Выделение *Candida* spp. из мокроты, жидкости БАЛ свидетельствует о колонизации дрожжевыми грибами слизистой оболочки дыхательных путей. Кандидозная пневмония может быть заподозрена только у больных с кандидемией.

Возбудители

Основными возбудителями являются *C. albicans*, но частота их не превышает 30-40%. Возрастает доля выделения *Candida non-albicans*, таких как *Candida parapsilosis* (5-30%), *Candida tropicalis* (5-10%), *C. glabrata* (3-25%), *C. krusei* (3-10%).

Факторы риска

Факторами риска являются нейтропения, колонизация кандидами слизистых оболочек, применение антибиотиков широкого спектра действия, а также глюкокортикоидов, цитостатиков, иммунодепрессантов; абдоминальные операции, наличие центральных венозных катетеров, проведение полного парентерального питания, прием антацидов, H₂-блокаторов и иных средств, снижающих кислотность желудочного сока.

Симптомы инфекции

Клинические симптомы кандидемии неспецифичны. Преобладает лихорадка, которая сохраняется или повторно возникает на фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия. В 10-15% случаев отмечается диссеминация в дерму кожи (отсевы) в виде мелких 0,3—0,6 см папулезных образований розовато-красноватого цвета или подкожных абсцессов, в части случаев беспокоит выраженная боль в мышцах. Диссеминация кандид происходит гематогенно в любой орган; у взрослых гематологических пациентов преобладает инвазия в печень и/или селезенку (гепатолиенальный кандидоз), у 9-15% возникает эндофтальмит (снижение остроты зрения вплоть до слепоты).

Диагностика

Диагноз инвазивного кандидоза ставят на основании выделения грибов из стерильных в норме образцов при микроскопии (прямая микроскопия, цитология или гистология) или в культуре (посев). К стерильным образцам относят кровь, биоптаты органов и тканей, аспираты. При подозрении на кандидемию кровь для микробиологического исследования берут в 4 флакона для гемокультур, при необходимости исследование повторяют. При выделении *Candida* spp. из гемокультуры проводят ежедневно дополнительные посеvy крови до получения двух отрицательных результатов подряд; для исключения диссеминации - офтальмоскопию с расширением зрачка (консультация офтальмолога), а также ультразвуковое исследование (УЗИ) или компьютерную томографию/спиральную компьютерную томографию (КТ/СКТ) с контрастированием, или магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости. Инструментальные исследования повторяют при восстановлении гранулоцитов ($>0,5 \times 10^9/\text{л}$). Все штаммы *Candida* spp., выделенные из стерильных в норме образцов, идентифицируют до вида и исследуют чувствительность к противогрибковым препаратам.

На фоне лечения инвазивного кандидоза противогрибковыми препаратами может изменяться чувствительность (возможно формирование приобретенной резистентности) и вид возбудителя.

Серологическими маркерами инвазивного кандидоза являются антиген *Candida* (маннан) и антитела к *Candida* (антиманнан). Чувствительность тестов выше, если определяют оба показателя одновременно и неоднократно. Для теста характерным является высокое отрицательное прогностическое значение. При гепатолиенальном кандидозе чувствительность серологических маркеров определяется выше. Тест не включен в критерии диагностики инвазивного кандидоза.

На основании положительных результатов определения серологических маркеров у пациента можно лишь предполагать наличие инвазивного кандидоза. В клинической практике определение антигена (маннан) и антител (антиманнан) может быть существенным подспорьем для назначения современных противогрибковых препаратов больным с фебрильной нейтропенией.

К диссеминированному кандидозу относят те случаи, когда в течение 2 недель после выделения *Candida spp.* из гемокультуры выявляют очаги в печени и/или селезенке либо экссудат в сетчатке при офтальмоскопии. Различают острый и хронический диссеминированный кандидоз. При остром диссеминированном кандидозе имеется непосредственная связь обнаруженных признаков с кандидозным сепсисом, а при хроническом диссеминированном кандидозе этой связи нет.

Лечение

Основными принципами лечения кандидемии (инвазивного кандидоза) являются:

- назначение эффективного противогрибкового препарата;
- удаление сосудистого катетера;
- устранение или уменьшение факторов риска, приведших к развитию кандидемии.

Препараты выбора для лечения инвазивного кандидоза (кандидемии) – эхинокандины, которые в отличие от азолов оказывают фунгицидное действие на кандиды. Замена эхинокандинов на флуконазол возможна только при выделении флуконазолчувствительных *Candida spp.* и стабильном состоянии пациента. Из группы эхинокандинов назначают один из препаратов – каспофунгин (в 1-й день 70 мг, далее по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки); микафунгин (по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки); анидулафунгин (в 1-й день 200 мг, далее по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки). Эхинокандины – это единственные препараты, применение которых при инвазивном кандидозе привело к достоверно значимому увеличению числа излечений и к снижению

летальности в сравнении с другими антимикотиками (азолами, липидными формами амфотерицина В). Не используют сочетание противогрибковых препаратов в 1-й линии терапии кандидемии (инвазивного кандидоза). Альтернативные препараты для лечения инвазивного кандидоза - вориконазол (в 1-й день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки); амфотерицин В (0,7-1,0 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки). Амфотерицин В назначают только при отсутствии других опций для лечения ввиду его высокой токсичности и низкой эффективности. Флуконазол в качестве препарата 1-й линии не используют у больных с гематологическими заболеваниями. При сочетании кандидемии и инвазивного аспергиллеза назначают вориконазол (в 1-й день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг 2 раза в сутки внутрь) или липидную форму амфотерицина В (5 мг/кг, внутривенно, 1 раз в сутки).

Для штаммов *Candida* spp. характерным является высокая способность к формированию биопленок, которая составляет 50% и преобладает у *C. tropicalis* и *C. krusei* (80%) [114]. Удаление центрального венозного катетера (ЦВК) является обязательным у больных вне гранулоцитопении и в случаях повторного выделения *Candida* spp. из гемокультуры на фоне терапии противогрибковыми препаратами. Не проводят замену ЦВК по проводнику.

Устранение или уменьшение факторов риска у пациентов с инвазивным кандидозом включает сокращение по возможности используемых антибиотиков и изменение тактики цитостатической терапии.

Длительность лечения

Противогрибковый препарат отменяют при наличии всех следующих критериев - регрессия клинических проявлений инфекции; число гранулоцитов в гемограмме более $0,5 \times 10^9/\text{л}$; не менее двух недель от последней положительной гемокультуры; регрессия очагов диссеминации кандидоза в случаях их развития.

Персистирующая кандидемия включает наличие симптомов сепсиса и повторное выделение *Candida* spp. из гемокультуры. При персистирующей кандидемии крайне важно исследовать чувствительность грибов к антимикотикам ввиду формирования вторичной резистентности; повторить инструментальные исследования с целью исключения диссеминации. В этих случаях замену на антимикотик другой группы проводят согласно видовой принадлежности *Candida* spp. и результатам чувствительности.

Хронический диссеминированный (гепатолиенальный) кандидоз

Симптомы

Ведущий симптом — лихорадка на фоне лечения антибиотиками, которая возникает

в период гранулоцитопении и сохраняется при повышении уровня лейкоцитов (гранулоцитов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$). Для этого варианта инвазивного микоза очень характерной является температурная кривая – колебания температуры от 36,7°C-37,5°C утром до 39°C-40°C в вечернее время, которые возникают в период гранулоцитопении и сохраняются после восстановления гранулоцитов.

Диагностика

Проводят УЗИ, КТ или МРТ (наиболее высокая чувствительность) печени и селезенки. Характерным является обнаружение множественных очагов деструкции до 2 см. Чаще вовлекаются печень и селезенка, реже почки. По возможности проводят биопсию этих образований с проведением микробиологических (прямая микроскопия, посев) и гистологических исследований. Отрицательные результаты биопсии не исключают наличие гепатолиенального кандидоза. При лечении гепатолиенального кандидоза контрольные исследования (УЗИ, КТ или МРТ) проводят не ранее чем через 3-4 недели и обязательно вне нейтропении. Обращают внимание на размеры очагов и их плотность. Исследование в период нейтропении может дать ложноположительные результаты о сокращении размеров очагов.

При гепатолиенальном кандидозе проводят определение серологических маркеров (маннан и антиманнан).

Показанием к назначению противогрибковых препаратов являются лихорадка на фоне лечения антибиотиками, которая сохраняется при повышении количества лейкоцитов (гранулоцитов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$) и выявление множественных очагов в печени и/или селезенке по данным УЗИ, КТ или МРТ. Препаратами выбора в лечении гепатолиенального кандидоза являются эхинокандин (каспофунгин или микафунгин) или липидная форма амфотерицина В (3 мг/кг в сутки, внутривенно); альтернативный препарат - амфотерицин В (0,7-1,0 мг/кг). Дозирование эхинокандина проводят как при кандидемии. После ликвидации температуры (через 1-2 недели) проводят замену этих препаратов на флуконазол (400 мг внутрь или внутривенно 1 раз в сутки) ввиду необходимости продолжительного периода лечения данной патологии.

Длительность лечения составляет от 3 до 6 месяцев. При ранней отмене противогрибкового препарата наблюдается высокая частота рецидивов инфекции. Критериями отмены противогрибкового препарата являются кальцификация или регрессия очагов.

Инвазивный кандидоз центральной нервной системы (ЦНС)

У взрослых гематологических пациентов инвазивный кандидоз ЦНС возникает при диссеминации кандид из крови или является осложнением нейрохирургических операций

(шунтирование и др.). Проявления кандидоза ЦНС - менингит (ведущее), также возможны множественные абсцессы в веществе головного мозга, большого размера солитарный абсцесс, эпидуральные абсцессы.

Симптомы аналогичны симптомам бактериального менингита. При абсцедировании появляется очаговая симптоматика поражения ЦНС.

Диагностика

Обнаружение *Candida* spp. при микроскопии либо в культуре спинномозговой жидкости (СМЖ) или биоптатов головного мозга. При кандидозном менингите, как и при бактериальном, в СМЖ определяется нейтрофильный плеоцитоз. Выполняется КТ/МРТ головного мозга (по показаниям с контрастированием) для оценки локализации, размеров, динамики очага (очагов) поражения. Специфические радиологические признаки абсцессов кандидозной этиологии отсутствуют.

Лечение

Стартовая терапия (первые недели) – монотерапия липидной формы амфотерицина В (3-5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки) или в сочетании в течение первых недель с флуцитозином (25 мг/кг внутривенно 4 раза в сутки). Альтернативный препарат – вориконазол (в 1-й день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, затем по 4 мг/кг 2 раза в сутки с последующим переходом на пероральную форму по 200 мг внутрь 2 раза в сутки). При стабилизации состояния после лечения липидной формой амфотерицина В назначают флуконазол при выделении флуконазолчувствительных *Candida* spp (400-800 мг внутривенно 1 раз в сутки).

Вориконазол и флуконазол хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер. Итраконазол, позаконазол, амфотерицин В и его липидные формы плохо проходят через гематоэнцефалический барьер. При лечении липидными формами амфотерицина В в веществе головного мозга создаются высокие концентрации, причем у липосомального амфотерицина В они выше, чем у липидного комплекса или обычного амфотерицина В. Комбинация амфотерицина В с флуцитозином обладает синергидным действием. Лечение кандидоза ЦНС не проводят эхинокандинами.

Длительность лечения

Лечение занимает продолжительный период — до ликвидации всех клинических и радиологических симптомов инфекции, нормализации состава СМЖ. Нейрохирургическим больным удаляют инфицированные шунты.

Кандидозный эндофтальмит

Кандидозный эндофтальмит - воспаление внутренних оболочек глаза с формированием абсцесса (абсцессов) в стекловидном теле, возникает при диссеминации

кандид из крови. Основной симптом - снижение остроты зрения вплоть до развития слепоты. Во всех случаях необходима консультация офтальмолога. При офтальмоскопии на сетчатке определяют множественные белесоватые очаги. Выполняют КТ/МРТ головы (по показаниям с контрастированием) для оценки локализации, размеров, динамики очага (очагов) поражения.

При обширном поражении назначают амфотерицин В (0,7-1 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки) в сочетании с флуцитозином (25 мг/кг внутривенно 4 раза в сутки), при нетяжелых проявлениях - флуконазол (400-800 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки), при отсутствии эффекта - вориконазол, липидные формы амфотерицина В. Не используют эхинокандины. В стекловидном теле создается высокая концентрация вориконазола, низкая концентрация - эхинокандинов (каспофунгина, микафунгина, анидулафунгина). Длительность лечения составляет 4-6 недель. Критерии отмены противогрибковых препаратов - ликвидация клинических симптомов инфекции и регрессия или стабилизация размеров очагов, выявляемых при офтальмоскопии.

Кандидозный эндокардит, перикардит, миокардит, тромбофлебит

У иммунокомпрометированных пациентов ХЛЛ/ЛМЛ эти осложнения возникают при гематогенной диссеминации *Candida* spp.; симптомы соответствуют аналогичной локализации инфекции бактериальной природы. Для диагностики проводят необходимые инструментальные и лабораторные исследования – ЭКГ, ЭхоКГ, КТ/МРТ органов грудной полости, доплерографические исследования, УЗИ сосудов, консультация кардиолога, кардиохирурга, ангиохирурга, микробиологические (бактериологические) исследования крови, микробиологические (бактериологические), цитологические и гистологические исследования биоптатов. Диагноз устанавливают на основании обнаружения *Candida* spp. в материале из пораженных клапанов сердца или присутствия непосредственной связи между выделением *Candida* spp. из гемокультуры и появлением симптомов диссеминации инфекционного процесса. Препарат выбора - каспофунгин, альтернативный препарат – липидные формы амфотерицина В. Флуконазол назначают при стабилизации симптомов инфекции и выделении флуконазолчувствительных *Candida* spp. Оперативное лечение включает удаление инфицированных клапанов сердца, перикардэктомию при перикардите. Длительность лечения кандидозного эндокардита после хирургического вмешательства составляет не менее 6 недель; при наличии абсцессов и других осложнений - более продолжительный период. Если операцию на клапанах не проводят, то назначают пожизненно флуконазол в дозе 400-800 мг в сутки внутрь или внутривенно 1 раз в сутки. Лечение кандидозного перикардита и миокардита продолжается несколько месяцев.

Кандидоз мочевыводящих путей

Клинические проявления кандидоза мочевых путей – цистит, пиелонефрит, острый диссеминированный кандидоз. К факторам риска относят факторы, индуцирующие развитие инвазивного кандидоза, дополнительный фактор – катетеризация мочевого пузыря. При кандидозном цистите характерны частые болезненные мочеиспускания; при пиелонефрите – боль в поясничной области, боль при мочеиспускании, температура; при гематогенной диссеминации кандид может быть только лихорадка. Для диагностики проводят необходимые инструментальные и лабораторные исследования – клинический, микробиологический анализы мочи, УЗИ почек и мочевыводящих путей, мочевого пузыря, КТ/МРТ почек и мочевыводящих путей, мочевого пузыря, органов малого таза у мужчин и женщин. Диагноз ставят на основании выделения *Candida spp.* из мочи. Необходимо провести идентификацию возбудителя до вида и определить его чувствительность.

Показанием к назначению противогрибковых препаратов являются наличие признаков инфекции и неоднократное (не менее двух раз) выделение *Candida spp.* из мочи, а также бессимптомная кандидурия у больных с нейтропенией. Бессимптомная кандидурия у больных вне нейтропении свидетельствует о колонизации слизистой оболочки нижних отделов мочевыводящих путей кандидами, лечение противогрибковыми препаратами не проводят. У этой категории пациентов устранение факторов риска, например отмена антибиотиков или глюкокортикоидов, либо удаление катетера из мочевого пузыря, приводит к прекращению выделения кандид из мочи.

Лечение кандидозного цистита включает назначение флуконазола (400 мг) в случаях детекции флуконазолчувствительных *Candida spp.*, применение амфотерицин В (0,3-0,6 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки) – при флуконазолустойчивых *Candida spp.* Орошение мочевого пузыря амфотерицином В допустимо лишь при выделении флуконазолрезистентных *Candida spp.*, например *C. glabrata*. Необходимо отметить, что при таком методе лечения наблюдается высокая частота рецидивов. Лечение кандидозного пиелонефрита проводят теми же антимикотиками. Липидные формы амфотерицина В не применяют для лечения кандидозного пиелонефрита по причине низкой концентрации препарата в паренхиме почек. По той же причине не назначают эхинокандиды и вориконазол.

Длительность лечения кандидозного цистита флуконазолом составляет 2 недели. Если цистит вызван флуконазолрезистентными *Candida spp.*, то лечение амфотерицином В проводят в течение 7-10 дней. Продолжительность лечения кандидозного пиелонефрита составляет 2 недели.

Диагностика и лечение криптококкоза [105,106,112]

Инфекция возникает преимущественно у пациентов с Т-клеточным иммунодефицитом, в первую очередь, у гематологических пациентов с лимфатическими опухолями, в том числе, ХЛЛ/ЛМЛ, и характеризуется частым поражением ЦНС в виде менингита или менингоэнцефалита. Основным возбудителем криптококкоза является *Cryptococcus neoformans*, реже заболевание вызывают *C. gattii*, крайне редко – *C. laurentii* и *C. albidus*. К факторам риска относят применение глюкокортикоидных и иммуносупрессивных препаратов, таких как флударабин и др.

Симптомы

Основное проявление – менингоэнцефалит. У гематологических пациентов, в отличие от ВИЧ-инфицированных пациентов, симптомы криптококкового менингита и менингоэнцефалита не столь выражены, чаще всего беспокоят повышение температуры, головная боль, нарушение сознания, а при запоздалом лечении развивается сопор. У 30-50% пациентов с криптококкозом удается выделить *Cryptococcus* spp. из гемокультуры. У 25-50% пациентов с криптококкозом возникает диссеминация в других органов, такие как простата, кожа, печень, почки, селезенка и кости. Инфицирование простаты может являться источником реактивации криптококкоза после прекращения лечения. Клинические проявления криптококкоза неспецифичны и зависят от локализации процесса.

Диагностика

Для диагностики проводят необходимые инструментальные и лабораторные исследования, манипуляции – КТ/МРТ грудной, брюшной полостей, малого таза, костей, головного и спинного мозга (по показаниям с контрастированием), люмбальные пункции с исследованием физико-химических свойств ликвора, а также цитологическим, молекулярно-биологическим исследованием, посевами (микробиологические / бактериологические исследования) крови и ликвора, другие исследования и консультации специалистов (невролога, окулиста, нейрохирурга, уролога, хирурга и др. по показаниям).

Диагноз устанавливают на основании:

- выделения *Cryptococcus* spp. из гемокультуры или СМЖ, или обнаружения дрожжеподобных грибов в СМЖ при микроскопии;
- определения положительного антигена *Cryptococcus* (глюкуроноксилманнан) в СМЖ.

Ложноположительные результаты антигена *Cryptococcus* могут быть при инфекциях, вызванных *Trichosporon* или *Capnocytophaga canimorsus*, или *Stomatococcus mucilaginosus*, или при обнаружении ревматоидного фактора.

Лечение

Лечение криптококкоза длительное и включает этапы индукции, консолидации и поддерживания. Этап индукции составляет от 2 до 6 недель и включает назначение амфотерицина В (0,7-1,0 мг/кг внутривенно в сутки) или сочетание амфотерицина В (0,7-1,0 мг/кг) с флуцитозином (100 мг/кг в сутки, эту дозу разделяют на 4 приема). Флуцитозин вводят не более 2 недель. При криптококкозе ЦНС длительность этого этапа лечения составляет 6 недель. Липидную форму амфотерицина В (липосомальный амфотерицин В 3-4 мг/кг или липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг) назначают при непереносимости или токсичности, возникшей при использовании обычного амфотерицина В. Этап консолидации длится 8 недель, для лечения используют флуконазол (400 мг 1 раз в сутки внутривенно или перорально), далее на этапе поддерживания доза флуконазола составляет 200 мг 1 раз в сутки внутривенно или перорально. Альтернативный препарат для лечения криптококкоза – вориконазол (дозирование как при инвазивном аспергиллезе).

Микозы, вызванные редкими дрожжеподобными грибами [105,106,112]

Общая характеристика для грибов этой группы – низкая вирулентность, широкое распространение в природе, частая колонизация кожи и слизистых оболочек человека, природная устойчивость к эхинокандинам, за исключением *Saccharomyces* spp., вызывают поверхностные инфекции в общей популяции пациентов. Грибы этой категории редко вызывают инвазивные микозы у иммунокомпрометированных пациентов. В общей структуре фунгемий редкие дрожжеподобные грибы занимают от 1% до 5%. Как правило, микробиологическим подтверждением является выделение грибов из гемокультуры. Заболевание возникает у тяжелой категории гематологических пациентов, включая пациентов с острыми лейкозами, реципиентов аллогенных СГК и др. Крайне важно провести идентификацию до вида всех дрожжеподобных грибов, выделенных из стерильных локусов, с помощью современных тест-систем или масс-спектрометрии. К редким дрожжеподобным грибам относят *Geotrichum* spp., *Rhodotorula* spp., *Saccharomyces* spp., *Trichosporon* spp., *Malassezia* spp., *Pichia anomala*, *Saprochaete capitata*

Микозы, вызванные *Saprochaete capitata* (синонимы *Trichosporon capitatum*, *Geotrichum capitatum*, *Ascotrichosporon capitatum*, *Blastoschizomyces capitatus*)

В структуре фунгемий не превышают 0,5%. Фунгемии, вызванные *S. capitata* в сравнении с *Candida* spp, характеризуются высокой частотой диссеминации в паренхиматозные органы (60-80%) и высокой летальностью (50-60%). К факторам риска относят нейтропению, наличие ЦВК. Диагноз ставят на основании выделения *S. capitata* из гемокультуры, хотя бы однократном, или из биоптатов органов и тканей. Идентификацию

до вида проводят с помощью современных тест-систем или масс-спектрометрии, а не на основании микроскопии или культуральных свойств. Во всех случаях выделения *S. capitata* из гемокультуры выполняют КТ (с контрастированием) или МРТ органов брюшной полости ввиду высокой вероятности диссеминации. Симптомы инфекции, вызванной *S. capitata*, аналогичны симптомам при кандидемии – высокая температура, озноб, гипотензия. Лечение включает удаление ЦВК во всех случаях, назначение вориконазола (1-й день 12 мг/кг/сутки, внутривенно, доза разделяется на два приема, далее – 8 мг/кг/сутки, при стабилизации состояния – перевод на пероральную форму вориконазола по 200 мг x 2 раза в сутки) или амфотерицина В (1 мг/кг/сутки (+/- флуцитозин)). При отсутствии эффекта от монотерапии можно использовать сочетание вориконазола с амфотерицином В. Амфотерицин В заменяют на липидные формы амфотерицина В (доза 3-5 мг/кг/сутки) в случаях повышения креатинина, непереносимости амфотерицина В, неэффективности. Против *S. capitata* проявляют активность *in vitro* также итраконазол и позаконазол, не активен -- флуконазол. Не рекомендовано применение эхинокандины по причине природной резистентности *S. capitata*.

Микозы, вызванные *Malassezia* spp.

Ведущие возбудителями инвазивных микозов у человека - *M. furfur* и *M. pachydermatis*, являются липофильными грибами. Основным проявлением инфекции служит фунгемия, также могут возникать перитонит, эндокардит, пневмония, остеомиелит, менингит. Инфекции, вызванные *Malassezia* spp. характеризуются нетяжелым течением и низкой летальностью. Ввиду липофильной природы большинства *Malassezia* spp., инфекция развивается у больных, получающих парентеральное питание, содержащее жирные кислоты. К другим факторам риска относят наличие ЦВК, перитонеального диализа, иммуносупрессии, тяжелой сопутствующей патологии. Возможны эпидемические вспышки в стационаре. Диагностика включает выделение *Malassezia* spp. из гемокультуры или других стерильных образцов (асцитическая жидкость, ликвор, биоптаты органов). Для детекции *Malassezia* spp. необходимо в питательную среду добавлять жиры (например, стерильное оливковое масло) ввиду их липофильной природы. Лечение включает удаление ЦВК, прекращение парентерального питания, назначение флуконазола (400 мг), или амфотерицина В (1 мг/кг), или вориконазола (1-й день 12 мг/кг, далее 8 мг/кг). Не рекомендовано назначать эхинокандины ввиду природной резистентности *Malassezia* spp.

Микозы, вызванные *Trichosporon* spp.

Эти грибы очень широко распространены в окружающей среде, часто колонизируют кожу, особенно перианальную область, иногда слизистые оболочки верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Основным проявлением инвазивных микозов,

вызванных *Trichosporon* spp. у гематологических пациентов является фунгемия (75%) с последующей диссеминацией в различные органы и ткани организма. Наиболее часто инфекция сопровождается появлением септико-пиемических очагов на коже (50%). Возможны и другие проявления, такие как эндокардит, перитонит, менингит, пиелонефрит и т.д. Для инвазивных микозов, вызванных *Trichosporon* spp. у больных гемобластозами, характерна высокая летальность (55-80%). Основные возбудители - *Trichosporon asahii* и *Trichosporon dermatis*. Основными факторами риска развития инфекции являются наличие ЦВК, пребывание в ОРИТ, перитонеальный диализ, лечение глюкокортикостероидами, химиотерапия, внутривенные инъекции наркотических веществ. Диагностика включает выделение *Trichosporon* spp. из гемокультуры (кровь) или других стерильных образцов (асцитическая жидкость, ликвор, биоптаты органов, и др.). Выделение *Trichosporon* spp. из мочи при наличии гематурии может свидетельствовать о наличии пиелонефрита. Дрожжеподобные грибы *Trichosporon* spp. продуцируют антигены *Cryptococcus* spp. (глюкуроноксоломаннан) и *Aspergillus* (галактоманнан), поэтому может быть перекрестная реакция для этих антигенов при инфекции, вызванной *Trichosporon* spp. На основании обнаружения одновременно положительных антигенов глюкуроноксоломаннана и галактоманнана можно заподозрить инфекцию, вызванную *Trichosporon* spp., и провести дополнительные исследования гемокультуры.

Лечение включает удаление ЦВК, назначение вориконазола в стандартных дозах, альтернативный препарат – флуконазол. Активность флуконазола в отношении *Trichosporon* spp. переменная. Назначение амфотерицина В не рекомендовано ввиду низкой активности в лечении этих инфекций (16-24%). Изоляты *Trichosporon* spp. проявляют природную устойчивость к эхинокандинам.

Микозы, вызванные *Rhodotorula* spp.

Эта разновидность грибов часто образует биопленки и способна колонизировать продукты питания, предметы личной гигиены (зубные щетки, душевые принадлежности), различное медицинское оборудование. Основным проявлением инфекции является инфекция кровотока (79%) и в большинстве случаев она ассоциирована с инфицированием ЦВК. Также описаны случаи перитонита, эндокардита, менингита и др. Летальность при инвазивных микозах, вызванных *Rhodotorula* spp., составляет 12%-14%. Основной возбудитель – *R. mucilaginosa* (*R. rubra*), реже *R. glutinis* и *R. minuta*. Факторами риска являются наличие ЦВК, иммуносупрессия, обширные ожоги, перитонеальный диализ, цирроз печени, абдоминальные операции, введение наркотических препаратов. Диагностика основана на выделении *Rhodotorula* spp. из гемокультуры или других стерильных образцов (асцитическая жидкость, ликвор, биоптаты органов).

Лечение включает удаление ЦВК, назначение амфотерицина В (1 мг/кг/сутки) в монотерапии или в сочетании с флуцитозином, альтернативный препарат – липидная форма амфотерицина В (3 мг/кг/сутки).

Микозы, вызванные *Saccharomyces spp.*

Основные представители - *Saccharomyces cerevisiae* (пекарские дрожжи) и *Saccharomyces boulardii* (используют в качестве пробиотика при лечении диареи). Оба этих вида филогенетически родственны *C. glabrata*. В этой связи, клинические проявления, диагностика и лечение инфекции схожи с таковыми при кандидемии. Ведущими факторами риска инфекции являются прием пробиотиков, содержащих возбудитель, или пребывание в одной палате с пациентом, получающим пробиотики. Другими факторами являются нейтропения, кахексия, наличие ЦВК. Диагностика основана на выделении *Saccharomyces spp.*, из гемокультуры или других стерильных образцов (асцитическая жидкость, ликвор, биоптаты органов). Лечение включает отмену пробиотика, содержащего *S. boulardii* (если назначали), назначение препарата выбора - амфотерицина В (1 мг/кг/сутки) или альтернативного препарата - липидной формы амфотерицина В (3 мг/кг/сутки) или эхинокандина (каспофунгин или микафунгин, или анидулафунгин, в стандартных дозах).

Микозы, вызванные *Geotrichum candidum* (*Galactomyces candidus*)

Генетически родственны *S. Capitata*; описаны единичные случаи инвазивной инфекции у гематологических пациентов, способны вызывать эпидемические вспышки в стационарах. В основе диагностики выделение грибов из гемокультуры (кровь) или других стерильных образцов (асцитическая жидкость, ликвор, биоптаты органов и др.). Препаратом выбора является амфотерицин В (1 мг/кг/сутки), альтернатива – липидные формы амфотерицина В (3 мг/кг/сутки). Применение флуконазола, вориконазола и эхинокандинов не рекомендовано.

Инвазивный аспергиллез [105,106,112,113,115]

Инвазивный аспергиллез является ведущей грибковой инфекцией в современной гематологии. В структуре инвазивных микозов у гематологических пациентов доля инвазивного аспергиллеза достигает 80%. Первичный очаг локализуется в легких (90-95%) и в придаточных пазухах носа (5-10%). Инвазивный аспергиллез преобладает у реципиентов аллогенных ТСКГ, особенно неродственных, у пациентов с острыми миелоидными лейкозами и миелодиспластическом синдромом. Основные возбудители *Aspergillus fumigatus* и *Aspergillus flavus*, реже - *Aspergillus niger* и другие виды.

Факторы риска

Основными факторами, индуцирующими развитие инвазивного аспергиллеза, являются гранулоцитопения (нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) длительностью от 10 дней и более на момент диагностики или в течение 60 дней до развития инвазивного аспергиллеза; трансплантация аллогенных ТГСК, лечение глюкокортикоидами и другими препаратами, приводящими к подавлению функции Т-лимфоцитов. Частота инвазивного аспергиллеза возрастает в период эпидемии вирусных инфекций.

Инвазивный аспергиллез легких

Симптомы

Начальные признаки скудные, в большинстве случаев бывает только лихорадка. У 15-20% пациентов инвазивным аспергиллезом температура бывает нормальной или субфебрильной. Другими симптомами являются кашель, сухой или с мокротой, кровохарканье, боль в грудной клетке, одышка. При прогрессировании инфекции может возникнуть легочное кровотечение, дыхательная недостаточность, спонтанный пневмоторакс. У 30-40% больных происходит диссеминация инвазивного аспергиллеза, чаще в головной мозг или печень.

Диагностика инвазивного аспергиллеза легких

Диагноз инвазивного аспергиллеза устанавливают на основании наличия факторов риска, характерных изменений при радиологическом исследовании (КТ/СКТ легких), микологического подтверждения, включающего культуральное и/или серологические исследования.

Радиологические особенности инвазивного аспергиллеза легких

Ранняя диагностика инвазивного аспергиллеза легких возможна только по данным КТ. Рентгенографию рутинно не используют в диагностике инвазивного аспергиллеза по причине позднего выявления изменений в легких. Радиологические проявления инвазивного аспергиллеза легких не являются строго специфичными. На раннем этапе инфекции определяется симптом «ореола» (область разрежения, которая представляет собой геморрагический инфильтрат, окружающий некротизированную ткань легкого), в более отдаленные сроки - симптом «серпа» (формирование воздушной полости в виде полумесяца) или образование полости. Характерными также являются очаги с ровными контурами или инфильтраты треугольной формы, обращенные основанием к плевре, преобладает субплевральное расположение очагов. У реципиентов аллогенных ГСК вне нейтропении, получающих лечение преднизолоном по поводу РТПХ доминируют изменения в легких, неспецифичные для инвазивного аспергиллеза, – это центролобулярные очаги небольших размеров или изменения по типу бронхиолита. При диагностике инвазивного аспергиллеза следует провести КТ или МРТ головного мозга с

целью исключения диссеминации. У больных, излеченных от инвазивного аспергиллеза, могут определяться в легких остаточные изменения в виде паренхиматозных тяжей или небольших полостей.

Микологические исследования включают выделение культуры *Aspergillus* из мокроты, жидкости БАЛ или биоптата легкого либо обнаружение истинного септированного мицелия из биоптата (аспирата) при гистологическом или цитологическом исследовании; определение положительного антигена *Aspergillus* (галактоманнан) в сыворотке (индекс оптической плотности $\geq 0,5$) и/или в жидкости БАЛ (индекс оптической плотности от 1,0 и более).

Мониторинг исследований

В процессе лечения инвазивного аспергиллеза повторяют КТ/СКТ легких каждые 2-3 недели, при клинической неэффективности лечения - через 1 неделю от начала терапии, при стабилизации клинических проявлений инфекции – реже; определение антигена *Aspergillus* (галактоманнан) в крови - 1 раз в неделю, если тест был положительным. Повторные положительные результаты определения галактоманнана (индекс оптической плотности $>0,5$) в период лечения инвазивного аспергиллеза относятся к неблагоприятным факторам прогноза и свидетельствуют об отсутствии контроля над инфекцией.

При повышении нейтрофилов (более $0,5 \times 10^9/\text{л}$) объем поражения в легких может увеличиваться на фоне улучшения клинического состояния пациента. Модификацию противогрибковой терапии не проводят.

Радиологические проявления, характерные для инвазивного аспергиллеза, могут быть при инфекции, вызванной другими микроорганизмами, или при иных патологических состояниях. Это следует учитывать, особенно когда диагноз инвазивного аспергиллеза установлен только на основании данных радиологического исследования без микологического подтверждения.

Лечение инвазивного аспергиллеза

Основными принципами эффективной терапии инвазивного аспергиллеза являются своевременная диагностика; незамедлительное назначение антимикотиков при подозрении на инвазивный аспергиллез; назначение эффективных препаратов на первом этапе лечения.

Препаратами выбора являются вориконазол (в 1-й первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, с переходом в дальнейшем на пероральную форму по 200 мг 2 раза в сутки, у больных с высокой массой тела пероральная доза составляет 8 мг/кг, максимально - по 300 мг x 2 раза, прием натощак или через 1 час после еды), изавуконазол по 200 мг каждые 8 час в течение 2 дней, далее по 200 мг 1 раз в сутки внутривенно или перорально [6]. Изавуконазол в

сравнении с вориконазолом имеет достоверно ниже токсичность, разрешен больным с отклонениями в функции печени, проявляет активность не только против *Aspergillus*, но и грибов рода *Mucorales*. Больным печеночными порфириями не назначают азолы, для лечения используют эхинокандин. Альтернативные антимикотики для лечения инвазивного аспергиллеза легких - липидный комплекс амфотерицина В (5 мг/кг/сутки внутривенно), липосомальный амфотерицин В (3 мг/кг/сутки), каспофунгин (в 1-й день 70 мг, затем 50 мг внутривенно 1 раз в сутки), микафунгин (100 мг 1 раз в сутки внутривенно). Лечение амфотерицином В инвазивного аспергиллеза легких не показано.

Не используют сочетание противогрибковых препаратов в качестве терапии первой линии инвазивного аспергиллеза.

Хирургическое лечение инвазивного аспергиллеза легких включает удаление очага, который расположен около крупных сосудов или перикарда, или в наличии активное кровохарканье из отдельного очага, или инвазия в плевральную полость/ребра.

Применение противогрибковых препаратов длительное и составляет не менее 6-12 недель. Критерием для отмены антимикотиков является регрессия очагов в легких. Отрицательные результаты определения галактоманна в сыворотке крови или в жидкости БАЛ в процессе лечения не являются основанием для прекращения противогрибковой терапии.

Инвазивный аспергиллезный риносинусит

Симптомы включают затруднение носового дыхания, выраженную локальную боль в области пораженной околоносовой пазухи, периорбитальный отек на стороне поражения, асимметрию лица. При осмотре оториноларингологом на слизистой оболочке нижней стенки и/или перегородки носового хода определяют некроз или изъязвления. В дальнейшем возникает деструкция мягкого и твердого неба, деструкция костей лицевой части черепа.

Диагноз аспергиллезного риносинусита устанавливают на основании радиологических признаков (МРТ носоротоглотки) и выделения культуры *Aspergillus* spp. из биоптата некротизированной слизистой оболочки носа или аспирата придаточных пазух носа либо обнаружение мицелия грибов при гистологическом или цитологическом исследовании биоптата (аспирата).

Для лечения используют те же препараты, что при инвазивном аспергиллезе легких.

Резистентный инвазивный аспергиллез

В критерии резистентного течения входят сохранение клинических признаков инфекции и отрицательная динамика в легких по данным КТВР не ранее чем через 7-14 дней от начала лечения.

Проводят модификацию противогрибковой терапии, которая включает добавление

второго антимикотика к ранее назначенному (например, к вориконазолу добавляют эхинокандин), или назначают противогрибковый препарат другой группы, отменяя препарат первой линии (назначение липидного комплекса амфотерицина В 5 мг/кг/сутки или липосомального амфотерицина В 5 мг/кг/сутки).

Инвазивный аспергиллез ЦНС

Поражение аспергиллами ЦНС происходит в результате диссеминации - гематогенной или из соседнего органа (инвазия грибов из околоносовых пазух). В критерии диагностики входят неврологические симптомы, выявление очагов в головном мозге при КТ/СКТ или МРТ (по показаниям с контрастированием); наличие первичного очага инвазии аспергиллами в легких или околоносовых пазухах. В части случаев может быть определен положительный антиген *Aspergillus* (галактоманна) в СМЖ (индекс оптической плотности ≥ 1). Препарат выбора для лечения инвазивного аспергиллеза ЦНС – липосомальный амфотерицин В (5-10 мг/кг/сутки) или липидный комплекс амфотерицина В (5 мг/кг /сутки); альтернативный – вориконазол (дозы как при лечении инвазивного аспергиллеза легких) или изавуконазол. Если лечение проводили липидной формой амфотерицина В, то после стабилизации состояния, но не ранее чем через 2 недели, можно перейти на пероральный прием азолов (вориконазол, изавуконазол, позаконазол). Противогрибковые препараты, включая амфотерицин В, интратекально или в очаг поражения не вводят. Хирургическое лечение заключается в резекции очага в головном мозге, которую проводят при условии, что не будет усугубления неврологических нарушений. Лечение длительное, составляет несколько месяцев.

Диагностика и лечение мукомикоза [105,106,112,113,116]

Мукомикоз занимает вторую позицию после инвазивного аспергиллеза в спектре инвазивных микозов, вызванных плесневыми грибами у гематологических пациентов. Частота мукомикоза у гематологических пациентов не превышает 0,5%, в структуре инвазивных микозов составляет 3-5. Мукомикоз преобладает у больных острыми лейкозами и реципиентов аллогенных СГК, характеризуется агрессивным течением с преимущественным поражением легких, частой диссеминацией (25-40%), высокой летальностью (50—60%). Возбудители – мицелиальные грибы *Mucorales*, среди них наиболее часто инфекцию у человека вызывают *Rhizopus* spp., *Mucor* spp., *Lichtheimia* (*Absidia*) spp., *Cunninghamella* spp., *Rhizomucor* spp., *Apophysomyces* spp., *Saksenaea* spp.

Факторы риска возникновения мукомикоза во многом схожи с таковыми для инвазивного аспергиллеза и включают длительную гранулоцитопению (нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$), трансплантацию аллогенных СГК, отсутствие ремиссии гемобластоза,

лечение глюкокортикостероидами и другими иммуносупрессивными препаратами. К дополнительным факторам риска, ассоциированным с развитием мукомикоза, относят сахарный диабет, тяжелые травмы и обширные ожоги. Следует отметить, что вориконазол не активен в отношении *Mucorales*, и в период его применения может возникать мукомикоз. Важным компонентом метаболизма *Mucorales* является железо, поэтому пациентов с гемосидерозом относят к группе высокого риска по возникновению мукомикоза, как и пациентов, получающих лечение дефероксамином.

Мукомикоз легких

Симптомы

Клинические проявления скудные, неспецифичные, схожи с таковыми при инвазивном аспергиллезе легких. Нередко присутствует непродуктивный кашель, прогрессирующая дыхательная недостаточность, плевральная боль. При наличии плеврита может выслушиваться шум трения плевры. Инвазия мицелия грибов в сосуды вызывает некроз окружающих тканей и приводит к образованию полостей и фатальным легочным кровотечениям. У гематологических пациентов часто бывает диссеминация инфекции вследствие инвазии грибов в окружающие ткани и органы (бронхи, плевру, грудную стенку, диафрагму, печень и др.), или гематогенно (в головной мозг, селезенку, почки, сердце, мягкие ткани и т. д.). Для диссеминированной формы инфекции характерны симптомы, соответствующие локализации очагов поражения.

Диагностика мукомикоза легких включает присутствие факторов риска, радиологические изменения в легких и наличие микологического подтверждения инфекции.

Радиологические особенности мукомикоза легких

Основа радиологической диагностики – это КТ/СКТ. Радиологические проявления мукомикоза неспецифичны и часто схожи с инвазивным аспергиллезом. Выделяют ряд радиологических признаков, которые в большей степени характерны для мукомикоза, чем для инвазивного аспергиллеза, и включают симптом «обратного ореола» (просветление в центре очага или зоны консолидации), плевральный выпот, наличие от 10 и более очагов в легких.

Микологическая диагностика мукомикоза

Нет серологических маркеров диагностики. Исследуют жидкость БАЛ или биоптаты органов. Диагноз устанавливают на основании обнаружения несептированного мицелия при флуоресцентной микроскопии либо при гистологическом исследовании биоптата, или детекции культуры грибов *Mucorales* из исследуемых образцов. Вероятность получения культуры *Mucorales* выше из биоптатов, чем из жидкости БАЛ.

Лечение мукормикоза легких

Мукормикоз характеризуется крайне агрессивным течением. Лечение необходимо начинать при первых признаках инфекции, поскольку промедление в назначении антимикотиков приводит к увеличению частоты летальных исходов. Препаратами выбора для лечения являются липидные формы амфотерицина В (липосомальный амфотерицин или липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг/сутки), альтернативный - изавуконазол (изавуконазол по 200 мг каждые 8 час в течение 2 дней (6 доз), далее по 200 мг 1 раз в сутки внутривенно или перорально). Замену липидной формы амфотерицина В на позаконазол проводят при одновременном наличии следующих условий: положительная динамика в легких по данным КТВР, стабильном состоянии больного, отсутствии мукозита и диареи, полноценном питании, отсутствии нарушения функции печени.

При диссеминации *Mucorales* в головной мозг препаратом выбора является липосомальный амфотерицин, дозирование может быть увеличено до 10 мг/кг в сутки. При неэффективности к липидным формам амфотерицина В добавляют эхинокандин или позаконазол.

Хирургическое лечение мукормикоза легких

При локализованной форме мукормикоза легких показано хирургическое лечение во всех случаях, если позволяет состояние пациента. Операцию выполняют при стабилизации состояния больного. При диссеминации необходимость хирургического лечения определяется индивидуально.

Лечение мукормикоза антимикотиками длительное, несколько месяцев. Критерием для отмены противогрибковых препаратов является регрессия очагов в легких. Всем больных, имевших мукормикоз в анамнезе, во время очередных курсов ПХТ проводят профилактику позаконазолом по 200 мг 3 раза в сутки в суспензии или изавуконазолом (см. вторичная профилактика).

Мукормикоз придаточных пазух носа

Эта локализация инфекции наиболее характерна для гематологических пациентов с сахарным диабетом. Клиническая картина аналогична инвазивному аспергиллезному риносинуситу, но мукормикоз протекает более агрессивно, и в течение нескольких дней происходит вовлечение в инфекционный процесс окружающих мягких тканей (некроз) с деструкцией костей черепа и инвазией грибов в орбиту и головной мозг. Как правило, наблюдается одностороннее поражение грибами *Mucorales* придаточных пазух носа.

Начальные симптомы заболевания включают боль, отек и покраснение на стороне поражения. В дальнейшем возникает некроз или изъязвления на слизистой оболочке носовых ходов, коже. Часто бывает гематогенная диссеминация. Клиническая картина

соответствует локализации очага поражения.

Диагностика мукормикозного риносинусита включает наличие радиологических признаков риносинусита, деструкции костей черепа при КТ/СКТ/МРТ; выделение культуры *Mucorales* из биоптата некротизированной слизистой оболочки носа или аспирата придаточных пазух носа или обнаружение несептированного мицелия грибов при гистологическом или цитологическом исследовании биоптата (аспирата).

Лечение мукормикоза придаточных пазух носа является комбинированным и включает назначение противогрибковых препаратов в сочетании с оперативным лечением. Применяют те же антимикотики, что при мукормикозе легких. Хирургическую резекцию очага поражения обязательно выполняют в пределах здоровых тканей.

Мукормикоз кожи и мягких тканей

Такая локализация инфекции преобладает у пациентов с обширными травмами и ожогами. В некоторых случаях может быть следствием инвазивных медицинских процедур при использовании медицинского оборудования, контаминированного грибами *Mucorales*.

Симптомы мукормикоза кожи и мягких тканей включают наличие признаков воспаления (гиперемии, болезненности, уплотнения) в области очага инфекции с некрозом в центре, который появляется в течение короткого временного промежутка (1-4 суток). Инвазия грибов происходит в окружающие ткани, включая подкожно-жировую клетчатку и мышцы. При прорастании сосудов происходит гематогенная диссеминация мукормикоза в другие органы и ткани. Для диагностики мукормикоза мягких тканей необходимо провести краевую биопсию области поражения. Диагноз устанавливают на основании выделения культуры *Mucorales* из биоптата некротизированной ткани либо обнаружения несептированного мицелия грибов при флуоресцентной микроскопии или гистологическом исследовании. Лечение мукормикоза мягких тканей во всех случаях комбинированное, включающее обязательную резекцию некроза до здоровых фрагментов и назначение антимикотиков, как при мукормикозе легких.

Диагностика и лечение инвазивных микозов, вызванных редкими плесневыми грибами [105,106,112,117]

У гематологических пациентов ввиду иммуносупрессии, вызванной как самим заболеванием, так и специфической терапией гематологического заболевания, могут встречаться инвазивные микозы, вызванные редкими плесневыми грибами.

Фузариоз

Основными возбудителями являются *Fusarium solani* и *Fusarium oxysporum*. Фузариоз развивается преимущественно у онкогематологических пациентов, в основном у

пациентов с острыми миелоидными лейкозами и у реципиентов аллогенных СГК. Ведущим фактором риска возникновения фузариоза является наличие гранулоцитопении. В отличие от других видов мицелиальных грибов, основным проявлением инфекции, вызванной *Fusarium* spp., является фунгемия (40-60%) с образованием септико-пиемических очагов на коже (60-80%), а также вовлечение в инфекционный процесс легких и придаточных пазух носа. Для фузариоза характерно наличие на коже множества септико-пиемических очагов в виде уплотненных эритематозных макул или папул, болезненных, с некрозом в центре. Летальность при фузариозе высокая и достигает 50-70% у иммунокомпрометированных больных. Для диагностики фузариоза должна быть получена культура *Fusarium* spp. из крови или других стерильных образцов (биоптаты кожи и органов, аспират придаточных пазух носа), жидкости БАЛ или мокроты. При фузариозе может быть определен ложноположительный антиген *Aspergillus* (галактоманнан). Радиологические изменения в легких и придаточных пазухах носа при фузариозе неспецифичны и схожи с инвазивным аспергиллезом. Грибы *Fusarium* spp. характеризуются низкими параметрами чувствительности и могут быть устойчивыми ко всем препаратам из группы азолов.

Препаратом выбора для лечения является вориконазол (в 1-й день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, затем по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, с переходом на пероральную форму по 200 мг 2 раза в сутки, прием натощак или через 1 час после еды), альтернативные препараты - липосомальный амфотерицин В (5 мг/кг), липидный комплекс амфотерицина В (5 мг/кг), позаконазол (суспензия, по 400 мг 2 раза в сутки, после еды). Не показано сочетание противогрибковых препаратов в качестве стартовой терапии. Не назначают эхинокандин ввиду природной устойчивости.

Сцедоспориоз

Основными возбудителя сцедоспориоза являются *Scedosporium apiospermum* и *Scedosporium prolificans*. У иммунокомпрометированных больных преобладает диссеминированная форма инфекции с преимущественным поражением кожи, придаточных пазух носа, легких и центральной нервной системы. При сцедоспориозе головного мозга, в отличие от инвазивного аспергиллеза, может не быть изменений в легких или придаточных пазухах носа. *S. prolificans*, как и *Fusarium* spp., с высокой частотой (>50%) выделяют из гемокультуры. Для инфекций, вызванных *S. prolificans*, характерна очень высокая летальность (до 95%) среди больных опухолями системы крови ввиду наличия устойчивости этого микроорганизма ко многим противогрибковым препаратам, а в ряде случаев ко всем антимикотикам. Критерии диагностики сцедоспориоза включают выделение *Scedosporium* spp. из гемокультуры или других стерильных образцов (аспират из придаточных пазух носа, биоптаты тканей и органов),

жидкости БАЛ, мокроты. Препарат выбора – вориконазол (дозирование как при аспергиллезе), альтернативные - липосомальный или липидный комплекс амфотерицина В (5 мг/кг) или позаконазол (по 400 мг х 2 раза в сутки). Возможно применение сочетания антимикотиков.

Инфекции, вызванные *Acremonium spp.*

Эти грибы широко распространены в окружающей среде. Описаны случаи перитонита, инфицирования диализной фистулы, остеомиелита, менингита после спинномозговой анестезии, эндокардита после операции на клапанах, пневмонии, вызванные *Acremonium spp.*, инфекции кровотока. Диагностика инфекций, вызванных *Acremonium spp.* включает выделение культуры этих грибов из локуса поражения, выявленного при соответствующей инструментальной диагностике (УЗИ, ЭхоКГ, КТ/СКТ, МРТ пораженных областей) и манипуляциях – люмбальная пункция, плевральная пункция, пункция брюшной полости, пункция/биопсия очага поражения. Лечение проводится вориконазолом или амфотерицином В или позаконазолом (стандартные дозы).

Диагностика и лечение пневмоцистной пневмонии [105,106,112,118]

До недавнего времени большинство специалистов относили *Pneumocystis jirovecii* (ранее *Pneumocystis carinii*) к простейшим. Это подтверждалось эффективным лечением пневмоцистной инфекции препаратами с антипротозойной активностью и безуспешной терапией противогрибковыми препаратами, а также отсутствием некоторых веществ в клеточной стенке пневмоцист, характерных для грибов, например, эргостерола. В настоящее время *P. jirovecii* отнесены к дрожжеподобным грибам, сходным с патогенами растений, на основании идентичности строения ряда клеточных структур, гомологичности ферментных систем, фрагментов рибонуклеиновых кислот (16S рРНК, 5S рРНК).

В общей популяции передача возбудителя происходит при непосредственном контакте с носителем *P. jirovecii*. У иммунокомпрометированных пациентов *P. jirovecii* вызывают тяжелую пневмонию, в большинстве случаев сопровождающейся острой дыхательной недостаточностью. Пневмоцистная пневмония возникает, прежде всего, у реципиентов аллогенных СГК, пациентов с острыми лимфобластными лейкозами, лимфопролиферативными заболеваниями, включая пациентов хроническим лимфолейкозом, лимфомами, множественной миеломой. Сопутствующие заболевания, такие как хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма также ассоциированы с развитием этой инфекции. Активная профилактика пневмоцистных пневмоний привели к существенному снижению частоты подобных осложнений. Развитие пневмоцистной пневмонии на фоне профилактического приема ко-тримоксазола бывает

обусловлено чаще всего нарушениями в режиме приема препарата, а не резистентностью. Летальность от пневмоцистной пневмонии у гематологических пациентов может достигать 30-50%, особенно у реципиентов аллогенных СГК.

Факторы риска

Пневмоцистная пневмония возникает прежде всего у пациентов с дефицитом Т-клеточного звена иммунитета, лимфоцитопенией, низким уровнем CD4+ клеток. Основным предрасполагающим фактором в развитии пневмоцистной пневмонии – это прием глюкокортикоидов. К другим факторам относят использование цитостатических препаратов (флюдарабина, винкристина, циклофосфида), моноклональных антител (ритуксимаба, обинутумаба), трансплантация СГК, РТПХ.

Симптомы

Начальные признаки инфекции включают лихорадку (90%), сухой кашель, одышку, затем быстро возникает острая дыхательная недостаточность. У части пациентов, получающих кортикостероиды, клиническая картина может быть стертой и ухудшение происходит только после снижения дозы или отмены этих препаратов. При осмотре пациента с пневмоцистной пневмонией выявляется, прежде всего, несоответствие между физикальными данными и тяжестью состояния, когда крайне скудная аускультативная симптоматика сочетается с выраженной дыхательной недостаточностью (одышка, артериальная гипоксемия, респираторный алкалоз).

Диагностика включает обнаружение цист, трофозоидов при флуоресцентной микроскопии (метод непрямой иммунофлуоресценции) или ДНК *P. jirovecii* методом ПЦР в образцах жидкости БАЛ. Образцы индуцированной мокроты или смывыв со слизистой оболочки бронхов и верхних дыхательных путей не используют для диагностики пневмоцистной инфекции у гематологических пациентов ввиду их низкой чувствительности.

Неоднократное обнаружение ДНК пневмоцист при повторных исследованиях жидкости БАЛ не является критерием неэффективного лечения при наличии положительной клинической динамики. *P. jirovecii* могут определяться в жидкости БАЛ в течение нескольких дней и даже недель при успешном лечении пневмоцистной пневмонии.

У реципиентов аллогенных СГК пневмоцистная пневмония примерно в половине случаев сочетается с цитомегаловирусной инфекцией.

Повышение уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке крови при пневмоцистной пневмонии более характерно для ВИЧ-инфицированных больных, а не для больных опухолями системы крови.

Радиологические особенности пневмоцистной пневмонии

Заподозрить пневмоцистную пневмонию можно только по данным КТ/СКТ.

При радиологическом исследовании легких обнаруживают облаковидную, туманную, по типу снежной бури или матового стекла, билатеральную инфильтрацию, чаще в прикорневых отделах легких. В то же время могут быть выявлены участки консолидации, буллы (10%), особенно в верхних долях легких, которые могут приводить к образованию пневмоторакса. Признаки плеврита бывают редко, за исключением реципиентов аллогенных СГК. В некоторых случаях определяют одиночные или множественные очаги в легких, описаны случаи симптома «обратного ореола» и каверн по данным КТ/СКТ легких.

Препаратом выбора является триметоприм/сульфаметоксазол, который назначают из расчета по триметоприму 15-20 мг/кг в сутки, внутривенно, дозу разделяют на 3 приема.

У нетяжелых пациентов пневмоцистной пневмонией без дыхательной недостаточности, при условии отсутствия мукозита и нормальной функции желудочно-кишечного тракта (нет диареи), может быть использован триметоприм/сульфаметоксазол перорально в тех же дозах, как и для внутривенного назначения. Концентрация триметоприма/сульфаметоксазола в сыворотке крови является эквивалентной при использовании его внутривенно или перорально (в случае нормальной функции желудочно-кишечного тракта). Внутривенная форма триметоприма/сульфаметоксазола может быть заменена на пероральную без изменения дозирования препарата, как продолжение лечения, при клиническом улучшении состояния и нормальной абсорбции в желудочно-кишечном тракте.

Не рекомендовано назначать метотрексат в период терапии триметопримом/сульфаметоксазолом из-за развития побочных эффектов. Препаратами 2-го ряда являются пентамидин (4 мг/кг 1 раз в сутки, внутривенно, максимальная суточная доза 300 мг), сочетание примахина (30 мг внутрь 1 раз в сутки) и клиндамицина (600 мг внутривенно 3 раза в сутки). При неэффективности к триметоприму/сульфаметоксазолу добавляют каспофунгин (в 1-й день 70 мг, затем и по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки). Не проводят одним эхинокандином лечение пневмоцистной пневмонии (нет исследований). Не рекомендовано назначение кортикостероидов всем больным с пневмоцистной пневмонией и дыхательной недостаточностью. Решение о добавлении кортикостероидов пациентам с пневмоцистной пневмонией и дыхательной недостаточностью следует рассматривать индивидуально в каждом случае. Длительность лечения пневмоцистной пневмонии составляет от 2 до 3-х недель.

7.9 Кардиологическое обследование и лечение пациентов с гематологическими

заболеваниями

Накопленный опыт длительного наблюдения и лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями показывает, что кардиологические проблемы не только влияют на выбор гематологической терапии и возможность ее продолжения, но и существенно влияют на качество и продолжительность жизни, поэтому вопросы сопроводительного кардиологического ведения в гематологической практике крайне актуальны и важны.

Поражения сердечно-сосудистой системы, выявляемые у гематологических больных, можно разделить на несколько категорий [119]:

1. Возникающие вследствие гематологической патологии, например:
 - a. гипертрофия миокарда (чаще при длительно существующей анемии);
 - b. кардиопатический AL-амилоидоз (чаще при множественной миеломе, реже при других лимфопролиферативных заболеваниях);
 - c. сдавление сердца опухолевым образованием средостения, часто с образованием выпота в перикард;
 - d. непосредственное опухолевое поражение миокарда и оболочек сердца (например, при лимфоме, множественной миеломе и др.).
2. Кардиотоксическое поражение сердца и сосудов в результате воздействия лекарственных препаратов (развивающиеся как в период гематологического лечения, так и после его завершения).
3. Кардиотоксическое поражение сердца и сосудов в период или после проведения лучевой терапии (выпотной перикардит, острый коронарный синдром, поражения клапанов сердца, аорты, коронарных сосудов).
4. Сопутствующая самостоятельная кардиологическая патология, не связанная с гематологическим заболеванием (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, аритмии, и др.)

Диагностика кардиальной патологии у гематологических пациентов

На этапе диагностики гематологического заболевания одновременно рекомендовано обследование для уточнения/исключения возможной кардиологической патологии [119].

- Осмотр (консультация) врача-гематолога с выявлением симптомов, которые могут быть обусловлены кардиальной патологией (одышка, утомляемость, плохая переносимость нагрузки, отеки нижних конечностей, и т.д.); оценкой анамнеза: наличие ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ),

аритмии, факторов риска, семейного анамнеза; физикальное обследование с измерением артериального давления (АД).

- Осмотр (консультация) врача-кардиолога (по показаниям)
- Инструментальные исследования:
 - Электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях. На всех этапах диагностики первичного гематологического заболевания и рецидива, перед проведением гематологического лечения, в процессе проведения лечения, при оценке эффективности лечения и в процессе динамического наблюдения, при рефрактерном течении, при развитии осложнений – т.е. на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения всем пациентам необходимо проведение ЭКГ.
 - Эхокардиография (ЭХО-КГ) [120]. При наличии клинических показаний или при проведении лечения с возможными кардиотоксическими проявлениями, на любом вышеуказанном этапе рекомендуется дополнительно проведение ЭХО-КГ.
- Лабораторные исследования:
 - Клинический анализ крови с определением гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ;
 - Биохимический анализ крови с определением липидного спектра, глюкозы, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калия, натрия, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ).

При выявлении (и/или для исключения) признаков кардиальной патологии, выявлении отклонений при первичном кардиологическом обследовании рекомендуется консультация кардиолога и проведение дополнительных исследований.

Дополнительное кардиологическое обследование [119]

Манипуляции:

- *Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру* – рекомендуется пациентам при выявлении удлинения интервала QT, ишемии миокарда, нарушений ритма и проводимости; диспозицией сегмента ST на ЭКГ; синусовой бради/тахикардией, при наличии жалоб на аритмию, эпизоды внезапной слабости, головокружений. Также проведение исследования рекомендуется при проведении лечения препаратами, способными вызывать кардиотоксические эффекты. Исследование проводится на любых этапах – в период диагностики гематологического заболевания, перед проведением гематологического лечения, в процессе проведения лечения, при

оценке эффективности лечения и в процессе динамического наблюдения, при рефрактерном течении, при развитии осложнений (по показаниям).

- *Суточное мониторирование АД* – рекомендуется пациентам с артериальной гипертензией (АГ), и при назначении лекарственных препаратов, способных вызывать АГ. Исследование проводится на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения (по показаниям).
- *Тредмил-тест* – рекомендуется для диагностики ишемической болезни сердца (ИБС) при атипичном болевом синдроме, а также при назначении препаратов, способных вызвать ишемию миокарда. Исследование проводится на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения (по показаниям).
- *МРТ сердца и сосудов (с контрастированием по показаниям)* – рекомендуется для диагностики патологии аорты, миокарда и оболочек сердца, выявления образований в полостях и на клапанах сердца, атеросклеротического поражения коронарных артерий. Исследование проводится на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения (по показаниям).
- *КТ сердца и сосудов* – рекомендуется пациентам с противопоказаниями к проведению МРТ (наличие водителя ритма, механических протезов, при подозрении на сдавливающий перикардит, и др). Исследование проводится на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения (по показаниям).
- *Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭХО-КГ)* – рекомендуется для исключения тромбоза ушка левого предсердия; при врожденных пороках сердца; при выявлении образований на клапанах и в полостях сердца, при протезированных клапанах. Исследование проводится на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения (по показаниям).
- *Коронароангиография (КАГ)* – рекомендуется при назначении гематологического лечения препаратами, способными вызвать ишемию, при наличии факторов риска ИБС; при стенокардии, не поддающейся лекарственной коррекции, или с эпизодами безболевой ишемии на фоне антиангинальной терапии. Исследование проводится на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения (по показаниям).

Лабораторные исследования:

- Кардиологические маркеры: тропонин I, высокочувствительный тропонин, NTproBNP.
- Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбин, фибриноген, тромбиновое время, XII-а зависимый фибринолиз,

протеины С и S, гомоцистеин, агрегация тромбоцитов, Д-димер, волчаночный антикоагулянт, антитела к бета₂ гликопротеину 1, антитела к кардиолипину, мутации генов V фактор Лейден, метилентетрагидрофолат редуктазы, протромбина (по показаниям).

- Определение уровня калия и магния.
- Показатели липидного обмена: общий холестерин и фракции (липиды высокой, низкой, очень низкой плотности), триглицериды, индекс атерогенности).

При амбулаторном лечении пациенту необходимо самостоятельно вести дневник мониторингирования АД, ЧСС, ряда симптомов, которые могут быть признаками в том числе кардиологической патологии (одышка, отеки, и др.) для своевременного дополнительного кардиологического обследования.

Сроки и объем планового кардиологического обследования зависят от наличия исходной кардиальной патологии и от типа проводимого лечения. При отсутствии исходно кардиальной патологии на фоне потенциально кардиотоксического лечения кардиологическое обследование рекомендовано проводить каждые 12 недель. Если имеется / выявлена кардиальная патология до / во время проведения потенциально кардиотоксического гематологического лечения кардиологическое обследование рекомендуется перед каждым курсом лечения или не реже, чем раз в 4 недели. После завершения кардиотоксичного лечения проведение кардиологического обследования рекомендуется не реже чем раз в 6 мес при наличии кардиальной патологии, и не реже, чем раз в 12 мес при ее отсутствии. Кардиомониторинг стандартно включает ЭКГ, ЭХО-КГ, консультацию кардиолога.

Кардиомониторинг гематологического пациента при проведении (потенциально) кардиотоксичного лечения.

Необходима настороженность в отношении возможных проявлений кардиотоксичности как в дебюте лечения, так и при его продолжении, поскольку некоторые проявления кардиотоксичности развиваются отсроченно и протекают малосимптомно, а некоторые проявления кардиотоксичности, напротив, развиваются молниеносно и требуют неотложных кардиологических мероприятий [119].

Необходимо учитывать потенцирование кардиотоксических эффектов при совместном применении препаратов, а также индивидуальные реакции с развитием ранее не описанных проявлений кардиотоксичности, особенно у пациентов, имеющих заболевания сердечно-сосудистой системы в анамнезе. При наличии или появлении кардиальных изменений и/или заболеваний сердечно-сосудистой системы, необходимо

обсуждение с кардиологом возможности дальнейшего проведения гематологической терапии, необходимости ее коррекции, применение кардиологического лечения.

При применении препаратов, обладающих кардиотоксичностью (антрациклины, алкилирующие агенты, ингибиторы протеасом, моноклональные антитела), необходимо учитывать исходную систолическую функцию левого желудочка сердца [119]:

1. Кардиотоксические химиопрепараты не должны рутинно применяться у больных с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $< 30 \%$. Вопрос о назначении потенциально кардиотоксической противоопухолевой терапии в этом случае рекомендуется решать на консилиуме с участием кардиолога.
2. При ФВЛЖ $30 - 50 \%$ необходимо оценивать функцию левого желудочка по ЭхоКГ перед каждой новой дозой антрациклинов.
3. При ФВЛЖ $\geq 50 \%$, необходимо оценивать функцию левого желудочка по ЭхоКГ повторно при достижении суммарной дозы кардиотоксичных химиопрепаратов $300 - 350 \text{ мг/м}^2$.

Оценка безопасности продолжения лечения при использовании (потенциально) кардиотоксичных препаратов [119]:

- Продолжение лечения – при отсутствии снижения ФВЛЖ, или снижение, но при уровне ФВЛЖ $\geq 50 \%$.
- Контроль через 3 недели – при снижении ФВЛЖ $< 50\%$. При сохраняющемся снижении ФВЛЖ $< 50\%$ – обсудить возможность перерыва в лечении / альтернативного лечения.
- Прекращение лечения, обсуждение альтернативного лечения – при снижении ФВЛЖ $< 40\%$.

Степени кардиальных осложнений (нежелательных явлений) [119]:

- Первая степень: изменения сердечно-сосудистой системы, не оказывающие влияние на ее нормальное функционирование и не влияющими на прогноз (желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия без гемодинамических нарушений, АВ-блокада 1 степени, полная и неполная блокада правой ножки пучка Гиса, полная блокада левой ножки пучка Гиса, блокады ветвей левой ножки пучка Гиса). Лекарственная коррекция выявленных изменений не требуется; отмена гематологического лечения не требуется; динамическое наблюдение гематолога и кардиолога.

- Вторая степень: умеренные изменения сердечно-сосудистой системы (развитие или усугубление АГ, развитие фибрилляции предсердий (ФП)). Проведение лекарственной коррекции; отмена гематологического лечения не требуется.
- Третья степень: значимые, но не жизнеугрожающие изменения сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, кардиомиопатия, снижение систолической функции левого желудочка с ФВЛЖ < 50 %). Проведение лекарственной коррекции, подбор постоянной кардиальной терапии (возможно стационарно). Обсуждение вопроса об изменении/отмене гематологического лечения.
- Четвертая степень: жизнеугрожающие изменения сердечно-сосудистой системы (кардиогенный шок, тромбоэмболия легочной артерии, жизнеугрожающие аритмии). Показано срочная госпитализация, отмена/коррекция гематологического лечения.
- Пятая степень: летальный исход, связанный с кардиальным нежелательным явлением.

Профилактика нежелательных кардиальных явлений при лечении в онкогематологии.

Возникновение побочных кардиологических явлений может стать причиной прекращения гематологического лечения, ухудшения состояния пациента, сокращения продолжительности жизни при излеченном гематологическом заболевании [119].

Нежелательные кардиальные явления 4-5 степеней возникают достаточно редко. Возможно увеличение частоты нежелательных кардиологических явлений 1-3 степени по мере увеличения количества пациентов, выздоровевших от тяжелых онкогематологических заболеваний. Стратегия Европейского кардиологического сообщества по профилактике и лечению побочных кардиологических явлений при химиотерапевтическом лечении представлена в таб.1.

Таблица 1. Стратегии, применяемые для снижения кардиотоксичности химиотерапии [121].

Химиотерапевтические препараты	Возможные кардиопротективные мероприятия
Любой вариант химиотерапевтического лечения	Перед лечением выявить факторы риска сердечно-сосудистого заболевания и провести соответствующее лечение.

	Лечить коморбидные состояния (ИБС, ХСН, АГ, БПА).
	Удлинение QTc и тахикардия типа «пируэт»: избегать препаратов, удлиняющих интервал QT, коррекция электролитного дисбаланса.
	Минимизировать лучевую нагрузку на сердце.
Антрациклины и их аналоги	Ограничивать суммарную дозу (мг/м ²): Даунорубицин < 800 Доксорубицин < 360 Эпирубицин < 720 Митоксантрон < 160 Идарубицин < 150
	Применить липосомальный доксорубицин или длительную инфузию.
	Назначить ингибитор АПФ или АРА
	Назначить блокатор бета-адренергических рецепторов
	Назначить статины
	Осторожно ввести аэробные упражнения.

Вероятность развития кардиотоксичности особенно высока у пациентов, получающие лечение антрациклин-содержащими режимами. Для оценки возможности снижения кардиотоксических эффектов необходимо учитывать факторы риска развития антрациклиновой кардиотоксичности [119]:

1. суммарная доза (для доксорубицина доза, превышающая 500 - 550 мг/м²)
2. общая доза, введенная за день или курс химиотерапии
3. скорость и порядок введения препаратов
4. облучение средостения в анамнезе
5. возраст (младше 15 и старше 65 лет)
6. женский пол

7. одновременное введение нескольких противоопухолевых средств (антрациклино-вые антибиотики, циклофосфан, блеомицин, этопозид, цисплатин, винкристин, актиномицин, метотрексат)
8. предшествующая терапия антрациклинами
9. сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы
10. дисбаланс электролитов (гипокалиемия, гипомагниемия).

Основные лекарственные средства профилактики кардиотоксичности – назначаемые совместно эналаприл, карведилол и низкие дозы статинов [119]. Карведилол, вероятно, обладает наибольшими защитными свойствами из-за его антиоксидантной активности, способности блокировать апоптозные сигнальные пути, предполагаемой способности восстанавливать работу Ca^{2+} -АТФ-азы и блокировать приток кальция в кардиомиоциты.

Подход к профилактике кардиотоксичности пациентов, получающих лечение по поводу онкогематологического заболевания, представлен в таб. 2.

Таблица 2. Оценка риска кардиотоксичности при лечении опухолей [121,122].

Риск, связанный с применяемым препаратом (% кардиальных осложнений препаратов)		Риск, связанный с пациентом (каждый из факторов – 1 балл)
Высокий риск – 4 балла	<p>Антрациклины (3 – 48%, в зависимости от суммарной дозы)</p> <p>Циклофосфан (7 – 28%) Ифосфамид (до 17% в зависимости от дозы) Клофарабин (27%) Карфилзомиб (11 – 25%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Заболевания сердца или ХСН • ИБС или ее эквивалент (БПА) • АГ • Сахарный диабет • Предшествующее лечение антрациклинами • Предшествующая или совместная лучевая терапия • Возраст < 15 или > 65 лет • Женский пол
Промежуточный риск – 2 балла	<p>Бортезомиб (2 – 5%)</p> <p>Дазатиниб (2 – 4%),</p> <p>Сорафениб (4 - %)</p>	
Низкий риск – 1 балл	Иматиниб (0,2 – 2,7%), Нилотиниб (1%).	

Отсутствие риска (очень низкий риск) – 0 баллов	Этопозид, Ритуксимаб,	
Уровень риска – сумма баллов лекарственных и коморбидных рисков: > 6 – очень высокий, 5 – 6 – высокий, 3 – 4 – промежуточный, 1 – 2 – низкий, 0 – очень низкий		

Немодифицируемые факторы риска ИБС: возраст более 45 лет у мужчин и более 55 лет у женщин, мужской пол, наследственность (ранний атеросклероз у родственников, ранняя смерть родственников от ИБС) [119].

Модифицируемые факторы риска ИБС: АГ, курение, ожирение, недостаточная физическая активность; потенциально или частично модифицируемые – дислипидемия, сахарный диабет, психоэмоциональное перенапряжение [119].

При выявлении дислипидемии, сахарного диабета необходимо оценить показания к проведению и назначить при необходимости гиполипидемическую и гипогликемическую терапию

В соответствии с риском развития поражения миокарда предлагается профилактическое лечение ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА), карведилолом и статинами в низких дозах (таб. 3).

Таблица 3. Профилактика кардиотоксичности в соответствии с риском поражения миокарда [122].

Риск	Рекомендации
Очень высокий риск	За 1 неделю до ХТ начать иАПФ/АРА, карведилол, статины в низких дозах. Далее, на фоне ХТ при стабильном состоянии титровать по переносимости.
Высокий риск	Начать иАПФ/АРА, карведилол и/или статины.
Промежуточный риск	Обсудить необходимость медикаментозной профилактики.
Низкий риск	Только мониторинг состояния.
Очень низкий риск	Только мониторинг состояния.

Рекомендуется тщательный мониторинг состояния больных, получающих гематологическое противоопухолевое лечение, в том числе даже с низким и очень низким рисками развития осложнений (таб. 4).

Таблица 4. Мониторинг пациентов в зависимости от риска кардиотоксичности [122].

Оценка риска	Обследование
Очень высокий риск	ЭхоКГ с оценкой глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка сердца перед началом химиотерапии, перед каждым последующим курсом, в конце лечения, на 3, 6 и 12-й месяцы после лечения. Желательно: ЭКГ, сTn, ЭхоКГ во время химиотерапии.
Высокий риск	ЭхоКГ с оценкой глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка сердца после каждого третьего курса, в конце лечения, через 3, 6 и 12 месяцев после лечения. Желательно: ЭКГ, сTn, ЭхоКГ во время химиотерапии.
Промежуточный риск	ЭхоКГ с оценкой глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка сердца в середине и в конце лечения, через 3 и 6 месяцев после лечения. Желательно: ЭКГ, сTn, ЭхоКГ во время химиотерапии.
Низкий риск	По возможности ЭхоКГ с оценкой глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка сердца и/или ЭКГ, сTn, в конце химиотерапии.
Очень низкий риск	По возможности ЭхоКГ с оценкой глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка сердца и/или ЭКГ, сTn, в конце химиотерапии.

Такой подход необходим для профилактики кардиотоксичности, проявляющейся тяжелой сердечной недостаточностью. Другие тяжелые осложнения – желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков сердца/внезапная смерть – могут развиваться при введении (даже при первом) препарата антрациклинового ряда или бортезомиба, карфилзомиба, ритуксимаба, ромидепсина. Поэтому первые введения этих препаратов желательно проводить при тщательном мониторинге, в помещении, в котором возможна электрическая дефибрилляция.

Довольно многие противоопухолевые препараты удлиняют интервал QT на ЭКГ (что способствует возникновению фибрилляции желудочков и внезапной смерти) – доксорубин, бозутиниб, дазатиниб, нилотиниб, понатиниб, препараты триоксида мышьяка, вемурафениб и другие. Возможность удлинения интервала QT значительно увеличивается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или принимающих лекарства, индуцирующие удлинение электрокардиографического желудочкового комплекса. Пациенты, получающие лечение этими препаратами, должны пройти, кроме других видов обследования, суточное мониторирование ЭКГ.

Несколько менее тяжелые осложнения – брадикардия и атриовентрикулярная блокада 2 и 3 степеней, однако нередко требует имплантации кардиостимулятора. Препараты, которые могут вызывать брадиаритмию – антрациклины, бортезомиб, циклофосфан, ритуксимаб, ибрутиниб, талидомид. Факторы риска брадикардии, синоатриальной, атриовентрикулярной блокад – перенесенный инфаркт миокарда (особенно нижней локализации), синдромы и Ленегра, гиперкалиемия (в т. ч., вследствие синдрома лизиса опухоли), старческий возраст.

Кардиологическими нежелательными явлениями 1-2 степени нередко являются АГ и ФП. ФП может возникать на фоне лечения ибрутинибом, циклофосфаном, изофосамидом, мельфаланом, антрациклинами, интерферонами, ритуксимабом, понатинибом. ФП нужно лечить совместно с кардиологом, чаще всего противоопухолевое лечение можно не прерывать. Сложность заключается в профилактике кардиоэмболического синдрома (прежде всего инсульта), возникающего при этом нарушении ритма. Профилактика состоит из назначения антикоагулянтов в соответствии со шкалой CHA₂DS₂Vasc. В то же время, при онкогематологических заболеваниях нередко имеется склонность к кровоточивости, а также некоторые препараты, применяемые для лечения этих больных (ибрутиниб) также индуцируют гипокоагуляцию. В таких случаях применяют новые антикоагулянты - ривароксабан, апиксабан, (некоторые авторы предпочитают их дабигатрану). АГ лечится по общим правилам гипотензивной терапии с учетом возможного взаимодействия гипотензивных средств с противоопухолевыми препаратами.

Кардиологическое лечение гематологического пациента.

Лекарственные препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у гематологических пациентов, их комбинации и дозовые режимы подбираются индивидуально в зависимости от показаний, с учетом диагностированного гематологического заболевания и планируемого гематологического лечения.

Спектр основных применяемых сердечно-сосудистых препаратов:

- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – Эналаприл, Периндоприл, Рамиприл, Лизиноприл, Фозиноприл, Моэксиприл и др.
- Антагонисты рецепторов ангиотензина II – Лозартан, Валсартан, Кандесартан, Телмисартан и др.
- Ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина – комбинированное **гипотензивное средство** Валсартан /сакубитрил, и др.
- Бета-адреноблокаторы – Бисопролол, Метопролол, Карведилол, Небиволол и др.
- Антагонисты кальция (дигидропиридины) – Амлодипин, Лерканидипин, Фелодипин и др.
- Агонисты имидазолиновых рецепторов – Моксонидин, Рилменидин и др.
- Антикоагулянты – Нефракционированный гепарин, Низкомолекулярные гепарины, витамин К-зависимые антикоагулянты (Варфарин), витамин К-независимые антикоагулянты (Апикскабан, Ривароксабан, Дабигатран) и др.
- Антиагреганты – Аспирин, Клопидогрел и др.
- Диуретики – калийсберегающие (Спиронолоктон, Эплеренон и др.), тиазидоподобные (Гидрохлортиазид, Хлорталидон, Клопамид, Индапамид), петлевые (Фуросемид, Торасемид, Этакриновая кислота и др.).
- Статины – Розувастатин, Симвастатин, Аторвастатин и др.
- Антиаритмические средства – Соталол, Амиодарон, Этацизин, Новокаинамид, и др.
- Нитровазодилататоры – Изосорбида динитрат, Изосорбида-5-мононитрат, Глицерил тринитрат, и др.
- Сердечные гликозиды –Дигоксин и др.

Выбор терапии требует анализа межлекарственных взаимодействий и возможного потенцирования эффектов различных препаратов (кардиологических и гематологических). Для профилактики, диагностики и лечения кардиальной патологии у гематологического пациента необходимо своевременно и адекватно мониторировать функцию сердечно-сосудистой системы и вести пациента во взаимодействии гематолога и кардиолога.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Пациенту подозрением на ЛКМ или с выявленной ЛКМ при первичном или повторном приеме, при оценке ремиссии через 2 мес. терапии, при контрольных обследованиях, при подозрении на рецидив/прогрессирование, перед проведением 1-й линии противоопухолевой терапии выполнен развернутый общий (клинический) анализ крови	Да/Нет
2	Пациенту с подозрением на ЛКМ или с выявленной ЛКМ при первичном или повторном приеме, при оценке ремиссии через 2 месяца терапии, при контрольных обследованиях, при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания выполнен биохимический анализ крови (ЛДГ, моченая кислота, мочеина, креатинин, общий белок, альбумин, общий и прямой билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, натрий, калий, хлориды, общий кальций)	Да/Нет
3	Пациенту с подозрением на ЛКМ или с выявленной ЛКМ при первичном или повторном приеме, при оценке ремиссии после завершения терапии, при контрольных обследованиях, при подозрении на рецидив заболевания выполнена компьютерная томография шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза (с контрастированием), или, при наличии противопоказаний к КТ, рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях и ультразвуковое исследование лимфатических узлов и внутренних органов	Да/Нет
4	Первичному пациенту с подозрением на ЛКМ выполнена биопсия лимфоузла или другого очага поражения и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала лимфоузла или другого очага поражения с применением иммуногистохимических методов	Да/Нет
5	Пациенту с ЛКМ с лимфоцитозом в общем анализе крови или в миелограмме (независимо от числа лейкоцитов) выполнено исследование биологического материала (периферической крови или костного мозга) методом проточной цитофлуориметрии	Да/Нет
6	Первичному пациенту с подозрением на рецидив ЛКМ выполнено получение гистологического препарата костного мозга, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов	Да/Нет
7	Пациенту с подозрением на ЛКМ или с выявленной ЛКМ при первичном или повторном приеме, при оценке ремиссии после	Да/Нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения
	завершения терапии, при контрольных обследованиях, при подозрении на рецидив заболевания выполнена электрокардиография	

Список литературы

1. Swerdlow S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC) / ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H T.J. 2017. 585 p.
2. Campo E., Raffeld M., Jaffe E.S. Mantle-cell lymphoma. // *Semin. Hematol.* 1999. Vol. 36, № 2. P. 115–127.
3. Swerdlow S.H., Williams M.E. From centrocytic to mantle cell lymphoma: a clinicopathologic and molecular review of 3 decades. // *Hum. Pathol.* 2002. Vol. 33, № 1. P. 7–20.
4. Kodet R. et al. Mantle cell lymphoma: improved diagnostics using a combined approach of immunohistochemistry and identification of t(11;14)(q13;q32) by polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization. // *Virchows Arch.* 2003. Vol. 442, № 6. P. 538–547.
5. Демина Е.А. et al. Общие принципы диагностики лимфом // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 9–27.
6. Zhou Y. et al. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. // *Cancer.* 2008. Vol. 113, № 4. P. 791–798.
7. Carbone P.P. et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification // *Cancer Res.* 1971. Vol. 31, № 11. P. 1860–1861.
8. Bosch F. et al. Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy, and prognostic factors. // *Cancer.* 1998. Vol. 82, № 3. P. 567–575.
9. Norton A.J. et al. Mantle cell lymphoma: Natural history defined in a serially biopsied population over a 20-year period // *Ann. Oncol.* Oxford University Press (OUP), 1995. Vol. 6, № 3. P. 249–256.
10. Воробьев В.И. et al. Мантийноклеточная лимфома: программное лечение первичных больных в возрасте до 65 лет // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2013. Vol. 6, № 3. P. 274–281.
11. Воробьев В.И. et al. Возможности терапии рецидивов и резистентного течения лимфомы из клеток мантийной зоны // *Гематология и трансфузиология.* 2011. № 1. P. 34–37.
12. Поддубная И.В. Терапевтические проблемы при лимфоме зоны мантии // *Современная онкология.* 2010. № 2. P. 48–53.
13. Воробьев В.И., Тумян Г.С. Лимфома из клеток мантии // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных

- заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. Р. 68–80.
14. Zelenetz A.D. et al. B-cell lymphomas. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 5.2019.
 15. Dreyling M. et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2017. Vol. 28, № Supplement 4. P. iv62–iv71.
 16. Remstein E.D. et al. Diagnostic utility of fluorescence in situ hybridization in mantle-cell lymphoma // *Br. J. Haematol.* Br J Haematol, 2000. Vol. 110, № 4. P. 856–862.
 17. Nguyen L., Papenhausen P., Shao H. The Role of c-MYC in B-Cell Lymphomas: Diagnostic and molecular aspects // *Genes (Basel)*. MDPI AG, 2017. Vol. 8, № 4. P. 2–22.
 18. Lu C. et al. The value of detecting immunoglobulin gene rearrangements in the diagnosis of B-cell lymphoma // *Oncotarget*. Impact Journals LLC, 2017. Vol. 8, № 44. P. 77009–77019.
 19. Ramírez P., Valencia M., Torres A. Bronchoalveolar lavage to diagnose respiratory infections // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* Semin Respir Crit Care Med, 2007. Vol. 28, № 5. P. 525–533.
 20. Gill S. et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning for staging, response assessment, and disease surveillance in patients with mantle cell lymphoma // *Clin. Lymphoma Myeloma*. Cancer Information Group, LP, 2008. Vol. 8, № 3. P. 159–165.
 21. Sun T. et al. Fluorescence in situ hybridization: method of choice for a definitive diagnosis of mantle cell lymphoma. // *Am. J. Hematol.* 2003. Vol. 74, № 1. P. 78–84.
 22. Alavi A. et al. Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography findings in mantle cell lymphoma // *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2011. Vol. 11, № 3. P. 261–266.
 23. Howard O.M. et al. Rituximab and CHOP Induction Therapy for Newly Diagnosed Mantle-Cell Lymphoma: Molecular Complete Responses Are Not Predictive of Progression-Free Survival // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20, № 5. P. 1288–1294.
 24. LaCasce A.S. et al. Comparative outcome of initial therapy for younger patients with mantle cell lymphoma: an analysis from the NCCN NHL Database. // *Blood*. 2012. Vol. 119, № 9. P. 2093–2099.
 25. Lenz G. et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: Results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23, № 9. P. 1984–1992.
 26. Bernstein S.H. et al. A phase II multicenter trial of hyperCVAD MTX/Ara-C and rituximab

- in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213 // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24, № 6. P. 1587–1593.
27. Damon L.E. et al. Immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell lymphoma: CALGB 59909 // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27, № 36. P. 6101–6108.
 28. Dreyling M. et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. // *Blood.* 2005. Vol. 105, № 7. P. 2677–2684.
 29. Fenske T.S., Carreras T., Zhang M. Outcome of patients with mantle-cell lymphoma undergoing autologous versus reduced-intensity allogenic transplantation // *Ann. Oncol.* 2011. Vol. 22, № Suppl. 4. P. Abstract 018.
 30. Visco C. et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31, № 11. P. 1442–1449.
 31. Rummel M.J. et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial // *Lancet.* Lancet Publishing Group, 2013. Vol. 381, № 9873. P. 1203–1210.
 32. Geisler C.H. Front-line therapy of mantle cell lymphoma // *Haematologica.* 2010. Vol. 95. P. 1241–1243.
 33. Kluin-Nelemans H.C. et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma // *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society, 2012. Vol. 367, № 6. P. 520–531.
 34. Kahl B.S. et al. Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma: A pilot study from the Wisconsin Oncology Network // *Ann. Oncol.* 2006. Vol. 17, № 9. P. 1418–1423.
 35. Hilal T. et al. Rituximab maintenance therapy for mantle cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. // *Am. J. Hematol.* 2018. Vol. 93, № 10. P. 1220–1226.
 36. Rule S. et al. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies. // *Br. J. Haematol.* 2017. Vol. 179, № 3. P. 430–438.
 37. Ruan J. et al. Five-year follow-up of lenalidomide plus rituximab as initial treatment of mantle cell lymphoma // *Blood.* American Society of Hematology, 2018. Vol. 132, № 19. P. 2016–2025.
 38. Romaguera J.E. et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with

- Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. // *Br. J. Haematol.* 2010. Vol. 150, № 2. P. 200–208.
39. Martin P. et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27, № 8. P. 1209–1213.
40. Hermine O. et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network // *Lancet*. Lancet Publishing Group, 2016. Vol. 388, № 10044. P. 565–575.
41. Merli F. et al. Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. // *Br. J. Haematol.* 2012. Vol. 156, № 3. P. 346–353.
42. Chihara D. et al. Rituximab plus hyper-CVAD alternating with MTX/Ara-C in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: 15-year follow-up of a phase II study from the MD Anderson Cancer Center. // *Br. J. Haematol.* 2016. Vol. 172, № 1. P. 80–88.
43. Geisler C.H. et al. Nordic MCL2 trial update: Six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: Still very long survival but late relapses do occur // *Br. J. Haematol.* 2012. Vol. 158, № 3. P. 355–362.
44. Eskelund C.W. et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. // *Br. J. Haematol.* 2016. Vol. 175, № 3. P. 410–418.
45. Pott C. et al. R-CHOP/R-DHAP Compared to R-CHOP Induction Followed by High Dose Therapy with Autologous Stem Cell Transplantation Induces Higher Rates of Molecular Remission In MCL: Results of the MCL Younger Intergroup Trial of the European MCL Network // *Blood*. 2010. Vol. 116, № 21.
46. Hoster E., Pott C. Minimal residual disease in mantle cell lymphoma: insights into biology and impact on treatment. // *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Progr.* 2016. Vol. 2016, № 1. P. 437–445.
47. Cheminant M. et al. Minimal residual disease monitoring by 8-color flow cytometry in mantle cell lymphoma: an EU-MCL and LYSA study. // *Haematologica*. 2016. Vol. 101, № 3. P. 336–345.
48. Gatt M.E., Grisaro S. Central nervous system prophylaxis in mantle cell lymphoma // *Blood*.

- American Society of Hematology, 2009. Vol. 114, № 26. P. 5402–5403.
49. Crocchiolo R. et al. Tandem autologous-allogeneic stem cell transplantation as a feasible and effective procedure in high-risk lymphoma patients // *Haematologica*. Ferrata Storti Foundation, 2015. Vol. 100, № 10. P. e423–e427.
 50. Lin R.J. et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation impacts on outcomes of mantle cell lymphoma with TP53 alterations // *Br. J. Haematol.* Blackwell Publishing Ltd, 2019. Vol. 184, № 6. P. 1006–1010.
 51. Le Gouill S. et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma // *N. Engl. J. Med.* Massachussetts Medical Society, 2017. Vol. 377, № 13. P. 1250–1260.
 52. Dreyling M. et al. Treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: European-based recommendations // *Leuk. Lymphoma*. Taylor and Francis Ltd, 2018. Vol. 59, № 8. P. 1814–1828.
 53. Wang M.L. et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma // *N. Engl. J. Med.* Massachussetts Medical Society, 2013. Vol. 369, № 6. P. 507–516.
 54. Wang M.L. et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: Updated safety and efficacy results // *Blood*. American Society of Hematology, 2015. Vol. 126, № 6. P. 739–745.
 55. Dreyling M. et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: An international, randomised, open-label, phase 3 study // *Lancet*. Lancet Publishing Group, 2016. Vol. 387, № 10020. P. 770–778.
 56. Wang M.L. et al. Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial. // *Lancet. Oncol.* 2016. Vol. 17, № 1. P. 48–56.
 57. Wang M. et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial // *Lancet*. Lancet Publishing Group, 2018. Vol. 391, № 10121. P. 659–667.
 58. Weigert O. et al. High Dose Cytarabine Salvage Regimen Combined with Bortezomib Is Feasible and Highly Effective in Relapsed Mantle Cell Lymphoma. // *Blood*. 2006. Vol. 108, № 11. P. 2449–2449.
 59. Gironella M. et al. Rituximab Plus Gemcitabine and Oxaliplatin As Salvage Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Mantle-Cell Lymphoma // *Blood*. 2012. Vol. 120, № 21.
 60. Corazzelli G. et al. Gemcitabine, ifosfamide, oxaliplatin and rituximab (R-GIFOX), a new effective cytoreductive/mobilizing salvage regimen for relapsed and refractory aggressive

- non-Hodgkin's lymphoma: Results of a pilot study // *Annals of Oncology*. 2006. Vol. 17, № SUPPL. 4.
61. Corazzelli G. et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2009. Vol. 64, № 5. P. 907–916.
 62. Friedberg J.W. et al. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma // *Blood*. 2011. Vol. 117, № 10. P. 2807–2812.
 63. Trněný M. et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. // *Lancet. Oncol.* 2016. Vol. 17, № 3. P. 319–331.
 64. Chong E.A. et al. Combination of Lenalidomide and Rituximab Overcomes Rituximab Resistance in Patients with Indolent B-cell and Mantle Cell Lymphomas. // *Clin. Cancer Res.* 2015. Vol. 21, № 8. P. 1835–1842.
 65. Le Gouill S. et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: A multicenter experience // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23, № 10. P. 2695–2703.
 66. Soubeyran P., Gressin R. Treatment of the elderly patient with mantle cell lymphoma // *Hematology. Bulgarian Medical Society of Hematology*, 2016. Vol. 2016, № 1. P. 425–431.
 67. Flinn I.W. et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study // *Blood*. American Society of Hematology, 2014. Vol. 123, № 19. P. 2944–2952.
 68. Gressin R. et al. Frontline Therapy with the Ribvd Regimen Elicits High Clinical and Molecular Response Rates and Long PFS in Elderly Patients Mantle Cell Lymphoma (MCL); Final Results of a Prospective Phase II Trial By the Lysa Group // *Blood*. 2014. Vol. 124, № 21. P. 148–148.
 69. Robak T. et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study // *Lancet Oncol.* Lancet Publishing Group, 2018. Vol. 19, № 11. P. 1449–1458.
 70. Spurgeon S.E. et al. Cladribine plus rituximab is an effective therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma. // *Leuk. Lymphoma*. 2011. Vol. 52, № 8. P. 1488–1494.
 71. Kluin-Nelemans H.C. et al. Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma

- (MCL): Long-Term Follow-Up of the Randomized European MCL Elderly Trial // J. Clin. Oncol. NLM (Medline), 2020. Vol. 38, № 3. P. 248–256.
72. Robak T. et al. Rituximab combined with cladribine or with cladribine and cyclophosphamide in heavily pretreated patients with indolent lymphoproliferative disorders and mantle cell lymphoma // Cancer. 2006. Vol. 107, № 7. P. 1542–1550.
 73. Coleman M. et al. Prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide (PEP-C) oral combination chemotherapy regimen for recurring/refractory lymphoma: low-dose metronomic, multidrug therapy. // Cancer. 2008. Vol. 112, № 10. P. 2228–2232.
 74. Telford C. et al. Matching-adjusted Indirect Comparisons of the Efficacy and Safety of Acalabrutinib Versus Other Targeted Therapies in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma // Clin. Ther. Excerpta Medica Inc., 2019. Vol. 41, № 11. P. 2357-2379.e1.
 75. Владимирова Л.Ю. et al. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных // Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии. 2018. P. 502–511.
 76. Narum S., Westergren T., Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis // BMJ Open. BMJ Publishing Group, 2014. Vol. 4, № 5.
 77. Conn H.O., Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. // J. Intern. Med. J Intern Med, 1994. Vol. 236, № 6. P. 619–632.
 78. Барях Е.А., Мякова Н.В., Поддубная И.В. Профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. P. 251–253.
 79. Воробьев А.И. et al. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия // Гематология и трансфузиология. 2016. Vol. 61, № 3. P. 116–122.
 80. Пантелеев М.А. et al. Практическая коагулология. 2010. 192 p.
 81. Aapro M. et al. Клинические рекомендации по лечению анемии у больных злокачественными новообразованиями. М.: Ассоциация онкологов России, 2014.
 82. Орлова Р.В. et al. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях // Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии. 2018. P. 494–501.
 83. Абузарова Г.Р. et al. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской

- помощи. Методические рекомендации. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России., 2016. 94 р.
84. Абузарова Г.Р. Лечение болевого синдрома у онкологических больных // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. Р. 278–288.
 85. Cheson B.D. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma // *Journal of Clinical Oncology*. 2007. Vol. 25, № 5. P. 579–586.
 86. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.
 87. Hoster E. et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. // *Blood*. 2008. Vol. 111, № 2. P. 558–565.
 88. Schaffel R. et al. Prognostic impact of proliferative index determined by quantitative image analysis and the international prognostic index in patients with mantle cell lymphoma // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21, № 1. P. 133–139.
 89. Howard S.C., Jones D.P., Pui C.-H. The Tumor Lysis Syndrome // *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society, 2011. Vol. 364, № 19. P. 1844–1854.
 90. Wilson F.P., Berns J.S. Tumor Lysis Syndrome: New Challenges and Recent Advances // *Advances in Chronic Kidney Disease. Adv Chronic Kidney Dis*, 2014. Vol. 21, № 1. P. 18–26.
 91. Cairo M.S. et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: An expert TLS panel consensus // *Br. J. Haematol. Br J Haematol*, 2010. Vol. 149, № 4. P. 578–586.
 92. Pession A. et al. Risk evaluation, prophylaxis, and treatment of tumor lysis syndrome: Consensus of an italian expert panel // *Adv. Ther. Adv Ther*, 2011. Vol. 28, № 8. P. 684–697.
 93. Sarno J. Prevention and management of tumor lysis syndrome in adults with malignancy. // *J. Adv. Pract. Oncol. Harborside Press*, 2013. Vol. 4, № 2. P. 101–106.
 94. Annibali O. et al. Incidence of venous thromboembolism and use of anticoagulation in hematological malignancies: Critical review of the literature // *Critical Reviews in Oncology/Hematology. Elsevier Ireland Ltd*, 2018. Vol. 124. P. 41–50.
 95. Falanga A., Marchetti M., Russo L. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies // *Current Opinion in Oncology. Curr Opin Oncol*, 2012. Vol. 24, № 6. P. 702–710.
 96. Greenberg C.S. The role of D-dimer testing in clinical hematology and oncology // *Clin.*

- Adv. Hematol. Oncol. 2017. Vol. 15, № 8. P. 580–583.
97. Weitz I.C. et al. Chemotherapy-induced activation of hemostasis: effect of a low molecular weight heparin (dalteparin sodium) on plasma markers of hemostatic activation // *Thromb. Haemost.* 2002. Vol. 88, № 2. P. 213–220.
 98. Sharifi M. et al. New oral anticoagulants in the treatment of heparin- Induced thrombocytopenia // *Thromb. Res. Elsevier Ltd*, 2015. Vol. 135, № 4. P. 607–609.
 99. Sanfilippo K.M. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with non-Hodgkin lymphoma // *Thromb. Res. Elsevier Ltd*, 2016. Vol. 143. P. 86–90.
 100. Park L.C. et al. Incidence, risk factors and clinical features of venous thromboembolism in newly diagnosed lymphoma patients: Results from a prospective cohort study with Asian population // *Thromb. Res. Elsevier Ltd*, 2012. Vol. 130, № 3. P. e6.
 101. Hayward C.P.M. How I investigate for bleeding disorders // *International Journal of Laboratory Hematology*. Blackwell Publishing Ltd, 2018. Vol. 40. P. 6–14.
 102. Falanga A., Rickles F.R. Management of Thrombohemorrhagic Syndromes (THS) in hematologic malignancies. // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2007. P. 165–171.
 103. Охмат В.А. et al. Спектр и этиология инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами на этапах индукции и консолидации ремиссии // *Гематология и трансфузиология*. 2017. Vol. 62, № 1. P. 9–15.
 104. Клясова Г.А. et al. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования) // *Гематология и трансфузиология*. 2007. Vol. 52, № 1. P. 11–18.
 105. Клясова Г.А., Охмат В.А. Антимикробная терапия // *Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови*. Под редакцией Савченко В.Г. Москва: Практика, 2018. P. 1067–1114.
 106. Maertens J. et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: Summary of the ECIL 32009 update // *Bone Marrow Transplant*. Nature Publishing Group, 2011. Vol. 46, № 5. P. 709–718.
 107. Kollef M.H. et al. Ceftolozane–tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial // *Lancet Infect. Dis*. Lancet Publishing Group, 2019. Vol. 19, № 12. P. 1299–1311.
 108. Averbuch D. et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: Guidelines of the 4th European conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011) // *Haematologica*. Ferrata Storti Foundation, 2013. Vol. 98, № 12. P. 1836–1847.

109. Debast S.B. et al. European society of clinical microbiology and infectious diseases: Update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection // Clin. Microbiol. Infect. Blackwell Publishing Ltd, 2014. Vol. 20, № S2. P. 1–26.
110. Styczynski J. et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: Guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia // Bone Marrow Transplant. Bone Marrow Transplant, 2009. Vol. 43, № 10. P. 757–770.
111. Ljungman P. et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT // Bone Marrow Transplant. Bone Marrow Transplant, 2008. Vol. 42, № 4. P. 227–240.
112. Arendrup M.C. et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections // Clin. Microbiol. Infect. Blackwell Publishing Ltd, 2014. Vol. 20, № S3. P. 76–98.
113. Tissot F. et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients // Haematologica. Ferrata Storti Foundation, 2017. Vol. 102, № 3. P. 433–444.
114. Мальчикова А.О., Клясова Г.А. Формирование биопленок у изолятов *Candida* spp, выделенных из гемокультуры от больных с опухолями системы крови // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018. Vol. 20, № 2. P. 126–130.
115. Ullmann A.J. et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline // Clin. Microbiol. Infect. Elsevier B.V., 2018. Vol. 24. P. e1–e38.
116. Cornely O.A. et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium // The Lancet Infectious Diseases. Lancet Publishing Group, 2019. Vol. 19, № 12. P. e405–e421.
117. Tortorano A.M. et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others // Clin. Microbiol. Infect. Blackwell Publishing Ltd, 2014. Vol. 20, № S3. P. 27–46.
118. Maschmeyer G. et al. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients // J. Antimicrob. Chemother. J Antimicrob Chemother, 2016. Vol. 71, № 9. P. 2405–2413.
119. Гендлин Г.Е. et al. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. // Российский кардиологический журнал. 2017. Vol. 143, № 3. P. 145–154.

120. Васюк Ю.А. et al. Возможности современных эхокардиографических технологий в ранней диагностике кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов антрациклинового ряда у онкологических больных. // Кардиология. 2017. Vol. 57, № S4. P. 31–17.
121. Zamorano J.L. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines // European Heart Journal. Oxford University Press, 2016. Vol. 37, № 36. P. 2768–2801.
122. Larsen C.M., Mulvagh S.L. Cardio-oncology: What you need to know now for clinical practice and echocardiography // Echo Research and Practice. BioScientifica Ltd., 2017. Vol. 4, № 1. P. R33–R41.
123. Yelvington B.J. Subcutaneous Rituximab in Follicular Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, and Diffuse Large B-Cell Lymphoma. // J. Adv. Pract. Oncol. Harborside Press, 2018. Vol. 9, № 5. P. 530–534.
124. Davies A. et al. Subcutaneous Rituximab for the Treatment of B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of the Scientific Rationale and Clinical Development // Advances in Therapy. Springer Healthcare, 2017. Vol. 34, № 10. P. 2210–2231.
125. García-Muñoz R. et al. Safety of switching from intravenous to subcutaneous rituximab during first-line treatment of patients with non-Hodgkin lymphoma: the Spanish population of the MabRella study // Br. J. Haematol. Blackwell Publishing Ltd, 2020. Vol. 188, № 5. P. 661–673.
126. Macdonald D. et al. A canadian perspective on the subcutaneous administration of rituximab in non-Hodgkin lymphoma // Current Oncology. Multimed Inc., 2017. Vol. 24, № 1. P. 33–39.
127. Delarue R. et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: A phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte // Blood. American Society of Hematology, 2013. Vol. 121, № 1. P. 48–53.
128. Geisler C.H. et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: A nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group // Blood. 2008. Vol. 112, № 7. P. 2687–2693.
129. Dreyling M., Ferrero S., Hermine O. How to manage mantle cell lymphoma // Leukemia. Nature Publishing Group, 2014. Vol. 28, № 11. P. 2117–2130.
130. Navari R.M., Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting // N. Engl. J. Med. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS), 2016. Vol.

374, № 14. P. 1356–1367.

131. Ettinger D.S. et al. Antiemesis. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 1.2021. 2020.
132. Roila F. et al. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: Results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference // *Annals of Oncology*. Ann Oncol, 2006. Vol. 17, № 1. P. 20–28.
133. Basch E. et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update // *J. Clin. Oncol.* J Clin Oncol, 2011. Vol. 29, № 31. P. 4189–4198.
134. Hesketh P.J. et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update // *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology, 2017. Vol. 35, № 28. P. 3240–3261.
135. Razvi Y. et al. ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients // *Supportive Care in Cancer*. Springer Verlag, 2019. Vol. 27, № 1. P. 87–95.
136. Burget D.W., Chiverton S.G., Hunt R.H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression // *Gastroenterology*. Gastroenterology, 1990. Vol. 99, № 2. P. 345–351.
137. Ивашкин В.Т. et al. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020. Vol. 30, № 1. P. 49–70.
138. Scally B. et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* Elsevier Ltd, 2018. Vol. 3, № 4. P. 231–241.
139. Hu Z.-H. et al. Efficacy of proton pump inhibitors for patients with duodenal ulcers: A pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials // *Saudi J. Gastroenterol.* Medknow Publications, 2017. Vol. 23, № 1. P. 11.
140. Poynard T., Lemaire M., Agostini H. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing lansoprazole with ranitidine or famotidine in the treatment of acute duodenal ulcer // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1995. Vol. 7, № 7. P. 661–665.
141. Baldo B.A. Monoclonal Antibodies Approved for Cancer Therapy // *Safety of Biologics Therapy*. 2016. P. 57–140.
142. Haanen J.B.A.G. et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2018. Vol. 29, №

Supp. 4. P. iv264–iv266.

143. Hua Q., Zhu Y., Liu H. Severe and fatal adverse events risk associated with rituximab addition to b-cell non-hodgkin's lymphoma (B-NHL) chemotherapy: A meta-analysis // J. Chemother. 2015.
144. Dawson K. et al. Managing infusion-related reactions for patients with chronic lymphocytic leukemia receiving obinutuzumab // Clin. J. Oncol. Nurs. Oncology Nursing Society, 2016. Vol. 20, № 2. P. E41–E48.
145. Leblond V. et al. Safety of obinutuzumab alone or combined with chemotherapy for previously untreated or relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia in the phase IIIb green study // Haematologica. Ferrata Storti Foundation, 2018. Vol. 103, № 11. P. 1889–1898.
146. Криволапов Ю.А. Технические аспекты выполнения трепанобиопсий костного мозга. Клиническая онкогематология 2014; 7:290—295 // Клиническая онкогематология. 2014. Vol. 7. P. 290–295.
147. Wang J. et al. Diagnostic utility of bilateral bone marrow examination: Significance of morphologic and ancillary technique study in malignancy // Cancer. Cancer, 2002. Vol. 94, № 5. P. 1522–1531.
148. Fong B., Van Bendegon J.M. Lumbar puncture. Neurologic and neurosurgical procedures // Rechman, E.F., Simon, R.R., eds. Emergency Medicine Procedures. New York: McGraw-Hill, 2004. P. 859–880.
149. SPIRIN M., GALSTYAN G., DROKOV M. Central venous access in lymphoma patients (pts) with superior vena cava syndrome (SVCS) // INTENSIVE CARE Med. Exp. 2019. Vol. 7, № Suppl. 3:001341. P. 388–389.
150. Pluschnig U. et al. Extravasation emergencies: state-of-the-art management and progress in clinical research. // Memo. Springer, 2016. Vol. 9, № 4. P. 226–230.
151. Zeidler K. et al. Optimal preprocedural platelet transfusion threshold for central venous catheter insertions in patients with thrombocytopenia. // Transfusion. 2011. Vol. 51, № 11. P. 2269–2276.
152. Zerati A.E. et al. Totally implantable venous catheters : history , implantation technique and complications. // J Vasc Bras. 2017. Vol. 16, № 2. P. 128–139.
153. Gow K.W., Tapper D., Hickman R.O. Between the lines: The 50th anniversary of long-term central venous catheters // Am. J. Surg. Elsevier Ltd, 2017. Vol. 213, № 5. P. 837–848.
154. Yeral M. et al. Tunnelled central venous catheter-related problems in the early phase of haematopoietic stem cell transplantation and effects on transplant outcome. // Turkish J. Haematol. Off. J. Turkish Soc. Haematol. Galenos Yayınevi, 2015. Vol. 32, № 1. P. 51–

155. Maki D.G., Kluger D.M., Crnich C.J. The Risk of Bloodstream Infection in Adults With Different Intravascular Devices: A Systematic Review of 200 Published Prospective Studies // *Mayo Clin. Proc. Elsevier*, 2006. Vol. 81, № 9. P. 1159–1171.
156. Hamilton H. *Central Venous Catheters* / ed. Bodenham A.R. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2009.
157. Biffi R. Introduction and Overview of PICC History // *Peripherally Inserted Central Venous Catheters*. Milano: Springer Milan, 2014. P. 1–6.
158. Linenberger M.L. Catheter-related thrombosis: risks, diagnosis, and management. // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2006. Vol. 4, № 9. P. 889–901.
159. Lee A.Y.Y., Kamphuisen P.W. Epidemiology and prevention of catheter-related thrombosis in patients with cancer // *J. Thromb. Haemost.* 2012. № 10. P. 1491–1499.
160. Цепенщинков Л., Лядов В.К. Периферически имплантируемый центральный венозный катетер: обзор литературы. // *Клиническая онкогематология*. 2014. Vol. 7, № 2. P. 220–228.
161. Linder L.E. et al. Material thrombogenicity in central venous catheterization: a comparison between soft, antebrachial catheters of silicone elastomer and polyurethane. // *J. Parenter. Enteral Nutr.* 1984. Vol. 8, № 4. P. 399–406.
162. Watters V.A., Grant J.P. Use of Electrocardiogram to Position Right Atrial Catheters During Surgery // *Ann. Surg.* Vol. 225, № 2. P. 165–171.
163. Taal M.W., Chesterton L.J., McIntyre C.W. Venography at insertion of tunnelled internal jugular vein dialysis catheters reveals significant occult stenosis // *Nephrol. Dial. Transplant.* Oxford University Press, 2004. Vol. 19, № 6. P. 1542–1545.
164. Lobato E.B. et al. Cross-sectional area of the right and left internal jugular veins. // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1999. Vol. 13, № 2. P. 136–138.
165. Червонцева А.М. Повреждение сосудистого эндотелия в процессе лечения острых миелоидных лейкозов. 2008.
166. Багирова Н.С. Инфекции, связанные с внутрисосудистыми устройствами: терминология, диагностика, профилактика и терапия // *Злокачественные опухоли*. 2014. № 3. P. 164–171.
167. Bannon M.P., Heller S.F., Rivera M. Anatomic considerations for central venous cannulation. // *Risk Manag. Healthc. Policy.* Dove Press, 2011. Vol. 4. P. 27–39.
168. Milling T.J. et al. Randomized, controlled clinical trial of point-of-care limited ultrasonography assistance of central venous cannulation: The Third Sonography Outcomes Assessment Program (SOAP-3) Trial* // *Crit. Care Med.* 2005. Vol. 33, № 8. P. 1764–1769.

169. Зозуля Н.И., Кумскова М.А. Протокол диагностики и лечения гемофилии. // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Том 1. Практика / ed. Савченко В.Г. Москва, 2018. Р. 333–358.
170. Галстян Г.М. НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИН К-ЗАВИСИМЫХ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ — ПАТОГЕНЕЗ, СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ. // Гематология и трансфузиология. 2012. Vol. 27, № 2. Р. 7–21.
171. Welte K. et al. Purification and biochemical characterization of human pluripotent hematopoietic colony-stimulating factor // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. Proc Natl Acad Sci U S A, 1985. Vol. 82, № 5. Р. 1526–1530.
172. Krause D.S. et al. CD34: Structure, biology, and clinical utility // Blood. American Society of Hematology, 1996. Vol. 87, № 1. Р. 1–13.
173. Giralt S. et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: Consensus guidelines and recommendations // Biology of Blood and Marrow Transplantation. Elsevier, 2014. Vol. 20, № 3. Р. 295–308.
174. Stiff P.J. et al. Transplanted CD34 + Cell Dose Is Associated with Long-Term Platelet Count Recovery following Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma or Multiple Myeloma // Biol. Blood Marrow Transplant. Biol Blood Marrow Transplant, 2011. Vol. 17, № 8. Р. 1146–1153.
175. Passos-Coelho J.L. et al. Predictive factors for peripheral-blood progenitor-cell collections using a single large-volume leukapheresis after cyclophosphamide and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor mobilization // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 1995. Vol. 13, № 3. Р. 705–714.
176. Hohaus S. et al. Successful autografting following myeloablative conditioning therapy with blood stem cells mobilized by chemotherapy plus rhG-CSF. // Exp. Hematol. 1993. Vol. 21, № 4. Р. 508–514.
177. Покровская О.С., Менделеева Л.П., Гальцева И.В., Варламова Е.Ю., Капланская И.Б., Воробьев И.А., Грецов Е.М., Калинин Н.Н., Варламова С.В., Клясова Г.А., Тихонова Л.Ю. С.В.Г. Мобилизация гемопоэтических клеток крови у больных миеломной болезнью // Проблемы гематологии и переливания. 2003. Р. 55–56.
178. Olivieri A. et al. Proposed definition of “poor mobilizer” in lymphoma and multiple myeloma: An analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo // Bone Marrow Transplant. Bone Marrow Transplant, 2012. Vol. 47, № 3. Р. 342–351.
179. Yang B.B., Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim // Clinical

- Pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet, 2011. Vol. 50, № 5. P. 295–306.
180. Costa L.J. et al. Pegfilgrastim-versus filgrastim-based autologous hematopoietic stem cell mobilization in the setting of preemptive use of plerixafor: Efficacy and cost analysis // Transfusion. Transfusion, 2012. Vol. 52, № 11. P. 2375–2381.
181. Dale D.C. et al. A systematic literature review of the efficacy, effectiveness, and safety of filgrastim // Supportive Care in Cancer. Springer Verlag, 2018. Vol. 26, № 1. P. 7–20.
182. Smith T.J. et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American society of clinical oncology clinical practice guideline update // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2015. Vol. 33, № 28. P. 3199–3212.
183. Bilgin Y.M., De Greef G.E. Plerixafor for stem cell mobilization: The current status // Current Opinion in Hematology. Lippincott Williams and Wilkins, 2016. Vol. 23, № 1. P. 67–71.
184. Бабенецкая Д.В., Моторин Д.В., Петров А.В., Алексеева Ю.А. З.А.Ю. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток препаратами циклофосфамид и цитарабин в сочетании с колониестимулирующим фактором у больных множественной миеломой, кандидатов для проведения трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток // Гематология и трансфузиология. 2017. № 62(4). P. 180-187.
185. Покровская О.С. Кроветворная ткань и стромальное микроокружение в процессе интенсивной терапии и мобилизации гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой: Автореф. дис.канд.мед.наук. 2011. Vol. 153. 29 p.
186. Афанасьева О.И., Воинов В.А. Г.Ю.С. Экстракорпоральная гемокоррекция: терминология, языковые соответствия. СПб, 2016. P. 7–15.
187. Ikeda K. et al. Adverse Events Associated With Infusion of Hematopoietic Stem Cell Products: A Prospective and Multicenter Surveillance Study // Transfusion Medicine Reviews. W.B. Saunders, 2018. Vol. 32, № 3. P. 186–194.
188. Sutherland D.R. et al. The ISHAGE guidelines for CD34+ cell determination by flow cytometry // Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research. J Hematother, 1996. Vol. 5, № 3. P. 213–226.
189. Enric Carreras D.C., Mohty Mohamad K.N. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 2019. 702 p.
190. Frankiewicz A. et al. Comparable safety profile of BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) and BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan) as conditioning before autologous haematopoietic cell transplantation. // Contemp. Oncol. (Poznan, Poland). Termedia Publishing, 2018. Vol. 22, № 2. P. 113–117.

191. Caballero M.D. et al. BEAM chemotherapy followed by autologous stem cell support in lymphoma patients: analysis of efficacy, toxicity and prognostic factors. // Bone Marrow Transplant. Bone Marrow Transplant, 1997. Vol. 20, № 6. P. 451–458.
192. Mills W. et al. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. // J. Clin. Oncol. J Clin Oncol, 1995. Vol. 13, № 3. P. 588–595.
193. Colita A. et al. LEAM vs. BEAM vs. CLV Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Malignant Lymphomas. Retrospective Comparison of Toxicity and Efficacy on 222 Patients in the First 100 Days After Transplant, On Behalf of the Romanian Society for Bon // Front. Oncol. 2019. Vol. 9. P. 892.
194. Sharma A. et al. Comparison of BEAM vs. LEAM regimen in autologous transplant for lymphoma at AIIMS. // Springerplus. Springerplus, 2013. Vol. 2. P. 489.
195. Perz J.B. et al. LACE-conditioned autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: treatment outcome and risk factor analysis in 67 patients from a single centre. // Bone Marrow Transplant. Bone Marrow Transplant, 2007. Vol. 39, № 1. P. 41–47.
196. Ramzi M. et al. Autologous noncryopreserved hematopoietic stem cell transplant with CEAM as a modified conditioning regimen in patients with Hodgkin lymphoma: a single-center experience with a new protocol. // Exp. Clin. Transplant. Exp Clin Transplant, 2012. Vol. 10, № 2. P. 163–167.
197. Visani G. et al. XRCC1 399GG genotype predicts significantly longer overall survival in resistant lymphoma patients treated with Benda-EAM and ASCT // Bone Marrow Transplant. Nature Publishing Group, 2020. Vol. 55, № 4. P. 818–820.
198. Visani G. et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. // Blood. 2011. Vol. 118, № 12. P. 3419–3425.
199. Lan A., Chan F.K.L. Peptic ulcer disease. // Lancet (London, England). Lancet, 2017. Vol. 390, № 10094. P. 613–624.
200. Auner H.W. et al. Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: Comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma // Ann. Hematol. Ann Hematol, 2002. Vol. 81, № 7. P. 374–377.
201. Gil L., Styczynski J., Komarnicki M. Infectious complication in 314 patients after high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: Risk factors analysis and outcome // Infection. Infection, 2007. Vol. 35, № 6. P. 421–427.

202. Eleutherakis-Papaiakovou E. et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of neutropenic fever in patients undergoing autologous stem-cell transplantation: Results of a single institution, randomized phase 2 trial // *Am. J. Hematol. Am J Hematol*, 2010. Vol. 85, № 11. P. 863–867.
203. Neumann S. et al. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DG // *Annals of Hematology. Ann Hematol*, 2013. Vol. 92, № 4. P. 433–442.
204. Moghnieh R. et al. Bacteraemia post-autologous haematopoietic stem cell transplantation in the absence of antibacterial prophylaxis: a decade's experience from Lebanon // *Infection. Urban und Vogel GmbH*, 2018. Vol. 46, № 6.
205. Клясова Г.А. et al. Эмпирическая антимикробная терапия у больных острыми лейкозами: итоги многоцентрового исследования // *Терапевтический архив*. 1998. Vol. 70, № 7. P. 15–21.
206. Савченко В.Г. и др. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Москва: Практика, 2018. 1008 p.
207. Terpos E. et al. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications // *Haematologica. Ferrata Storti Foundation*, 2015. Vol. 100, № 10. P. 1254–1266.
208. Maertens J. et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy. Oxford University Press*, 2016. Vol. 71, № 9. P. 1–8.
209. Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В., Нехаев И.В. Х.А.Ж.. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных // *RUSSCO*. 2017. P. 524–532.
210. Virizuela J.A. et al. Nutritional support and parenteral nutrition in cancer patients: an expert consensus report // *Clin. Transl. Oncol. Springer-Verlag Italia s.r.l.*, 2018. Vol. 20, № 5. P. 619–629.
211. Бесова Н.С., Борисова Т.Н., Ларионова В.Б., Лейдерман И.Н., Обухова О.А., Попова Т.С., Салтанов А.И., Сельчук В.Ю., Снеговой А.В., Ткачев С.И., Тюлядин С.А. Ш.А.И. Клинические рекомендации по нутритивной поддержке при химиотерапии и/или лучевой терапии. 2014.
212. Arends J. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // *Clin. Nutr. Churchill Livingstone*, 2017. Vol. 36, № 1. P. 11–48.
213. Cambor-Álvarez M. et al. Soporte nutricional y nutrición parenteral en el paciente

- oncológico: informe de consenso de un grupo de expertos // Nutr. Hosp. ARAN Ediciones, 2018. Vol. 35, № 1.
214. Baiu I., Spain D.A. Parenteral Nutrition // JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association, 2019. Vol. 321, № 21. P. 2142.
215. Протоколы трансплантации аллогенных гепомозитических стволовых клеток. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2020. 320 p.
216. Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–655.
217. Gratwohl A. The EBMT risk score // Bone Marrow Transplantation. Nature Publishing Group, 2012. Vol. 47, № 6. P. 749–756.
218. Sorrow M.L. et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. // Blood. The American Society of Hematology, 2005. Vol. 106, № 8. P. 2912–2919.
219. Sorrow M.L. et al. Prospective Validation of the Predictive Power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study // Biol. Blood Marrow Transplant. Elsevier Inc., 2015. Vol. 21, № 8. P. 1479–1487.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Воробьев Владимир Иванович** – к.м.н., врач-гематолог гематологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, член Российского общества онкогематологов.
2. **Тумян Гаяне Сергеевна** – д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член правления Российского общества онкогематологов.
3. **Фалалеева Наталья Александровна** – д.м.н., зав. отделением противоопухолевого лекарственного лечения МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, член Ассоциации онкологов России и Российской Ассоциации терапевтических радиационных онкологов.
4. **Птушкин Вадим Вадимович** – д.м.н., профессор, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», главный внештатный специалист-гематолог Департамента здравоохранения города Москвы, член Национального гематологического общества и Российского общества онкогематологов.
5. **Османов Евгений Александрович** – д.м.н., профессор, зав. отделом гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, член правления Российского общества онкогематологов.
6. **Поддубная Ирина Владимировна** – академик РАН, заслуженный деятель образования РФ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии и паллиативной медицины, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, председатель Российского общества онкогематологов.
7. **Байков Вадим Валентинович** – д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии, заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов.

8. **Ковригина Алла Михайловна** – д.б.н., профессор кафедры патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии Института повышения квалификации ФМБА РФ, заведующая патологоанатомическим отделением «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов.
9. **Стефанов Дмитрий Николаевич** – научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Российского общества онкогематологов
10. **Невольских Алексей Алексеевич** – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
11. **Иванов Сергей Анатольевич** – профессор РАН, д.м.н., директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
12. **Хайлова Жанна Владимировна** – кандидат медицинских наук, заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
13. **Геворкян Тигран Гагикович** – заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Блок по трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

14. **Савченко Валерий Григорьевич**, д.м.н., профессор, академик РАН, главный внештатный специалист гематолог Министерства здравоохранения РФ, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
15. **Дроков Михаил Юрьевич**, к.м.н., руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
16. **Васильева Вера Алексеевна**, к.м.н., заведующая отделением иммунохимиотерапии с дневным стационаром для больных после ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
17. **Власова Юлия Юрьевна**, к.м.н., зав. отделением трансплантации костного мозга для взрослых НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
18. **Гапонова Татьяна Владимировна**, к.м.н., главный внештатный специалист-трансфузиолог Министерства здравоохранения РФ, заместитель Генерального

директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, зав. отделом процессинга клеток крови и криоконсервирования

19. **Грицаев Сергей Васильевич**, д.м.н., руководитель Республиканского центра ТКМ ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России
20. **Зарицкий Андрей Юрьевич**, д.м.н., директор института гематологии, ФГБУ НМИЦ им В.А. Алмазова,
21. **Зюзгин Илья Сергеевич**, заведующий отделением гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
22. **Капорская Татьяна Семеновна**, к.м.н., зав. отделением гематологии с блоком трансплантации костного мозга ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница»
23. **Климко Николай Николаевич**, д.м.н, профессор, заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии СЗГМУ им.И.И. Мечникова
24. **Клясова Галина Александровна**, д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
25. **Константинова Татьяна Семеновна**, к.м.н., заведующая отделением гематологии ГАУЗ СО «Свердловская областная больница №1», главный внештатный гематолог УрФО и Свердловской области, доцент ФГБОУ ВО «Уральского Государственного Медицинского Университета» МЗ РФ
26. **Кузьмина Лариса Анатольевна**, зав. отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
27. **Кулагин Александр Дмитриевич**, д.м.н., и. о. директора НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
28. **Минаева Наталья Викторовна**, зам. директора по лечебной работе ФГБУН КНИИ ГПК ФМБА России
29. **Моисеев Иван Сергеевич**, д.м.н., зам. директора по науке НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
30. **Морозова Елена Владиславовна**, к.м.н., руководитель отдела гематологии, онкологии и трансплантации для взрослых НИИ детской онкологии, гематологии и

трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

31. **Моторин Дмитрий Васильевич**, к.м.н., врач-гематолог отделения онкогематологии №2, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
32. **Паровичникова Елена Николаевна**, д.м.н., заведующая отделом химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
33. **Петрова Галина Дмитриевна**, к.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток отдела гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ "НМИЦ онкологии им Н. Н. Блохина" Минздрава России
34. **Попова Марина Олеговна**, к.м.н., доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
35. **Эстрина Мария Аркадьевна**, к.м.н., зав. отделением клинической трансфузиологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-гематологи.
2. Врачи-онкологи.
3. Студенты медицинских вузов.

Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств:

- поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором >0.3 ;
- поиск в электронных базах данных.

Базы данных, использованных для сбора/селекции доказательств.

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных PUBMED и MEDLINE. Глубина поиска составляла 30 лет.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл. 4, 5).

В настоящих клинических рекомендациях в скобках приведены уровни доказательности рекомендаций в соответствии со шкалами, разработанными Американским обществом клинической онкологии (ASCO) и Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO).

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа.
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры

УДД	Расшифровка
	исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования.
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая.
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов.

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровень достоверности доказательств	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа.
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа.
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования.
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль».
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов.

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Уровень убедительности рекомендаций	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют

Уровень убедительности рекомендаций	Расшифровка
	высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными).
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными).
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества, все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными).

Методология валидации рекомендаций

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методики валидации рекомендаций. Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, насколько качественно интерпретированы доказательства и разработаны рекомендации. Также была проведена экспертная оценка изложения рекомендаций и их доступности для понимания.

Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специалистами профильных федеральных центров РФ и практическими врачами. Проект клинических рекомендаций был рассмотрен на совещаниях рабочей группы в 2017–2018 гг., на Форуме экспертов по вопросам диагностики и лечения злокачественных лимфопролиферативных заболеваний «Лимфорум», ежегодной Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы», а также в рамках IV Конгресса гематологов России.

Окончательная редакция. Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами авторского коллектива, которые

пришли к заключению, что все существенные замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке сведен к минимуму.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение А3.1. Режимы лекарственного лечения

R-CHOP [69]

- Ритуксимаб^{**}:
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
 - или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее #ритуксимаб^{**} 1400 мг п/к, день 0 или 1 [123–126].
- Доксорубицин^{**} 50 мг/м² в/в кап., день 1.
- Циклофосфамид^{**} 750 мг/м² в/в кап., день 1.
- #Винкристин^{**} 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1.
- Преднизолон^{**} 100 мг внутрь, дни 1–5.
Лечение возобновляется на 22 день.

R-CVP [67]

- Ритуксимаб^{**}:
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
 - или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее #ритуксимаб^{**} 1400 мг п/к, день 0 или 1 [123–126].
- Циклофосфамид^{**} 750 мг/м² в/в кап., день 1.
- #Винкристин^{**} 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1.
- Преднизолон^{**} 100 мг внутрь, дни 1–5.
Лечение возобновляется на 22 день.

RB [31]

- Ритуксимаб^{**}:
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса

или

- 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее #ритуксимаб** 1400 мг п/к, день 0 или 1 [123–126].

- Бендамустин** 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2.

Лечение возобновляется на 29 день.

R-BAC [30]

- Ритуксимаб**:

- 375 мг/м² в/в кап., день 1 все циклы курса

или

- 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее #ритуксимаб** 1400 мг п/к, день 1 [123–126].

- Бендамустин** 70 мг/м² в/в кап., дни 2, 3.

- Цитарабин** 800 мг/м² в/в кап., дни 2-4.

Лечение возобновляется на 29 день.

Бендамустин + бортезомиб** + ритуксимаб** [62]**

- Ритуксимаб**:

- 375 мг/м² в/в кап., день 1 все циклы курса

или

- 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее #ритуксимаб** 1400 мг п/к, день 0 или 1 [123–126].

- Бендамустин** 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 4.

- Бортезомиб** 1,3 мг/м² в/в кап., дни 1, 4, 8, 11.

Лечение возобновляется на 29 день.

VR-CAP [69]

- Ритуксимаб**:

- 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса

или

- 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее #ритуксимаб** 1400 мг п/к, день 0 или 1 [123–126].

- Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к, дни 1, 4, 8, 11.

- Доксорубицин** 50 мг/м² в/в кап. (короткая инфузия 20 мин), день 1.

- Циклофосфамид** 750 мг/м² в/в кап., день 1.

- Преднизолон** 100 мг внутрь или в/в, дни 1–5.

Лечение возобновляется на 22 день.

R-HyperCVAD/R-HMA [41]

Циклы 1, 3, 5, 7 (HyperCVAD):

- Циклофосфамид** 300 мг/м² в/в каждые 12 ч, дни 1–3 (всего 6 введений).
- Дексаметазон** 40 мг в/в или внутрь, дни 1–4, 11–14.
- Доксорубицин** 50 мг/м² в/в непрерывной 48-часовой инфузией в центральный катетер, дни 4-5 (по 25 мг/м²/сут).
- #Винкристин** 2 мг в/в, дни 4, 11.

Циклы 2, 4, 6, 8 (HMA):

- Метотрексат** 1000 мг/м² в/в непрерывной 24-часовой инфузией (200 мг/м² болюсно, затем 800 мг/м² за 24 часа) день 1.
- Цитарабин** 3 г/м² (у пациентов старше 60 лет – 1 г/м²) в/в каждые 12 ч, дни 2–3 (всего 4 введения).
- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в или #ритуксимаб** 1400 мг п/к (кроме первого введения - [123–126]), день 0 или 1 каждого цикла.

R-CHOP/R-DHAP [127]

Циклы 1, 3, 5 (R-CHOP)

- Ритуксимаб**:
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
 - или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее #ритуксимаб** 1400 мг п/к, день 0 или 1 [123–126].
- Доксорубицин** 50 мг/м² в/в кап., день 1.
- Циклофосфамид** 750 мг/м² в/в кап., день 1.
- Этопозид** 75 мг/м² в/в, день 1.
- #Винкристин** 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1.
- Преднизолон** 40 мг/м² внутрь, дни 1–5.

Циклы 2, 4, 6 (R-DHAP)

- Ритуксимаб**:

- 375 мг/м² в/в кап., день 1
- или
- #ритуксимаб** 1400 мг п/к, день 1 [123–126].
- #Цисплатин** 100 мг/м² в/в постоянная инфузия за 24 часа (при почечной недостаточности цисплатин заменяется на #оксалиплатин 120 мг/м² за 6 ч).
- Цитарабин** 2000 мг/м² 2 раза в день, день 2 (всего 2 введения).
- Дексаметазон** 40 мг в/в, дни 1–4.

Лечение возобновляется на 22 день или после восстановления показателей периферической крови.

R-MaxiCHOP/R-HAD [128]

Циклы 1, 3, 5, (R-MaxiCHOP)

- Ритуксимаб**:
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
 - или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее #ритуксимаб** 1400 мг п/к, день 0 или 1 [123–126].
- Циклофосфамид** 1200 мг/м² в/в, день 1.
- Доксорубицин** 75 мг/м² в/в, день 1.
- #Винкристин** 2 мг в/в, день 1.
- Преднизолон** 100 мг в/в или внутрь, дни 1–5.

Циклы 2, 4, 6 (R-HAD)

- Ритуксимаб**:
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1
 - или
 - #Ритуксимаб** 1400 мг п/к, день 1 [123–126].
- Цитарабин** 3000 мг/м² (у пациентов старше 60 лет – 2 г/м²) в/в каждые 12 ч, дни 2–3 (всего 4 введения).
- Дексаметазон** 40 мг в/в, дни 1–4.

Лечение возобновляется на 22 день или после восстановления показателей периферической крови, проводится 6–8 курсов терапии.

R-CHOP/R-HAD [129]

Циклы 1, 3, 5, 7 (R-CHOP)

- Ритуксимаб^{**}:
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
 - или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее #ритуксимаб^{**} 1400 мг п/к, день 0 или 1 [123–126].
- Доксорубицин^{**} 50 мг/м² в/в кап., день 1.
- Циклофосфамид^{**} 750 мг/м² в/в кап., день 1.
- Этопозид^{**} 75 мг/м² в/в, день 1.
- #Винкристин^{**} 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1.
- Преднизолон^{**} 40 мг/м² внутрь, дни 1–5.

Циклы 2, 4, 6, 8 (R-HAD)

- Ритуксимаб^{**}:
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1
 - или
 - #ритуксимаб^{**} 1400 мг п/к, день 1 [123–126].
- Цитарабин^{**} 3000 мг/м² (при концентрации креатинина в сыворотке более 150 мкмоль/л и у пациентов старше 60 лет – 2000 мг/м²) в/в каждые 12 ч, дни 2–3 (всего 4 введения).
- Дексаметазон^{**} 40 мг в/в, дни 1–4.

Лечение возобновляется на 22 день или после восстановления показателей периферической крови, проводится 6–8 курсов терапии.

R-HAD + B [58]

- Ритуксимаб^{**}:
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
 - или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее #ритуксимаб^{**} 1400 мг п/к, день 0 или 1 [123–126].
- Цитарабин^{**} 2000 мг/м² (у пациентов старше 60 лет – 1000 мг/м²) в/в, дни 2–3.
- #Бортезомиб^{**} 1,5 мг/м² в/в, дни 1, 4.
- Дексаметазон^{**} 40 мг в/в, дни 1–4.

Лечение возобновляется на 22 день

R-GemOx [59,61]

- Ритуксимаб^{**}:
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее #ритуксимаб^{**} 1400 мг п/к, день 0 или 1 [123–126].
- #Гемцитабин^{**} 1200 мг/м² в/в кап., день 1.
- #Оксалиплатин^{**} 120 мг/м² в/в кап., день 2.

R-GIFOX [60]

- Ритуксимаб^{**}:
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1 все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее #ритуксимаб^{**} 1400 мг п/к, день 1 [123–126]
- #Гемцитабин^{**} 1000 мг/м² в/в кап., день 2.
- #Оксалиплатин^{**} 130 мг/м² в/в кап., день 3.
- Ифосфамид^{**} 5000 мг/м² в/в кап. (с месной^{**}), день 3 в виде 24-часовой однократной инфузии у пациентов в возрасте младше 66 лет, или фракционированной в течение 3 дней (дни 3-5) у пациентов в возрасте >65 лет.

PERC [73].

- Преднизолон^{**} 20 мг внутрь.
- Циклофосфамид^{**} 50 мг внутрь.
- Этопозид^{**} 50 мг внутрь.
- Прокарбазин^{**} 50 мг внутрь.

При режиме PERC препараты принимаются ежедневно до снижения уровня лейкоцитов ниже $3 \times 10^9/\text{л}$. Прием возобновляется после восстановления показателей крови в ежедневном режиме, через день или в фракционированном режиме (5 дней в неделю, 2 дня перерыв) в зависимости от индивидуальной переносимости. Ежедневная доза препаратов всегда остается постоянной, возможно только изменение количества дней в неделю, в которые принимаются препараты.

Монотерапия ибрутинибом^{} [36]**

Ибрутиниб** 560 мг в сутки внутрь (4 капсулы). Принимается через 2 часа после и за 1 час до приема пищи. Запивается стаканом воды. 4 капсулы принимаются вместе. При возникновении осложнений лучше временно снижать дозу препарата, а не отменять его целиком. При необходимости отмены препарата следует возобновить его прием в течение 7 дней. Применяется ежедневно до прогрессирования заболевания или недопустимого токсического действия

Монотерапия акалабрутинибом [57]

Акалабрутиниб 200 мг в сутки, по 1 капсуле (100 мг) 2 раза в день независимо от приема пищи. Применяется ежедневно до прогрессии заболевания или развития непереносимой токсичности.

Ибрутиниб + ритуксимаб** [56]**

- Ритуксимаб** - один раз в неделю в течение 4 недель, затем 1 раз в 28 дней в течение 2 лет:
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1 все циклы курса
 - или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее #ритуксимаб** 1400 мг п/к, день 1 [123–126]
- Ибрутиниб** 560 мг в сутки внутрь (4 капсулы). Принимается через 2 часа после и за 1 час до приема пищи. Запивается стаканом воды. 4 капсулы принимаются вместе. При возникновении осложнений лучше временно снижать дозу препарата, а не отменять его целиком. При необходимости отмены препарата следует возобновить его прием в течение 7 дней. Применяется ежедневно до прогрессирования заболевания или недопустимого токсического действия

Монотерапия леналидомидом [63]**

- Леналидомид** 25 мг внутрь, дни 1-21
Лечение возобновляется на 29 день, проводится до прогрессирования заболевания или недопустимого токсического действия

Леналидомид + ритуксимаб** [64]**

- Леналидомид** 10 мг ежедневно, до, во время и после применения ритуксимаба**, до прогрессирования заболевания или недопустимого токсического действия
- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в кап. 4 еженедельных введения, после двух 28-дневных циклов леналидомида** (после 8 недель приема леналидомида**)

#Кладрибин + ритуксимаб** [72]**

- Ритуксимаб** 375 мг/м² в/в кап., день 1
- #Кладрибин 0,12 мг/кг/сут, дни 2-6

Приложение А3.2. Профилактика и лечение тошноты и рвоты

Одним из частых клинически значимых побочных эффектов ПХТ является тошнота и рвота. Эти побочные явления приводят не только к ухудшению самочувствия пациента, снижению качества жизни, но и препятствуют применению лекарственных препаратов в пероральной форме, а также приему пищи. Появление новых комбинаций противоопухолевых средств приводит к улучшению результатов терапии онкогематологических больных, однако выраженная тошнота и рвота могут ограничивать применение химиопрепаратов в полных дозах, отрицательно влиять на приверженность больных лечению. В связи с этим контроль тошноты и рвоты играет жизненно важную роль в сопроводительной терапии больных гемобластозами [75,130–135].

Тошнота и рвота развиваются при возбуждении рвотного центра несколькими путями - при воздействии нейротрансмиттеров на его рецепторы, или при поступлении в него импульсов от хеморецепторов триггерной зоны. Химическими веществами, вызывающими активацию рвотного центра, являются дофамин, серотонин, гистамин, ацетилхолин и субстанция Р (нейрокинин-1 - НК-1). Противорвотные препараты избирательно блокируют какой-либо из перечисленных нейротрансмиттеров.

Типы тошноты и рвоты

- Острая рвота – развивается в первые 24 ч после ПХТ; отличается высокой интенсивностью; редко сопровождается тошнотой.
- Отсроченная рвота – развивается на 2-5 сутки после начала ПХТ; менее интенсивна, чем острая; часто сопровождается постоянной тошнотой.
- Условно-рефлекторная рвота – развивается как условный рефлекс на ПХТ и/или сопутствующие ей манипуляции и окружающую обстановку; риск ее развития увеличивается с количеством курсов ПХТ; может сохраняться в течение длительного времени после окончания ПХТ.
- Неконтролируемая тошнота и рвота – развивается на фоне адекватной антиэметической профилактики и требует дополнительной коррекции.

- Рефрактерная рвота – возникает на последующих курсах ПХТ при неэффективности противорвотной профилактики и / или препаратов резерва на предыдущих курсах лечения.

Эметогенный потенциал противоопухолевых препаратов

Эметогенность – это риск развития рвоты у больных, получающих противоопухолевый препарат (в монорежиме, без противорвотной терапии). Выделено 4 градации эметогенного потенциала (см. таблицу А3.2.1) [75,130–135]:

- минимальный – развитие рвоты менее чем у 10% пациентов;
- низкий – развитие рвоты у 10 - 30% пациентов;
- средний – развитие рвоты у 30 - 90% пациентов;
- высокий – развитие рвоты более чем у 90% пациентов.

Таблица А3.2.1. Уровень эметогенности основных противоопухолевых препаратов

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для перорального приема
Высокий (>90%)	комбинация антрациклин/циклофосфамид дакарбазин кармустин мехлорэтамин стрептозоцин циклофосфамид ≥ 1500 мг/м ² цисплатин	гексаметилмеламин прокарбазин
Умеренный (30–90%)	азациитидин алемтузумаб бендамустин бусульфан даунорубицин доксорубицин идарубицин иринотекан иринотекан [липосомальная форма] ифосфамид	босутиниб винорельбин иматиниб кабозантиниб кризотиниб ленватиниб темозоломид трифлуридин-типирацил церитиниб циклофосфамид

	карбоплатин клофарабин оксалиплатин ромидепсин темозоломид тиотепа трабектедин циклофосфамид <1500 мг/м ² цитарабин >1000 мг/м ² эпирубицин	
Низкий (10–30%)	атезолизумаб афлиберцепт белиностан блинатумомаб бортезомиб брентуксимаб винфлунин гемцитабин доксорубицин пегилированный липосомальный доцетаксел иксабепилон ипилимумаб кабазитаксел карфилзомиб катумаксумаб метотрексат митоксантрон митомицин наб-паклитаксел нецитумумаб паклитаксел панитумумаб пеметрексед пертузумаб темсиролимус	аксатиниб алектиниб афатиниб вандетаниб венетоклакс вориностат дабрафениб дазатиниб ибрутиниб иделалисиб иксазомиб капецитабин кобиметиниб лапатиниб леналидомид нилотиниб олапариб осимертиниб пазопаниб палбоциклиб панобиностан понатиниб регорафениб сонидегиб сунитиниб талидомид

	топотекан трастузумаб-эманзин цетуксимаб цитарабин $\leq 1000 \text{ мг/м}^2$ элотузумаб эрибулин этопозид 5-фторурацил	тегафур-урацил траметиниб флударабин эверолимус этопозид
Минимальный ($<10\%$)	бевацизумаб блеомицин винбластин винкристин винорельбин даратумумаб кладрибин ниволумаб обинутузумаб офатумумаб пембролизумаб пиксантрон пралатрексат рамуцирумаб ритуксимаб трастузумаб флударабин 2-хлордеоксиаденозин	бусульфан вемурафениб висмодегиб гефитиниб гидроксиуреа мелфалан метотрексат помалидомид руксолитиниб сорафениб хлорамбуцил эрлотиниб б-тиогуанин

Рекомендации экспертов по принципам противорвотного (антиэметогенного) лечения основываются на том, в какую категорию эметогенного потенциала входит цитостатик [75,130–135]. Эметогенный потенциал препаратов для внутривенного введения определяется, как правило, для режима однодневного введения, то есть определяется эметогенность разовой дозы. В основу эметогенной классификации таблетированных препаратов положен учет эметогенности полного курса лечения. Эметогенность комбинированного режима ПХТ определяется, как правило, препаратом, обладающим наибольшим эметогенным потенциалом. Это положение является абсолютно верным для

режимов, включающих высокоэметогенные цитостатики. Комбинация средне-эметогенных цитостатиков может повышать эметогенность режима в целом.

Противорвотные препараты

Для клинического применения используется 5 групп препаратов, обладающих противорвотным действием [75,130–135]:

- *Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов (НТ - гидрокситриптамиин).* Эта группа препаратов включает ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, палоносетрон. Механизм действия препаратов обусловлен способностью селективно блокировать серотониновые 5-НТЗ-рецепторы, предупреждая возникновение рвотного рефлекса вследствие стимуляции афферентных волокон блуждающего нерва серотонином, выделяющимся из энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки ЖКТ. Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов также угнетают центральные звенья рвотного рефлекса, блокируя 5-НТЗ-рецепторы дна IV желудочка головного мозга. Препараты назначаются за 30-60 минут до ХТ. В таблице А3.2.2 указан режим дозирования антагонистов 5-НТЗ-рецепторов. Необходим мониторинг ЭКГ, электролитов у больных с признаками кардиальных нарушений. Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов могут удлинять интервал QT, в связи с чем у пациентов с синдромом удлинения QT следует избегать применения 5-НТЗ-антагонистов, за исключением палоносетрона, который не оказывает влияния на интервал QT. Палоносетрон – высокоселективный антагонист серотониновых рецепторов, имеющий самый длительный период полувыведения (до 40 часов). Применяется однократно с 1-го дня 1-го цикла при однодневном курсе ПХТ и через день - при многодневном курсе ПХТ.

Таблица А3.2.2. Режим дозирования антагонистов 5-НТЗ-рецепторов

Препарат	Разовая доза, мг	Способ применения
Ондансетрон	8	в/в
	16	внутрь
	8	суппозитории ректальные
Гранисетрон	1-3	в/в
	2	внутрь
Трописетрон	5	в/в или внутрь
Палоносетрон	0,25	в/в

- *Кортикостероиды.* Если схема ХТ содержит кортикостероиды, дополнительного назначения дексаметазона с противорвотной целью не требуется. Добавление дексаметазона к антагонистам серотониновых рецепторов позволяет уменьшить риск появления острой тошноты и рвоты и предотвращает развитие отсроченной тошноты и рвоты. Кроме того, он обладает самостоятельной противорвотной активностью и может использоваться в монотерапии для профилактики острой рвоты после введения низкоэметогенных цитостатиков. Препарат назначается в дозе 12 мг внутривенно однократно за 30–60 минут до ХТ. В случае высокоэметогенной терапии в последующие дни назначается внутрь в дозе 8 мг два раза в сутки, продолжительностью до 5 дней.
- *Антагонисты рецепторов нейрокина-1 (NK-1).* В эту группу препаратов входят апрепитант и фосапрепитант. Апрепитант – селективный высокоаффинный антагонист рецепторов NK-1 центрального механизма действия (за счет связывания с NK1-рецепторами головного мозга). Центральное действие апрепитанта обладает большой продолжительностью, причем он ингибирует как острую, так и отсроченную фазы рвоты, а также повышает противорвотную активность антагонистов 5-HT₃-рецепторов (например, ондансетрона) и глюкокортикостероидов (дексаметазона). Антагонисты NK1-рецепторов являются умеренными ингибиторами CYP3A4, что необходимо учитывать при одновременном использовании препаратов, метаболизируемых этой же системой (так, апрепитант снижает эффективность гормональных контрацептивов, в связи с чем, необходимо использовать альтернативные методы контрацепции; апрепитант повышает концентрацию кортикостероидов, в связи с чем в комбинации с апрепитантом доза дексаметазона должна быть снижена приблизительно на 50%; у пациентов, получающих варфарин, необходимо дополнительно контролировать уровень международного нормализованного отношения). Антагонисты NK1-рецепторов применяют в комбинации с кортикостероидами и антагонистами серотониновых 5-HT₃-рецепторов. Апрепитант принимается за час до ХТ, фосапрепитант вводится за 30 минут до ХТ в дозах, представленных в таблице А3.2.3.

Таблица А.3.2.3. Режим дозирования антагонистов NK1-рецепторов

Препарат	Разовая доза, мг	Способ применения / Режим дозирования
Апрепитант	125	Внутрь в 1 день

	80	Внутрь во 2 и 3 дни ПХТ
Фосапрепитант	150	В/в однократно

- *Блокаторы рецепторов допамина.* В эту группу входят бензамиды (метоклопрамид, итоприд), фенотиазины (хлорпромазин или аминазин, прометазин, метопемазин), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), бензодиазепины (диазепам, лоразепам, альпрозолам). Препараты обладают седативными и анксиолитическими свойствами. Метоклопрамид, широко использовавшийся ранее в высоких дозах для профилактики острой тошноты и рвоты после высоко- и среднеэметогенной ПХТ, в настоящее время применяется реже, так как при сопоставимой эффективности с антагонистами серотониновых рецепторов имеет значительное количество выраженных побочных эффектов. Согласно международным рекомендациям, использование метоклопрамида допустимо в стандартных дозах для профилактики острой тошноты и рвоты после низкоэметогенной химиотерапии, для профилактики отсроченной рвоты в комбинации с дексаметазоном. Режим дозирования – 10 мг 1 - 4 раза в сутки внутривенно или внутрь. Добавление блокаторов рецепторов допамина к схеме противорвотной терапии проводится по показаниям на усмотрение лечащего врача.
- *Нейролептики.* Добавление нейролептиков к схеме противорвотной терапии проводится по показаниям на усмотрение лечащего врача (например, при возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты – оланзапин 5–10 мг в сутки внутрь).

Принципы профилактики и терапии тошноты и рвоты.

Эксперты Международной ассоциации по поддерживающему лечению в онкологии (MASCC) разработали принципы антиэметической терапии, согласно которым используются следующие алгоритм и методы профилактики тошноты и рвоты [75,135].

Алгоритм профилактики и терапии тошноты и рвоты:

- Определить эметогенный потенциал назначенного режима ХТ
- Назначить профилактическую терапию, исходя из эметогенности режима ХТ, начиная с первого курса
- Назначить лечение в случае развития тошноты и рвоты на фоне профилактической терапии

- В случае развития тошноты и рвоты внести изменения в профилактическую терапию на последующих циклах ХТ
- Критерием эффективности противорвотной терапии является полное отсутствие (полный контроль) рвоты и тошноты в течение 24 часов (период развития острой рвоты) с момента введения противоопухолевых препаратов.

Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при высоко-эметогенной ХТ

Профилактика тошноты и рвоты должна начинаться до начала ХТ и проводиться не менее 2-3 дней после ее окончания. Антиэметики назначают во все дни ХТ ежедневно (исключение: палоносетрон – через день) на основе эметогенного потенциала цитостатиков, вводимых в тот или иной день. Выбор противорвотной комбинации осуществляется на основе компонента ХТ, обладающего наибольшей эметогенностью. В настоящее время наиболее эффективной антиэметической комбинацией является комбинация противорвотных препаратов, включающая антагонист NK1-рецепторов + антагонист рецепторов серотонина (5-НТЗ) + дексаметазон (не добавляют при наличии дексаметазона в схеме ХТ). Дополнительно по показаниям на усмотрение лечащего врача могут применяться бензодиазепины, блокаторы H2-рецепторов гистамина, ингибиторы протонной помпы. Может быть назначен апрепитант в дозе 125 мг в 1 день и 80 мг в последующие дни [75,130–135].

Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при умеренно-эметогенной ХТ

Профилактика тошноты и рвоты должна начинаться до начала ХТ и проводиться при необходимости еще 2-3 дня после ее окончания. В настоящее время наиболее эффективной антиэметической комбинацией является комбинация противорвотных препаратов, включающая антагонист рецепторов серотонина (5-НТЗ) + дексаметазон. При некоторых умеренно-эметогенных режимах, включающих карбоплатин, рекомендовано назначение апрепитанта/фосапрепитанта в комбинации с 5-НТЗ-антагонистом и дексаметазоном [75,130–135].

Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при низко-эметогенной и минимально-эметогенной ХТ

Для профилактики тошноты и рвоты при химиотерапии с низкой эметогенностью следует использовать только один из препаратов: дексаметазон, антагонист 5-НТЗ-

рецепторов или антагонист рецепторов допамина (например, метоклопрамид). При минимально-эметогенной ХТ профилактика тошноты и рвоты не требуется [75,130–135].

Профилактика тошноты и рвоты при лучевой терапии

При облучении верхней половины туловища и конечностей в большинстве случаев антиэметическая терапия не требуется. При необходимости назначения антиэметиков эметогенный потенциал определяется по максимально эметогенному воздействию (по зоне лучевой нагрузки или по лекарственному препарату, в случае сочетания лучевой терапии и ХТ) и с учетом зоны облучения. Антиэметики (в основном антагонисты 5-НТЗ-рецепторов) чаще применяют неинвазивным путем (перорально, ректально) за 30-60 мин до облучения. При недостаточной эффективности антагонистов 5-НТЗ-рецепторов в монотерапии возможно присоединение глюкокортикоидов [75,130–135].

Терапия неконтролируемой тошноты и рвоты

При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты, несмотря на плановое назначение стандартной для эметогенности данного режима ХТ антиэметической схемы, необходимо исключить причины, не связанные с непосредственным назначением цитостатиков (патология ЖКТ, электролитные нарушения, гипергликемия, уремия, метастазы в головной мозг, побочное действие опиоидных анальгетиков, психофизиологические причины). В случае их исключения необходимо перевести пациента на схему профилактики с низко-эметогенного потенциала на умеренно-эметогенный и с умеренно-эметогенного на высоко-эметогенный. При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты на фоне стандартных противорвотных схем (без использования апрепитанта или фосапрепитанта) необходимо при последующих курсах ввести в противорвотный режим апрепитант или фосапрепитант [75,130–135].

Развитие неконтролируемой или рефрактерной рвоты может развиваться у пациентов с так называемым сверхбыстрым метаболическим фенотипом (ускоренный метаболизм антагонистов 5-НТЗ-рецепторов в печени). В таком случае целесообразна смена 5-НТЗ-блокатора на другой антиэметик данного класса препаратов.

Кроме того, следует выполнять ряд общих принципов профилактики и лечения тошноты и рвоты:

- Назначать антиэметики строго по часам, а не при появлении тошноты или рвоты.
- Оценивать предпочтительный путь введения препаратов (парентерально, в ректальных суппозиториях, или внутрь).
- Осуществлять адекватную гидратацию и коррекцию электролитов.

- Добавлять при диспепсии H2-блокаторы или блокаторы протонной помпы.

При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты на фоне трехкомпонентной противорвотной схемы стандартного подхода нет, следует рассмотреть добавление препаратов иного класса из группы резерва:

- бензодиазепины (например, лоразепам по 0,5–2 мг каждые 4–6 ч);
- блокаторы рецепторов допамина (например, метоклопрамид по 20 мг каждые 6 ч);
- фенотиазины (например, аминазин 25 мг 4 раза в сутки);
- бутирофеноны (например, галоперидол 1–2 мг каждые 4–6 ч).

Возможно также использование альтернативного варианта профилактики тошноты и рвоты:

- оланзапин 5–10 мг в сутки внутрь с 1 по 3 дни;
- палonosетрон 0,25 мг в/в за 60 минут до ХТ в 1 день однократно;
- дексаметазон 20 мг в/в за 30 минут до ХТ в 1 день.

Профилактика и терапия условно-рефлекторной рвоты

Для профилактики и лечения условно-рефлекторной тошноты и рвоты, в первую очередь, важна оптимальная профилактика тошноты и рвоты в каждом цикле ХТ. Также, с учетом психогенного механизма, применяют бензодиазепины (например, лоразепам по 0,5–2 мг на ночь накануне и утром перед ХТ), и нефармакологические методы – психотерапия, гипноз, системная десенсибилизация [75,130–135].

Приложение А3.3. Профилактика язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки на фоне терапии глюкокортикостероидами

В абсолютное большинство протоколов противоопухолевого лечения онкогематологических заболеваний включены высокие дозы глюкокортикостероидов (ГКС). Язва желудка или двенадцатиперстной кишки является одним из серьёзных побочных эффектов терапии ГКС. Механизм ulcerогенного действия ГКС заключается в повышении секреции соляной кислоты в желудке, изменении качественного состава слизи, торможении регенерации поверхностного эпителия. При сочетанном применении ГКС с нестероидными противовоспалительными средствами и антикоагулянтами риск развития стероидных язв возрастает. В связи с ulcerогенностью, при использовании ГКС необходимо проводить антисекреторную терапию с целью профилактики стероидных язв [76,77].

Диагностика язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки при применении ГСК

Формирование язв ЖКТ может проявляться диспепсическими явлениями и абдоминальными болями, но нередко протекает и бессимптомно, манифестируя кровотечением или перфорацией.

Для диагностики язвенного поражения ЖКТ применяется эзофагодуоденоскопия, при необходимости с биопсийным исследованием и тестом на наличие *H. Pylori*.

Профилактика язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки при применении ГКС.

По результатам мета-анализа 300 работ [136], язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцуются практически во всех случаях, если рН внутрижелудочного содержимого поддерживается более 3 в течение суток на протяжении 18 часов. С учетом указанного правила в качестве противоязвенной терапии в настоящее время могут рассматриваться антациды, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы (ИПП). Согласно одному из последних мета-анализов, при использовании ИПП или блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов достоверно эффективнее достигается рубцевание язвенного дефекта, а также снижается риск повторного кровотечения. Лишь препараты этих двух групп позволяют достигать и поддерживать необходимую рН-среду желудка, при которой происходит заживление гастродуоденальных язв.

В настоящее время с антисекреторной целью для профилактики язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе на фоне терапии глюкокортикостероидами, применяются два класса препаратов: ингибиторы протонной помпы и блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов [137,138].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП)

Ингибиторы протоновой помпы (ингибиторы протонового насоса, блокаторы протонного насоса, блокаторы H^+/K^+ -АТФазы, блокаторы водородной помпы) — антисекреторные лекарственные препараты, блокирующие H^+/K^+ -АТФазу обкладочных (париетальных) клеток слизистой оболочки желудка и уменьшающие секрецию соляной кислоты, путем проникновения в париетальные клетки слизистой оболочки желудка, концентрации в секреторных канальцах, и активации при кислом значении рН. При активации ИПП образуют прочные ковалентные связи с меркаптогруппами цистеиновых остатков H^+/K^+ -АТФазы, блокируя действие протонной помпы так, что она необратимо

исключается из процесса секреции соляной кислоты. Влияние ИПП на последнюю стадию процесса образования соляной кислоты в желудке является дозозависимым и обеспечивает высокоэффективное ингибирование базальной и стимулированной секреции соляной кислоты независимо от фактора его вызывающего. В группу препаратов ИПП входят омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, зомепразол, применяемые во время проведения курсов специфической противоопухолевой терапии, включающей системные ГКС, в указанных в таблице А3.3.1 дозах [137–139].

Таблица А3.3.1. Режим дозирования ИПП с целью профилактики язвенной болезни

Препарат	Суточная доза, мг	Способ применения и режим дозирования
Омепразол	20 40	Внутрь, 1 раз в сутки; в/в, 1 раз в сутки
Лансопразол	30	Внутрь, 1 раз в сутки
Пантопразол	40	Внутрь, 1 раз в сутки
Рабепразол	20	Внутрь, 1 раз в сутки
Эзомепразол	20	Внутрь или в/в, 1 раз в сутки

Время суток и прием пищи не влияют на активность ИПП. Коррекции дозы при почечной недостаточности не требуется. При невозможности перорального приема ИПП вводятся внутривенно.

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов

Секреторные реакции желудка при действии экзогенного или эндогенного гистамина реализуются через H₂-гистаминорецепторы. Блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина и подавляют вызванную различными раздражителями секрецию соляной кислоты за счет вытеснения гистамина из связи с H₂-рецепторами париетальных клеток. Препараты этой группы поддерживают показатели внутрижелудочного pH > 3 на протяжении суток. Применение H₂-блокаторов в течение 1-1,5 месяца приводит к рубцеванию язвенного дефекта у 70–80 % пациентов с дуоденальными язвами и у 55–60 % пациентов с язвами желудка. Тем не менее, после внедрения ИПП в клиническую практику в качестве базисной антисекреторной терапии, H₂-блокаторы применяются реже, главным образом при невозможности применения ИПП.

В группу препаратов – блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов входят ранитидин, фамотидин, применяемые во время проведения курсов противоопухолевой терапии, включающей системные ГКС, в указанных в таблице А3.3.2 дозах [137,138,140].

Таблица 2 . Режим дозирования блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов

Препараты	Суточная доза, мг	Режим дозирования
Ранитидин	150	Внутрь, 1 раз в сутки, на ночь
Фамотидин	20	Внутрь, 1 раз в сутки, на ночь

Приложение А3.4. Сопроводительная терапия при введении моноклональных антител у гематологических пациентов.

Моноклональные антитела — это класс препаратов, которые обладают высокой селективностью в отношении молекулярной мишени, являющейся, как правило, одним из ключевых компонентов патологического процесса. Антитела обладают способностью точно связываться с антигеном благодаря специальным антигенсвязывающим участкам, имеющим к нему высокую специфичность.

В последнее десятилетие методы таргетного воздействия на опухолевые клетки при онкогематологических заболеваниях (лейкозы, лимфомы) показали свою высокую эффективность и были включены в многочисленные национальные рекомендации по лечению гемобластозов, как при рецидиве, так и в первой линии терапии [141].

Учитывая, что моноклональные антитела представлены белковой молекулой, способной вызывать нежелательные реакции, главным образом инфузионные, разработан алгоритм, позволяющий упразднить побочные явления, связанные с введением терапевтических моноклональных антител.

Моноклональные антитела вызывают развитие широкого спектра побочных эффектов: от головной боли и сыпи до анафилаксии и токсидермии. Инфузионные реакции на введение моноклональных антител предположительно имеют в своей основе иммунные механизмы: массивное высвобождение цитокинов и IgE-опосредованные механизмы.

Для предупреждения развития инфузионных реакций непосредственно перед введением моноклональных антител рекомендовано проведение премедикации.

При возникновении инфузионных реакций: заложенность носа, кашель, аллергический ринит, озноб, першение в горле, одышка, тошнота, отек, изменение артериального давления – любой степени тяжести, следует немедленно прекратить

введение препарата и устранить возникшие симптомы путем введения глюкокортикостероидов, кислорода, бронходилататоров, антигистаминных препаратов, затем решить вопрос о возможности продолжения введения. При развитии тяжелых или труднокупируемых инфузионных реакций проводится осмотр реаниматологом. При развитии анафилактического шока первым вводится адреналин и инфузионная нагрузка с последующим введением дексаметазона или преднизолона.

Ритуксимаб [142,143]

Внутривенное применение:

Стандартная дозировка препарата на разовое введение составляет 375 мг/м². Необходимое количество препарата набирают в асептических условиях и разводят до расчетной концентрации (1–4 мг/мл) в инфузионном флаконе (пакете) с 0,9% раствором натрия хлорида для инъекции или 5% раствором декстрозы (растворы должны быть стерильными и апиrogenными). Приготовленный инфузионный раствор стабилен в течение 12 ч при комнатной температуре или в течение не более 24 ч при температуре от 2 до 8 °С. Препарат вводят внутривенно, инфузионно (медленно), через отдельный катетер. Препарат нельзя вводить в/в болюсно или в виде в/в инъекций.

Рекомендуемая начальная скорость первой инфузии — 50 мг/ч, в дальнейшем ее можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости — 400 мг/ч. Последующие инфузии можно начинать со скорости 100 мг/ч и увеличивать ее на 100 мг/ч каждые 30 мин до максимальной скорости 400 мг/ч.

Перед каждой инфузией ритуксимаба за 30-60 мин до введения необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например парацетамол или кетопрофен; антигистаминный препарат, например дифенгидрамин или клемастин; глюкокортикостероид, например, дексаметазон). Стандартной премедикацией является введение кетопрофен 100 мг в/в капельно на 100 мл физ.раствора + клемастин 2 мг в/в капельно на 100 мл физ.раствора + дексаметазон 8 мг в/в капельно на 50 мл физ. раствора.

У большинства больных в ходе первой инфузии отмечается инфузионный симптомокомплекс от легкой до умеренной степени выраженности, заключающийся в появлении лихорадки и озноба/дрожи. Другими часто наблюдающимися инфузионными симптомами являются тошнота, зуд, ангионевротический отек, астения, гипотензия, головная боль, бронхоспазм, раздражение в горле, ринит, крапивница, сыпь, рвота, миалгия, головокружение, гипертензия. Как правило, эти реакции возникают в пределах 30–120 мин после начала первой инфузии и исчезают после замедления или прерывания введения препарата и проведения поддерживающих мероприятий (в т.ч. в/в введений

физиологического раствора, клемастина/ дифенгидрамина, кетонала/парацетамола). Легкие или умеренно выраженные реакции могут быть устранены уменьшением скорости введения, которую можно вновь увеличить после исчезновения симптоматики. Пациентам, у которых развились инфузионные реакции 1-3 степени, следует снизить скорость введения при возобновлении инфузии. При развитии анафилактической реакции или жизнеугрожающей инфузионной реакции 4-й степени необходимо окончательно прекратить введение ритуксимаба и оказать необходимую экстренную помощь.

В связи с опасностью развития гипотензии рекомендуется отмена антигипертензивных препаратов за 12 ч до начала и на протяжении всего времени инфузии ритуксимаба.

Подкожное применение

Ритуксимаб в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» в дозировке 1400мг может применяться после внутривенного введения полной первой дозы препарата, в том числе у пациентов с затрудненным венозным доступом. Игла для подкожного введения должна быть присоединена к шприцу непосредственно перед введением препарата для предотвращения возможной закупорки иглы. Препарат вводится в течение 5 минут подкожно в переднюю брюшную стенку, исключая места гематом, уплотнений, повышенной чувствительности, покраснений, родимые пятна, ткани рубцов. В случае прерывания инъекции ее можно возобновить в том же самом месте или, при необходимости, изменить место инъекции. Препарат в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» и другие препараты, также предназначенные для п/к введения, по возможности, следует вводить в разные места. Перед каждым применением препарата необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например, парацетамол/кетопрофен; антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин/клемастин). Если препарат применяется не в комбинации с химиотерапией, содержащей глюкокортикостероиды, то в состав премедикации также входят глюкокортикостероиды.

Обинутузумаб [142,144,145]

Для введения первой дозы обинутузумаба 1000 мг в первом цикле терапии рекомендуется использовать 2 инфузионных пакета разного размера, что позволит различать дозу 100 мг, предназначенную для введения в цикле 1 в день 1 и дозу 900 мг для введения в цикле 1 в тот же день, или в день 2. Для этого из флакона следует отобрать 40 мл концентрата препарата; ввести 4 мл концентрата в инфузионный пакет объемом 100 мл, а оставшиеся 36 мл концентрата - в инфузионный пакет объемом 250 мл, содержащий

стерильный апирогенный 0.9% раствор натрия хлорида. Промаркировать каждый инфузионный пакет.

В дальнейшем при повторном применении вводится 1000 мг препарата одномоментно (таб. 1).

Таблица 1. Доза обинутузумаба и объем инфузии.

Доза обинутузумаба, предназначенная для введения	Необходимое количество концентрата препарата	Объем инфузионного пакета
100 мг	4 мл	100 мл
900 мг	36 мл	250 мл
1000 мг	40 мл	250 мл

Препарат вводят только внутривенно капельно через отдельный катетер. Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя. Для разведения следует использовать только 0.9% раствор натрия хлорида.

Рекомендуемая доза обинутузумаба при хроническом лимфолейкозе составляет 1000 мг внутривенно в дни 1 (или 1+2), в день 8 и день 15 1-го 28-дневного цикла (таб. 2), затем 1000 мг в циклах 2-6; при лимфомах доза обинутузумаба составляет 1000 мг в каждом цикле лечения.

Таблица 2. Введение препарата обинутузумаб

День цикла терапии		Доза обинутузумаба	Скорость инфузии
Цикл 1	День 1	100 мг	25 мг/ч в течение 4 ч. Не увеличивать скорость инфузии.
	День 2 или День 1 (продолжение)	900 мг	Если во время предыдущей инфузии не возникло инфузионных реакций, скорость инфузии составляет 50 мг/ч. Скорость инфузии можно постепенно увеличивать с шагом 50 мг/ч каждые 30 мин до максимальной скорости 400 мг/ч.
	День 8	1000 мг	Если во время предыдущей инфузии (конечная скорость инфузии ≥ 100 мг/ч) не возникло
	День 15	1000 мг	

Циклы 2-6	День 1	1000 мг	инфузионных реакций, начальная скорость инфузии составляет 100 мг/ч и затем постепенно следует увеличивать скорость с шагом 100 мг/ч каждые 30 мин до максимальной скорости 400 мг/ч.
------------------	--------	---------	---

При применении обинутумаба могут наблюдаться инфузионные реакции (в том числе, тяжелые. Наиболее частые – тошнота, рвота, озноб, понижение / повышение АД, повышение температуры тела, одышка, приливы, головная боль, тахикардия и диарея. Для предупреждения развития инфузионных реакций всем пациентам следует проводить премедикацию антипиретиком или анальгетиком, антигистаминными препаратами и глюкокортикостероидными препаратами; отменять прием антигипертензивного препарата утром в день первой инфузии, а также поэтапно вводить дозу в цикле 1 (таб.3).

Таблица 3. Премедикация перед введением препарата обинутумаб, необходимая для снижения риска развития инфузионных реакций.

День цикла приема препарата	Пациенты, требующие премедикации	Лекарственное средство	Применение
Цикл 1 День 1, 2	Все пациенты	Глюкокортикостероиды внутривенно: преднизон/преднизолон 100 мг или дексаметазон 20 мг или метилпреднизолон 80 мг	Введение необходимо завершить не менее чем за 1 ч до начала инфузии препарата
		Анальгетик/антипиретик для приема внутрь, например, ацетаминофен/парацетамол 1000 мг	Не менее чем за 30 мин до начала инфузии препарата
		Антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин 50 мг	
Все последующие инфузии	Пациенты без инфузионных реакций при предшествующей инфузии	Анальгетик/антипиретик для приема внутрь, например, ацетаминофен/парацетамол 1000 мг	Не менее чем за 30 мин до начала инфузии препарата
	Пациенты с инфузионными реакциями (1 или 2 степени) при предшествующей инфузии	Анальгетик/антипиретик для приема внутрь, например, ацетаминофен/парацетамол 1000 мг	Не менее чем за 30 мин до начала инфузии препарата
		Антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин 50 мг	
	Пациенты с инфузионными реакциями 3 степени при предшествующей инфузии или пациенты с числом лимфоцитов $>25 \times 10^9/\text{л}$ перед проведением инфузии	Глюкокортикостероиды, внутривенно: преднизон/преднизолон 100 мг или дексаметазон 20 мг или метилпреднизолон 80 мг	Введение необходимо завершить не менее чем за 1 ч до начала инфузии препарата
		Анальгетик/антипиретик для приема внутрь, например, ацетаминофен/парацетамол 1000 мг	Не менее чем за 30 мин до начала инфузии препарата

		Антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин 50 мг	
--	--	--	--

При развитии инфузионной реакции следует скорректировать скорость инфузии в зависимости от степени тяжести наблюдаемой реакции: при развитии реакции 1-3 степени следует временно приостановить инфузию и провести медикаментозную терапию, необходимую для устранения симптомов. При развитии реакции 4-й степени следует прервать инфузию и полностью прекратить терапию. После разрешения симптомов инфузионной реакции инфузию можно возобновить (за исключением случаев 4-й степени) со скоростью в 2 раза ниже, чем скорость, при которой развились реакции. Если у пациента не наблюдается повторение того же самого нежелательного явления той же самой степени тяжести, можно повышать скорость инфузии с тем же шагом и интервалом, которые рекомендованы. Если скорость возобновленной инфузии переносится плохо, необходимо следовать рекомендациям по скорости инфузии для цикла 1, день 1 и день 2.

Во время инфузии обинутузумаба возможно понижение АД. В связи с этим следует рассмотреть возможность приостановки лечения антигипертензивными препаратами в течение 12 ч перед каждой инфузией, на протяжении каждой инфузии и в продолжение 1 ч после введения обинутузумаба.

На фоне терапии обинутузумабом возможно развитие анафилаксии, при этом возможны затруднения при дифференциальной диагностике реакции гиперчувствительности и инфузионной реакции. Если во время инфузии подозревается развитие реакции гиперчувствительности (развитие симптомов происходит, как правило, при последующих введениях, очень редко симптомы развиваются во время первой инфузии), введение должно быть прекращено, и терапию обинутузумабом следует отменить.

Пациентам из группы риска развития синдрома лизиса опухоли (с большой опухолевой массой и/или высоким содержанием лимфоцитов в периферической крови и/или почечной недостаточностью с клиренсом креатинина <70 мл/мин) необходимо провести профилактику синдрома, включающую адекватную гидратацию и назначение гипоурикемических препаратов (например аллопуринол или другие препараты) до начала инфузии.

Приложение A3.5. Протоколы выполнения аспирационного и биопсийного исследования костного мозга

Пункционное (стернальная пункция, аспирация костного мозга) и биопсийное (трепанобиопсия, биопсия костного мозга) исследования костного мозга — это диагностические методы, позволяющие получить образец тканей костного мозга из грудины или костей таза, путем аспирации и чрескожной трепанобиопсии.

С помощью аспирационной биопсии (пункции) получают образцы костного мозга для морфологической оценки клеточного состава и, при необходимости, дополнительных исследований — иммунофенотипический анализ методом проточной цитометрии, цитогенетические, молекулярные и другие исследования. Биопсия костного мозга (трепанобиопсия) дополнительно позволяет получить при гистологическом исследовании более подробную информацию о клеточности костного мозга, его морфологическом составе, особенностях стромы, детально охарактеризовать клеточные популяции, в том числе, с помощью иммуногистохимического исследования.

Процедуры аспирационного и биопсийного исследования костного мозга являются рутинными и проводятся в амбулаторных и стационарных условиях. Для выполнения пункции костного мозга применяются одноразовые или многоразовые стерилизуемые иглы. Трепанобиопсия костного мозга выполняется одноразовой или многоразовой стерелизуемой иглой Jamshidi или иглой сходной с ней конструкции.

При выполнении процедур взятия костного мозга для исследований редко возможны осложнения. Так, частота возникновения осложнений биопсии костного мозга по данным Британского общества гематологов за период 7 лет (1995—2001 гг.) составила 0,05% (26 / 54890, в том числе, 2 фатальных — сепсис, массивное кровотечение). В спектре осложнений наиболее частыми были: кровотечения (в том числе развитие массивных ретроперитонеальных гематом), поломка инструмента, инфекционные осложнения. Факторами риска развития кровотечения являлись проводимая больному терапия антикоагулянтами и антиагрегантами, миелопролиферативный или миелодиспластический синдромы, сопровождающиеся дисфункцией тромбоцитов, коагулологические нарушения, тромбоцитопения.

Показания к выполнению пункционного (аспирационного) исследования костного мозга [146]

- Дифференциальная диагностика гематологических заболеваний: острых и хронических лейкозов, миелодиспластических синдромов, миелопролиферативных и лимфопролиферативных заболеваний, множественной миеломы и других плазмоклеточных заболеваний, апластической анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры.

- Оценка состояния миелопоэза при цитопении (одно-, двухростковой или панцитопении) невыясненной этиологии.
- Оценка состояния миелопоэза при наличии незрелых клеток в периферической крови, особенно бластов; при лейкоцитозе невыясненной этиологии; при моноклональной гаммапатии.
- Оценка миелопоэза при макроцитарной анемии (вследствие недостаточного поступления или нарушения всасывания таких веществ как медь, цинк, витамин В₁₂ или фолиевая кислота).
- Дифференциальная диагностика при лихорадке неясного генеза в сочетании с увеличением размеров селезенки и/или лимфоузлов или без их увеличения.
- Мониторинг эффективности лечения различных заболеваний системы крови.
- Оценка восстановления гемопоэза после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).
- В составе комплексного обследования при негематологических заболеваниях, например, у больных с ВИЧ-инфекцией и СПИДом.
- Дифференциальная диагностика болезней накопления и других метаболических заболеваний.
- Определение степени повреждения костного мозга у пациентов, подвергшихся воздействию радиации, наркотиков, химических веществ и других миелотоксических веществ (в том числе лекарственных средств).
- Диагностика (иногда, в составе комплексной диагностики) железодефицитной анемии, полицитемии, тромбоцитозов и инфекционного мононуклеоза.

При невозможности получить при пункции костного мозга адекватный диагностический материал («сухой» аспират), после повторной попытки показано выполнение трепанобиопсии костного мозга с приготовлением отпечатков трепанобиоптата.

Показания к выполнению биопсийного исследования костного мозга (трепанобиопсии) [146]

- Диагностика и определение распространенности (стадии) при первичной диагностике и/или при рецидиве заболевания, а также оценка эффективности терапии при различных онкогематологических заболеваниях (лимфопролиферативные заболевания, в том числе хронический лимфолейкоз, лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы, волосатоклеточный лейкоз; хронические миелопролиферативные заболевания, в том числе истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз,

системный мастоцитоз; множественная миелома и прочие плазмоклеточные неоплазии).

- Диагностика и оценка эффективности лечения апластической анемии, миелодиспластических синдромов, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, острых лейкозов и при других гематологических заболеваниях/состояниях.
- Диагностика, определение распространенности (стадии), оценка метастатического поражения и эффекта лечения солидных опухолей (нейробластома, рабдомиосаркома, примитивные нейроэктодермальные опухоли, саркома Юинга и другие).
- Мониторинг эффективности лечения или оценки прогрессирования заболеваний системы крови.
- Оценка миелопоэза до и после выполнения трансплантации костного мозга / гемопоэтических стволовых клеток (ТКМ / ТГСК).
- Обследование больных с предполагаемым первичным амилоидозом и заболеваниями костной ткани.
- Оценка состояния миелопоэза при цитопении, тромбоцитозе, лейкоцитозе, анемии, изменениях состава лейкоцитов (лейкоцитарная формула), и для диагностики перегрузки железом.
- Оценка состояния миелопоэза и вовлечения костного мозга при инфекционных заболеваниях (например, при грибковых, микобактериальных инфекциях, в том числе при туберкулезе и других гранулематозных процессах, в также при гистоплазмозе и лейшманиозе).
- Оценка состояния миелопоэза и вовлечения костного мозга при болезнях накопления (например, болезнь Нимана—Пика и болезнь Гоше) и гранулематозных заболеваниях (например, саркоидоз).

Противопоказания для выполнения биопсийного исследования костного мозга [146]

Аспирация костного мозга и биопсия не имеют абсолютных противопоказаний, но могут быть относительные противопоказания, связанные с общим состоянием пациента:

- Раневая поверхность кожи и подлежащих тканей с признаками воспаления в месте проведения процедуры.
- Тромбоцитопения и другие коагулопатии, геморрагический синдром (выполнение процедуры возможно после купирования нарушений гемостаза и коррекции тромбоцитопении).

- При терапии антикоагулянтами и антиагрегантами, перед выполнением процедуры должны учитываться показатели коагулологических тестов.
- Наличие признаков резорбции кости в месте проведения процедуры.

При соматически тяжелом состоянии пациента и повышенном риске развития осложнений при амбулаторном проведении процедуры, трепанобиопсию возможно выполнить в условиях стационара.

Возможные технические трудности выполнения пункционного и биопсийного исследований костного мозга [146]

- Плохое качество инструментария.
- Избыточный вес больного или большая толщина подкожно-жировой клетчатки и анатомические особенности строения грудной клетки и костей таза.
- Остеопороз.
- Фиброз стромы.

Возможные осложнения пункционного и биопсийного исследований костного мозга и способы их профилактики [146]

- Кровотечение (раннее и/или отсроченное), особенно при тромбоцитопении и/или наличии нарушений свертывания крови.
- Инфекция, особенно в условиях иммунодефицита и нейтропении.
- Длительный болевой синдром и дискомфорт в месте биопсии.
- Переломы кости.
- Поломка инструмента.
- Сквозное ранение органов средостения при выполнении стеральной пункции.
- Анафилактические реакции (на анестетики).

При выполнении стеральной пункции, из-за тонкой структуры кости грудины в области пункции (толщина ~ 1 см у взрослых), возможно сквозное проникновение в средостение с возможным повреждением органов средостения и развитием медиастинита, пневмоторакса, травмы и тампонады сердца. Для профилактики данного осложнения необходимо использовать стеральные иглы с ограничителем.

Ряд осложнений может быть обусловлен некоторыми анатомическими особенностями больного. Так у больных с ожирением выше вероятность развития осложнений, также осложнять проведение процедуры могут сопутствующие заболевания,

влияющие на плотность костной ткани (например, остеопороз и резорбция кости). Для минимизации риска развития локальных и генерализованных инфекций, необходимо использовать только стерильный инструмент и строго соблюдать все правила асептики и антисептики. Основными способами профилактики геморрагических осложнений является коррекция тромбоцитопении и коагулологических нарушений перед выполнением процедуры и контроль параметров гемостаза и состояния больного в раннем периоде после биопсии. При своевременном грамотном вмешательстве осложнения процедур исследования костного мозга (пункция, биопсия) курабельны.

При развитии осложнений биопсийного исследования необходимо связаться с врачом, выполнившим процедуру, тактика терапии осложнения должна быть согласована с гематологом.

Односторонняя и двусторонняя биопсия подвздошной кости

Выполнение двусторонней биопсии подвздошной кости увеличивает вероятность выявления очаговых поражений костного мозга при подозрении на метастатическое поражение при солидных опухолях, лимфопролиферативных заболеваниях, которые при односторонней биопсии могут быть не выявлены. Выполнение билатерального биопсийного исследования костного мозга также показано для более детальной оценки клеточности и наличия фиброза стромы при диагностике апластической анемии и миелодиспластических синдромов [147].

Выполнение одностороннего биопсийного исследования подвздошной кости считался достаточным в большинстве случаев при множественной миеломе и хронических миелоэритропоэтических заболеваниях.

В настоящее время, с учетом применения в диагностике и стадировании лимфом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), с возможностью оценки ПЭТ-позитивного вовлечения костной ткани, указывающего на наличие поражения костного мозга, билатеральная биопсия при лимфомах, возможно, будет выполняться реже.

Необходимая документация

Перед началом выполнения процедуры пациенту (доверенному лицу или опекуну) врач объясняет показания для ее выполнения, ожидаемые результаты и возможные осложнения и риски (включая риск инфицирования, кровотечения, болевого синдрома, образования рубцов и вероятность получения неинформативного материала), отвечает на возникающие у больного вопросы. После этого пациент (доверенное лицо или опекун) подписывает информированное согласие, которое прилагается к медицинской

документации и протоколу выполнения процедуры. Факт выполнения процедуры фиксируется в процедурном журнале за подписью врача, выполнявшего процедуру с указанием даты, времени, вида и локуса биопсийного исследования и возникших осложнений процедуры.

Техника выполнения пункции (аспирации) костного мозга из грудины (стеральной пункции) [146]

1. Врач перед началом выполнения процедуры обязательно выясняет наличие и вид аллергических реакций на лекарственные средства, включая анестетики, перечень принимаемых больным препаратов (антикоагулянты и антиагреганты), наличие сопутствующих заболеваний, остеопороза. При невозможности выполнения местной анестезии, пункция может быть выполнена как без анестезии, так и под общей анестезией.
2. Тромбоцитопения не является противопоказанием для проведения пункции костного мозга, однако при наличии развернутого геморрагического синдрома желательно предварительно выполнить заместительные трансфузии тромбоконцентратов и, при необходимости, свежезамороженной плазмы и/или криопреципитата.
3. Аспирация костного мозга может выполняться из области рукоятки грудины или тела грудины на уровне III—IV ребра, избегая область сочленения рукоятки и тела грудины (по методу Аринкина), или из гребня подвздошной кости.
4. При выполнении стеральной пункции (по методу Аринкина) больного укладывают на манипуляционный стол на спину. Для облегчения выполнения процедуры можно приподнять грудную клетку, поместив под лопатки больного валик.
5. При применении инфильтрационной анестезии выполняется обезболивание кожи («лимонная корочка») с дальнейшей послойной инфильтративной анестезией вплоть до надкостницы и под надкостницу — 2,0% раствором лидокаина или 0,25—0,5% раствором новокаина (анестетик выбирается с учетом аллергологического анамнеза) 1,0—2,0 мл. Использование 10% лидокаина недопустимо для местной анестезии в виду возможности некротизирования тканей.
6. Пункция костного мозга выполняется иглой Кассирского или иглой сходной с ней конструкции.
7. Ограничитель устанавливается с учетом возраста, выраженности подкожно-жировой клетчатки пациента из расчета, чтобы игла, пройдя мягкие ткани,

- продвинулась на 5 мм. При этом конец иглы, проколов наружную пластинку грудины, окажется в полости грудины.
8. Игла направляется перпендикулярно поверхности кости и вкалывается быстрым и четким движением на уровне одного из межреберий (I—III). Это момент ощущается врачом как «провал».
 9. Игла должна быть неподвижно фиксирована в грудине.
 10. После извлечения мандрена к игле присоединяют шприц и производят аспирацию костного мозга.
 11. Из полученного пунктата готовят мазки и направляют материал на различные исследования.
 12. Первые 0,5 мл костномозговой взвеси используют для приготовления мазков, которые направляются на:
 - цитологическое исследование;
 - цитохимическое исследование.
 13. При необходимости остальную костномозговую взвесь помещают:
 - в пробирки с консервантом ЭДТА для проведения исследований:
 - i. иммунофенотипическое исследование;
 - ii. молекулярное исследование (методом ПЦР).
 - в пробирки с литиевой солью гепарина для цитогенетического (кариологического) исследования.
 14. После окончания процедуры аспирации иглу извлекают из грудины и на место пункции накладывают асептическую повязку.
 15. Возможно приготовление гистологического препарата из аспирата костного мозга («крошка») – это так называемый clot (сверток, сгусток) аспирата, содержащий частицы костного мозга. Сформировавшийся сгусток помещают в 10% раствор формалина и направляют на гистологическое исследование, которое может быть выполнено в более короткие сроки, чем исследование трепанобиоптата, поскольку не требует выполнения декальцинации кости.

Техника выполнения процедуры трепанобиопсии костного мозга [146]

1. Во время проведения процедуры врач должен комментировать все свои действия и предупреждать пациента обо всех ощущениях, которые могут ее сопровождать.
2. Врач перед началом выполнения процедуры обязательно выясняет наличие и вид аллергических реакций на лекарственные средства, включая анестетики, перечень принимаемых препаратов (антикоагулянты и антиагреганты), наличие

- сопутствующих заболеваний, остеопороза. При невозможности выполнения местной анестезии, трепанобиопсия может быть выполнена под общей анестезией.
3. При наличии тромбоцитопении, коагулологических нарушений и геморрагического синдрома перед началом процедуры необходимо выполнить трансфузии тромбоконцентратов и скорректировать коагулологические нарушения трансфузиями СЗП и/или криопреципитата.
 4. Трепанобиопсия костного мозга выполняется иглой Jamshidi — цилиндрической иглой длиной не более 15 см, дистальная часть которой имеет коническое сужение наружного контура и внутренней полости. Игла заканчивается остро заточенным срезом. Внутри иглы помещается стилет-обтуратор, имеющий срез, плоскость которого совпадает со срезом иглы Jamshidi.
 5. Трепанобиопсию проводят в области задней верхней ости правой и/или левой подвздошных костей (*spina iliaca posterior superior*). В особых случаях (см. ниже) — в области передней верхней ости правой и/или левой подвздошных костей.
 6. Пациента располагают в одном из положений:
 - лежа на животе;
 - сидя спиной к врачу, туловище несколько приведено к бедрам, для упора на колени можно положить подушку, ноги пациента стоят на скамейке;
 - лежа на боку, ноги согнуты в коленях и приведены к груди, спина несколько согнута;
 - в исключительных случаях (крайне тяжелое состояние пациента, искусственная вентиляция легких, поздние сроки беременности, ожирение и др.), когда ни одно из этих положений невозможно, манипуляцию выполняют в положении лежа на спине и трепанобиопсию проводят в переднюю верхнюю ость подвздошной кости.
 7. Чаще всего при выполнении трепанобиопсии пациент находится в сознании. При невозможности выполнения местной анестезии пункция может быть выполнена под общей анестезией. В педиатрической практике манипуляцию проводят под наркозом.
 8. Пальпацией гребня задней верхней ости подвздошной кости и крестцово-подвздошного сочленения выполняется выбор места трепанобиопсии.
 9. Обработка кожи растворами антисептиков, как для оперативного вмешательства.
 10. Обезболивание кожи («лимонная корочка») и далее послойная анестезия тканей вплоть до надкостницы и поднадкостнично — 2% раствор лидокаина или 0,25—0,5% раствор новокаина (выбранным с учетом аллергологического анамнеза) 4,0—6,0 мл.

Использование 10% лидокаина недопустимо для местной анестезии в виду возможности некротизирования тканей.

11. Анестезия наступает не ранее через 1 мин после инфильтрации надкостницы раствором анестетика.
12. Выполняют разрез кожи длиной около 3 мм скальпелем с узким лезвием, однако возможно прохождение кожи и тканей до надкостницы иглой для трепанобиопсии с вставленным стилетом-обтуратором без выполнения кожного разреза.
13. Через кожный разрез / прокол вводят иглу Jamshidi со стилетом-обтуратором, зафиксированным внутри иглы, и продвигают сквозь мягкие ткани до надкостницы. Игла вращательно-поступательными движениями с некоторым усилием должна быть направлена с небольшим отклонением латерально и кзади. Одноразовые иглы исключительно острые и не требуют прикладывания усилий. Вращательные движения вокруг оси иглы должны совершаться попеременно по и против часовой стрелки не более чем на 120° в ту и другую сторону. Проникновение через кортикальную пластинку воспринимается врачом как ощущение «провала» в ткань меньшей плотности.
14. После того как кортикальная пластинка пройдена, вынимается из иглы Jamshidi стилет-обтуратор и вращательно-поступательным движением углубляется в кость на 3—4 см. Продвижение иглы Jamshidi в толще губчатой кости может сопровождаться для больного неприятными ощущениями с иррадиацией в бедро, о чем необходимо предупредить пациента.
15. Для отделения от костного массива столбика, вырезанного иглой и находящегося в ее просвете, его основание необходимо «подрезать». Чтобы это сделать, нужно несколько раз повернуть иглу в одном и другом направлении вокруг оси. Далее иглу медленно извлекают вращательно-поступательными движениями.
16. После извлечения иглы стержнем-толкателем трепанобиоптат длиной 3—4 см (из передней верхней ости подвздошной кости) и более, иногда до 5—6 см (из задней верхней ости подвздошной кости) выталкивается в обратном направлении от острия к рукоятке, то есть через отверстие рукоятки инструмента.
17. После выполнения трепанобиопсии через этот же кожный разрез можно получить аспират костного мозга, пропунктировав заднюю верхнюю ость подвздошной кости в стороне от трепанационного отверстия. Практически все иглы для трепанобиопсии костного мозга имеют со стороны рукоятки коническую втулку, которая позволяет присоединить шприц для создания разрежения в просвете иглы и аспирации костного мозга. Пользоваться иглой Jamshidi для аспирации не очень удобно, лучше

применять специальные, более тонкие и короткие иглы. Для этого необходимо через уже существующий разрез кожи пройти аспирационной иглой до кости и, сместив иглу вместе с мягкими тканями, снова выполнить пункцию кортикальной пластинки на некотором удалении (1,5 см) от первого сделанного отверстия, после чего аспирировать костный мозг для исследований, как указано выше.

18. В случае невозможности получения аспирата костного мозга выполняют отпечатки трепанобиоптата методом «прокатывания» столбика между двумя предметными стеклами.
19. Столбик трепанобиоптата помещают в емкость с физиологическим раствором или 10% раствором формалина и направляют в лабораторию на гистологическое и, при необходимости, иммуногистохимическое исследования.
20. По окончании манипуляции на кожу накладывают асептическую повязку (наклейку), рекомендуется приложить холодоэлемент на 10-15 мин во избежание образования гематомы.
21. Пациент должен провести под наблюдением медицинского персонала 2—3 часа после процедуры.
22. В первые сутки после выполнения трепанобиопсии больному необходимо избегать физических нагрузок и выполнения работ, связанных с повышенным вниманием (в том числе управление автотранспортным средством). Повязку необходимо сохранять в течение 1-2 суток, при необходимости осуществляется замена повязки с обработкой кожи вокруг места биопсии антисептиками. При гигиенических процедурах пациент должен избегать намокания повязки.
23. На следующий день после выполнения манипуляции медицинскому персоналу необходимо проконтролировать состояние пациента (при выполнении манипуляции в амбулаторных условиях - возможно по телефону).

Приложение А3.6. Протокол выполнения спинномозговой (люмбальной) пункции у гематологических пациентов

Спинномозговая пункция (люмбальная пункция, ЛП) у гематологических пациентов проводится как планово, в рамках протоколов лечения острых лейкозов и агрессивных лимфом, так и экстренно — при возникновении клинических ситуаций, требующих исключения поражения центральной нервной системы. ЛП рекомендуется выполнять после применения методов нейровизуализации (КТ и/или МРТ головного мозга), особенно в

диагностических случаях. КТ и/или МРТ головного мозга выполняется с целью выявления изменений головного мозга, признаков внутричерепной гипертензии (например, расширенный третий желудочек) и избежать дислокации/вклинения мозга при выполнении манипуляции. ЛП не рекомендуется выполнять по дежурству, в ночное время, если отсутствует необходимая лабораторная служба – диагностическая ценность ЛП в условиях, когда нельзя полноценно исследовать ликвор, мала.

Проведение спинномозговой (люмбальной) пункции (ЛП) [148]

Показания:

- Диагностическая ЛП по протоколу
- Подозрение на нейролейкемию.
- Лечение нейролейкемии по протоколу.
- Подозрение на нейроинфекцию (вирусную, бактериальную, грибковую).
- Подозрение на субарахноидальное кровоизлияние (ЛП должна быть выполнена, если имеется подозрение, но данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) или спиральная компьютерная томография (СКТ) головного мозга отрицательные)
- Внезапные нарушения сознания.

Противопоказания:

- Внутричерепная гипертензия — из-за опасности дислокации (вклинения) мозга. Исключение составляют случаи, когда ЛП выполняется с целью уменьшения внутричерепной гипертензии. Для исключения внутричерепной гипертензии необходима СКТ или МРТ головного мозга. Отсутствие отека диска зрительного нерва не исключает внутричерепной гипертензии, так как для развития отека диска зрительного нерва необходимо, чтобы внутричерепная гипертензия продолжалась не менее 48 ч.
- Кожная инфекция в месте предполагаемого выполнения ЛП.
- Антикоагулянтная терапия и терапия дезагрегантами, фибринолитиками, тромболитиками (таб. 1).

Таблица 1. Подготовка больного к ЛП при проведении терапии антикоагулянтами, дезагрегантами и тромболитиками [148]

Препарат	Рекомендации
----------	--------------

Варфарин	Прекращение приема препарата за 4—5 сут и контроль МНО, которое должно быть в пределах нормы (1—1,2). Для ускорения нормализации МНО могут добавляться переливания СЗП 10—15 мл/кг, фитоменадион 10—20 мг/сут, Протромплекс 600 (согласно расчету по формуле 1500—3000 МЕ)
Низкомолекулярные гепарины	При профилактических дозах последнее введение НМГ должно быть за 12 ч до ЛП, при лечебных дозах НМГ — за 24 ч. После выполнения пункции НМГ не должны вводиться в течение 24 ч
Нефракционированный гепарин подкожно	Нет противопоказаний при суточной дозе < 10 000 МЕ, в остальных случаях см. рекомендации для в/в гепарина
Нефракционированный гепарин внутривенно	Прекратить введение за 4 ч до ЛП, подтвердить нормальным АЧТВ. Повторное начало гепаринотерапии — через 1 ч после ЛП
Дезагреганты	Нет противопоказаний при приеме аспирина или НПВП. Клопидогрель (Плавикс) и тиклопидин (Тиклид) должны быть отменены за 7 и 14 сут до ЛП, соответственно
Тромболитики/фибринолитик и	Нет данных о безопасном интервале. Следить за уровнем фибриногена

У пациентов с коагулологическими нарушениями необходимо предусмотреть условия, минимизирующие опасность геморрагических осложнений:

- Гемофилия А и В — для проведения ЛП достаточно повышение уровня дефицитного фактора > 40%.
- Тромбоцитопения — противопоказанием служит уровень тромбоцитов ниже $20 \times 10^9/\text{л}$.
- Болезнь Виллебранда — ЛП можно выполнять при плазменной активности фактора Виллебранда > 50%.

Обработка кожи перед ЛП [148]

Для обработки кожи могут использоваться раствор хлоргексидина или водные растворы йода. При обработке необходимо выполнять круговые движения от центра (места пункции) к периферии.

Если используются растворы, содержащие йод, стерильной салфеткой дополнительно необходимо протереть поле перед введением анестетиков, так как йод обладает нейротоксичностью.

Позиционирование поля для выполнения ЛП [148]

Пункция выполняется между L3—L4, что соответствует пересечению позвоночного столба с линией, проведенной между гребнями двух подвздошных костей

У взрослых спинной мозг оканчивается на нижнем крае L1, поэтому игла, введенная в субарахноидальное пространство ниже этого уровня, окажется в мешке, содержащем «конский хвост», «плавающий» в спинномозговой жидкости (СМЖ).

У больных с ожирением выбрать место пункции в 100% помогает ультразвуковой контроль.

Локальная анестезия [148]

Для анестезии кожи и нижележащих тканей применяется локальная (местная) анестезия. Может быть использовано до 5 мл 2% лидокаина для инфильтрации (внутрикожно, подкожно, затем глубже). Необходимо постоянно подтягивать поршень шприца, чтобы убедиться, что в шприц не поступает кровь или СМЖ (особенно у худых пациентов).

Выполнение ЛП [148]

Пункцию спинномозгового пространства проводят в положении больного сидя или лежа на боку с хорошо согнутым позвоночником, прижатыми к животу бедрами и пригнутой к груди головой.

Поскольку сама игла для ЛП (Spinocan 22G) тонкая и может изгибаться при прохождении через кожу, межостистую связку и желтую связку, в качестве интродьюсера при ЛП используется короткая игла размером 18G с розовым павильоном. После обезболивания области пункции иглой 18G прокалывают кожу. Игла проводится строго по средней линии между остистыми отростками позвонков под небольшим углом (не более 150 градусов) в соответствии с наклоном остистых отростков позвонков. Игла проводится на глубину не более 2—3 см (кожа, межостистая связка). Затем в нее вставляется игла для спинномозговой пункции (Spinocan 22G) со вставленным мандреном. Иглу продвигают в том же направлении. Сопротивление плотных тканей внезапно исчезает после прокола желтой связки. После этого извлекают мандрен и продвигают иглу на 2—3 мм, прокалывая твердую мозговую оболочку. Мандрен сохраняют в стерильном виде.

Истечение ликвора из павильона иглы — признак ее локализации в субарахноидальном пространстве. При низком давлении ликвора по тонкой игле 22G ликвор может самостоятельно не поступать, в этих случаях получить верифицировать положение иглы и получить ликвор можно с помощью активной осторожной аспирации

небольшим шприцем (2 мл). С помощью осторожной аспирации набирается 4 шприца по 2 мл. Суммарно получают 8 мл СМЖ, направляемую на необходимые исследования.

После завершения ЛП и получения материала на исследование вставляют мандрен обратно в иглу и удаляют иглу вместе с мандреном. Это позволяет уменьшить частоту возникновения головных болей после ЛП.

Исследования СМЖ [148]:

- Общий (клинический) анализ спинномозговой жидкости
- Цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости
- Определение крови в спинномозговой жидкости
- Исследование уровня белка в спинномозговой жидкости
- Тесты на аномальный белок в спинномозговой жидкости
- Исследование физических свойств спинномозговой жидкости
- Исследование уровня лактата в спинномозговой жидкости
- Исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости
- Микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза)
- При показаниях проводятся исследования для идентификации возбудителя нейроинфекций:
 - Микроскопическое и микробиологическое (культуральное) исследование (посев) спинномозговой жидкости на менингококк, микобактерии туберкулеза, листерии, аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы, неспорообразующие анаэробные микроорганизмы, криптококк, дрожжевые и мицелиарные грибы, другие возбудители, с окраской по Граму, по Циллю-Нильсону, определением галактоманнана, глюкуроноксилманна.
 - олекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на вирусы герпетической группы – простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2), вирус герпеса 6 типа (HHV6), цитомегаловирус (Cytomegalovirus); вирус Эпштейна-Барр, вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus); на парвовирус B19 (Parvovirus B19); вирус краснухи, на листерии, на синегнойную палочку *Pseudomonas aeruginosa*; на пиогенный стрептококк *Streptococcus pyogenes*, на метициллин-чувствительные и метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus*, метициллин-резистентные коагулазонегативные

Staphylococcus spp.; на токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*); пневмококк; на боррелиоз; на лептоспироз, и другие возбудители, в том числе, методом ПЦР.

- По показаниям – исследование уровня электролитов (натрия, калия, кальция, хлоридов) в спинномозговой жидкости

Интерпретация данных исследований спинномозговой жидкости [148]

Результаты исследований для идентификации возбудителя нейроинфекции в СМЖ

Бактериоскопия с окраской по Граму является обязательным условием исследования СМЖ, поскольку рост культуры микроорганизмов получить удастся не всегда. Предварительная терапия антибиотиками снижает чувствительность культурального исследования. Для получения роста микобактерий туберкулеза рекомендуется брать большие объемы СМЖ — не менее 15 мл, а предпочтительно 40—50 мл. Диагностический порог галактманнана в СМЖ, подтверждающий диагноз церебрального аспергиллеза, составляет 0,5. Диагноз вирусного менингита устанавливается по обнаружению ДНК вируса в СМЖ. При выявлении методом ПЦР ДНК вирусов герпес-группы (ВПГ 1, 2, 6 типов, ЦМВ, ЭБВ) необходимо количественным методом определять число копий для контроля за терапией в динамике. В сомнительных случаях установке диагноза вирусной инфекции может помочь исследование методом ПЦР вирусов в крови, антител к вирусам. Выявление глюкуроноксилманнана подтверждает диагноз криптококкоза.

Давление ликвора

При необходимости в конце процедуры (только в положении лежа!) измеряется давление ликвора присоединением в мандрен иглы вертикального столбика (капельницы). Измерение давления ликвора следует проводить тотчас же после изъятия мандрена из иглы, так как выпускание даже 1 мл жидкости приводит к падению ее давления на 10—15 мм вод. ст. В норме давление ликвора составляет 4—18 см вод. ст., а у людей с ожирением может достигать 25 см вод. ст. Давление выше 25 см вод. ст. является диагностическим для внутричерепной гипертензии и характерно для многих состояний: менингита, внутричерепного кровоизлияния, опухоли. При выявлении повышенного давления ликвора СМЖ должна удаляться медленно и мониторироваться давление. Нельзя дополнительно удалять ликвор, если его давление достигнет 50% от исходного.

Цитоз и содержание белка в СМЖ [148]

При подсчете в камере Фукса—Розенталя, объем которой 3 мм³, подсчитывают общее количество клеток и результат указывают в виде дроби со знаменателем 3. Цитоз, например, $6/3 = 2$ в 1 мкл или $2 \times 10^6/\text{л}$.

Содержание в СМЖ 1 г белка соответствует 1000 клеток в 1мкл ($1 \times 10^9/\text{л}$). При преобладании белка говорят о белково-клеточной диссоциации, при обратном соотношении — клеточно-белковой диссоциации. Белково-клеточная диссоциация свидетельствует о преобладании деструктивных над воспалительными процессами (опухолевые заболевания ЦНС, абсцесс головного мозга).

Нормальные параметры СМЖ приведены в таб.2.

Таблица 2. Характеристика СМЖ в норме [148]

Параметр	Нормальные величины
Цвет	Бесцветный
Давление	4—18 см вод. ст.
Цитоз	0—6 х 10 ⁶ /л (клеточный состав — лимфоциты)
Белок	0,1—0,33 г/л
Глюкоза	2,5—4,4 ммоль/л (> 60% глюкозы крови)
Лактат	< 2,8 ммоль/л

Концентрация лактата в СМЖ [148]

Пороговая величина (Cut-off) лактата в СМЖ составляет 2—4 ммоль/л. Диагностическая точность измерения лактата в СМЖ выше, чем других принятых маркеров (глюкозы, отношения глюкозы СМЖ к глюкозе крови, белка СМЖ, цитоза). При бактериальном менингите лактат > 6 ммоль/л; при бактериальном менингите в процессе лечения лактат составляет 4—6 ммоль/л; при асептическом (вирусном) менингите лактат < 2 ммоль/л. Механизм повышения концентрации лактата при бактериальном менингите окончательно не известен; вероятные механизмы – анаэробный гликолиз в мозговой ткани вследствие снижения кровотока и повышенного потребления кислорода; поступление лактата через гематоэнцефалический барьер из сыворотки крови. Другие возможные причины повышения лактата в СМЖ: инсульт (2—8 ммоль/л); судорожный синдром (2—4 ммоль/л); черепно-мозговая травма (2—9 ммоль/л); гипогликемическая кома (2—6 ммоль/л).

Основные изменения состава СМЖ при поражении центральной нервной системы различной природы приведены в таб.3

Таблица 3. Изменения СМЖ при различных поражениях центральной нервной системы [148]

Поражение	Цитоз, $\times 10^6/\text{л}$ (трети)	Тип клеток	Белок, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Лактат, ммоль/л
Бактериальный менингит	1000—5000 (3000/3—15000/3) При агранулоцитозе цитоз может отсутствовать либо быть минимальным	Нейтрофилы	1—2,5	< 1,9 (или соотношение концентраций глюкозы в СМЖ и крови < 0,5)	> 6 Частично леченный: 2—4
Вирусный менингит	50—1000 (150/3—3000/3)	Лимфоциты	0,5—2	Норма или снижение	< 2,8
Криптококковый менингит	0—100 (0/3—300/3)	Лимфоциты	Норма или повышение	Норма или снижение	< 4
Туберкулезный менингит	> 25 (> 75/3)	Лимфоциты	1—10	< 1,9 (или соотношение концентраций глюкозы в СМЖ и крови < 0,5)	> 3
Субарахноидальное кровоизлияние	Эритроциты	Эритроциты	0,6—1,5	Норма	< 2,8
Норма	< 6 (< 18/3)	Только лимфоциты	< 0,33	Соотношение концентраций глюкозы в СМЖ и крови \square 0,5	< 2,8

Осложнения ЛП [148]

Травматическая пункция

При травматической пункции возможна примесь крови в ликворе. Частота травматической пункции с примесью крови в среднем 20%. Для ее выявления измеряется клеточный состав в 3 порциях СМЖ. Если число эритроцитов постоянно во всех порциях, то вероятно внутричерепное кровоизлияние. Уменьшение числа эритроцитов в последующих порциях свидетельствует о травматической пункции. При травматической пункции рекомендуется повторить пункцию на более высоком уровне. При травматической пункции (примеси эритроцитов в СМЖ) наличие бластных клеток может быть обусловлено не нейролейкемией, а контаминацией ликвора кровью.

Основные осложнения, встречающимися при проведении ЛП

- Головные боли.
- Боли в спине.
- Инфекция.
- Субарахноидальная или эпидуральная гематома.
- Парез/паралич краниальных нервов.
- Вклинение/дислокация мозга при внутричерепной гипертензии.

Постпункционная головная боль

Главную роль в развитии постпункционной головной боли играет постоянное истечение СМЖ из места пункции. Частота встречаемости — до 32%. Постпункционная головная боль в 4 раза чаще встречается у молодых людей, чем у пожилых в возрасте от 60 до 69 лет; этот факт объясняется тем, что у пожилых из-за атеросклероза ниже эластичность чувствительных к боли структур и из-за возрастных изменений эпидурального пространства. У молодых женщин постпункционная головная боль возникает вдвое чаще, чем у молодых мужчин.

Постпункционная головная боль возникает через 24—48 после пункции, но известны случаи, когда она возникала и через 12 дней после процедуры. Симптоматика обычно регрессирует спонтанно. Консервативное лечение приводит к исчезновению боли у 50% больных через 4 дня, у 75% — через 7 дней и у 95% — через 6 недель. Самая большая описанная продолжительность постпункционной головной боли составила 19 месяцев. Более раннее начала постпункционной головной боли коррелирует с плохим прогнозом.

Постпункционную головную боль описывают как тупую или пульсирующую по характеру, локализуется она в лобной или затылочной области, может иррадиировать в другие участки головы. Патогномоничный признак — ее зависимость от положения тела: в вертикальном положении боль максимальна, в горизонтальном — значительно уменьшается или проходит совсем. Движения головы, кашель, сдавление яремных вен усиливают боль. Постпункционная головная боль может сопровождаться болью и ригидностью в шее, болью в пояснице, диплопией, звоном в ушах, тошнотой и рвотой.

Профилактика постпункционной головной боли

1. Использование игл меньшего диаметра. Чем меньше диаметр иглы, тем меньше частота возникновения головной боли. Тонкая игла оставляет маленькое отверстие, которое быстро закрывается.
2. Применение иглы со срезом, параллельным волокнам твердой мозговой оболочки.

3. Использование игл с тупым концом снижает частоту возникновения боли. Острая игла разрезает волокна твердой мозговой оболочки, а тупая раздвигает их, что способствует более быстрому закрытию пункционного отверстия.
4. Угол направления иглы по отношению к дуральному мешку: при направлении под более острым углом твердая мозговая оболочка и паутинная мозговая оболочка прокалываются в разных местах, что способствует их рассоединению при извлечении иглы и предотвращает утечку СМЖ.

Лечение постпункционной боли

1. Постельный режим устраняет воздействие гравитации на утечку СМЖ, а водная нагрузка способствует ее секреции.
2. Анальгетики и кофеин (кофеин — 500 мг в 500 мл физиологического раствора в течение 2 ч).
3. Пломбировка эпидурального пространства аутокровью. Для пломбировки из периферической вены пациента набирают 10—20 мл крови, которую затем медленно вводят в эпидуральное пространство. Нет необходимости вводить кровь в то же самое место, где была выполнена пункция, потому что введенная кровь мигрирует на протяжении нескольких сегментов вверх и вниз. После пломбировки пациент должен лежать в течение 6 часов.
4. Альтернатива пломбировки кровью — эпидуральное введение декстрана 40. Этот метод может иметь большое значение, если нужно лечить свидетеля Иговы, который отказывается от введения крови.
5. Хирургическое ушивание дефекта твердой мозговой оболочки.

Лечение и профилактика нейролейкемии [148]

Лечение и профилактика нейролейкемии заключается во введении интратекально лекарственных препаратов метотрексат, цитарабина глюкокортикоидных гормонов. Препараты вводятся в различных шприцах. Для разведения используется дистиллированная вода. Для интратекального введения используют лишь те препараты, в состав которых не входят консерванты, в частности бензиловый спирт.

Метотрексат вводится в дозе $12,5 \text{ мг/м}^2$, максимальная доза — 15 мг. Концентрация его в растворе должна быть $1,5 \text{ мг/мл}$, то есть объем раствора должен составлять 10 мл.

Доза цитарабина — 20 мг/м^2 , объем раствора должен составлять 3 мл.

Доза дексаметазона — 4 мг объем раствора должен составлять 3 мл.

Лечение нейтролейкемии может сопровождаться нейротоксичностью.

Нейротоксичность метотрексата может проявляться одним из трех синдромов:

1. Острый химический арахноидит — сильная головная боль, ригидность затылочных мышц, тошнота, лихорадка, сонливость, заторможенность, наличие воспалительных клеток в ЦСЖ. Этот синдром редок, начинается через 2—4 ч после инъекции и продолжается 12—72 ч. Тяжесть проявлений уменьшается после назначения дексаметазона. Выраженность этих симптомов может быть уменьшена в будущем снижением дозы метотрексата или его заменой на альтернативный препарат.
2. Подострый химический арахноидит — наблюдается у 10% пациентов после 3—4-й интратекальной инъекции метотрексата. Проявляется моторным параличом, парезом черепно-мозговых нервов судорогами, комой. Абсолютно показано изменение терапии, поскольку продолжение лечения метотрексатом может привести к летальному исходу.
3. Хроническая демиелинизирующая энцефалопатия — наблюдается через месяцы (до года) после интратекального введения метотрексата.

Нейротоксичность цитарабина – может развиваться острый химический арахноидит.

Системная токсичность метотрексата – адсорбция метотрексата из спинномозгового канала может привести к нейтропении.

Приложение А3.7. Обеспечение сосудистого доступа

Обеспечение сосудистого доступа является неотъемлемой составляющей частью современной химиотерапии онкогематологических больных. Через центральный венозный катетер (ЦВК) вводятся химиотерапевтические препараты, корректируются электролитные нарушения, проводится парентеральное питание, осуществляется взятие образцов крови для исследования и т.д.

Выделяют следующие особенности сосудистого доступа в гематологии: необходимость только внутривенного введения многих лекарственных препаратов, массивность инфузионных программ сдавление крупных венозных сосудов увеличенными лимфатическими узлами и/или опухолевой массой, как с внутригрудным, так и с внутрибрюшным поражением, что значительно затрудняет задачу обеспечения сосудистого доступа [149], высокий риск геморрагического синдрома (врожденные и приобретенные коагулопатии, тромбоцитопения), тромбоза, большая продолжительность лечения. В общей сложности, в надежном сосудистом доступе онкогематологические пациенты нуждаются

от нескольких месяцев до года, как в стационарных, так и амбулаторных условиях. Использование с этой целью периферического венозного доступа неприемлемо, поскольку большинство вводимых растворов обладает раздражающим действием (везиканты, ирританты, эксфолианты) и экстравазация таких препаратов в подкожную клетчатку может привести к ее некрозу [150]. Помимо этого, у многих больных вследствие проводимой ранее химиотерапии нередко отсутствуют доступные периферические вены.

Показания к катетеризации центральных вен.

- ограниченный доступ к периферическим венам,
- необходимость проведения химиотерапии или парентерального питания, массивная инфузионная терапия,
- необходимость мониторинга гемодинамики (центральное венозное давление),
- необходимость мониторинга давления в легочной артерии,
- установка кардиостимулятора,
- необходимость проведения заместительной почечной терапии.

Противопоказания к катетеризации центральных вен

- Абсолютные:
 - воспаление в планируемом месте доступа
 - недавно проведенное оперативное вмешательство в месте доступа
- Относительные
 - выраженный геморрагический синдром (вследствие тромбоцитопении, гипофибриногенемии, наследственных или приобретенных коагулопатий).

Тромбоцитопения – одна из самых частых причин геморрагического синдрома. Хотя безопасным уровнем для катетеризации мы считаем количество тромбоцитов крови более $20 \times 10^9/\text{л}$, у ряда пациентов достичь этого порогового уровня не удастся вследствие различных причин, например, рефрактерность к трансфузиям. В этих случаях катетеризация центральной вены под контролем ультразвука без использования дилататора, может быть безопасной даже при количестве тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$.

Плазменная концентрация фибриногена ассоциируется с геморрагическими осложнениями при установке ЦВК: она значимо ниже у больных с геморрагическими осложнениями, чем без осложнений [151].

Типы катетеров

ЦВК – это полая трубка, устанавливаемая в одну из центральных вен. ЦВК изготавливаются из различных материалов, имеют разный диаметр. ЦВК могут быть оснащены клапанами на разных концах, или камерой на проксимальном конце, а также иметь один или несколько просветов, для возможности проведения одновременных инфузий несовместимых между собой растворов.

Нетуннелируемые катетеры

Это полиуретановые устройства длиной от 20 до 30 см и с внешним диаметром до 8 Fr, а в случае с катетером для проведения гемодиализа 12 Fr, которые имплантируются путем чрескожной пункции вены (внутренней яремной, подключичной, подмышечной или бедренной вены), с позиционированием дистального конца катетера у кава-атриального соединения. Использование в амбулаторных условиях не рекомендуется, так как риск инфицирования или случайного повреждения/удаления у них выше, по сравнению с другими типами катетеров, вследствие того, что они не туннелированы и удерживаются на месте фиксирующим швом или при помощи устройства бесшовной фиксации на коже у места пункции [152]. Существуют версии катетеров с антимикробными или антисептическими покрытиями. Применение катетеров с покрытием требует дальнейшего изучения, так как не раскрыты вопросы антибиотикорезистентности.

Туннелируемые катетеры

Туннелируемые катетеры – это имплантируемые катетеры, у которых при помощи подкожного туннеля разнесены места пункции вены и выхода на кожу. Внутри туннеля катетер имеет манжету, которая, вращаясь в окружающие ткани, фиксирует катетер в туннеле и препятствует распространению инфекции [153].

Туннелируемый тип катетера предпочтительнее нетуннелируемого, особенно при необходимости проведения массивной инфузионной терапии в течение более 3 недель, особенно у онкогематологических пациентов [154].

Порт-системы

Полностью имплантируемые венозные устройства доступа используются для обеспечения долгосрочного центрального венозного доступа при проведении химиотерапии, парентерального питания, обеспечения возможности профилактического введения фактора свёртывания при наследственных коагулопатиях, например, гемофилии. Порт-системы полностью скрыты от внешней среды под кожей, их наличие никак не влияет на физическую активность пациентов и считается, что порт-система – это наименее подверженный инфицированию тип ЦВК [155].

В настоящее время существует множество модификаций порт-систем, в т.ч. МРТ совместимые модификации и изделия, обладающие высокой пропускной способностью,

позволяющие проводить введение контрастных веществ с использованием автоматических устройств.

Периферически имплантируемые центральные венозные катетеры.

Периферически имплантируемые центральные венозные катетеры (ПИЦВК) – это катетеры для долговременного центрального венозного доступа, которые устанавливаются через одну из периферических вен руки в центральную вену. ПИЦВК изготавливаются из силикона или полиуретана, они могут быть одно-, двух- и трехпросветными, их диаметр различный, от 3 Fr до 7 Fr. ПИЦВК используют для проведения терапии (химиотерапия, гемостатическая терапия и т.д.), в среднем, от 6 мес. до 1 года и рассматривают как вариант центрального венозного доступа, который может использоваться как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, как ежедневно, так и периодически, обеспечивая пациенту безопасность и комфорт [156][157]. ПИЦВК имеют ряд преимуществ перед обычными ЦВК. При их установке исключен риск пневмоторакса и гемоторакса, пациенты отмечают больший комфорт, иногда предпочитают по косметическим причинам. Важным преимуществом ПИЦВК является и меньшее количество инфекционных осложнений. ПИЦВК практически незаменимы при наличии выраженного геморрагического синдрома.

Диализные катетеры.

Отдельное место занимают так называемые диализные катетеры, то есть катетеры, которые используются для проведения заместительной почечной терапии, а также процедур плазмафереза и лейкоцитафереза, сбора гемопоэтических стволовых клеток. Связано это с большим диаметром катетера, а также особенностями строения дистального конца катетера. Они устанавливаются на время формирования (“созревания”) фистулы или протеза у больных с хронической почечной недостаточностью, нуждающихся в программном гемодиализе или в качестве единственного сосудистого доступа при наличии тяжелой сердечной недостаточности.

Осложнения катетеризации центральных вен

К ранним осложнениям относят возникшие во время проведения манипуляции:

- ранение магистральных артерий,
- развитие гематомы в месте пункции сосуда
- развитие пневмоторакса, гемоторакса,
- ранение грудного лимфатического протока,
- повреждение нервных сплетений,
- неправильная установка катетера

Поздние осложнения, возникающие во время или после эксплуатации катетера, бывают тромботическими, стенотическими и инфекционными.

Под катетер-ассоциированным тромбозом (*КАТ*) понимают сочетание клинических и инструментальных признаков тромбоза.

- Клинические признаки: гиперемия кожи, отек подкожной клетчатки и боль, усиление подкожного сосудистого рисунка на стороне установки катетера, нарушение проходимости катетера, истечение жидкости по каналу катетера при проведении инфузии.
- Инструментальные признаки: выявление при *УЗИ* гиперэхогенного образования в месте установки катетера, полностью или частично перекрывающего просвет сосуда, препятствующее смыканию стенок вен при компрессии датчиком, полное или частичное отсутствие кровотока при *УЗИ* в доплеровском режиме, появление турбулентного тока крови; дефекты контрастирования сосудов при *КТ-ангиографии* или *прямой ангиографии*.

Тромботические осложнения, ассоциированные с ЦВК, можно разделить на три вида:

- «фибриновый чехол»,
- обструкция катетера
- пристеночный или обтурирующий внутрисосудистый тромбоз.

Бессимптомные КАТ более распространены, но их клиническое значение не ясно. Частота выявления КАТ колеблется, по разным данным, от 5% до 12-14% [158,159]. Факторы, предрасполагающие к развитию КАТ, разделяют на три группы:

1. связанные с пациентом (пол, возраст, наличие опухолевого заболевания, тромбофилии);
2. связанные с катетером (большой диаметр, материал катетера, т.е. «жесткий» катетер);
3. связанные с лечением (химиотерапия, парентеральное питание и введение других раздражающих веществ).

Наличие опухолевого заболевания увеличивает риск тромбоза.

Важную роль в формировании КАТ имеет соотношение диаметра катетера к диаметру вены, которое не должно превышать 1/3, иначе происходит дополнительная травма эндотелия [160]. При сравнении силиконовых и полиуретановых катетеров, установленных в вены плеча, значимой разницы в частоте развития КАТ не выявили, но отмечен факт повреждения эндотелия, способствующего развитию тромбоза [161]. Также в патогенезе развития КАТ значимы такие факторы, как травматичность установки катетера, неправильное расположение дистального конца катетера, левостороннее размещение катетера, множественные попытки пункции вены, наличие предшествующих катетеризаций и их количество, а также эпизоды КАИК в анамнезе. Установка ЦВК сопровождается локальным повреждением стенки вены и эндотелия и образованием

тромба, с дальнейшим формированием «фибринового» чехла. Одним из факторов развития венозных тромбозов является наличие венозных клапанов, создающих турбулентный поток. Фактором, способствующим возникновению КАТ, является позиционирование ЦВК, поскольку миграция катетера, окклюзия дистального конца катетера венозной стенкой, травма венозной стенки дистальным концом катетера, присасывание к стенке конца катетера во время аспирации образцов крови, а введение раздражающих растворов способствуют травме венозной стенке [162]. ЦВК находятся в непосредственном контакте с внутренней стенкой вен, в результате постоянного движения катетеров, связанного с дыханием, сокращениями сердца, поворотами головы, происходит еще большее повреждение эндотелия. Травма эндотелия усугубляется, если траектория катетера в вене характеризуется одним или несколькими изгибами [163]. В дополнение к травме происходит воспаление интимы как ответ на повреждение, которое приводит к гиперплазии интимы или развитию тромбоза. Пункция левой внутренней яремной вены по сравнению с пункцией правой яремной вены более сложная, так как у 34% пациентов внутренняя яремная вена слева меньше чем правая [164], что особенно важно при диагностике катетерассоциированного стеноза (КАС).

Катетер-ассоциированный стеноз (КАС) – стойкое сужение просвета сосуда, вплоть до полной облитерации, выявляемое при УЗИ в покое и при выполнении функциональных проб, возникшее после катетеризации, связанное или не связанное с КАТ. У онкогематологических пациентов, наряду с вышеуказанными причинами, значительное место в формировании КАТ и КАС занимает проведение химиотерапии [165].

Катетер-ассоциированная инфекция кровотока (КАИК) – выявление положительной гемокультуры в образце крови взятой из катетера на 2 и более часа ранее, чем в образце крови, взятом из периферической вены, рост микроорганизмов при микробиологическом исследовании дистального конца катетера [166].

При применении туннелируемых катетеров могут возникать следующие виды инфицирования:

- *Туннельная инфекция* – местное воспаление по ходу сформированного туннеля от места выходного отверстия катетера до манжеты или с локализацией только в области фиксации манжеты.
- *Инфекция выходного отверстия* – местное воспаление, с локализацией только в месте выхода катетера на поверхность кожи.
- *Инфекция подкожного кармана* – местное воспаление, локализующееся в месте установки камеры порт-системы.

Способы контроля дистального конца ЦВК

Электрокардиографический метод

Для контроля положения ЦВК, снабженных штатным электродом, используют эндовенозную электрокардиографию (ЭКГ). Она позволяет позиционировать дистальный конец ЦВК, не увеличивая время установки, по изменениям Р-зубца ЭКГ.

Рентгенологический метод

При установке туннелируемых ЦВК, ПИЦВК, порт-систем, а также в случаях мерцательной аритмии или ритма, навязанного кардиостимулятором, положение дистального конца ЦВК подтверждают рентгенологически:

- на рентгенограмме грудной клетки дистальный конец ЦВК должен был находиться между V и VI грудными позвонками.
- также ориентиром для позиционирования дистального конца ЦВК является правый трахеобронхиальный угол, который соответствует верхней границе верхней полой вены. Каваатриальное соединение находится на 3 см ниже этого угла.
- рентгенологическим ориентиром впадения ВПВ в правое предсердие также является пересечение дуги правой границы сердца и линии, идущей вдоль правой границы средостения.

Обследование пациента, подготовка к манипуляции

Для обеспечения сосудистого доступа необходима консультация врачом-анестезиологом-реаниматологом.

Физикальный осмотр проводится перед катетеризацией на наличие воспалительных и послеоперационных изменений кожи в местах возможной пункции вен, наличие увеличенных и изменённых лимфоузлов, препятствующих катетеризации, наличие усиленного подкожного рисунка вен, наличие клинических проявлений синдрома сдавления верхней полой вены (осиплость голоса, одышка, кашель, невозможность принятия горизонтального положения и т. д.) Уточняются анамнестические данные – количество предшествующих катетеризаций, имели ли место осложнения катетеризации; интенсивность и сроки планируемого лечения, возможные осложнения (неблагоприятные реакции) терапии, возможность применения других методов лечения, например, лучевой терапии.

Лабораторная диагностика.

Перед установкой ЦВК необходимо выполнить:

- общий (клинический) анализ крови развернутый (при необходимости – с исследованием уровня тромбоцитов в крови по мазку)
- коагулограмма с определением АЧТВ, протромбинового индекса, фибриногена, при необходимости – с исследованием агрегации тромбоцитов
- определение активности факторов VIII, IX и иных в сыворотке крови – по показаниям
- определение основных групп крови, определение подгруппы и других групп крови меньшего значения, определение резус-фактора

Инструментальная диагностика

Перед выполнением катетеризации необходимо выполнить:

- рентгенография органов грудной клетки или – предпочтительно – компьютерная томография органов грудной клетки (КТ), с болюсным контрастным усилением (по показаниям)
- ультразвуковое ангиосканирование
- ЭКГ

Ультразвуковое сопровождение в реальном времени обеспечивает возможность выбора направления иглы при пункции внутренней яремной, аксиллярной, подмышечной или бедренной вены, позволяя тем самым избежать случайного ранения артерии [167].

Использование ультразвукового сопровождения даже при установке ЦВК при тромбоцитопении менее $20 \times 10^9/\text{л}$ позволяет избежать серьезных геморрагических осложнений.

В настоящее время УЗИ считается «золотым стандартом» при установке центрального венозного катетера с использованием яремного доступа, так как ВЯВ близко прилегает к поверхности кожи, нет мышц, которые бы могли затруднить визуализацию [168]. Помимо этого, правая ВЯВ образует практически прямую линию, что уменьшает травму сосуда и риск возникновения КАТ при использовании катетера.

Ультразвуковое сопровождение катетеризации центральных вен не исключает знания анатомии и поверхностных анатомических ориентиров, которые остаются необходимыми для ориентации как иглы, так и самого ультразвукового датчика. Ультразвуковое сопровождение катетеризации позволяет визуализировать не только вену, но и располагающиеся вблизи анатомические структуры.

В случае выявления поражения средостения по данным рентгенологического исследования, а также при клинической картине синдрома сдавления верхней полой вены, перед катетеризацией необходимо выполнение КТ органов грудной клетки с болюсным

контрастным усилением для оценки проходимости крупных венозных сосудов, диагностики тромботических осложнений.

Выбор типа ЦВК

Больным **острым миелоидным лейкозом** при проведении индукционных курсов химиотерапии, а также при проведении курсов консолидации и поддерживающей терапии устанавливается нетуннелируемый центральный венозный катетер в одну из вен бассейна верхней полой вены (внутреннюю яремную вену, подключичную вену, аксиллярную вену). Следует отдавать предпочтение двухпросветным или трехпросветным нетуннелируемым катетерам, поскольку нередко больным одновременно вводят несовместимые между собой растворы.

Установка долговременных венозных катетеров не оправдана из-за высокого риска инфицирования системы.

У больных **острым промиелоцитарным лейкозом** при наличии выраженного геморрагического синдрома, как правило, вызванного тромбоцитопенией, гипофибриногенемией, гиперфибринолизом при проведении индукционного курса химиотерапии рекомендуется воздержаться от катетеризации яремных или подключичных вен из-за риска развития угрожающих жизни геморрагических осложнений (возможно развитие гемоторакса, обширных гематом на грудной клетке, развитие гематомы на шее со сдавлением и обструкцией верхних дыхательных путей). В условиях выраженного геморрагического синдрома у этой категории больных методом выбора может явиться катетеризация бедренной вены, либо установка периферически имплантируемого центрального венозного катетера (ПИЦВК) в кубитальную или плечевую вену. Поскольку этим больным требуются большие объемы инфузий, предпочтение следует отдать высокопоточным ПИЦВК, желательным имеющим два-три просвета. После купирования геморрагического синдрома в результате применения дифференцировочных препаратов (полностью транс-ретиноевой кислоты, мышьяка) и/или циторедуктивной химиотерапии больному может быть безопасно установлен нетуннелируемый катетер в одну из вен бассейна верхней полой вены (внутреннюю яремную вену, подключичную вену, аксиллярную вену). В то же время у больных острым промиелоцитарным лейкозом ПИЦВК могут использоваться длительно, при отсутствии осложнений вся программа лечения лейкоза может быть выполнена через него.

Нет четких показаний для удаления ПИЦВК в межкурсовом периоде. Учитывая срок службы катетера, а также с целью предотвращения дополнительной травмы венозной

стенки или для продолжения терапии может быть установлена полностью имплантируемая порт-система (порт-система).

Важной задачей является обеспечение сосудистого доступа **при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)**. При трансплантации аутологичных ГСК достаточно установки нетуннелируемого катетера. При трансплантации аллогенных ГСК и прежде всего неродственных ГСК показана установка либо двухпросветного или трехпросветного ЦВК либо туннелируемых катетеров (катетер Хикмана, Леонарда). При проведении трансплантации с использованием туннелируемых ЦВК значительно реже развиваются ЦВК-ассоциированные инфекционные осложнения. Туннелируемые ЦВК не имеют преимуществ перед нетуннелируемыми ЦВК с антибактериальным покрытием при использовании в течение одного месяца. Однако при длительном использовании туннелируемых катетеров осложнений значительно меньше, чем при использовании нетуннелируемых (как с антибактериальным покрытием, так и без него). Поскольку при трансплантации аллогенных ГСК (прежде всего, неродственных) многие осложнения (реакция трансплантат против хозяина с поражением кожи, кишечника, инфекционные осложнения, геморрагический цистит и т. д.) возникают в первые 100 дней после трансплантации, и больные длительно нуждаются в сосудистом доступе, предпочтение следует отдать туннелируемым ЦВК (катетер Хикмана, Леонарда). Эти катетеры следует оставлять на несколько месяцев даже после выписки больного из стационара. Для уменьшения риска воздушной эмболии может быть установлен катетер Хикмана с клапаном Грошонга на дистальном конце, либо на проксимальный конец туннелируемого катетера устанавливаются специальные клапаны. Опыт длительного (в течение 4—6 мес) использования туннелируемых катетеров после ТГСК показал их безопасность и эффективность.

Профилактика осложнений

Методы профилактики ранних осложнений

- Ультразвуковое сопровождение катетеризации центральных вен

С использованием линейного датчика 10 МГц, который обеспечивает поверхность сканирования 20-50 мм и глубину до 80 мм или в доплеровском режиме.

Пункцию вены осуществляют в режиме постоянной визуализации острия иглы.

Нарушения гемостаза компенсируются с помощью заместительной терапии компонентами крови.

Трансфузию концентратов тромбоцитов выполняют при снижении их концентрации в периферической крови ниже $20 \times 10^9/\text{л}$ из расчета 1 ед. или $0,6 \times 10^{11}$ клеток на 10 кг массы тела либо 1 терапевтическая доза (2×10^{11} клеток) на 1 м^2 поверхности тела.

Трансфузии криопреципитата выполняют при снижении концентрации фибриногена плазмы $< 1,5 \text{ г/л}$ из расчета 1 доза на 5 кг массы тела больного.

Трансфузии свежезамороженной плазмы проводят для коррекции дефицита факторов свертывания в дозе 10-15 мл/кг для обеспечения концентрации факторов свёртывания на уровне 30%.

У больных гемофилией расчет дозы концентрата дефицитного фактора свертывания проводят по формулам [169]:

- FVIII: доза (МЕ) = масса тела (кг) x (требуемая активность (не менее 70%) – базальная активность) x 0,5,
- FIX: доза (МЕ) = масса тела (кг) x (требуемая активность (не менее 70%) – базальная активность).

При применении противоионгиторного коагулянтного комплекса дозу препарата рассчитывают исходя из потребности в 50-100 МЕ/кг [170] для однократного применения.

Препараты рекомбинантного активированного фактора свертывания VII (rFVIIa) вводят в дозе 120 мг/кг однократно, после процедуры, в случаях неэффективности предшествующих мероприятий.

Хотя безопасным уровнем для катетеризации мы считаем количество тромбоцитов крови более $20 \times 10^9/\text{л}$, у ряда пациентов достичь этого порогового уровня не удастся вследствие различных причин, например, рефрактерность к трансфузиям. В этих случаях катетеризация центральной вены проводится только под контролем ультразвука.

Методы профилактики поздних осложнений

После окончания использования все катетеры должны быть промыты соответствующим объемом физиологического раствора (табл. 1), а затем закрыты с помощью раствора, создающего «катетерный замок» также в соответствии с объемом катетера. На короткий срок (1-2 сут.) может быть использован «гепариновый замок» (гепарин в физиологическом растворе в концентрации 100 Ед/мл), при закрытии катетера на длительный срок, а также при высоком риске инфицирования катетера предпочтительным является использование раствора Тауролака.

В случае перерывов в лечении катетер необходимо промывать 1 раз в 24 часа для нетуннелируемых ЦВК, 1 раз в 7 (10) дней для ПИЦВК и туннелируемых катетеров, 1 раз в 30 дней для порт-систем.

Асептическая повязка накладывается на место выхода катетера на кожу. Частота замены повязки с обязательной обработкой места выхода катетера, в соответствии с общими принципами хирургической обработки, 2 раза в неделю при использовании нетуннелируемых катетеров, 1 раз в неделю для туннелируемых катетеров и ПИЦВК, и при необходимости (таб.1). Предпочтительно использовать прозрачные повязки для возможности ежедневной оценки кожи в месте установки катетера на наличие воспалительных изменений.

Таблица 1. Режимы промывания и закрытия катетеров

Промывание катетера	Введение препаратов	Промывать катетеры необходимо до и после введения лекарственных препаратов и компонентов крови. Использовать болюсное (импульсный режим) промывание 10 мл физиологического раствора для всех внутривенных катетеров (за исключением периферических катетеров, где достаточно 5 мл).
	Парентеральное питание, компоненты крови	После введения в катетер компонентов крови или парентерально питания использовать 20 мл (10 мл x 2) для промывания катетера. Промывать необходимо чередуя импульсный режим и струйное болюсное введение.
Закрытие катетера	Объем	1 мл для периферических катетеров 1,5 мл для катетеров типа MidLine, ПИЦВК, нетуннелируемых ЦВК и туннелируемых ЦВК с небольшим (≤ 1 мм) внутренним диаметром 2,0-2,5 мл для туннелируемых ЦВК с большим (≥ 1 мм) внутренним диаметром (в каждый ход), порт систем
	Режимы	Каждые 8-24 ч для кратковременных ЦВК Еженедельно – для туннелируемых ЦВК и ПИЦВК Каждые 6-8 недель для порт-систем

Алгоритм действий врача

Манипуляция проводится только при наличии информированного согласия на проведение катетеризации.

1. Физикальный осмотр
2. Выбор типа ЦВК после физикального осмотра, сбора анамнеза, ознакомления с результатами лабораторных и инструментальных методов исследования.

3. Дуплексное сканирование вен в месте планируемой установки ЦВК (определяется диаметр вены, наличие сдавления вен в месте пункции и по ходу установленного ЦВК, тромба в просвете вен, наличие клапанного аппарата и его состоятельность. Устанавливать ЦВК в вену, диаметр которой не превышает 50% диаметра катетера и/или выявлен тромбоз недопустимо).
4. Имплантация ЦВК с обязательным позиционированием дистального конца у кава-атриального соединения в случае катетеризации ВПВ и кава-атриального соединения или ниже устья почечных вен при катетеризации НПВ.
5. Закрепление катетера на коже больного у места выхода с использованием шовных материалов или устройств бесшовной фиксации.
6. Наложение асептической повязки.
7. Заполнение протокола катетеризации с обязательным указанием ранних осложнений, количества попыток катетеризации, типа установленного ЦВК.

Дополнительные сведения об особенностях выполнения обработки катетера (смена повязки):

1. При проведении процедуры обработки (перевязки) с ЦВК пациент может сидеть или лежать на спине, рука, на стороне которой в вене находится катетер, расположена вдоль туловища. При применении дополнительных зажимов на катетере снятие заглушки не связано с фазой дыхания. При проведении процедуры с катетером, находящимся в бедренной вене, ножной конец кровати опущен на 25°. Снятие заглушки не связано с фазой дыхания.
2. При смене повязки у пациентов с чувствительной кожей рекомендуется нанести стерильное барьерное средство для защиты кожи вокруг места установки сосудистого катетера и дождаться полного его высыхания.
3. Выбор повязки необходимо осуществлять с учетом индивидуальных особенностей пациента. Если существуют предрасполагающие к развитию инфекции факторы (длительность стояния ЦВК свыше трех суток; сниженный иммунный статус (онкологические пациенты и т.д.); повышенный риск колонизации катетера), то рекомендуется выбирать прозрачную полиуретановую повязку, содержащую гелевую подушечку с хлоргексидином. Для прочих случаев оптимальным выбором является стерильная прозрачная повязка.

4. Если наблюдается кровоточивость вокруг места входа катетера в первые сутки после его введения, допустимо использование нетканой повязки с впитывающей подушечкой, которая подлежит замене на прозрачную через 24ч.
5. Замена прозрачных полиуретановых повязок на ЦВК производится каждые 5-7 сут (при условии, что фиксация не нарушена, нет выделений, сохранен обзор).
6. Визуальный осмотр места установки сосудистого катетера проводить не реже 1 раза в сутки

Приложение А3.8. Применение компонентов донорской крови у гематологических пациентов

Основным медицинским показанием к трансфузии эритроцитов у гематологических пациентов является неадекватная оксигенация органов и тканей и связанный с этим риск осложнений. Переливание донорских тромбоцитов гематологическим пациентам проводят с целью профилактики спонтанных геморрагических осложнений на фоне глубокой тромбоцитопении, индуцированной проведением интенсивной химиотерапии, или с лечебной целью пациентам с уже имеющимися геморрагическими осложнениями. При необходимости восполнения дефицита факторов свертывания универсальным препаратом на сегодняшний день является свежемороженая плазма (СЗП). Показаниями для ее применения при острой кровопотере являются удлинение хронометрических показателей коагулограммы более чем в 1,8 раз; изолированное снижение уровня одного из факторов свертывания на 20% и более или комплекса факторов на 40% и более. Кроме СЗП для коррекции нарушений гемостаза при острой кровопотере применяются криопреципитат, очищенные или генноинженерные препараты факторов свертывания или их комплексов, ингибиторы протеаз, ингибиторы фибринолиза, десмопрессин. Трансфузии СЗП показаны также для возмещения объема при проведении процедур плазмафереза при гиперлейкоцитозе. Выбор конкретного вида компонента крови для гемотрансфузии (тип эритроцитосодержащего компонента крови, тип концентрата тромбоцитов, тип препарата плазмы) осуществляется лечащим врачом или врачом-трансфузиологом в соответствии с клинической ситуацией и на основании Приказа Минздрава России от 28.10.2020 N 1170н "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "трансфузиология", Приказа Минздрава России от 20.10.2020 N 1134н «О порядке медицинского обследования реципиента, проведения проб на индивидуальную совместимость, включая биологическую пробу, при трансфузии донорской крови и (или) ее компонентов», рекомендациями «Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов крови» (2018 г.), Постановления от 22.06.2019 г. N 797 «Об утверждении

правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации», другими нормативными актами.

Трансфузии эритроцитосодержащих компонентов крови (ЭСК)

Необходимые исследования до трансфузии

Всем гематологическим пациентам при поступлении в медицинскую организацию необходимо осуществить первичное определение группы крови в клиническом отделении по системе АВ0 и резус-принадлежности с внесением результатов определения в медицинскую документацию. После первичного определения группы крови образец крови больного направляется в клинко-диагностическую лабораторию организации, осуществляющей клиническое использование донорской крови и ее компонентов, где проводят следующие подтверждающие исследования, с внесением в медицинскую документацию:

1. определение группы крови по системе АВ0 и резус-принадлежности;
2. определение антигена К;
3. скрининг аллоиммунных антител с использованием не менее 3 образцов тест-эритроцитов;
4. определение антигенов эритроцитов С, с, Е, е. При совпадении результатов определения антигенов эритроцитов С, с, Е, е, К, проведенных дважды в организации, осуществляющей клиническое использование донорской крови и ее компонентов, антигены эритроцитов С, с, Е, е, К считаются установленными и в дальнейшем не определяются.

Не допускается внесение в медицинскую документацию результатов указанных выше исследований на основании данных медицинской документации, оформленной иными медицинскими организациями, в которых больному ранее была оказана медицинская помощь или проводилось медицинское обследование.

В целях профилактики реакций и осложнений в связи с трансфузией используются ЭСК, идентичные или совместимые по системе АВ0, резус-принадлежности и К. При плановых трансфузиях ЭСК дополнительно учитывают совместимость донора и реципиента по антигенам эритроцитов С, с, Е, е, С^W.

Индивидуальный подбор компонентов крови осуществляется реципиентам, имеющим:

1. посттрансфузионные осложнения в анамнезе
2. беременность

3. рождение детей с гемолитической болезнью новорожденного в анамнезе
4. аллоиммунные антитела.

Индивидуальный подбор не отменяет постановку пробы на совместимость на плоскости при комнатной температуре и биологическую пробу врачом, проводящим трансфузию.

При определении показаний к трансфузиям компонентов донорской крови обязательно проводятся следующие лабораторные исследования:

1. Перед трансфузией клеточных компонентов донорской крови (эритроцитная взвесь, концентрат тромбоцитов) - общий (клинический) анализ крови
2. Перед трансфузией СЗП, криопреципитата и криосупернатантной плазмы - коагулограмма.
3. После трансфузии компонентов крови

Показания к переливанию ЭСК

- Пациентам с хронической анемией переливание показано при уровне гемоглобина < 60 г/л. В данном случае переливание донорских эритроцитов проводится только для коррекции важнейших симптомов, обусловленных анемией и не поддающихся основной патогенетической терапии.
- Пациентам с сепсисом, ишемической болезнью сердца (в том числе, инфарктом миокарда, стенокардией напряжения), миокардитом и другими кардиопатиями трансфузии эритроцитов рекомендованы при уровне гемоглобина < 100 г/л.
- Пациентам старше 60 лет трансфузии эритроцитов показаны при уровне гемоглобина < 100 г/л.
- Беременным пациенткам с заболеваниями системы крови рекомендовано обеспечивать уровень гемоглобина в крови не менее 80 г/л.

Показания к ЭСК при острой анемии вследствие массивной кровопотери

- Кровопотеря, составляющая 15—30% от объема циркулирующей крови при наличии предшествующей анемии или сопутствующих кардиологических или пульмонологических заболеваниях.
- Уровень гемоглобина ниже 70—90 г/л при активном кровотечении.
- Уровень гемоглобина < 100 г/л у пациентов с черепно-мозговой травмой, субарахноидальным кровоизлиянием, хронической дыхательной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, кардиохирургических пациентов, пожилых пациентов
- Рекомендуется соблюдение формулы 1:1:1, обозначающей должное соотношение эритроцитов, СЗП и тромбоцитов.

Трансфузии концентрата тромбоцитов

Считается, что пороговый уровень тромбоцитов у пациентов в стационаре, при котором проводятся профилактические трансфузии концентрата тромбоцитов, составляет $10 \times 10^9/\text{л}$ при условии отсутствия факторов риска кровотечения. Для амбулаторных пациентов это значение может быть увеличено. Медицинские манипуляции, например, установка центрального венозного катетера (ЦВК), являются условием к проведению профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов при количестве тромбоцитов в периферической крови $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ и ниже, а перед люмбальной пункцией или объемной операцией пороговый уровень тромбоцитов повышается до $50 \times 10^9/\text{л}$.

При некоторых гематологических заболеваниях, ассоциированных с повышенным риском геморрагических осложнений, пороговый уровень тромбоцитов должен быть увеличен. Так, у всех пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ) пороговый уровень тромбоцитов увеличен до $50 \times 10^9/\text{л}$, поскольку ОПЛ характеризуется тяжелым геморрагическим синдромом и избыточным активированным фибринолизом; у беременных пациенток с другими опухолевыми гематологическими заболеваниями пороговый уровень тромбоцитов составляет $30 \times 10^9/\text{л}$.

Переливание тромбоцитов не показано при тромбоцитопении иммунного генеза, за исключением случаев, когда оно необходимо по жизненным показаниям при развившемся кровотечении. При тромбоцитопатиях трансфузия тромбоцитов также рутинно не показана, и осуществляется только в неотложных ситуациях: при массивных кровотечениях, операциях, родах.

Показания к переливанию концентрата тромбоцитов с профилактической целью приведены в табл. 1.

Таблица 1. Показания к переливанию концентрата тромбоцитов

Показание	Количество тромбоцитов в периферической крови	Примечания
Во время или после химиотерапии, в период миелотоксического агранулоцитоза	Менее $10 \times 10^9/\text{л}$	При синдроме повышенного потребления тромбоцитов* данный порог необходимо повысить
Установка ЦВК	Менее $30 \times 10^9/\text{л}$	-
Люмбальная пункция	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	-

Объемные операции и малообъемные инвазивные вмешательства	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	Помимо профилактической трансфузии, необходимо резервирование концентрата тромбоцитов для проведения операции. Доза определяется массой тела пациента, а количество трансфузий — объемом операции
Беременные	Менее $30 \times 10^9/\text{л}$	-
Пациенты с ОПЛ	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	-
ДВС-синдром	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	Как часть основной терапии ДВС-синдрома

* Сепсис, пульмонологические заболевания, лихорадка.

Показания к переливанию концентрата тромбоцитов с лечебной целью.

Наличие у пациента геморрагического синдрома — прямое показание к переливанию концентрата тромбоцитов независимо от лабораторных показателей. Оценка тяжести геморрагического синдрома проводится по шкале ВОЗ (табл. 2).

Таблица 2. Шкала кровотечений по ВОЗ

1 степень (не требует трансфузии)
Кровоточивость кожи и слизистых, включая полость рта Петехии менее 2 мм Пурпура менее 2,54 см в диаметре Экхимозы (очаги менее 10 см в диаметре) Ротоглоточные кровотечения Кровоизлияния в конъюнктиву Носовые кровотечения продолжительностью менее 1 часа, не требующие вмешательства Аномальные ациклические маточные кровотечения (менее двух прокладок в сутки)
2 степень (в основном не требуют трансфузии)
Экхимозы (более 10 см в диаметре) Гематомы Носовые кровотечения продолжительностью более 1 часа или требующие тампонады Кровоизлияния в сетчатку без ухудшения зрения Аномальные ациклические маточные кровотечения (более двух прокладок в сутки) Мелена, рвота с кровью, кровохарканье, гематурия, стул с кровью Кровотечения после инвазивных вмешательств, мышечно-суставные кровоизлияния
3 степень (требуют трансфузии)

Мелена Рвота с кровью Кровохарканье Гематурия, включая непрекращающееся кровотечение без свертывания Аномальные маточные кровотечения Стул с кровью Носовое кровотечение Ротоглоточное кровотечение Кровотечения после инвазивных вмешательств, мышечно-суставные кровоизлияния или кровоизлияния в мягкие ткани
4 степень (требуют трансфузии)
Кровоизлияния в сетчатку с нарушением зрения Нефатальные кровоизлияния в ЦНС с неврологической симптоматикой Фатальные кровотечения вне зависимости от источника

Расчет дозы концентрата тромбоцитов для трансфузий

Количество концентрата тромбоцитов для трансфузии необходимо использовать из расчета $50-70 \times 10^9$ тромбоцитов на 10 кг массы тела реципиента или $200-250 \times 10^9$ тромбоцитов на 1 м^2 поверхности тела реципиента.

Оптимальная доза для лечебных трансфузий — спорный вопрос; на основании общего консенсуса, терапевтические трансфузии должны увеличить количество тромбоцитов до уровня, обеспечивающего адекватный гемостаз.

Критерии эффективности трансфузий концентрата тромбоцитов

Клиническими критериями эффективности трансфузии концентрата тромбоцитов являются прекращение или уменьшение выраженности спонтанной кровоточивости, отсутствие свежих геморрагий на коже и видимых слизистых.

Лабораторными критериями эффективности переливания тромбоцитов являются увеличение количества циркулирующих тромбоцитов — абсолютный прирост тромбоцитов (АПТ) или скорректированный прирост тромбоцитов (СПТ) через 1 час и 18—24 ч после окончания трансфузии, а также показатели максимальной амплитуды на тромбоэластограмме.

Трансфузию считают эффективной, если абсолютный прирост тромбоцитов через 1 час составил $10 \times 10^9/\text{л}$ от исходного уровня. Для стандартизации оценки эффективности трансфузий скорректированный прирост тромбоцитов рассчитывается по формуле и выражается в расчетных единицах (РЕ):

$$\text{СПТ} = (\text{АПТ} \times \text{площадь поверхности тела, м}^2) / \text{количество перелитых тромбоцитов} \times 10^{11}$$

Трансфузию считают эффективной, если СПТ через 1 час составил $> 7,5$ РЕ, а СПТ через 24 ч $> 4,5$ РЕ. В случае неэффективности трансфузий необходимо определить возможные причины. При возникновении рефрактерности к трансфузиям или наличия в анамнезе посттрансфузионных реакций и осложнений показан индивидуальный подбор тромбоцитов донора, применение плазмафереза (см. Приложение «Лечебный цитаферез и плазмаферез при гематологических заболеваниях»).

Трансфузии СЗП

Показания к переливанию СЗП:

- Экстренная реверсия действия не прямых антикоагулянтов (варфарин); переливают СЗП из расчета 5—8 мл/кг.
- Коррекция дефицита известного фактора свертывания, для которого нет в наличии специфического концентрата. Для достижения 30% концентрации факторов в плазме необходимо переливать СЗП в количестве 10—15 мл/кг.
- Коррекция геморрагического синдрома при увеличении ($> 1,5$ раз по сравнению с нормой) ПВ или АЧТВ.
- Возмещение объема при проведении плазмафереза.
- Дефицит антитромбина III в ходе терапии аспарагиназой. СЗП вводят в дозе 3—3,5 мл/кг/сут.
- Ингибиторная форма гемофилии А и массивные кровопотери. Показано переливание криосупернатантной плазмы (плазма со сниженной концентрацией фактора VIII).

Показания к переливанию криопреципитата

- Операции или роды у пациентов с болезнью Виллебранда (при отсутствии эффекта десмопрессина).
- Гипофибриногенемия (< 1 г/л).
- Болезнь Виллебранда с геморрагическими осложнениями.
- Периоперационный период или массивные кровотечения при уровне фибриногена $< 1,5$ г/л.

Расчетная доза криопреципитата составляет 1 ед на 5 кг массы тела пациента или 15—20 ед при массе тела 70 кг. В 1 единице содержится: фибриногена не менее 140 мг, FVIII — не менее 70 МЕ.

Качество компонентов крови, применяемых при сопроводительной терапии гематологических пациентов

При гематологических заболеваниях с известными показаниями к неоднократным трансфузиям компонентов крови (лейкозы, лимфомы, миелодиспластические синдромы, апластическая анемия и др), с целью профилактики нежелательных реакций и осложнений, связанных с трансфузиями, рекомендуется использование компонентов крови со следующими характеристиками:

- Лейкоредуцированные — содержание лейкоцитов в дозе переливаемой среды снижено до 1×10^6 клеток.
- Облученные эритроциты и тромбоциты (гамма-излучение или рентгеновское излучение в дозе 25—50 Гр).
- Ограничение использования донорской плазмы путем использования взвешивающих растворов для эритроцитов.
- После исследования донорской крови на маркеры вирусных инфекций посредством молекулярно-биологических методов.
- С целью повышения безопасности трансфузий дополнительно могут применяться следующие технологии:
- Инактивация патогенов в концентрате тромбоцитов.
- Применение добавочных растворов для замещения донорской плазмы в концентрате тромбоцитов.
- Расширение спектра тестируемых маркеров вирусных инфекций (цитомегаловирус, вирус гепатита В, Т-лимфотропный вирус человека и другие).

Основные реакции и осложнения, связанные с трансфузией приведены в табл. 3.

Таблица 3. Основные реакции и осложнения, связанные с трансфузией (переливанием) компонентов донорской крови

Реакция (осложнение)	Причина	Лечение	Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования*
Острая сердечно-сосудистая недостаточность,	Перегрузка объемом	Симптоматическая терапия отека легких	

отек легких (синдром TACO, от transfusion associated circulatory overload)			
Острое обусловленное трансфузией повреждение легких (синдром TRALI, от transfusion-related acute lung injury)	Наличие донорских антилейкоцитарных антител в крови реципиента	Глюкокортикоиды (преднизолон, 30— 60 мг, или дексаметазон, по 4— 8 мг) Симптоматическая терапия отека легких	Обязательные: рентгенография органов грудной клетки Дополнительные: тесты на антилейкоцитарные антитела и антитела к нейтрофилам в сыворотке
Одышка, связанная с трансфузией (синдром TAD, от transfusion- associated dyspnea)	Острый респираторный дистресс-синдром, развивающийся в течение 24 часов после трансфузии	Симптоматическая терапия	
Аллергические реакции (крапивница, анафилактический шок и др.)	Крапивница: наличие антител к белкам плазмы	Антигистаминные препараты (клемастин, 2%, 2 мг, или другой препарат с аналогичным действием)	
	Анафилактический шок: первичный иммунодефицит IgA у реципиента	Противошоковая терапия	Дополнительные: оценка уровня сывороточного IgA у реципиента
Пострансфузионна я артериальная гипотония (HTR, от	Сосудистая реакция, обусловленная	Симптоматическая терапия, в тяжелых	

post-transfusion hypotension)	выбросом брадикинина	случаях — применение вазопрессоров	
Гипертермическая (фебрильная) негемолитическая реакция (FNHTR, от febrile non-hemolytic transfusion reaction)	Секреция цитокинов иммунокомпетентными клетками, сопровождающаяся повышением температуры тела реципиента выше 38°C	Антигистаминные препараты (клемастин 2%, 2 мг, или другой препарат с аналогичным действием) Наркотические анальгетики (промедол 2%, 2 мл) Глюкокортикоиды (преднизолон, 30—60 мг, или дексаметазон, 4—8 мг)	Обязательные: бактериологическое исследование крови Дополнительные: определение антилейкоцитарных антител, антитромбоцитарных антител, антител к нейтрофилам в сыворотке
Острый гемолиз (АНТР, от acute hemolytic transfusion reaction)	Иммунная реакция: наличие у реципиента антител к аллоантигенам эритроцитов донора (ABO, резус-фактор и другая несовместимость)	Глюкокортикоиды (преднизолон, 30—60 мг, или дексаметазон, 4—8 мг) Форсированный диурез (NaCl 0,9%, 2000—3000 мл; фуросемид, 20—40 мг); проводится до купирования клинических проявлений гемолиза Контроль АД, ЦВД, объема и цвет мочи При неэффективности консервативной терапии или анурии — плазмаферез и гемодиализ	Обязательные: определение в сыворотке свободного гемоглобина, билирубина; анализ мочи на гемоглобинурию, гемосидеринурию Дополнительные: прямая проба Кумбса, оценка химеризма эритроцитов в периферической крови реципиента
	Неиммунная реакция: разрушение эритроцитов донора вследствие нарушения		Обязательные: определение в сыворотке свободного гемоглобина,

	температурного режима или сроков хранения, несоблюдения правил подготовки к переливанию, смешивания с гипотоническим или гипертоническим растворами		билирубина; анализ мочи на гемоглобинурию, гемосидеринурию
Отсроченный гемолиз (DHTR, от delayed hemolytic transfusion reaction)	Внутриклеточный (тканевый) гемолиз в результате трансфузии несовместимых по аллоантигенам эритроцитов донора Аллоиммунизация отмечается в период от 24 часов до 28 дней после трансфузии	Глюкокортикоиды (преднизолон, 30—60 мг, или дексаметазон, 4—8 мг) Форсированный диурез (NaCl 0,9%, 2000—3000 мл; фуросемид, 20—40 мг); проводится до купирования клинических проявлений гемолиза Контроль АД, ЦВД, объема и цвет мочи При неэффективности консервативной терапии или анурии — плазмаферез и гемодиализ	Обязательные: определение в сыворотке свободного гемоглобина, билирубина; анализ мочи на гемоглобинурию, гемосидеринурию; прямая проба Кумбса Дополнительные: выявление антиэритроцитарных аллоантител с новой специфичностью
Отсроченная серологическая трансфузионная реакция (DSTR, от delayed serologic transfusion reaction)	Непосредственно после трансфузии признаки гемолиза отсутствуют; в срок от 24 ч до 28 дней после трансфузии у реципиента выявляются новые		Обязательные: прямая проба Кумбса

	антиэритроцитарные аллоантитела		
Посттрансфузионная реакция «трансплантат против хозяина» (TA-GVHD, от transfusion-associated graft-versus-host-disease)	Введение иммунокомпетентных клеток донора (Т-лимфоцитов) иммунокомпрометированному реципиенту приводит к их пролиферации и дифференцировке в организме реципиента, что вызывает повреждение клеток реципиента, экспрессирующих HLA-антигены I и II классов (кожа, ЖКТ, печень, селезенка, костный мозг) Характерны кожная эритема, диарея, поражение печени с гепатомегалией Синдром может развиваться в сроки от 2 дней до 6 недель после трансфузии	Глюкокортикоиды	Обязательные: общий и биохимический (активность АЛТ, АСТ, ЩФ, уровень билирубина) анализ крови, коагулограмма (уровень фибриногена), биопсия кожи с гистологическим исследованием (при наличии кожной эритемы) Дополнительные: исследование химеризма лейкоцитов; УЗИ брюшной полости
Посттрансфузионная пурпура (РТР, от post-transfusion purpura)	Образование антител к тромбоцитам или лейкоцитам (анти-HLA, анти-НРА) через 5—12 дней после трансфузии,	Глюкокортикоиды	Обязательные: общий анализ крови, выявление антилейкоцитарных аллоантител (анти-HLA) в сыворотке

	проявляющееся выраженной тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом		Дополнительные: выявление антитромбоцитарных антител (анти-НРА) в сыворотке
Другие	Септический шок при переливании инфицированного компонента крови	Антибактериальная терапия широкого спектра действия, противошоковая терапия	Обязательные: бактериологическое исследование крови
	Перегрузка железом (гемосидероз) органов в результате множественных переливаний эритроцитов	Комплексообразующие средства (деферазирокс, 15—20 мг/кг или другой препарат с аналогичным действием)	Обязательные: определение уровня ферритина в сыворотке (не должен превышать 1000 мкг/л)

* Контейнер с компонентом крови, при трансфузии которого возникла реакция или осложнение, передается в установленном порядке для оценки параметров качества и безопасности.

Степень тяжести посттрансфузионных реакции и осложнений можно определить по шкале, приведенной в табл. 4.

Таблица 4. Шкала степени тяжести реакции или осложнения

Категория	Определение
0	Реакции и осложнений нет
1	Легкой степени: температура < 38°C, другие незначительные симптомы, без долгосрочных патологических последствий. <u>Не требует терапевтического вмешательства</u>
2	Средней степени: симптомы, требующие терапевтического вмешательства, стабильные гемодинамические и вентиляционные показатели, возможны долгосрочные последствия (например, аллосенсибилизация в качестве причины рефрактерности к трансфузиям)
3	Тяжелой степени (непосредственная угроза жизни реципиента): нестабильные гемодинамические и вентиляционные показатели
4	Смерть от осложнения, выявленного в первые 24 часов после трансфузии

Премедикация перед проведением трансфузии компонентов донорской крови

Для профилактики нежелательных реакций на трансфузию при неоднократном проведении трансфузий компонентов крови может потребоваться премедикация. Алгоритм выбора премедикации перед проведением трансфузии компонентов донорской крови приведен в табл.5.

Таблица 5. Выбор премедикации перед проведением трансфузии компонентов донорской крови

Вид реакции или осложнения, связанный с переливанием донорской крови и/или её компонентов, зафиксированных при предыдущих трансфузиях	Наименование компонента донорской крови, показанного для предстоящей трансфузии	Премедикация перед предстоящей трансфузией
А. Пациент без трансфузий донорской крови и/или её компонентов в анамнезе		
-	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
Б. Пациент с трансфузией донорской крови и/или её компонентов без реакций или осложнений в анамнезе*		
-	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
В. Пациент с трансфузией донорской крови и/или её компонентов с реакциями или осложнениями на в анамнезе		
І. Аллергические реакции (крапивница, бронхоспазм, отек Квинке, анафилактический шок и др.) в зависимости от степени тяжести		
1) Аллергические реакции легкой степени	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно

2) Аллергические реакции средней тяжести (протекающие без нарушений гемодинамических и вентиляционных показателей)	Компонент донорской крови, вызвавший реакцию ранее	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
	Другие компоненты донорской крови (не вызывавшие реакции ранее)	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
3) Тяжелые аллергические реакции (протекающие с нарушением гемодинамических и вентиляционных показателей)	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно. Возможно разовое применение глюкокортикостероидов** (следует <i>соотнести</i> потенциальные <i>риски</i> и ожидаемую <i>пользу</i>). Уменьшение скорости трансфузии.
I. Однократная гипертермическая фебрильная негемолитическая реакция (ФНР) в анамнезе		
4) Однократная ФНР в анамнезе	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
II. Многократные (≥ 2) гипертермические фебрильные негемолитические реакции (ФНР) в анамнезе		
1) Протекающие без потрясающего озноба	Компонент донорской крови, вызвавший реакцию ранее	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно. При сохраняющихся ФНР, несмотря на добавление антигистаминных препаратов, дополнительно за 60 минут до трансфузии ввести 250-650 мг парацетамола в 250 мл 0,9% раствора

		NaCl в/в капельно (не рекомендовано у пациентов с нейтропенией, глубокой тромбоцитопенией).
	Другие компоненты донорской крови (не вызывавшие реакции ранее)	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
2) Протекающие с потрясающим ознобом	Компонент донорской крови, вызвавший реакцию ранее	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно. В случае сохранения тяжелых реакций возможно дополнительное введение 0,5-1 мл 2% промедола в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно (до или параллельно с трансфузией). Возможно разовое применение глюкокортикостероидов** (следует <i>соотнести</i> потенциальные <i>риски</i> и ожидаемую <i>пользу</i>). Уменьшение скорости трансфузии.
	Другие компоненты донорской крови (не вызывавшие реакции ранее)	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
III. Отсроченная серологическая трансфузионная реакция: установленное наличие антиэритроцитарных антител: положительная непрямая проба Кумбса при определении индивидуальной совместимости крови донора и реципиента в лаборатории иммуногематологии или если таковая не проводилась, ЛИБО предполагаемое - при эритроцитарном химеризме		
Отсроченная серологическая	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно.

трансфузионная реакция		
IV. Острый или отсроченный иммунный гемолиз		
1) Гемолиз в анамнезе (клинических признаков гемолиза в настоящее время нет)	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
2) Активный гемолиз (признаки гемолиза сохраняются)	Эритроцитсодержащие компоненты донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 250-500 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно. При высоком риске дальнейшего усиления иммунного гемолиза следует индивидуально рассмотреть возможность введения глюкокортикостероидов**, ритуксимаба.
	Концентрат тромбоцитов, свежемороженая плазма, криопреципитат, криосупернатант	10 мл 10% кальция глюконата в 500 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
V. Посттрансфузионная болезнь «трансплантат против хозяина»		
Посттрансфузионная болезнь «трансплантат против хозяина»	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
VI. Посттрансфузионная пурпура: наличие антилейкоцитарных и (или) специфических антитромбоцитарных антител, рефрактерность к трансфузиям тромбоцитсодержащих сред		
Посттрансфузионная пурпура	Индивидуально подобранный концентрат тромбоцитов методом	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл

	адгезии на твердой фазе / в лимфоцитотоксическом тесте	хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
	Концентрат тромбоцитов с невозможностью проведения индивидуального подбора	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно. Индивидуально рассмотреть возможность разового введения глюкокортикостероидов** с целью снижения дальнейшей аллоиммунизации и уменьшения выраженности возможной посттрансфузионной реакции или осложнений на данную трансфузию (следует <i>соотнести</i> потенциальные <i>риски</i> и ожидаемую <i>пользу</i>).
	Другие компоненты донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно

* Предшествующие реакции и осложнения, связанные с трансфузией донорской крови и (или) ее компонентов, не влияющие на объем последующей премедикации при проведении трансфузионной терапии:

- Иммунные:
 - 1) Обусловленное трансфузией острое повреждение легких
 - 2) Обусловленная трансфузией одышка
- Неиммунные:
 - 1) Обусловленная трансфузией циркуляторная перегрузка
 - 2) Посттрансфузионная гипертензия
 - 3) Острый неиммунный гемолиз
 - 4) Септический шок
 - 5) Хроническая перегрузка железом

** Решение вопроса о введении глюкокортикостероидов и выбор дозы зависит от выраженности посттрансфузионной реакции или осложнения в анамнезе, степени тяжести сопутствующей патологии – инфекционные осложнения (особенно в период глубокой нейтропении), сахарный диабет, артериальная гипертензия и другие. Глюкокортикостероидные препараты в эквивалентных дозировках, применяемые в качестве премедикации перед трансфузией: 10-50 мг преднизолона, либо 2-6 мг дексаметазона, либо 25-100 мг гидрокортизона, либо 62,5-250 мг метилпреднизолона.

Лечебный плазмаферез в терапии рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов

Если с помощью индивидуального подбора донорских тромбоцитов не удаётся получить достаточный прирост тромбоцитов и клинический эффект от трансфузий концентрата тромбоцитов, то для улучшения эффективности индивидуального подбора пары «донор-реципиент» к терапии добавляют процедуры плазмафереза. В основе развивающейся рефрактерности к трансфузиям концентрата тромбоцитов лежит аллосенсибилизация реципиента лейкоцитарными и тромбоцитарными антигенами донорских клеток крови. В этом случае целью проведения ПА является уменьшение концентрации циркулирующих аллоантител и иммунных комплексов.

Для преодоления рефрактерности к трансфузиям концентрата тромбоцитов в большинстве случаев достаточно провести 5-6 процедур (от 2 до 15 процедур) ПА в сочетании с индивидуальным подбором тромбоцитов.

- ПА проводятся 2-3 раза в неделю с интервалом 2-3 дня.
- Объём удаляемой плазмы: за одну процедуру удаляется 0,5 ОЦП, в среднем 1500 мл (1000 – 2000 мл).

С целью предупреждения дополнительной аллоиммунизации антигенами донорских клеток крови и белками донорской плазмы замещение объёма удалённой плазмы проводится 5%, 10%, 20% раствором альбумина и раствором натрия хлорида 0,9%.

Соотношение раствора 5% альбумина и раствора натрия хлорида 0,9% 1:1 при уровне общего белка ≥ 65 г/л:

- Альбумин 5% - (500мл – 1000мл) в среднем 800 мл;
- Раствор натрия хлорида 0,9% в среднем 800 мл (500 – 1000 мл).

Методические аспекты проведения ПА при тромбоцитопении, рефрактерной к трансфузиям концентрата тромбоцитов:

1. При наличии глубокой тромбоцитопении ($\leq 20 \times 10^9$ /л) перед началом проведения процедуры ПА необходимо провести трансфузию 4 – 6 доз тромбоцитов, заказать концентрат тромбоцитов для трансфузии после окончания процедуры ПА.
2. После проведённой процедуры ПА уровень общего белка плазмы должен быть ≥ 50 г/л; если уровень общего белка плазмы будет меньше, то требуется дополнительное введение альбумина.
3. После каждых 2 – 3 процедур ПА необходим контроль уровня сывороточного белка и коагулограммы для исключения дефицита факторов свёртывания крови и развития геморрагического синдрома. При сохранении дефицита факторов

свёртывания крови замещение объёма удалённой плазмы надо проводить СЗП + раствором 5% альбумина и раствором натрия хлорида 0,9%.

4. Соотношение СЗП + раствора 5% альбумина и раствора натрия хлорида 0,9% 1:1 при уровне общего белка ≥ 65 г/л

- СЗП – в среднем 500 мл (500 – 1000 мл);
- Альбумин 5% 200 – 300мл (10 - 15г);
- Раствор натрия хлорида 0,9% в среднем 800 мл (500 – 1000 мл).

Соотношение СЗП + раствора 5% альбумина и раствора натрия хлорида 0,9% составляет 2:1 при уровне общего белка ≤ 55 г/л:

- СЗП – в среднем 800 мл (500 – 1000мл);
- Альбумин 5% 200 – 300мл (10-15г);
- Раствор натрия хлорида 0,9% – в среднем 500мл (500 – 1000мл).

С целью профилактики цитратной реакции на каждый 1л СЗП вводится внутривенно 5мл раствора кальция глюконата 10% или 5мл раствора кальция хлорида 10%.

При наличии негемолитической посттрансфузионной реакции на трансфузии СЗП перед процедурой необходима премедикация (антигистаминные препараты, 10% раствор кальция глюконата 10 мл).

Приложение А3.9. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

Мобилизация и сбор гемопоэтических стволовых клеток крови

Мобилизация – резкое увеличение количества гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в периферической крови под воздействием ростовых факторов.

Исторически схемы мобилизации были основаны на применении химиотерапевтических препаратов, так как во время восстановления гемопоэза было замечено временное увеличение циркуляции стволовых клеток в крови. Однако результаты сбора ГСК были неудовлетворительными. Первые упоминания о присутствии в крови факторов, влияющих на кроветворение, относятся к началу прошлого столетия. В середине XX века две группы исследователей из США и Австралии разработали культуральную агаровую систему, в которой наблюдали рост колоний кроветворных клеток-предшественниц при добавлении определенных веществ. Эти вещества называли колониестимулирующими факторами (КСФ). Дальнейшее их изучение позволило выделить несколько видов КСФ: гранулоцитарный (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный (ГМ-КСФ), макрофагальный (М-КСФ), а также интерлейкин-3 (ИЛ-3) [171].

В клинической практике рекомбинантные препараты Г-КСФ получили наиболее широкое распространение в качестве стимуляторов лейкопоза. В настоящее время применение Г-КСФ является стандартом при мобилизации ГСК.

Разработано несколько схем мобилизации ГСК, используемых в онкогематологии, в каждой из которых применяется Г-КСФ.

Алгоритм принятия решения перед мобилизацией ГСК

- оценка статуса больного (наличие показаний для трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), стандартное обследование для исключения факторов, препятствующих проведению высокодозного лечения, коморбидность, согласие больного, изучение предшествующей терапии - количество курсов и сроки окончания лечения, использование лучевой терапии)
- оценка статуса болезни - глубина противоопухолевого ответа, наличие ремиссии, сроки ее достижения;
- оценка состояния кроветворения (гистологическое исследование костного мозга позволит выявить угнетение ростков кроветворения, а также инфильтрацию костного мозга опухолевыми клетками)

Наиболее доступным иммунологическим маркером кроветворных предшественников является экспрессия антигена CD34. Эта молекула присутствует как на наиболее примитивных стволовых клетках, так и на дифференцированных предшественниках, однако на зрелых гемопоэтических клетках экспрессии CD34 нет.

Именно суммарный пул CD34+ клеток определяет сроки восстановления кроветворения после трансплантации [172,173]. Неоднократно предпринимались попытки установить количество CD34+ клеток, необходимое для быстрого и успешного восстановления гемопоэза после трансплантации [173–176].

В настоящее время принято считать, что минимальным количеством клеток, необходимым для проведения одной аутологичной трансплантации, является 2×10^6 CD34+ клеток/кг веса больного, а оптимальным количеством – значение $3 - 5 \times 10^6$ CD34+ клеток/кг. В некоторых работах представлено, что при использовании трансплантата, содержащего более 5×10^6 CD34+клеток/кг, отмечается меньшая длительность нейтропении и тромбоцитопении.

Однако тщательно спланированных проспективных рандомизированных исследований не проводилось, поэтому определить влияние высоких доз CD34+ клеток на кинетику приживления не представляется возможным [173].

Факторы риска неэффективной мобилизации ГСК

Несмотря на совершенствование методик и появление новых препаратов, неудача мобилизации ГСК остается проблемой для пациентов с онкогематологическими заболеваниями [177]. Группа итальянских исследователей GITIMO определила критерии доказанного и вероятного риска неудачи мобилизации ГСК у больных ММ и НХЛ.

К факторам доказанного риска неудачи относятся два параметра: если показатели циркулирующих в крови CD34+ не достигают 20 клеток в 1 мкл. на 4-6-й дни после старта Г-КСФ или же заготовлено менее 2×10^6 CD34+ клеток/кг за 3 лейкофеза.

Критериями вероятного риска неудачи мобилизации ГСК является наличие предшествующей неэффективной мобилизации ГСК; длительной ХТ или лучевой терапии, использование флюдарабина, мелфалана, леналидомида на предыдущих этапах лечения; продвинутая фаза болезни, потребовавшая проведения как минимум двух линий ХТ. Клеточность костного мозга менее 30% на момент мобилизации и возраст старше 65 лет также являются факторами риска неэффективной мобилизации [178].

В случае недостаточного количества заготовленных ГСК обсуждается вопрос об эскалации дозы ристового фактора, проведении повторной мобилизации по другой схеме, эксфузии костного мозга. В настоящее время трансплантация ГСК, полученных из периферической крови, вытесняет трансплантацию костного мозга. Это связано с тем, что методы сбора клеток из периферической крови менее инвазивны, а восстановление гемопоэза после трансплантации ГСК происходит быстрее, чем после трансплантации костного мозга.

Цель мобилизации – заготовка адекватного количества CD34+клеток, достаточного для выполнения одной или двух трансплантаций.

Далее представлена подробная характеристика препаратов, стимулирующих выброс ГСК в периферическую кровь.

Препараты, используемые для мобилизации ГСК.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Г-КСФ – гликопротеин, ускоряющий пролиферацию гранулоцитарных клеток-предшественников нейтрофильного ростка костного мозга, дифференцировку в направлении зрелых нейтрофилов и их выход из костного мозга в периферическую кровь. Применение Г-КСФ как после курса химиотерапии (ХТ), так и независимо от нее, приводит к мобилизации в периферическую кровь клеток-предшественниц гемопоэза.

Г-КСФ значительно увеличивает число нейтрофилов в периферической крови уже в первые 24 часа после введения. После окончания применения Г-КСФ число нейтрофилов в

периферической крови снижается на 50% в течение 1-2 дней и возвращается к нормальным значениям в течение 1-7 дней.

Изучение фармакокинетики Г-КСФ показало, что препарат быстро выводится из организма, что требует применения многократных инъекций. С целью пролонгации действия разработана иммобилизованная на полиэтиленгликоле (ПЭГ) форма Г-КСФ. В иммобилизованном препарате ПЭГ присоединяется ковалентной связью к N-концевому пептиду молекулы, увеличивая ее размер, что приводит к замедлению почечного клиренса. Время циркуляции в крови пэгилированной формы увеличивается с 3,5 ч. до 42ч. После одной инъекции препарата высокий уровень нейтрофилов поддерживается в крови в течение 9 дней [179].

Режим дозирования Г-КСФ для мобилизации СКК

Г-КСФ вводится в дозе 5 или 10 мкг/кг/сутки подкожно в зависимости от режима мобилизации ГСК. Пэгилированный Г-КСФ вводится однократно в дозе 12 мг подкожно [180].

Особые указания при применении Г-КСФ

На фоне терапии Г-КСФ отмечается увеличение размеров селезенки. Во время клинических исследований у 31% больных с тяжелой хронической нейтропенией пальпаторно обнаруживалась спленомегалия. При рентгенографии увеличение селезенки выявлялось вскоре после назначения Г-КСФ и далее имело тенденцию к стабилизации. Установлено, что уменьшение дозы препарата останавливало спленомегалию; спленэктомия потребовалась 3% больных. Необходимо регулярно контролировать размеры селезенки при проведении мобилизации ГСК.

Эффективность и безопасность Г-КСФ у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или печени не изучена, поэтому при использовании препарата у данной категории больных нужно соблюдать осторожность [181].

Побочные эффекты Г-КСФ

Нежелательные явления после назначения встречаются в 30% случаев, как у пациентов, так и у здоровых доноров.

Наиболее частые осложнения: боли в костях, головные боли, общая слабость. Реже встречаются миалгии, тревога, бессонница, гипергидроз, лихорадка, тошнота, кожные реакции в месте введения [182].

Оссалгии связаны с изменением метаболизма костной ткани под действием Г-КСФ. Боли могут быть интенсивными, пульсирующего характера, чаще локализованы в позвоночнике, костях таза. Выраженный болевой синдром в костях во время мобилизации ГСК требует адекватной анальгезии.

Плериксафор

Клетки стромы костного мозга секретируют стромальный фактор роста-1 α (SDF-1 α , CXCL12). Рецептором SDF-1 α является CXCR4, который присутствует на поверхности ГСК. Взаимодействие между SDF-1 α и его рецептором CXCR4 является необходимым для «удержания» стволовой клетки в костном мозге.

Плериксафор – селективный обратимый антагонист хемокинового рецептора CXCR4. Он блокирует CXCR4 за счет связывания с фактором SDF-1 α , в результате чего ГСК «отрывается» от стромы костного мозга и выходит в периферическую кровь.

Считается, что индуцированный плериксафором лейкоцитоз и увеличение количества циркулирующих гемопоэтических прогениторных клеток является результатом нарушения связи между CXCR4 и его лигандом, которое приводит к появлению в системном кровотоке как зрелых, так и полипотентных клеток. CD34⁺ клетки, мобилизованные с помощью плериксафора, являются функциональными и способными к приживлению, с долгосрочным потенциалом восстановления популяции [183].

Плериксафор применяется для усиления мобилизации гемопоэтических стволовых клеток в периферический кровоток с целью их сбора и последующей ауто-ТГСК пациентам с лимфомой и множественной миеломой в сочетании с Г-КСФ.

Режим дозирования плериксафора

Рекомендованная доза плериксафора составляет 0,24 мг/кг/сут. Препарат вводят подкожно за 6-11 ч до начала афереза после предварительной 4-дневной терапии Г-КСФ. В клинических исследованиях препарат обычно использовался в течение 2-4 дней подряд (до 7 дней непрерывного применения).

У пациентов с нарушением функции почек при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 50 мл/мин дозу плериксафора следует уменьшить на 1/3 до 0,16 мг/кг/сут. Клинические данные по применению скорректированной дозы препарата ограничены. Имеющийся опыт клинического применения плериксафора не позволяет дать рекомендаций по дозированию препарата при СКФ менее 20 мл/мин.

Особые указания при применении плериксафора

Мобилизация опухолевых клеток у пациентов с лейкозами.

Плериксафор и Г-КСФ назначали при остром миелоидном и плазмочитарном лейкозах в рамках программы по применению исследуемого препарата в индивидуальном порядке. При этом в отдельных случаях наблюдалось увеличение числа циркулирующих лейкемических клеток. Поэтому плериксафор не рекомендуется применять при лейкозах для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и их последующего забора.

Тромбоцитопения.

Тромбоцитопения является известным осложнением афереза и наблюдается у пациентов, получающих как Г-КСФ, так и плериксафор.

Возможность мобилизации опухолевых клеток у пациентов с лимфомой и множественной миеломой.

Последствия потенциальной реинфузии опухолевых клеток должным образом не изучены. При применении плериксафора в сочетании с Г-КСФ для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток при лимфоме или множественной миеломе (ММ) возможно высвобождение опухолевых клеток из костного мозга и их последующий забор при лейкоаферезе. Клиническое значение возможного риска мобилизации опухолевых клеток определено не полностью. В клинических исследованиях с участием пациентов с неходжкинской лимфомой и множественной миеломой не наблюдалось мобилизации клеток опухоли при применении плериксафора.

Вазовагальные реакции

После подкожной инъекций препарата могут отмечаться вазовагальные реакции, ортостатическая гипотензия и/или синкопе.

Спленомегалия

В клинических исследованиях влияние плериксафора на размер селезенки специально не оценивалось. Учитывая, что использование Г-КСФ может провоцировать спленомегалию, а также сочетанное применение плериксафора и Г-КСФ, необходимо регулярно контролировать размеры селезенки.

Побочные эффекты плериксафора

Наиболее частые осложнения: скелетно-мышечная боль, головные боли, головокружение, бессонница, общая слабость, диарея, тошнота. Также встречаются метеоризм, запор, сухость во рту, гипергидроз, кожные реакции в месте введения

Режимы мобилизации ГСК

В настоящее время в онкогематологии широкое распространение получили следующие режимы мобилизации ГСК:

1. Г-КСФ в монорежиме
2. Г-КСФ после миелосупрессивной химиотерапии (ХТ + Г-КСФ)
3. Г-КСФ в сочетании с плериксафором

Г-КСФ в монорежиме

Данный режим также называют «мобилизация на стабильном состоянии кроветворения», так как у пациента не развивается миелотоксический агранулоцитоз (МТА).

Показания

- Мобилизация ГСК у здоровых доноров;
- Мобилизация ГСК у пациентов с онкогематологическими заболеваниями;
- Мобилизация ГСК у пациентов, проведение которым режима «ХТ+ Г-КСФ» не является безопасным (при наличии коморбидности, кардиальной патологии, диализ-зависимой почечной недостаточности);
- Повторная мобилизация после неудачи первой мобилизации ГСК схемами, включающими миелосупрессивные препараты.

Схема мобилизации ГСК

Г-КСФ назначают в дозе 10 мкг/кг/сутки, вводят подкожно утром (или по 5 мкг 2 раза в сутки). Лейкаферез начинается на четвертый день введения Г-КСФ при наличии адекватного количества CD34+ клеток в периферической крови. При их количестве более 10-20 клеток/мкл начинают сепарацию клеток. Если CD34+ в периферической крови менее 10 клеток/мкл, необходимо отказаться от лейкафереза и повторить подсчет клеток на следующий день. Число сеансов лейкафереза зависит от результатов сбора ГСК, для заготовки оптимального количества CD34+ клеток необходимо 2 - 4 процедуры (от 1 до 5). В заключительный день проведения лейкафереза Г-КСФ не вводится (таблица 1).

Таблица 1 . Схема мобилизации ГСК «Г-КСФ в монорежиме»

Дни	1	2	3	4	5	6
Г-КСФ, 10 мкг/кг	X	X	X	X	X	отмена
Лейкаферез				V	V	V

Г-КСФ после миелосупрессивной химиотерапии

Показания

- Мобилизация ГСК у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

Схема мобилизации ГСК «ХТ + Г-КСФ»

Миелосупрессивная ХТ стимулирует пролиферацию стволовых клеток и клеток-предшественниц, что приводит к увеличению выброса ГСК из костного мозга в кровь. Принцип данного режима мобилизации ГСК: пациенту вводится химиопрепарат (или несколько препаратов) согласно соответствующему протоколу лечения, а затем, после развития МТА, начинается стимуляция лейкопоэза Г-КСФ в дозе 5 мг/кг/сут.

При условии восстановления лейкоцитов периферической крови и адекватного количества среди них CD34+ клеток начинаются процедуры сбора ГСК (как правило, на 6-8 день введения Г-КСФ).

На рисунке 1 представлен алгоритм определения показаний к проведению первого лейкофереза. Количество лейкоферезов зависит от результата сбора ГСК (от 1 до 5). В заключительный день проведения лейкофереза Г-КСФ не вводится.

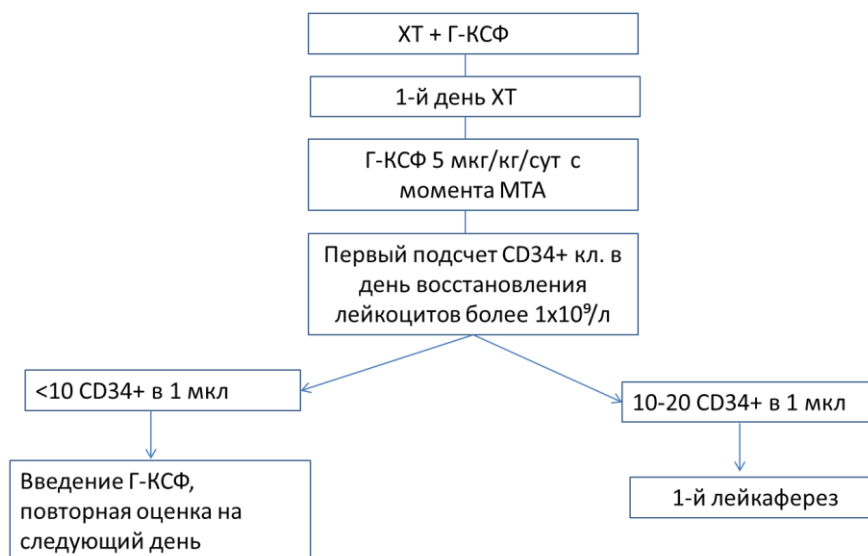


Рисунок 1. Алгоритм определения показаний к проведению первого лейкофереза при мобилизации ГСК в режиме «ХТ+ Г-КСФ». ХТ – химиотерапия, МТА – миелотоксический агранулоцитоз

Данная схема мобилизации ГСК применяется в период индукции первой или второй ремиссии при ММ, НХЛ, лимфоме Ходжкина; при острых лейкозах в период ремиссии. Выбор химиотерапевтических препаратов зависит от конкретной нозологии и протокола терапии. Так, при ММ чаще используется циклофосфан, также возможны схемы VD-PACE, DНАР, средние дозы цитарабина (1,6 мг/м²) [184]. При агрессивных лимфопролиферативных заболеваниях мобилизация клеток осуществляется после блоков

ЛБ-М-04, DA-R-EPOCH, ESGAP, IGEV, NHL-BFM-90, SMILE, TL-REZ-09, R-HMA, R-BAC, DHAP, R-ICE.

При Ph-позитивных острых лимфобластных лейкозах проведение мобилизации ГСК возможно после подтверждения полной молекулярной ремиссии, при остром промиелоцитарном лейкозе – при подтверждении второй полной молекулярной ремиссии на терапии по протоколу «Риск-адаптированная программа терапии больных ОПЛ (АТРА-АТО-СТ) с обязательным молекулярным мониторингом», при ОМЛ (благоприятный и промежуточный риск) в случае достижения МРБ негативной ремиссии в возрасте до 40 лет рассматривается вопрос о выполнении мобилизации с последующей ауто-ТГСК.

Если период МТА осложнился тяжелым инфекционным процессом и к моменту сбора ГСК сохраняются осложнения, угрожающие жизни, от лейкафереза следует воздержаться. Если состояние стабилизировано, мобилизация и сбор ГСК продолжаются.

При ММ циклофосфамид применяется как в качестве противоопухолевого средства, так и для усиления эффекта мобилизации ГСК. Применяются высокие дозы циклофосфана ($6-7 \text{ г/м}^2$), промежуточные ($3-4 \text{ г/м}^2$), и низкие ($1,2-2 \text{ г/м}^2$). По данным ретроспективного исследования, сравнивающего эффективность и переносимость высоких и промежуточных доз циклофосфана, оказалось, что доза 4 г/м^2 является оптимальной. При использовании данной дозы удавалось собрать необходимое для двух трансплантаций количество CD34^+ клеток, при этом тромбоцитопения была кратковременной, что способствовало меньшей потребности в заместительной трансфузионной терапии, по сравнению с применением высоких доз циклофосфана [185].

Стандартная схема мобилизации ГСК при ММ, применяемая в настоящее время: циклофосфан 4 г/м^2 + Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг/сут (табл. 2).

Ориентировочно через 7 дней после введения химиопрепарата отмечается развитие МТА, что является показанием для назначения Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг/сут . В случае если МТА не развивается, доза Г-КСФ увеличивается до 10 мкг/кг/сут . На 6-8 день введения Г-КСФ начинаются процедуры лейкафереза. Медиана даты первого сбора ГСК – 15 день после введения циклофосфамида.

Таблица 2. Высокодозный циклофосфамид 4 г/м^2 + Г-КСФ 5 мкг/кг с сопроводительной терапией.

Препарат	Дозировка, путь введения	День введения
Внутривенные инфузии:		
Циклофосфамид	4 г/м^2 в/в капельно 5 раз в сутки (по $0,8 \text{ г/м}^2$)	+1
Уромитексан	$2,4 \text{ мг/м}^2$ в/в через инфузомат на 24 часа	+1

Солевые растворы	3л/м ² в/в капельно 4 раза в сутки*	+1 - +5 (далее по показаниям)
Противорвотные средства: ондансетрон	8 мг в/в капельно 3 раза в сутки	-1 - +2 (далее по показаниям)
Гепарин	12000 ЕД в/в через инфузомат на 24 часа	-1 - +14
Допамин 4%	0,5 мг в/в через инфузомат на 24 часа	-1 - +1
Фуросемид	20 мг в/в струйно 3 раза в сутки	+1 - +3
Таблетированные препараты:		
Аллопуринол	200 мг/м ² внутрь	+1 - +3
Противосудорожные средства: карбамазепин	200 мг внутрь на ночь	-1 - +1
Обработка полости рта растворами антисептиков	многократно	весь период мобилизации
Стимуляция:		
Г-КСФ	5 мкг/кг в сутки подкожно**	с момента снижения числа лейкоцитов менее 1х10 ⁹ /л.

Примечание: * с +3 дня терапии объем вводимых растворов уменьшается в 2 раза.

** при отсутствии снижения числа лейкоцитов возможно увеличение

дозы

Г-КСФ до 10 мкг/кг/сут.

Г-КСФ в сочетании с пликсифором

Показания

- Повторная мобилизация после неудачи первой мобилизации ГСК схемами, включающими миелосупрессивные препараты в сочетании с Г-КСФ или применения Г-КСФ в монорежиме у пациентов с лимфомами и ММ;
- Неудовлетворительные результаты текущей мобилизации у пациентов с лимфомами и ММ.

Неудовлетворительные результаты текущей мобилизации:

- а) количество CD34+ клеток в периферической крови в день предполагаемого первого лейкоффераза менее 10 клеток/мкл (при планируемой одной аутооттрансплантации) и 10-20 клеток/мкл (при планируемой тандемной аутооттрансплантации);
- б) за первый лейкофферз заготовлено менее 30-50% от необходимого количества CD34+ клеток.

Схема мобилизации ГСК

Г-КСФ назначают в дозе 10 мкг/кг/сутки, вводят подкожно утром. На четвертый день введения Г-КСФ плериксафор назначается за 12 часов до лейкофереза в дозе 240 мкг/кг подкожно. По результатам лейкофереза решается вопрос о необходимости повторного введения плериксафора (таблица 3). Возможно применение нескольких введений плериксафора.

Таблица 3. Схема мобилизации ГСК «Г-КСФ + плериксафор»

Дни	1	2	3	4	5	6
Г-КСФ, 10 мкг/кг	X	X	X	X	X	
Плериксафор, 240 мкг/кг				X	(X)	
Лейкоферез					V	V

Сравнительная характеристика режимов мобилизации ГСК

Перспективных рандомизированных исследований, сравнивающих методы мобилизации (только ростовой фактор или сочетание Г-КСФ с миелосупрессивной химиотерапией) на одном и том же контингенте больных не проводилось, а прямое сравнение различных исследований затруднено. В связи с этим оптимальный метод мобилизации ГСК определить невозможно.

У каждого режима мобилизации ГСК есть определенные преимущества и недостатки, поэтому существует индивидуальный подход в выборе лечебной схемы в каждой конкретной ситуации (таблица 4). Так, при использовании Г-КСФ в монорежиме уменьшаются сроки госпитализации, не наблюдаются осложнения, характерные для периода МТА, нет потребности в трансфузионной терапии. Применение этого режима является относительно безопасным у больных с диализ-зависимой почечной недостаточностью, пациентов с кардиальной патологией.

Но у больных с длительным анамнезом лечения велика вероятность неудовлетворительного результата сбора ГСК. Использование режима «ХТ+ Г-КСФ» часто позволяет заготовить адекватное количество клеток, однако сопряжено с развитием инфекционных и токсических осложнений в период МТА, требует назначения массивной сопроводительной терапии, что удлиняет сроки госпитализации.

Таблица 4. Сравнительная характеристика режимов мобилизации ГСК

Режим мобилизации	Преимущества	Недостатки
Г-КСФ в монорежиме	Уменьшение сроков госпитализации, четко планируемые сроки лейкаферезов, отсутствие антибиотикотерапии, заместительной трансфузионной терапии	Неэффективна у предлеченных больных
ХТ+ Г-КСФ	Высокая эффективность мобилизации	Цитопения Инфекционные осложнения Трансфузии компонентов крови Нет четкого планирования сроков лейкаферезов Небезопасна при коморбидности

ХТ – химиотерапия, ЛЛТ – локальная лучевая терапия

Продолжаются многочисленные исследования, направленные на оптимизацию режимов мобилизации стволовых клеток, обсуждаются возможности применения новых ростовых факторов, апробируются различные дозы цитостатических препаратов.

Особенности сопроводительной терапии при мобилизации ГСК

Г-КСФ в монорежиме и Г-КСФ в сочетании с плериксафором

- Если есть сложности с доступом к периферическим венам, перед началом сбора ГСК устанавливается перфузионный катетер в центральную вену;
- С целью профилактики тромботических осложнений проводится введение низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин 40 мг или эквивалент) в профилактической дозе подкожно один раз в сутки на фоне введения Г-КСФ и в течение 2-3 суток после его отмены;
- Адекватное обезболивание при болевом синдроме в костях, вызванном введением Г-КСФ. Предпочтение отдается наркотическим анагетикам (промедол 10 мг в/в, трамадол 100 мг в/в, фентанил 25 мкг/час трансдермально), при отсутствии миелотоксического агранулоцитоза возможно использование нестероидных противовоспалительных препаратов.

Режим «ХТ + Г-КСФ»

- Необходима установка центрального венозного катетера (ЦВК) для обеспечения сосудистого доступа. Если есть сложности с доступом к периферическим венам, перед началом сбора ГСК центральный катетер меняют на перфузионный;
- Круглосуточное введение гепарина с целью профилактики тромботических осложнений. Начальная доза гепарина 12 000 ЕД/сут., далее - под контролем АЧТВ (АЧТВ 1,5-2 нормы);
- Введение химиопрепаратов сопровождается массивной гидратацией из расчета 1,5-3 л/м², гипоурикемической терапией аллопуринолом 400 - 600 мг/сут. (за исключением схем, содержащих метотрексат), диуретической терапией (фуросемид 20 мг болюсно 3 р/сут)
- При наличии в схеме ХТ ифосфамида, циклофосфамида для защиты слизистой мочевого пузыря и мочевыводящих путей назначается уромитексан в дозе 2,4 г/м² круглосуточно в день введения цитостатика;
- При наличии в схеме ХТ метотрексата через 12 ч. после окончания его введения назначается лейковорин в дозе 25 мг внутрь и внутривенно 6 раз в сутки 4 дня или до достижения концентрации метотрексата в крови менее 0,1 мкмоль/л.
- Противосудорожная профилактика, если применяется бусульфан, циклофосфан (карбамазепин 200 мг+ диазепам 10 мг);
- Противорвотная терапия по стандартным схемам (ондансетрон 8 мг, метоклопрамид 10 мг и тд.);
- Противоязвенная терапия по стандартным схемам (омепразол 20 мг или ранитидин 150 мг)
- Овариопротекция проводится женщинам фертильного возраста по показаниям

Лейкаферез и криоконсервирование

Лейкоцитаферез

Лейкаферез – полуселективный метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на разделении плазмы и клеток крови под воздействием центробежной силы и выделении из крови фракции лейкоцитов [186].

Как уже упоминалось выше, основным критерием, позволяющим прогнозировать успешный сбор ГСК, является содержание CD34+ клеток в периферической крови в день проведения предполагаемого первого лейкафереза. Если сбор ГСК начат рано, потребуются большее количество процедур, что приводит к увеличению финансовых и трудозатрат. Кроме того, увеличение числа лейкаферезов приводит к возрастанию общего объема

заготовленного продукта. Соответственно, применяется большее количество криопротектора (диметилсульфоксида – ДМСО), который при дальнейшем внутривенном введении во время ауто-ТГСК может вызывать побочные явления [187].

Оценивая число клеток-предшественников, следует уделить особое внимание методу количественного определения. Результаты проточного цитометрического анализа числа CD34+клеток различаются в зависимости от конкретной методологии, и следует с осторожностью относиться к рекомендациям по их числу, основанным на исследованиях, проведенных в других лабораториях.

В день первого предполагаемого сбора выполняется общий анализ крови и подсчет CD34+ в крови методом проточной цитометрии.

Подсчет абсолютного количества CD34+ ГСК в крови проводится по формуле:

$$\text{Абсолютное содержание CD34+ клеток в крови (клеток/мкл)} = \\ \text{доля CD34+ клеток (\%)} \times \text{количество лейкоцитов (10}^9\text{/л)} \times 10$$

При содержании CD34+ клеток в периферической крови более 10-20 в 1 мкл. можно начинать первый лейкоферез.

Если абсолютное количество CD34+ клеток в крови более 20 в 1 мкл., высока вероятность заготовки трансплантата за 1-2 процедуры лейкофереза.

При обнаружении CD34+ клеток в крови в количестве 10-20 в 1 мкл. обычно необходимо 2-4 процедуры лейкофереза.

Если содержание CD34+ клеток менее 10 в 1 мкл., желательно воздержаться от сбора клеток в этот день и повторить анализ на следующий день.

При содержании CD34+ клеток менее 5 в 1 мкл. необходимо обсудить вопрос об отказе от продолжения мобилизации или же возможности применения плериксафора.

Процедура лейкофереза может осуществляться как в автоматическом, так и в полуавтоматическом режиме. При количестве лейкоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$ предпочтителен полуавтоматический режим для возможности ручной регулировки границы раздела сред.

Абсолютными противопоказаниями для проведения процедуры лейкофереза являются тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, угрожающие жизни состояния.

Примерами относительных противопоказаний может быть значимое снижение гемоглобина или тромбоцитов, что компенсируется трансфузионной поддержкой до процедуры. Непосредственно перед процедурой необходимо измерить артериальное давление, оценить общее состояние пациента, ознакомиться с результатами биохимического анализа крови и коагулограммы.

Процедура сбора ГСК длится около 3-4 часов. Во время проведения лейкафереза при развитии гипокальцемии (проявляется парестезией губ, языка, кончиков пальцев) необходимо замедлить скорость возврата крови. Для профилактики цитратной реакции рекомендуется введение 10 мл 10% раствора кальция глюконата или 5 мл 10% раствора кальция хлорида на каждые 200 мл цитратного раствора при массе тела пациента < 60 кг или на каждые 400 мл при массе тела > 70 кг.

Из полученного продукта берут пробу ГСК для определения содержания CD34+ клеток при помощи проточного цитофлуориметра. Существует множество рекомендуемых схем по подсчету CD34+ ГСК, наиболее известен ISHAGE-протокол (International Society of Hematotherapy and Graft Engineering) [188].

Таким образом, для успешного сбора ГСК важны своевременное начало первой процедуры лейкафереза и отлаженная лабораторная методика, включающая цитофлуориметрический анализ.

Криоконсервирование трансплантата

Параллельно с подсчетом CD34+ клеток проводится фракционирование полученного продукта лейкафереза. Сначала маркируют полимерный двухкамерный контейнер (первая камера - «плазма», вторая - «гемопозитические стволовые клетки»), переносят лейкоконцентрат в контейнер для ГСК в асептических условиях и проводят центрифугирование (2000 об/мин) в течение 15 мин.

Фракционирование проводят в асептических условиях, например, в условиях ламинарного шкафа биологической безопасности II класса. Далее осуществляется подсчет CD34+ клеток в полученном лейкоконцентрате. Получив долю CD34+ клеток от всех лейкоцитов в лейкоконцентрате, подсчитывают количество CD34+ клеток на 1 кг массы тела пациента.

Процесс криоконсервирования включает несколько этапов. Сначала проводят расчет необходимого количества раствора ДМСО, который нужно добавить к ГСК. Полученный биоматериал с криопротектором переносят в контейнер для криоконсервирования и тщательно удаляют пузыри воздуха.

Заморозку и хранение биоматериала производят в емкости с парами жидкого азота.

Обследование пациентов перед мобилизацией и сбором ГСК

Перед началом мобилизации гемопозитических стволовых клеток необходимо определить фазу заболевания, оценить соматический статус пациента и состояние

кроветворения. Для этого всем пациентам проводится рутинный комплекс обследования, включающий как лабораторные, так и инструментальные методы.

Общие методы обследования

1. Развернутый анализ крови.
2. Биохимический анализ крови с обязательным определением: уровней общего белка, альбумина, креатинина, мочевой кислоты, калия, кальция, активности ЛДГ.
3. Общий анализ мочи.
4. Глюкоза крови.
5. Определение скорости клубочковой фильтрации.
6. Коагулограмма (протромбин, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III, плазминоген).
7. Пункция костного мозга с подсчетом миелограммы.
8. Гистологическое исследование биопсийного материала костного мозга для оценки состояния кроветворения.
9. Гистологическое исследование биопсийного материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов для оценки состояния кроветворения и инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками.
10. Иммунофенотипическое исследование костного мозга методом проточной цитометрии для определения маркеров минимальной остаточной болезни.
11. Определение группы крови (ABO, Резус, фенотип по антигенам C, c, E, e, Cw, K, k, а также определение антиэритроцитарных антител).
12. Исследование на маркеры вирусов гепатитов В и С, ВИЧ, RW.
13. Электрокардиограмма.
14. Эхокардиография.
15. Холтеровское мониторирование сердечного ритма – при выявлении нарушений ритма и проводимости на ЭКГ.
16. УЗИ брюшной полости (комплексное).
17. Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей - при необходимости.
18. Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией – при наличии диспепсических расстройств или язвенной болезни желудка/ двенадцатиперстной кишки в анамнезе.
19. МРТ головного мозга.
20. КТ органов грудной полости.

21. Люмбальная пункция с последующим цитологическим, комплексным иммунохимическим и иммунофенотипическим исследованием ликвора при подозрении на вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы.

22. Осмотр гинеколога и УЗИ органов малого таза - для женщин.

Специальные методы обследования при ЛКМ

1. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ.
2. Исследование клональности (В/Т в зависимости от варианта заболевания) в периферической крови, костном мозге методом полимеразной цепной реакции.
3. Определение уровня поликлональных иммуноглобулинов (А, G,М).
4. КТ органов грудной полости с контрастированием при первичном вовлечении средостения.
5. УЗИ периферических лимфоузлов.
6. Активность лактатдегидрогеназы.
7. КТ грудной полости/ брюшной полости/ таза – для оценки противоопухолевого ответа при отсутствии возможности выполнить ПЭТ/КТ или наличии противопоказаний.

Трансплантация аутологичных стволовых клеток крови

Важная роль современной программы лечения ряда гематологических заболеваний отводится включению в протокол терапии молодых больных высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Наибольшее распространение методика ауто-ТГСК получила при лечении множественной миеломы, агрессивных лимфом, остром промиелоцитарном лейкозе, Ph-позитивном остром лимфобластном лейкозе и лимфомы Ходжкина.

Ауто-ТГСК при лимфопролиферативных заболеваниях

Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток по-прежнему считается стандартным этапом лечения лимфопролиферативных заболеваний, в числе которых:

- Диффузная В-крупноклеточная лимфома;
- Мантийноклеточная лимфома;
- Первичная лимфома центральной нервной системы;
- Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома;
- Лимфома Беркита;
- Фоликулярная лимфома;

- Периферическая Т-клеточная лимфома;
- Анапластическая крупноклеточная ALK-негативная лимфома;
- Анапластическая крупноклеточная ALK-позитивная лимфома;
- Экстранодальная НК/Т - клеточная лимфома;
- Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома;
- Лимфома Ходжкина

Показания к трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при различных вариантах лимфопролиферативных заболеваний зависят от множества факторов и предполагают в ряде случаев применение высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК на первых этапах терапии в качестве консолидации. И, напротив, в определенных клинических ситуациях, ауто-ТГСК рекомендуется в качестве консолидирующего этапа лечения при достижении второй ремиссии заболевания.

Подробные показания к ауто-ТГСК при различных вариантах гемобластозов приведены в соответствующих национальных клинических рекомендациях по лечению лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом.

Противопоказания к выполнению ауто-ТГСК

Абсолютные противопоказания к выполнению ауто-ТГСК

- прогрессия/рецидив основного заболевания;
- инфекционные заболевания в стадии обострения;
- заболевания опорно-двигательного аппарата, системы кровообращения, органов пищеварения и дыхания, мочеполовой, эндокринной и нервной систем, а также заболевания других органов и систем в стадии обострения и сопровождающиеся стойким расстройством функций;
- наличие «вторых» злокачественных новообразований вне ремиссии;
- терапия иммуносупрессивными или иными лекарственными препаратами, которые могут повлиять на способность к самоподдержанию собственной популяции и полипотентность гемопоэтических стволовых клеток;
- психические расстройства и расстройства поведения в состоянии обострения и (или) представляющие опасность для больного и окружающих;
- психические расстройства и расстройства поведения, вызванные употреблением психоактивных веществ;
- кахексия;
- беременность;

- ранний послеоперационный период с наличием потенциальных рисков инфицирования послеоперационных ран в период миелотоксического агранулоцитоза.

- отсутствие подписанного информированного согласия на выполнение трансплантации.

Относительные противопоказания к выполнению ауто-ТГСК

- инфекционные заболевания вне обострения (очаги инфекций, требующие санации);
- заболевания опорно-двигательного аппарата, системы кровообращения, органов пищеварения и дыхания, мочеполовой, эндокринной и нервной систем, а также заболевания других органов и систем в стадии компенсации;

- возраст старше 65 лет.

- наличие в крови маркеров вируса иммунодефицита человека;

Обследование пациентов перед ауто-ТГСК

Перед выполнением трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток необходимо определить фазу заболевания, оценить соматический статус пациента и состояние кроветворения. Для этого всем пациентам проводится рутинный комплекс обследования, включающий как лабораторные, так и инструментальные методы.

Общие методы обследования

1. Развернутый анализ крови.
2. Биохимический анализ крови с обязательным определением: уровней общего белка, альбумина, креатинина, мочевого кислоты, калия, кальция, активности ЛДГ.
3. Общий анализ мочи.
4. Глюкоза крови.
5. Определение скорости клубочковой фильтрации.
6. Коагулограмма (протромбин, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III, плазминоген).
7. Пункция костного мозга с подсчетом миелограммы.
8. Гистологическое исследование биопсийного материала костного мозга для оценки кроветворения.
9. Гистологическое исследование биопсийного материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов для оценки состояния кроветворения и инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками.

10. Иммунофенотипическое исследование костного мозга методом проточной цитометрии для определения маркеров минимальной остаточной болезни.

11. Определение группы крови (ABO, Резус, фенотип по антигенам С, с, Е, е, Сw, К, к, а также определение антиэритроцитарных антител).

12. Исследование на маркеры вирусов гепатитов В и С, ВИЧ, RW, ЦМВ, ЭБВ, при возможности токсоплазмы.

13. Электрокардиограмма.

14. Эхокардиография.

15. Функция внешнего дыхания.

16. Холтеровское мониторирование сердечного ритма – при выявлении нарушений ритма и проводимости на ЭКГ.

17. УЗИ брюшной полости (комплексное).

18. Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей - при необходимости.

19. Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией – при наличии диспепсических расстройств или язвенной болезни желудка/ двенадцатиперстной кишки в анамнезе.

20. МРТ головного мозга, придаточных пазух носа с целью выявления скрытых очагов инфекций.

21. КТ органов грудной полости.

22. Люмбальная пункция с последующим цитологическим, комплексным иммунохимическим и иммунофенотипическим исследованием ликвора при подозрении на вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы.

23. Осмотр стоматолога.

24. Осмотр гинеколога и УЗИ органов малого таза - для женщин.

Специальные методы обследования при ЛКМ

1. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ.

2. Исследование клоальности (В/Т в зависимости от варианта заболевания) в периферической крови, костном мозге методом полимеразной цепной реакции.

3. Определение уровня поликлональных иммуноглобулинов (А, G, М).

4. КТ органов грудной полости с контрастированием при первичном вовлечении средостения.

5. УЗИ периферических лимфоузлов.

6. Активность лактатдегидрогеназы.

7. КТ грудной полости/ брюшной полости/ таза – для оценки противоопухолевого ответа при отсутствии возможности выполнить ПЭТ/КТ или наличии противопоказаний.

Режимы предтрансплантационной подготовки при ауто-ТГСК

Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови включает в себя несколько этапов, среди которых различают мобилизацию и сбор ГСК, предтрансплантационную подготовку («кондиционирование» / введение химиопрепаратов в высоких дозах), инфузию ГСК в центральный венозный катетер, ранний посттрансплантационный период, характеризующийся высокой частотой развития инфекционных осложнений на фоне МТА.

При различных вариантах гемобластозов используются различные режимы кондиционирования.

Режимы кондиционирования при лимфопролиферативных заболеваниях

Цель высокодозной химиотерапии - устранение оставшихся после противоопухолевой терапии опухолевых клеток с минимальным токсическим воздействием на системы органов.

Для предтрансплантационной подготовки при НХЛ, ЛХ, плазмобластной лимфоме используют режим кондиционирования BEAM, который, состоит из BCNU ($300 \text{ мг} / \text{м}^2 \times 1$, день-6), VP ($200 \text{ мг} / \text{м}^2$, дни от -5 до -2), Ara-C ($200 \text{ мг} / \text{м}^2$ х дважды в день, дни от -5 до -2), и MEL ($140 \text{ мг} / \text{м}^2 / \text{день} \times 1$, дни -1) [189–191]. Схемы введения препаратов и дозы представлены в таблице 5.

Ранняя токсичность режима BEAM включает тяжелый мукозит, тошноту и рвоту, диарею, гепатотоксичность, нефротоксичность и неинфекционные легочные осложнения.

Поздняя токсичность включает легочные осложнения, такие как хронический интерстициальный фиброз и снижение диффузионной способности легких (21%), инфекция (30%), метаболический синдром (17%), сердечно-сосудистые осложнения (12%), вторичные опухоли (20%).

Таблица 5. Схема предтрансплантационного кондиционирования BEAM [189–193]

Препарат	Дни введения перед ауто- ТГСК	Разовая доза	Суточная доза	Курсовая доза	Особенности введения

Кармустин	-6 день	300мг/м ²	300 мг/м ²	300 мг/м ²	Вводится в/в в виде инфузии в течение 2 ч в 500 мл 0,9% NaCl
Этопозид	-5, -4, -3, -2 дни	200мг/м ²	200 мг/м ²	800 мг/м ²	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% NaCl
Цитарабин	-5, -4, -3, -2 дни	200мг/м ²	400 мг/ м ²	1600 мг/м ²	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% NaCl
Мелфалан	- 1 день	140мг/м ²	140 мг/м ²	140 мг/м ²	Вводится в/в в виде инфузии в течение 1ч в 500 мл 0,9% NaCl

Для снижения токсичности режима предтрансплантационной подготовки BEAM в ряде случаев вместо кармустина используется ломустин (CEAM / LEAM). Схема введения препаратов и дозы представлены в таблице 6.

Таблица 6. Схема предтрансплантационного кондиционирования CEAM/LEAM [189,193–196]

Препарат	Дни введения перед ауто-ТГСК	Разовая доза	Суточная доза	Курсовая доза	Особенности введения
Ломустин	-6 день	200мг/м ²	200 мг/м ²	200 мг/м ²	Внутрь
Этопозид	-5, -4, -3, -2 дни	200мг/м ²	200 мг/м ²	800 мг/м ²	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% NaCl
Цитарабин	-5, -4, -3, -2 дни	200мг/м ²	400 мг/ м ²	1600 мг/м ²	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% NaCl

Мелфалан	- 1 день	140мг/м ²	140 мг/м ²	140 мг/м ²	Вводится в/в в виде инфузии в течение 1ч в 500 мл 0,9% NaCl
----------	----------	----------------------	-----------------------	-----------------------	---

В ряде клинических исследований была подтверждена эффективность режима предтрансплантационного кондиционирования Benda-EAM при лимфопролиферативных заболеваниях. Схема введения препаратов и дозы представлены в таблице 7.

Таблица 7. Схема предтрансплантационного кондиционирования Benda-EAM [197,198]

Препарат	Дни введения перед ауто-ТГСК	Разовая доза	Суточная доза	Курсовая доза	Особенности введения
Бендамусти ин	-7, -6 день	200мг/м ²	200 мг/м ²	400 мг/м ²	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30-60 минут в 500 мл 0,9% NaCl
Этопозид	-5, -4, -3, -2 дни	200мг/м ²	200 мг/м ²	800 мг/м ²	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% NaCl
Цитарабин	-5, -4, -3, -2 дни	200мг/м ²	400 мг/м ²	1600 мг/м ²	Вводится в/в в виде инфузии в течение 30 минут в 500 мл 0,9% NaCl
Мелфалан	- 1 день	140мг/м ²	140 мг/м ²	140 мг/м ²	Вводится в/в в виде инфузии в течение 1ч в 500 мл 0,9% NaCl

Инфузия аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

Инфузия гемопоэтических стволовых клеток осуществляется в центральный венозный катетер с соблюдением принципов асептики и антисептики.

Временной интервал после окончания химиотерапии до инфузии ГСК не менее 24ч.

Перед началом процедуры трансплантации врач обязан осмотреть криоконсервированные мешки, содержащие ГСК, убедиться в целостности упаковки и

отсутствии повреждений, сравнить идентификационные данные, указанные на упаковке с данными пациента.

Для первого введения выбирают мешок с максимальной клеточностью. При манипуляциях с мешком запрещается использовать металлические предметы (зажимы, пинцеты и т.д.). При наличии нескольких пакетов криоконсервированных ГСК между инфузиями целесообразно делать перерывы. В ряде случаев допустимо введение ГСК в течение 2 дней (пожилые, ослабленные пациенты).

Криоконсервированные ГСК размораживают на водяной бане или программном размораживателе при температуре 37°C. После разморозки врач должен убедиться в том, что в мешке отсутствуют фрагменты льда или сгустки. После этого врач присоединяет мешок к системе для инфузии.

В ряде случаев перед введением лейкоконцентрата в центральный венозный катетер проводится премедикация, для которой используется промедол в стандартной дозировке.

Начальная скорость введения ГСК составляет 3-5 мл/мин (4-5 минут), после чего скорость можно увеличить до максимально возможной. Во время и после инфузий ГСК осуществляется мониторинг жизненно-важных показателей: АД, ЧСС, ЧД.

В случае развития гемолиза, инфузия следующего мешка приостанавливается до купирования осложнений.

После завершения инфузии ход ЦВК промывают физиологическим раствором.

Через 2 часа после завершения инфузии выполняют биохимическое исследование крови (оценка электролитов), оценивают цвет мочи для исключения гемолиза.

В истории болезни оформляется протокол операции, с указанием этапов введения ГСК, временных интервалов и состояния пациента.

На следующий день выполняется общий анализ мочи.

Сопроводительная терапия при ауто-ТГСК.

Инфузионная терапия

С целью уменьшения токсичности кондиционирования и профилактики синдрома лизиса опухоли всем пациентам проводится инфузионная терапия.

Основные принципы инфузионной терапии во время ауто-ТГСК:

- Все инфузии проводятся в центральный венозный катетер
- На этапе предтрансплантационного кондиционирования объем инфузионной терапии составляет 2-3 литра в сутки, после трансплантации объем инфузий должен составлять не менее 1,5 литров в сутки, водная нагрузка распределяется равномерно в течение суток. Чаще всего применяются кристаллоидные растворы: изотонический раствор

хлорида натрия (0,9% NaCl), раствор 5% глюкозы, раствор Рингера, калия и магния аспарагинат. Для коррекции ацидоза используют 5% раствор натрия гидрокарбоната. В случае выраженной гипоальбуминемии, отека безбелкового генеза применяются коллоидные растворы (5-20% растворы альбумина человеческого).

- В состав солевого раствора, как правило, входят раствор 5% глюкозы и 4% хлорида калия (KCl). На этапе предтрансплантационного кондиционирования суточное количество 4% KCl составляет 120-150 мл, в дальнейшем доза титруется в зависимости от концентрации калия в крови. При значительной гипокалиемии, которая может быть обусловлена выраженной диареей, рвотой, применяется круглосуточное введение 4% раствора KCl, скорость инфузии корректируется с учетом данных биохимического анализа крови.
- У пациентов на гемодиализе объем солевых растворов не должен превышать 1 литр в сутки, при этом хлорид калия назначается только при развитии гипокалиемии.
- Для оценки состояния водного баланса, предотвращения объемной перегрузки следует ежедневно взвешивать пациента, контролировать центральное венозное давление, артериальное давление, диурез и баланс жидкости.
- При развитии фебрильной лихорадки объем инфузионной терапии должен быть увеличен до 3-4 литров в сутки под контролем водного баланса.
- Регулярный контроль электролитов (калия, натрия, кальция, хлора, магния) необходим для коррекции инфузионной терапии, при выраженной гипокальциемии, гипомагниемии назначается внутривенное введение препаратов кальция, магния.
- Во время предтрансплантационного кондиционирования проводится гипоурикемическая терапия аллопуринолом в суточной дозе 200 мг/м².
- Во время предтрансплантационного кондиционирования рекомендуется назначение мочегонных средств для форсированного диуреза (фуросемид 20-60 мг/сут).

Антисекреторная терапия

В настоящее время с антисекреторной целью применяются два класса препаратов: ингибиторы протонной помпы и блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов [76,77].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП)

Фармакологическое действие

Ингибиторы протоновой помпы (ингибиторы протонового насоса, блокаторы протонного насоса, блокаторы H⁺/K⁺-АТФазы, блокаторы водородной помпы) — антисекреторные лекарственные препараты, блокирующие H⁺/K⁺-АТФазу обкладочных

(париетальных) клеток слизистой оболочки желудка и уменьшающие секрецию соляной кислоты.

ИПП, после прохождения желудка, попадают в тонкую кишку, где растворяются, после чего по кровотоку поступают в печень, а затем проникают через мембрану в париетальные клетки слизистой оболочки желудка, где концентрируются в секреторных канальцах. Здесь, при кислом значении pH, ингибиторы протонного насоса активируются. В этой форме ИПП образуют прочные ковалентные связи с меркаптогруппами цистеиновых остатков H⁺/K⁺-АТФазы, что блокирует действие протонной помпы, она становится необратимо исключенной из процесса секреции соляной кислоты. Влияние ИПП на последнюю стадию процесса образования соляной кислоты в желудке является дозозависимым и обеспечивает высокоэффективное ингибирование базальной и стимулированной секреции соляной кислоты независимо от фактора его вызывающего[137].

Показания

- Профилактика/лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе на фоне терапии глюкокортикостероидами

Режим дозирования

Пациентам во время проведения курсов специфической противоопухолевой терапии, рекомендован прием ИПП в указанных в таблице 12 дозах.

Таблица 8. Режим дозирования ИПП с профилактической целью

Препарат	Суточная доза, мг	Режим дозирования
Омепразол	20 40	Внутрь, 1 раз в сутки; в/в, 1 раз в сутки
Лансопризол	30	Внутрь, 1 раз в сутки
Пантопризол	40	Внутрь, 1 раз в сутки
Рабепразол	20	Внутрь, 1 раз в сутки
Эзомепразол	20	Внутрь или в/в, 1 раз в сутки

Время суток и прием пищи не влияют на активность ИПП. Коррекции дозы при почечной недостаточности не требуется. При невозможности перорального приема ИПП вводятся внутривенно.

В 1990 г. Burget и соавторы опубликовали результаты мета-анализа 300 работ, установившего, что язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцуются практически во

всех случаях, если рН внутрижелудочного содержимого поддерживается более 3 в течение суток на протяжении 18 часов [136]. С учетом указанного правила в качестве противоязвенной терапии в настоящее время могут рассматриваться антациды, Н2-блокаторы и ИПП. Согласно одному из последних мета-анализов, при использовании ИПП или Н2-блокаторов достоверно эффективнее достигается рубцевание язвенного дефекта, а также снижается риск повторного кровотечения, по сравнению с плацебо [138]. Лишь препараты этих двух групп позволяют достигать и поддерживать необходимую рН-среду желудка, при которой происходит заживление гастродуоденальных язв.

В настоящее время ИПП являются средством базисной терапии. Результаты рандомизированных сравнительных исследований свидетельствуют о высокой эффективности ИПП по сравнению с Н2-блокаторами [139]. ИПП практически в 1,5 раза эффективнее Н2-блокаторов в отношении эпителизации язвенного дефекта [138].

Блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов

Фармакологическое действие

Препараты, блокирующие гистаминовые Н2-рецепторы – лекарственные средства, устраняющие физиологические эффекты гистамина, блокируя рецепторы чувствительных к нему клеток.

Популяция гистаминорецепторов состоит из 2-х подтипов, названных Н (Н1- и Н2-гистаминорецепторы). Секреторные реакции желудка при действии экзогенного или эндогенного гистамина реализуются через Н2-гистаминорецепторы. Блокаторы гистаминовых Н2-рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина. Наиболее выраженный эффект ассоциирован с влиянием на секрецию желез слизистой оболочки желудка. Препараты воздействуют на гистаминовые Н2-рецепторы париетальных клеток и значительно уменьшают вызванную различными раздражителями секрецию соляной кислоты.

Показания

- Профилактика/лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе на фоне высокодозной химиотерапии

5.3. Режим дозирования

Пациентам во время проведения курсов специфической противоопухолевой терапии, с профилактической целью рекомендован прием блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов в указанных в таблице 13 дозах.

Таблица 9. Режим дозирования блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов

Препараты	Суточная доза, мг	Режим дозирования
Ранитидин	150	Внутрь, 1 раз в сутки, на ночь
Фамотидин	20	Внутрь, 1 раз в сутки, на ночь

H₂-блокаторы гистамина подавляют секрецию соляной кислоты за счет вытеснения гистамина из связи с H₂-рецепторами париетальных клеток. Препараты этой группы поддерживают показатели внутрижелудочного pH > 3 на протяжении суток. Проведенные исследования показали, что применение H₂-блокаторов в течение 1-1,5 месяца приводит к рубцеванию язвенного дефекта у 70–80 % пациентов с дуоденальными язвами и у 55–60 % пациентов с язвами желудка [199]. H₂-блокаторы значительно эффективнее плацебо в достижении рубцевания язвенного дефекта [138]. Тем не менее, после внедрения ИПП в клиническую практику в качестве базисной антисекреторной терапии, H₂-блокаторы применяются реже, главным образом при невозможности применения ИПП.

Антимикробная терапия

Применение высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови по данным различных авторов приводит к развитию инфекционных осложнений более чем у 90 % больных [200–204].

Основными факторами, определяющими развитие инфекций у иммунокомпрометированных больных, являются нейтропения (глубина, длительность и быстрота развития), нарушения клеточного и гуморального иммунитета, повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта, наличие центрального венозного катетера (ЦВК).

Наиболее высокая частота инфекционных осложнений наблюдается у больных с длительностью нейтропении от 10 дней и более [204].

Клинические проявления инфекционного процесса у этой категории пациентов, особенно в период нейтропении, крайне скудные. Ранее лихорадка неясной этиологии (повышение температуры тела без каких-либо других проявлений инфекции) являлась наиболее частым проявлением фебрильной нейтропении (≈ 50% случаев) [205].

Микробиологически и клинически доказанные инфекции встречались реже. К клинически доказанным инфекциям относят те, которые удастся верифицировать с помощью физикальных или инструментальных методов диагностики при отсутствии микробиологического подтверждения. Микробиологическим подтверждением наличия инфекции в период гранулоцитопении в большинстве случаев является выделение микроорганизмов из гемокультуры.

В последнее время возможности по диагностике инфекционных осложнений существенно расширились как за счет внедрения новых и совершенствования ранее используемых методов, так и сокращения времени исследования в микробиологии благодаря введению в лабораторную практику автоматических анализаторов и новых технологий для идентификации микроорганизмов.

В первые сутки, как правило, единственным симптомом бывает лишь повышение температуры, а информацию о бактериемии или пневмонии у больных с нейтропенией удастся получить не раньше, чем на второй день инфекционного эпизода. В связи с этим основным принципом терапии инфекционных осложнений у больных с фебрильной нейтропенией является эмпирический подход к назначению антибактериальных препаратов, когда их применяют при первых признаках инфекции, при лихорадке до идентификации возбудителей инфекции. В то же время эмпирический подход к назначению антибиотиков является относительным, поскольку выбор антимикробных препаратов определяется ретроспективным анализом верифицированных возбудителей и их антибиотикочувствительностью.

Диагностические исследования, проводимые при лихорадке у больных гемобластозами [206]

Во всех случаях инфекционного процесса следует активно проводить диагностику, направленную на выявление, как очагов инфекции, так и этиологических агентов.

При подозрении на инфекцию образцы клинического материала от больных должны быть взяты незамедлительно. Особо следует подчеркнуть необходимость пристального внимания и проведения тщательных микробиологических исследований у больных, принимающих глюкокортикоиды, и у лиц пожилого возраста.

У этой группы пациентов септицемия может протекать без температуры, что бывает у 70% тяжелобольных в возрасте от 66 лет и старше, или лихорадка может быть лишь субфебрильной.

Таблица 10. Алгоритм диагностики инфекционных осложнений у больных гемобластозами в период ауто-ТГСК.

Показания	Исследование
Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$, впервые возникшая	Взятие крови в 2 флакона для гемокультуры (вена-катетер или вена-вена).
Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ в течение ≥ 5 дней и нейтропения	Повторное взятие крови для гемокультуры 1 раз в неделю. Микробиологическое исследование мочи.

	КТ легких. Мазок со слизистой оболочки кишечника.
Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$, длительная, сохраняется после выхода из нейтропении	УЗИ брюшной полости. Определение антигена <i>Candida</i> (маннан) и антител <i>Candida</i> (антиманнан) в крови.
Катетер-ассоциированная инфекция	Взятие одновременно гемокультуры из вены и ЦВК. При подтверждении необходимо удалить ЦВК.
Нейтропения более 10 дней	Исследование крови на антиген <i>Aspergillus</i> 2 раза в неделю.
Стоматит	Мазок со слизистой ротоглотки.
Эзофагит	Эзофагоскопия (тромбоцитов не менее 50 x 10 ⁹ /л). Исследование – соскоб (браш-метод) со слизистой оболочки или биопсия.
Некроз слизистой оболочки носового хода	Мазок со слизистой оболочки носа
Гайморит	Исследование содержимого околоносовой пазухи, полученной при пункции.
Симптомы инфекции мочевыводящих путей Лейкоцитурия	Микробиологическое исследование мочи.
Пневмония	КТ легких. БАЛ после КТ легких. Полное исследование жидкости БАЛ. Исследование крови на антиген <i>Aspergillus</i> . Исследование крови на антитела к <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (IgM, IgG). Исследование крови на антитела к <i>Chlamydia pneumoniae</i> (IgM, IgG).
Симптомы менингита. Мозговая симптоматика на фоне фебрильной нейтропении. Обнаружение очага (очагов) в головном мозге	Люмбальная пункция. Полное исследование СМЖ.
Диарея	Исследование кала на токсин <i>Clostridium difficile</i> .
Парапроктит Трещина в области прямой кишки	Мазок со слизистой оболочки прямой кишки.
Инфильтраты на коже	Биопсия. Микробиологическое и гистологическое исследование биоптата.

Ежедневный осмотр пациента

При нейтропении ежедневно проводят тщательный осмотр пациента, который наряду с обычными терапевтическими стандартами обследования больных включает следующие подходы.

- Активный опрос больного относительно возможных симптомов инфекции, включая наличие болей по ходу пищевода, в промежности.

- Ежедневный осмотр слизистой оболочки полости рта при нейтропении, особенно периодонта. Обращают внимание на рыхлость, отек слизистой оболочки (мукозит), наличие налетов, язв.
- Осмотр кожи в отношении возможного появления септикопиемических очагов при лихорадке, даже в отсутствие жалоб больного. При лечении глюкокортикоидами септикопиемические очаги могут быть и при нормальной температуре.
- Осмотр места установки венозного катетера.
- Внимательная аускультация грудной клетки. Жесткое дыхание в отсутствие хрипов, минимальное количество влажных хрипов на ограниченном участке могут быть начальным проявлением пневмонии.
- Тщательная пальпация живота. Первые симптомы псевдомембранозного колита — это появление боли или «урчание» при пальпации в правой подвздошной области (область слепой кишки).

Микробиологические исследования

Микробиологическое исследование крови

- Показания — температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ или наличие септикопиемических очагов на коже.
- Кровь из вены берут до введения антибиотиков в два флакона (аэробы/анаэробы или аэробы/аэробы) одновременно из вены и из ЦВК или из разных вен; при перитоните или абдоминальной операции в два разных флакона (для аэробов и для анаэробов); при бактериальном эндокардите — 3 раза с интервалом 1—2 часа; при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию — одновременно из вены и из ЦВК во флаконы для автоматического бактериологического анализатора гемокультур (Bactek или другие автоматические анализаторы). На основании разницы во времени (2 часа и более) появления роста микроорганизмов можно предположить инфицирование венозного катетера. При катетер-ассоциированной инфекции положительная гемокультура из ЦВК опережает на 2 часа и более положительную гемокультуру из вены.
- Взятие крови для микробиологического исследования следует проводить в период повышения температуры ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) с максимальным соблюдением правил асептики, чтобы исключить вероятность контаминации культуральной среды микробами с кожи. Медсестра должна проводить взятие крови в перчатках и в маске; кожа больного в месте венепункции тщательно обрабатывается дезинфицирующим раствором (дезинфицирующий раствор должен высохнуть); после обработки кожи дезинфицирующим раствором не проводят повторную пальпацию вены для определения места венепункции.

- Крайне важным является взятие достаточного количества крови для гемокультуры – за одно исследование у взрослых суммарно берут 20-30 мл крови в 2-3 флакона (по 10 мл каждый флакон).
- Не направляют в лабораторию на исследование гемокультуру из ЦВК без гемокультуры из вены.
- Нельзя флаконы с гемокультурой ставить в холодильник.

Примечание. Выделение коагулазанегативных стафилококков (основную долю которых составляет *Staphylococcus epidermidis*) должно быть подтверждено двумя гемокультурами, поскольку высока вероятность контаминации этими микроорганизмами исследуемых образцов крови (облигатная микрофлора). Это относится и к *Corynebacterium spp.* Повторное исследование проводится максимально близко по времени к первому исследованию.

Микробиологическое исследование крови, взятой одновременно из вены и из центрального венозного катетера, при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию

- Показания:
 - Гиперемия (инфильтрат) в месте установки катетера.
 - Повышение температуры сопряжено с инфузиями в катетер.
 - Плохая проходимость катетера (проблемы при промывании или заборе крови из катетера).
 - Возникновение температуры $> 38^{\circ}\text{C}$ при восстановлении числа нейтрофилов (число гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9 / \text{л}$).
 - Возникновение температуры $> 38^{\circ}\text{C}$ вне нейтропении (число гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9 / \text{л}$) и наличие центрального венозного катетера, давность установки которого ≥ 7 дней.

Примечание. Чаще всего катетер-ассоциированная инфекция развивается вне периода нейтропении или в период восстановления числа нейтрофилов.

- При сохраняющейся температуре ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) посеvy крови проводят каждые 4—5 дней.

Микробиологическое исследование центрального внутривенного катетера

Катетер удаляют и направляют на исследование в бактериологическую лабораторию.

- Показания:
 - Подозрение на катетер-ассоциированную инфекцию.
 - Выделение дрожжевых или мицелиальных грибов из крови.

- Перевод больного из другого стационара с ЦВК.
- Восстановление числа гранулоцитов у больных сепсисом, обусловленным грамотрицательными бактериями.

Примечание. Если больной переведен из другого стационара с ЦВК, то катетер удаляют в день поступления в другую клинику.

- Для бактериологического исследования используется асептически удаленный дистальный отрезок катетера длиной 5—6 см. Удаленный отрезок катетера кладут в чашку Петри или другую стерильную емкость и сразу же доставляют в лабораторию для исследования. Хранение и последующее исследование удаленного катетера недопустимо.
- Исследование проводят полуколичественным (метод Маки) или количественным методом. Диагностически значимым (подтверждает инфицирование катетера) при полуколичественном исследовании является выделение микроорганизмов в количестве ≥ 15 КОЕ, при количественном — $\geq 10^3$ КОЕ/мл. Для постановки диагноза катетер-ассоциированной инфекции, кроме выделения микроорганизмов в диагностически значимых количествах при исследовании удаленного катетера, необходимо выделение того же микроорганизма из крови.
- При появлении признаков воспаления и отделяемого в месте установки венозного катетера необходимо провести микробиологическое исследование отделяемого, а если эти изменения сохраняются или приобретают хронический характер, выполнить исследование на наличие нетуберкулезных микобактерий.
- Не проводят рутинное исследование всех удаленных катетеров.

Микробиологическое исследование мочи

- Показания:
 - Симптомы инфекции мочевыводящих путей.
 - Лейкоцитурия.
 - Длительная лихорадка неясной этиологии.
- Для исследования направляют утреннюю среднюю порцию мочи; доставку мочи в лабораторию проводят немедленно, максимально допустимое время с момента забора до доставки в лабораторию — 2 часа.

Примечание. Микробиологическое исследование мочи, взятой из катетера Фоли, мочесборных мешков, не проводят из-за контаминации пластика. Исследование мочи в этих случаях проводят в день постановки мочевого катетера. Микробиологическое исследование удаленного катетера Фоли также не проводят.

- Бактериурия является диагностически значимой, если выделен один микроорганизм в количестве $\geq 10^3$ КОЕ/мл.
- Если выделены два микроорганизма в количестве $\geq 10^3$ КОЕ/мл, то микробиологическое исследование мочи повторяют на следующий день. Повторное выделение тех же микроорганизмов (за исключением бактерий, указанных в примечании) подтверждает инфекцию мочевыводящих путей.
- Любое количество бактерий в моче, полученной путем надлобковой пункции мочевого пузыря, является значимой бактериурией.
- Бактериурию считают бессимптомной, если в двух последовательных образцах, взятых с интервалом более 24 часов, обнаруживается один и тот же патогенный микроорганизм в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл.
- Наиболее частые возбудители инфекции мочевыводящих путей — это энтеробактерии, в составе которых преобладают *Escherichia coli*, далее *Staphylococcus saprophyticus* (чаще у молодых женщин), *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*.
- При выделении из мочи коагулазанегативных стафилококков в монокультуре ($\geq 10^4$ КОЕ/мл) проводят дополнительное исследование для идентификации *Staphylococcus saprophyticus*.
- Высокое содержание *Staphylococcus epidermidis* ($\geq 10^5$ КОЕ/мл) является диагностически значимым.
- Неоднократное выделение из мочи *Candida spp.* у больных с фебрильной нейтропенией, не имеющих мочевого катетера, свидетельствует о высокой вероятности наличия диссеминированного инвазивного кандидоза.

Примечание. Выделение из мочи таких микроорганизмов, как дифтероиды, стрептококки группы *viridans*, лактобактерии, коагулазанегативные стафилококки (исключение составляет *Staphylococcus saprophyticus*), свидетельствует о контаминации образцов мочи (кожа, влагалище).

Микробиологическое исследование спинномозговой жидкости

- Показания:
 - Симптомы менингита.
 - «Мозговая» симптоматика на фоне лихорадки и нейтропении.
 - Обнаружение очага (очагов) в головном мозге при КТ или МРТ.
- Доставка материала в лабораторию должна быть немедленной в стерильной пробирке или в шприце с закрытым наконечником.
- Не помещают образцы СМЖ в холодильник.

- Для полного исследования (бактерии, грибы, антигены) необходимо 2 мл СМЖ. Минимальное количество жидкости, необходимое для микробиологического исследования, составляет 0,5-1 мл.
- Не направляют в лабораторию образец СМЖ, полученный в первой пробирке пункции, поскольку имеется высокая вероятность контаминации образца микроорганизмами с кожи и, вполне определенно, будут возникать проблемы в интерпретации результатов исследования в случае выделения коагулозанегативных стафилококков. Первый образец СМЖ может быть использован для цитологического исследования.
- СМЖ исследуют на бактерии (микроскопия, посев, определение антигенов), микобактерии (микроскопия, определение ДНК микобактерий), вирусы (определение ДНК вирусов герпетической группы, ЦМВ), грибы (микроскопия, посев, антигены), определяют антигены *Cryptococcus spp.*, *Aspergillus spp.* – при наличии инвазивного аспергиллеза легких или придаточных пазух носа, при необходимости — антигены бактерий (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, стрептококки группы В - *Streptococcus agalactiae*). У больных, имеющих очаги в головном мозге и выраженный иммунодефицит (при длительной нейтропении), следует в определять СМЖ ДНК *Toxoplasma gondii* (ПЦР).

Микробиологическое исследование кала

- Показания — диарея.
- Во всех случаях следует провести тест на токсин *Clostridium difficile*.
- Если результат этого теста оказывается отрицательным, проводят количественное исследование на условно-патогенные микроорганизмы, а также на *Cryptosporidium parvum*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Listeria spp.*, *Yersenia spp.*, вирусы (ротавирусы, аденовирусы). Энтероколиты могут быть обусловлены *Candida spp.* При количественном исследовании кала следует обращать внимание на выделение штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*), продуцирующих БЛРС или карбапенемазы. У больных с персистирующей фебрильной нейтропенией и отсутствием положительной гемокультуры эти микроорганизмы могут быть причиной инфекции.

Примечание. Исследование на дисбактериоз кишечника у больных без диареи относится к исследованиям, которые приняты лишь в России, оно трудоемко и малоинформативно, особенно у больных вне нейтропении.

Микробиологическое исследование мазка со слизистой оболочки ротоглотки

- Показания — наличие признаков стоматита.
- При нейтропении обращают внимание на выделение *Candida spp.*, грамотрицательных бактерий, особенно *Pseudomonas aeruginosa* или *Stenotrophomonas maltophilia*, энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*), продуцирующих БЛРС или карбапенемазы.
- Следует помнить, что такие бактерии, как *Enterococcus spp.* и стрептококки группы *viridans*, являются нормальными представителями микрофлоры ротоглотки. На основании выделения этих бактерий не следует добавлять ванкомицин при фебрильной нейтропении в отсутствие признаков мукозита.

Примечание. Дрожжевые грибы рода *Candida* обнаруживают у 30% здоровых людей.

Микробиологическое исследование материала со слизистой оболочки пищевода

- Показания — боль по ходу пищевода.
- Выполняется эзофагоскопия (число тромбоцитов должно быть не менее 50×10^9 /л).
- Проводится соскоб со слизистой пищевода (браш-методом при нейтропении) или биопсия (вне нейтропении).
- Исследуют образцы в микробиологической (бактерии, грибы), вирусологической (ДНК вируса простого герпеса, ЦМВ) и гистологической лаборатории.

Микробиологическое исследование мазка со слизистой оболочки прямой кишки

- Показания:
 - Воспаление или повреждение слизистой (трещина, парапроктит и др.) прямой кишки.
 - У больных с фебрильной нейтропенией более 3-4 дней.
- На основании выделенных микроорганизмов может быть проведена коррекция антимикробной терапии при сохраняющейся фебрильной нейтропении в случаях отсутствия диагностически значимых результатов исследований из клинически значимых образцов.
- Обращают внимание, прежде всего на выделение полирезистентных грамотрицательных бактерий - *Pseudomonas aeruginosa*, энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*), продуцирующих БЛРС или карбапенмаз.

Микробиологическое исследование со слизистой оболочки носовых ходов

- Показания — наличие некроза слизистой оболочки носового хода.
- Исследование проводят только на плесневые (мицелиальные) грибы.

Примечание. Рутинное исследование материала, взятого из носоглотки, ротоглотки, прямой кишки, а также посев мочи в отсутствие признаков поражения не представляет большой клинической ценности.

Микробиологическое исследование биоптатов кожи

- Показания — наличие септикопиемических очагов (инфильтраты в толще кожи — в дерме — любых размеров, болезненные при пальпации, возникшие при лихорадке) или других образований на коже.
- Проводят биопсию тех образований, давность которых составляет 1—2 суток. Биопсию проводят с захватом дермы.
- Проводят гистологическое и микробиологическое исследование на наличие бактерий, включая микобактерии, и грибов. Кроме культурального исследования проводят микроскопию всех образцов (окраска по Граму, Цилю— Нильсену, калькофлюором белым).

Компьютерная томография легких

- Показания:
 - Лихорадка неясной этиологии ≥ 5 дней в период нейтропении при нормальной физикальной картине в легких.
 - Контроль выявленных изменений в легких (первое контрольное исследование проводят через 7 дней от момента диагностики пневмонии и начала антибактериальной или противогрибковой терапии, далее — по мере необходимости).
- КТ легких следует проводить без предварительной рентгенографии грудной клетки.
- КТ легких при лихорадке в период нейтропении проводят независимо от аускультативной картины легких.

Примечание. Рентгенография органов грудной клетки при нейтропении малоинформативна. С ее помощью нельзя своевременно диагностировать инвазивный аспергиллез, интерстициальные поражения легких (вирусные, грибковые). У больных с нейтропенией этот вид исследования, направленный на поиск инфекционного процесса в легких, необходимо исключить.

Бронхоальвеолярный лаваж

- Показания: изменения в легких по данным КТ.
 - Перечень диагностических тестов:
- Исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ):

- Цитология мазков.
- Микроскопия мазков (окраска по Граму, Цилю—Нильсену).
- Флюоресцентная микроскопия на грибы с калькофлуором белым.
- Микробиологическое исследование (посев) на бактерии, включая нокардии, и грибы (обязательно на мицелиальные — посев на среду Чапека).
- Микробиологическое исследование (посев) на *Legionella spp.*
- Исследование на микобактерии (ПЦР).
- Флюоресцентная микроскопия на *Pneumocystis jiroveci*.
- Определение ДНК *Pneumocystis jirovecii* (ПЦР).
- Определение антигена *Aspergillus* (галактоманнан) в жидкости БАЛ.
- Определение антигена *Legionella pneumophila* в моче.
- Определение ДНК *Mycoplasma pneumonia*, *Chlamydophila pneumoniae* в жидкости БАЛ.
- Определение ДНК вирусов (ЦМВ, вирусов гриппа, парагриппа, респираторного синтициального вируса, коронавирусов, метапневмовируса человека, герпесвируса человека 6 типа) в жидкости БАЛ (ПЦР).

Определение антигенов грибов

Антиген Aspergillus (галактоманнан)

- Обнаружение антигена *Aspergillus* включено в критерии диагностики инвазивного аспергиллеза.
- Образцы для исследования:
 - кровь;
 - жидкость БАЛ;
 - СМЖ.
- Результат определения антигена *Aspergillus* считают положительным в крови при индексе оптической плотности $\geq 0,5$, в жидкости БАЛ $\geq 1,0$, в СМЖ $\geq 0,5$.
- Проводят определение антигена *Aspergillus* у больных с клиническими признаками (или факторами риска) возможного инвазивного микоза.

Определение антигена Aspergillus

- Определение антигена *Aspergillus* (галактоманнана) показано больным лимфомой, множественной миеломой, реципиентам аутологичных стволовых клеток крови при подозрении у них инвазивного аспергиллеза на основании изменений в легких на КТ и

наличия факторов риска, индуцирующих развитие инвазивного аспергиллеза (нейтропения от 10 дней и более, прием глюкокортикоидов, терапия флударабином или алемтузумабом).

- В этих случаях проводят однократное определение антигена *Aspergillus* в жидкости БАЛ или, если у больного нейтропения (гранулоцитов $< 0,5 \times 10^9$ /л), определяют антиген *Aspergillus* в 2-3 образцах крови (не в одном!), взятых в течение суток или течение 2 дней.
- Исследование антигена *Aspergillus* проводят до назначения противогрибковых препаратов, активных в отношении мицелиальных грибов.

Примечание. У категории больных (при лимфомах, множественной миеломе, у реципиентов аутологичных стволовых клеток крови) вероятность развития инвазивного аспергиллеза составляет 1—5%.

Антиген Candida (маннан) и антитела к Candida (антиманнан)

- Обнаружение антигена *Candida* и антител к *Candida* не включено в критерии диагностики инвазивного кандидоза.
- Образец для исследования — кровь.
- Результат определения считается положительным при следующих значениях:
 - антиген *Candida* (маннан): ≥ 125 пг/мл;
 - антитела к *Candida* (антиманнан): ≥ 10 МЕ.
- Показания к проведению исследования:
 - множественные очаги в печени и/или селезенке (подозрение на гепатолиенальный кандидоз);
 - предполагаемый инвазивный кандидоз.

Примечание. Чувствительность и специфичность исследования составляют около 50—60%. Интерпретация результатов должна быть осторожной, поскольку высока частота ложноположительных результатов. У больных с колонизацией слизистых оболочек кандидами выявляются положительные результаты определения антиманнана.

Антиген Cryptococcus (глюкуроноксилманнан)

- Обнаружение антигена *Cryptococcus* (глюкуроноксилманнана) включено в критерии диагностики инвазивного криптококкоза.
- Образцы для исследования:
 - кровь;
 - жидкость БАЛ;
 - СМЖ;
 - моча.

- Высокой чувствительностью и специфичностью обладает латекс-тест (анализ качественный - положительный или отрицательный).
- Показания к определению антигена *Cryptococcus* (глюкуроноксилманнан):
 - исследование всех первых образцов СМЖ при симптомах инфекции ЦНС у больных опухолями системы крови;
 - исследование второго образца спинномозговой жидкости при некупируемой инфекции ЦНС;
 - исследование антигена *Cryptococcus* (глюкуроноксилманнан) в крови в случае предполагаемой криптококковой инфекции.

Примечание. Криптококкоз развивается, прежде всего, у больных с Т-клеточным иммунодефицитом (лимфома, хронический лимфолейкоз). Группу риска составляют больные, которые получают лечение глюкокортикоидами, флударабином, алемтузумабом, циклоспорином.

Исследование крови на антитела к *Mycoplasma pneumoniae* (IgM, IgG), *Chlamydia pneumoniae* (IgM, IgG) в крови

- Показания — пневмония.

Примечание. При положительных результатах определения IgG и наличии лихорадки исследование повторяют через 10—14 дней.

МРТ головного мозга

- Показания – появление неврологической симптоматики, симптомов менингита. Развитие на фоне фебрильной нейтропении мозговой симптоматики.
- При выявлении очага (очагов) в веществе головного мозга необходимо выполнение люмбальной пункции с последующими цитологическим и микробиологическими исследованиями.

Ультразвуковое исследование или компьютерная томография органов брюшной полости

- Показания — сохраняющаяся лихорадка (колебания температуры в течение суток от 37 до 39°C) при восстановлении числа нейтрофилов (число гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9$ /л).

Примечание. УЗИ и КТ при гепатолиенальном кандидозе не являются взаимоисключающими диагностическими процедурами. У части больных очаги в печени и/или селезенке могут быть обнаружены только при УЗИ, у других — только при КТ. Наибольшее диагностическое значение имеет МРТ печени и селезенки.

- При диагностике гепатолиенального кандидоза контрольное исследование проводят не ранее чем через 3—4 недели терапии системными противогрибковыми препаратами ввиду крайне медленной регрессии очагов.
- Оценивать состояние очагов (размеры, плотность) в печени и селезенке необходимо всегда при числе гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9$ /л. Проведение исследования в период нейтропении дает ложную информацию о меньшем размере очагов.

Дополнительные исследования

В случае внезапно развившейся нейтропении или тромбоцитопении либо длительно существующей необъяснимой нейтропении или тромбоцитопении необходимо провести исследования на ЦМВ (определение ДНК ЦМВ в крови), особенно у больных лимфопролиферативными заболеваниями, а также у пациентов, длительно принимавших глюкокортикоиды.

При тяжелой инфекции, особенно при бактериемии, может изменяться содержание С-реактивного белка, интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8) и прокальцитонина. Однако повышение этих маркеров происходит не всегда, особенно при вирусной или грибковой инфекции. Обнаружение биологически активных соединений в крови или повышение их уровня не является основанием для назначения антимикробных препаратов или изменения терапии инфекционных осложнений при стабильной клинической ситуации в период нейтропении. Не следует определять прокальцитонин и другие маркеры в первые часы повышения температуры, так как в любом случае при фебрильной нейтропении будет назначен антибиотик, и значения прокальцитонина не влияют на выбор антимикробного препарата.

Порядок назначения антимикробной терапии

Показания к назначению антибиотиков первого этапа

- Повышение температуры $\geq 38,0^\circ\text{C}$ (измерение в подмышечных впадинах), сохраняющееся в течение 2 часов и не связанное с введением пирогенных препаратов (например, компонентов крови, факторов роста и др.) *и/или*
- Наличие очага инфекции (например, пневмония, парапроктит и др.). При наличии очага инфекции уровень лихорадки не является определяющим для назначения антибиотиков.

Примечание. Сама по себе нейтропения (даже при числе нейтрофилов $\leq 0,1 \times 10^9$ /л) без лихорадки и очага инфекции не является показанием к назначению антибактериальных препаратов.

Основные принципы эмпирической терапии при лихорадке периода нейтропении

- Немедленное назначение антибиотиков при лихорадке или очагах инфекции, не дожидаясь результатов бактериологического исследования.
- Применение на первом этапе антимикробных препаратов, проявляющих активность в отношении грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку.
- Назначение на первом этапе наиболее активных антибиотиков (при выборе антибиотиков опираются на результаты последнего ретроспективного анализа).
- Введение антимикробных препаратов только внутривенно.
- Модификация, при необходимости, антимикробной терапии согласно результатам микробиологического исследования.

Для стартовой терапии фебрильной нейтропении назначают один антибиотик (монотерапия):

- Цефоперазон/сульбактам
 - Дозирование: по 4 г 2 раза в сутки.
- Пиперацillin/тазобактам
 - Дозирование: по 4,5 г 3 раза в сутки.
- Цефепим
 - Дозирование: по 2 г 2 раза в сутки.
- Цефтазидим
 - Дозирование: по 2 г 3 раза в сутки

При развитии септического шока на первом этапе эмпирической терапии рекомендовано карбапенемов:

- Имипенем/циластатин
 - Дозировка: по 0,5 г 4 раза в сутки.
- Меропенем
 - Дозировка: по 1 г 3 раза в сутки.
- Дорипенем
 - Дозировка: по 0,5 г 3 раза в сутки.

Оценка эффективности и модификация антимикробной терапии

Следует помнить, что антибиотики не являются антипиретиками, и нормализация температуры на другой день после их назначения происходит крайне редко. Более того, при тяжелой инфекции температура становится нормальной лишь на 4—5-й день антибактериальной терапии. В то же время ожидание нормализации температуры в течение первых 4—5 дней антимикробной терапии не должно быть пассивным. У всех больных с

лихорадкой во время нейтропении необходимо провести диагностические исследования в соответствии с алгоритмом обследования представленным ранее.

Модификация антимикробной терапии на 4-5-й день

- Показания:
 - Стабильное соматическое состояние больного.
 - Отрицательные результаты диагностических исследований.
 - Отсутствие новых симптомов инфекции после назначения антибиотиков.
- Возможные причины длительной лихорадки (более 4 суток):
 - Не обнаружен очаг инфекции.
 - Наличие инфекции, вызванной другими возбудителями (не бактериями).
 - Бактериальная инфекция, вызванная резистентными микроорганизмами.
 - Присоединение вторичной инфекции.
 - Лекарственная лихорадка.
 - Недостаточная пенетрация антибиотиков в очаг поражения (например, при абсцессе).
- При лихорадке неясного генеза длительностью более 4 суток повторяют диагностические исследования. Обязательным в этот период является проведение КТ легких.
- Варианты модификации антимикробной терапии на 4-5 день фебрильной нейтропении (микробиологические исследования отрицательные, пневмонии по данным КТ нет, состояние стабильное):
 - Отменяют антибиотики первого этапа и назначают карбапенем (меропенем или имипенем/циластатин), если в течение всех 4—5 дней не было снижения температуры и имеется колонизация слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС.
 - Добавляют ванкомицин, линезолид, тедизолид или даптомицин к антибиотикам первого этапа при симптомах мукозита III-IV степени.
 - ✓ Ванкомицин: по 1 г 2 раза в сутки.
 - ✓ Тедизолид: по 0,2 г 1 раз в сутки.
 - ✓ Даптомицин: по 8-10 мг/кг 1 раз в сутки.
 - Добавляют каспофунгин (или микафунгин) к антибиотикам первого этапа, если наблюдалось снижение температуры до нормальных значений (исключить назначение анальгина и других жаропонижающих средств), а затем (на следующий день или через день) — вновь повышение до прежних высоких значений.
 - ✓ Каспофунгин: в первый день 70 мг, далее по 50 мг 1 раз в сутки.

- Добавляют флуконазол при наличии орофарингиального кандидоза.
- ✓ Флуконазол: по 400 мг 1 раз в сутки.
- Добавляют каспофунгин (или микафунгин) больным с персистирующей фебрильной нейтропенией и выделением *Candida spp.* со слизистой оболочки ротоглотки и кишечника или из мочи.
- Добавляют вориконазол при пневмонии, резистентной к лечению антибиотиками, больным с гранулоцитопенией длительностью более 10 дней или получающим глюкокортикоиды, если не выявлены другие потенциальные возбудители пневмонии.
- ✓ Вориконазол: в первый день 6 мг/кг 2 раза в сутки, далее по 3 мг/кг 2 раза в сутки

Модификация антимикробной терапии в более ранние сроки

Модификацию антимикробной терапии в более ранние сроки (2—3-й день эмпирической антимикробной терапии) проводят на основании клинических и/или микробиологических данных.

Артериальная гипотония, клиника септического шока

- Вместо цефалоспорины назначают карбапенем — меропенем, имипенем/циластатин или дорипенем.

Развитие пневмонии в течение первых 2—3 дней фебрильной нейтропении

- При стабильной ситуации проводят БАЛ и дальнейшую модификацию антимикробной терапии осуществляют в соответствии с результатами микробиологического исследования.
- При нестабильном соматическом состоянии или невозможности выполнения БАЛ назначают карбапенем (меропенем, имипенем/циластатин или дорипенем) и отменяют антибиотики первого этапа.

Появление септикопиемических очагов на коже

Вместо цефалоспорины назначают карбапенем — меропенем, имипенем/циластатин или дорипенем.

При выделении из крови грамотрицательных микробов (микроскопия)

- Оставляют прежние антибиотики при стабильном соматическом состоянии (нет ухудшения) до идентификации бактерий и определения их антибиотикочувствительности.

- Проводят замену на карбапенем (меропенем или имипенем/циластатин) при ухудшении клинического состояния (например, повышение температуры, появление ознобов, развитие пневмонии и др.).

При выделении из крови грамположительных бактерий (микроскопия)

- Добавляют даптомицин (в дозе 10 мг/кг 1 раз в сутки) или ванкомицин при сепсисе, появлении септикопиемических отсеков на коже, ухудшении соматического состояния пациента, повторном выделении грамположительных бактерий из крови. Препаратом выбора в лечении инфекций кровотока, вызванных грамположительными бактериями, является даптомицин.
- Добавляют линезолид (по 600 мг 2 раза в сутки), если у больного выделены из гемокультуры стрептококки группы *viridans* и присоединилась пневмония.
- Оставляют антимикробную терапию прежней до получения результатов микробиологического исследования (идентификация вида возбудителя, определение его чувствительности к антибиотикам) при стабильном соматическом состоянии больного (температура прежняя).

Инфекция, вызванная энтеробактериями с продукцией БЛРС

- Препарата выбора – карбапенем (меропенем, имипенем/циластатин или дорипенем).
- При неэффективности (появление септикопиемических очагов на коже или пневмонии или повышение температуры с ознобом) используют продленную инфузию или добавляют амикацин.
 - ✓ Меропенем по 2 г 3 раза в сутки, введение каждой дозы в течение 3 часов.
 - ✓ Амикацин: по 15 мг/кг 1 раз в сутки.
- Больным вне нейтропении, особенно при инфекции мочевыводящих путей, допустимо назначить эртапенем (в дозе 1 г 1 раз в сутки).

Инфекция, вызванная энтеробактериями с продукцией карбапенемаз

- Характеризируются тяжелым течением, отсутствием эффективных препаратов, использованием комбинаций антибактериальных препаратов, высокой летальностью.
- Используемые антимикробные препараты:
 - ✓ Меропенем (продленная инфузия).
 - ✓ Гентамицин по 5-7 мг/кг 1 раз в сутки или 1,5-2 мг/кг каждые 8 часов, при этом 1-ая доза составляет 2-3 мг/кг. Не применяют в монотерапии.
 - ✓ Амикацин. Не применяют в монотерапии.

- ✓ Колистин 1-ый день 9 млн ЕД 1 раз в сутки, далее по 4,5 млн ЕД каждые 12 часов.
- ✓ Фосфомицин по 3 г 3 раза в сутки.
- ✓ Тигециклин: 1-ая доза 200 мг, далее по 100 мг, каждые 12 часов.

Мукозит (слизистая оболочка рта отечная, рыхлая)

- Добавляют ванкомицин, даптомицин, линезолид или тедизолид при мукозите III-IV степени, если выделены только грамположительные бактерии (высокая вероятность развития сепсиса, обусловленного стрептококками группы *viridans*). Проводят исследования на вирусы (определение ДНК герпесвирусов).
- Добавляют флуконазол, если со слизистой оболочки выделены *Candida spp.*; в отсутствие эффекта дополнительно назначают в/в ванкомицин, или даптомицин, или линезолид, или тедизолид при мукозите III-IV степени и проводят вирусологическое исследование (определение ДНК герпесвирусов).
- Добавляют ципрофлоксацин (по 0,5 г 2 раза в сутки) при выделении со слизистой оболочки рта *Pseudomonas aeruginosa*, если состояние пациента стабильное. При тяжелом состоянии проводят замену антибиотиков согласно результатам определения чувствительности возбудителя (препараты вводят внутривенно).
- Модификация антимикробной терапии при выделении других грамотрицательных бактерий (энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*) в соответствии с результатами определения чувствительности к антибиотикам.

Парапроктит

Схемы антимикробной терапии должны включать препараты с активностью против грамотрицательных и анаэробных бактерий.

- Если назначен цефоперазон/сульбактам, то к нему добавляют амикацин.
- Если назначен цефепим, то к нему добавляют амикацин и метронидазол.
- ✓ Метронидазол: по 500 мг 3 раза в сутки.
- В отсутствие эффекта проводят коррекцию терапии согласно результатам микробиологического исследования (посев мазка со слизистой прямой кишки). Если это невозможно сделать, то добавляют ванкомицин или телаванцин (по 10 мг/кг 1 раз в сутки), затем флуконазол. Если инфекционный процесс усугубляется, то проводят замену ванкомицина на линезолид или тедизолид.

Пневмония, которая появилась или прогрессирует (новые очаги) на фоне лечения антибиотиками широкого спектра при нейтропении длительностью более 10 дней или приема глюкокортикоидов

- Вориконазол (высокая вероятность инвазивного аспергиллеза) внутривенно, в первый день по 6 мг/кг 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг 2 раза в сутки, с переходом в дальнейшем на пероральную форму по 200 мг 2 раза в сутки, прием таблеток натощак или через 1 час после еды.
- Не следует назначать флуконазол пациентам с клиническими симптомами синусита или инфекцией нижних дыхательных путей.

Инфекция, вызванная *Clostridium difficile*

- Вначале инфекционный процесс, вызванный *C. difficile*, ограничен толстой кишкой. Клинические проявления:
 - Диарея, ассоциированная с *C. difficile* (наличие диареи+ положительный токсин *C. difficile* в кале).
 - Псевдомембранозный колит (диагностика во время эндоскопии).
- Исследуют только жидкий кал на наличие А и В токсинов *C. difficile* и, желательно, бинарного токсина. Образцы кала для исследования на токсин направляют в течение 18 часов от появления диареи.
- Не проводят повторное определение А и В токсинов с целью контроля над лечением. Критерий излечения – ликвидация симптомов. Допустимо только в случаях персистенции инфекции после 7 дней лечения.
- Препарат выбора при нетяжелом течении инфекции (диарея, температура, боли в животе) – метронидазол.
- Препарат выбора при тяжелом течении инфекции (повышение уровня креатинина на 50% и более от исходного значения, снижение уровня альбумина) – ванкомицин по 125 мг 4 раза в сутки перорально.
- При рефрактерном течении инфекции используют комбинацию метронидазола с ванкомицином.
- Метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки + ванкомицин по 500 мг 4 раза в сутки через оро- или назогастральный зонд.
- Длительность лечения составляет 10-14 дней и, помимо назначения антибиотиков, включает отмену или сокращение числа используемых антибиотиков широкого спектра действия, ингибиторов протонной помпы.

Критерии прекращения антимикробной терапии

Длительность применения антимикробных препаратов зависит от характера инфекционного процесса. Факт наличия гранулоцитопении, независимо от степени ее проявления, не влияет на период применения антибиотиков.

При лихорадке неясной этиологии в период гранулоцитопении антибиотики можно отменить через 72 часа, если у больного

- не было эпизода нестабильной гемодинамики в данный эпизод инфекции и
- нормальная температура отмечается в течение 48 ч.

При клинически и микробиологически доказанной инфекции длительность применения антибиотиков должна составлять не менее 7 дней при условии, что:

- нормальная температура наблюдается не менее 4 дней;
- очаги инфекции полностью регрессировали;
- достигнута (или предполагается) микробиологическая эрадикация возбудителя подтвержденной инфекции.

После отмены антибиотиков у больного с гранулоцитопенией необходимо наблюдение за ним в течение последующих 24-48 ч, и в случае появления температуры следует вновь назначить антибиотики.

Профилактика инфекционных осложнений

Противогрибковая профилактика [206]

- Проводится пациентам с отягощенным анамнезом (острый диссеминированный кандидоз, хронический диссеминированный кандидоз, мукормикоз или инвазивный аспергиллез).
- Назначают препарат, при использовании которого было достигнуто излечение от инвазивного микоза.
- Пациенты с наличием в анамнезе острого или хронического диссеминированного кандидоза (обычно один препарат из перечня):
 - Флуконазол, по 400 мг в сутки, внутривенно или внутрь.
 - Каспофунгин, по 50 мг в сутки внутривенно.
 - Микафунгин, по 100 мг в сутки внутривенно.
 - Анидулафунгин, по 100 мг в сутки внутривенно.
- Пациенты с наличием в анамнезе инвазивного аспергиллеза (обычно один препарат из перечня):
 - Вориконазол, по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (в таблетках, натошак) или внутривенно.
 - Позаконазол (суспензия), по 200 мг 3 раза в сутки внутрь (после еды).

- Итраконазол (суспензия), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (натощак).
- Пациенты с наличием в анамнезе мукормикоза:
 - Позаконазол (суспензия), по 200 мг 3 раза в сутки внутрь (после еды).

Противовирусная профилактика [207]

- Показана пациентам, имеющим отягощенный анамнез (частые, рецидивирующие эпизоды герпетических инфекций).
- Проводится пероральная профилактика валацикловиром в дозе 500 мг 2 раза в сутки или ацикловиром 250 мг/м² x 2 раза в сутки с момента начала предтрансплантационного кондиционирования.

Профилактика пневмоцистной пневмонии [206,208]

- Показания:
 - Терапия глюкокортикоидами.
 - Лечение препаратами, приводящими к снижению числа лимфоцитов CD4.
 - Пациенты, имеющие в анамнезе пневмоцистную пневмонию.
- Назначают один из следующих препаратов:
 - Триметоприм/сульфаметоксазол назначают по 480 мг ежедневно.
 - Дапсон, 100 мг внутрь ежедневно.
 - Пентамидин, 300 мг в виде аэрозоля через респираторный ингалятор или внутривенно каждые 3—4 недели.
- Препараты применяют в период цитостатической терапии и в течение всего периода нейтропении.
- Использование триметоприма/сульфаметоксазола одновременно предупреждает инфекции, вызываемые *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*.

Пациенты, инфицированные *Pneumocystis jiroveci*, не должны находиться в одной палате с другими иммунокомпрометированными больными.

Иммуноглобулин человеческий

У пациентов после ауто-ТГСК развивается вторичный иммунодефицит. Для коррекции гипогаммаглобулинемии применяют препараты человеческого иммуноглобулина. Человеческий иммуноглобулин, восполняя дефицит антител, снижает риск развития инфекций у больных со вторичным иммунодефицитом.

До выхода больного из МТА рекомендовано введение препарата внутривенно капельно в дозе 0,4 г/кг еженедельно. При тяжелых бактериальных и вирусных инфекциях

рекомендовано 0.4-1 г/кг ежедневно в течение 1-4 дней. Перед введением препарат следует согреть до комнатной температуры или температуры тела. Начальная скорость инфузии - 30 кап/мин (1.65 мл/мин), через 10 мин скорость увеличивают до 40 кап/мин (2.2 мл/мин).

Трансфузионная терапия

В ранний посттрансплантационный период в связи с развитием анемии, тромбоцитопении, геморрагического синдрома пациентам требуется заместительная терапия компонентами крови. Чаще всего используются эритроцитная масса, тромбоконцентрат, СЗП

Показания к переливанию эритроцитсодержащих сред при ауто-ТГСК:

1. Пациентам при значимом снижении гемоглобина и наличии анемических жалоб рекомендованы заместительные трансфузии эритроцитов;
2. При активном кровотечении трансфузии эритроцитов показаны при уровне гемоглобина менее 70-90 г/л;
3. Пациентам с тяжелыми инфекционными осложнениями (сепсис, пневмония), кардиопатиями (ИБС, миокардит), субарахноидальным кровоизлиянием, больным старше 60 лет трансфузии эритроцитов рекомендованы при уровне гемоглобина менее 100 г/л;
4. Пациентам с хронической анемией трансфузии эритроцитов рекомендованы при уровне гемоглобина менее 60 г/л

Показания к переливанию концентрата тромбоцитов при ауто-ТГСК:

1. Снижение тромбоцитов крови менее $20 \times 10^9/\text{л}$
2. При необходимости выполнения диагностической люмбальной пункции, малоинвазивного вмешательства (эзофагогастродуоденоскопия, бронхоскопия) трансфузия тромбоконцентрата показана при снижении тромбоцитов крови менее $50 \times 10^9/\text{л}$
3. Наличие геморрагического синдрома – прямое показание к переливанию тромбоконцентрата независимо от лабораторных показателей;

СЗП является универсальным препаратом для восполнения дефицита факторов свертывания. Показания к применению СЗП при ауто-ТГСК:

1. Коррекция дефицита известного фактора свертывания, при отсутствии специфического концентрата фактора. Требуется переливание СЗП из расчета 10-15 мл/кг.
2. Коррекция геморрагического синдрома

Основным показанием к применению криопреципитата при ауто-ТГСК является гипофибриногенемия (фибриноген менее 1 г/л).

Принимая во внимание, что пациенты с онкогематологическими заболеваниями нуждаются в многократных трансфузиях компонентов крови, с целью профилактики

нежелательных реакций и посттрансфузионных осложнений рекомендовано использование компонентов крови со следующими характеристиками:

1. Лейкоредуцированные среды;
2. Облученные эритроциты и тромбоциты (гамма-излучение или рентгеновское излучение в дозе 25-50 Гр)
3. Проведение инаktivации патогенов в концентрате тромбоцитов.

Лабораторный и инструментальный мониторинг в раннем посттрансплантационном периоде

Всем пациентам в раннем посттрансплантационном периоде проводится регулярное исследование общего анализа крови (с целью коррекции анемии и тромбоцитопении), биохимических параметров (с целью коррекции электролитов, гипоальбуминемии), показателей коагулограммы с целью контроля гемостаза, общий анализ мочи, электрокардиограмма и др. методы исследования при необходимости, включая КТ легких, МРТ головного мозга, ХОЛТЕР-ЭКГ.

Частота исследования данных показателей может изменяться в зависимости от конкретной клинической ситуации.

- Общий анализ крови 1 раз в 2–3 дня.
- Биохимический анализ крови 1 раз в 2–3 дня.
- Коагулограмма 1 раз в 3–4 дня.
- Глюкоза крови 1 раз в 3–4 дня.
- Общий анализ мочи - еженедельно.
- Электрокардиограмма - еженедельно.

Нутритивная терапия

Высокодозная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК, длительный период гранулоцитопении, инфекционные осложнения, продолжительный период нахождения в стационаре – основные причины, приводящие к снижению поступления питательных веществ в организм и как следствие общей слабости, снижению физической активности, значимому уменьшению массы тела.

Недостаточным следует считать питание, при котором пациент не может сам обеспечить поступление более чем 60% от своих энергетических потребностей в течение 1–2 недель [209,210].

По данным ESPEN от 46 до 88% больных онкологического профиля в процессе противоопухолевого лечения требуют дополнительной нутритивной поддержке [210,211].

Нутритивная поддержка – это способ обеспечения полноценного питания больных с использованием специальных средств, максимально сбалансированных в количественном и качественном соотношении. Нутритивная поддержка необходима не только для поддержания метаболических резервов организма, но и для повышения его устойчивости к проводимой терапии [209,212].

Цели нутритивной поддержки [209,210].

- Поддержание оптимальной массы тела.
- Предотвращение или коррекция дефицита макро- и микронутриентов.
- Повышение переносимости высокодозной ХТ.
- Снижение выраженности побочных эффектов ХТ.
- Повышение качества жизни.

Показания к нутритивной поддержке

Скрининг недостаточности питания должен проводиться на протяжении всего периода лечения. Для диагностики степени недостаточности питания предложено много критериев, основными из которых являются:

- индекс массы тела $< 20 \text{ кг/м}^2$;
- темп потери массы тела;
- гипопроteinемия $< 60 \text{ г/л}$ или гипоальбуминемия $< 30 \text{ г/л}$;
- невозможность адекватного энтерального питания;
- побочные проявления высокодозной химиотерапии:
- тошнота,
- рвота,
- потеря аппетита,
- дисфагия,
- мукозиты различной степени тяжести,
- нарушения вкуса и обоняния,
- некротическая энтеропатия средней и тяжелой степени.

Своевременное выявление пациентов из группы нутритивного риска позволяет защитить пациента от прогрессирующей потери массы тела и развития рефрактерной кахексии. Для первичного скрининга можно использовать хорошо зарекомендовавшие себя шкалы, такие как NRS-2002, ИНР (индекс нарушения питания по Buzby G.P.), бальную шкалу А.Б.В.Г. (ESMO, 2008), индекс массы тела по Кетле и другие [209–211].

В том случае, если проведение энтерального питания невозможно или неэффективно, необходимо назначать парентеральное питание [213]. Доставка белка должна быть не менее 1 г/кг/сут, однако при возможности нужно стремиться к 1,5 г/кг/сут.

У больных с сопутствующей хронической почечной недостаточностью белковое обеспечение не должно превышать 1–1,2 г/кг/сут. Энергетическое обеспечение больного с онкологическим заболеванием следует поддерживать на уровне 25–30 ккал/кг/сут [209] [210].

Виды нутритивной поддержки [209,210,212]

Выделяют три вида нутритивной поддержки:

- дополнение к пероральному питанию (сипинг) – пероральный прием лечебного (специализированного) питания маленькими глотками;
- энтеральное питание – возможно через назогастральный/назоинтестинальный зонд или через стому (чрескожную, эндоскопическую, лапароскопическую, лапаротомную);
- парентеральное питание.

Энтеральное питание является предпочтительным способом нутритивной поддержки за счет его физиологичности, способности поддерживать функцию кишечника, уменьшать гиперметаболический ответ на повреждение, уменьшать транслокацию бактерий и токсинов из кишечника.

Энтеральное питание может проводиться при наличии хотя бы частичной функции ЖКТ. Отсутствие выслушиваемой перистальтики не является противопоказанием для энтерального питания.

Классификация смесей для энтерального питания [209]

- полимерные: состоят из неизмененных белков, жиров и углеводов;
- олигомерные (полуэлементные): состоят из расщепленных белков и простых углеводов и содержат масла среднецепочечных триглицеридов;
- смеси для определенных состояний, изготовленные с учетом потребностей конкретного пациента, страдающего тем или иным заболеванием (сахарный диабет, заболевания почек, печени, легких).

Противопоказания к энтеральному питанию [209] [211]

- механическая кишечная непроходимость;
- выраженная тошнота и рвота, не купирующаяся антиэметической терапией;
- гипоксия (раО₂ 70 мм рт. ст.).

Парентеральное питание

Показанием к парентеральному питанию является невозможность адекватного энтерального питания более 3 суток [210]. В зависимости от продолжительности парентерального питания подразделяется на:

- краткосрочное ПП (10–15 суток):
 - острый и тяжелый мукозит, илеус, некупируемая рвота;
- длительное (более 30 суток):
 - тяжелая мальабсорбция;
 - подострый или хронический энтерит;
 - тяжелая энтеропатия [209] [214].

Необходимые организму нутриенты вводятся непосредственно в кровь. Основными составляющими парентерального питания являются:

- источники энергии: 10–20% растворы углеводов, жировые эмульсии;
- источники пластического материала: растворы кристаллических аминокислот;
- поливитаминные комплексы для парентерального введения: – препараты водорастворимых витаминов; – препараты жирорастворимых витаминов; – препараты водо- и жирорастворимых витаминов; – комплексы микроэлементов для парентерального введения [210].

Системы парентерального питания [209,212]

- «модульная» – использование флаконов с аминокислотами, глюкозой, жировыми эмульсиями; (главным недостатком данного метода является различная скорость введения препаратов);
- система «все в одном» предполагает использование двух- и трехкомпонентных контейнеров с подобранным необходимым количеством и метаболически верным соотношением аминокислот, глюкозы, липидов и электролитов.

Противопоказания к парентеральному питанию [209,212]

- возможность энтерального питания;
- невозможность обеспечения адекватного сосудистого доступа;
- отсутствие признаков белково-энергетической недостаточности;
- гипоксия (раО₂ 70 мм рт. ст., сывороточный лактат > 3 ммоль/л);
- анурия или гипергидратация без диализа.

Смешанное питание [209,211]

Энтеральное и парентеральное питание может назначаться пациентам одновременно при недостаточной эффективности одного из этих методов (не позволяющем обеспечить более 60% от потребности в энергии).

Мониторинг эффективности нутритивной поддержки

Частота исследования данных показателей может изменяться в зависимости от конкретной клинической ситуации.

- Общий белок сыворотки крови 1 раз в 5–7 дней.
- Альбумин сыворотки крови 1 раз в 5–7 дней.
- Гемоглобин 1 раз в 5–7 дней.
- Лимфоциты периферической крови 1 раз в 5–7 дней.
- Масса тела и ИМТ тела 1 раз в 7–10 дней.

Обезболивание в период нейтропении

Интенсивный болевой синдром в полости рта и при глотании при мукозите III-IV степени в период миелотоксического агранулоцитоза является показанием к назначению анальгетической терапии. Применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) не рекомендовано в период МТА. Механизм действия НПВС связан с угнетением активности циклооксигеназы (ЦОГ), катализирующей образование простагландинов из арахидоновой кислоты. Простагландины играют важную роль в патогенезе боли, воспаления и лихорадки.

В условиях нейтропении блокирование воспалительной реакции может привести к фатальным осложнениям, молниеносному развитию сепсиса и септического шока. Кроме того, в результате ингибирования ЦОГ-1 в тромбоцитах подавляется синтез эндогенного проагреганта тромбоксана. Антиагрегантное действие НПВС в условиях тромбоцитопении может провоцировать кровотечения.

В связи с этим в период МТА для обезболивания рекомендованы к применению наркотические анальгетики (промедол 10 мг в/в, трамадол 100 мг в/в, фентанил 25 мкг/час трансдермально). В связи с тем, что у части больных тяжелый мукозит сохраняется длительное время, может потребоваться многократное назначение указанных наркотических анальгетиков.

Приложение А3.10. Проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

1. Отбор пациентов для трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Показания для проведения алло-ТГСК [215]:

Медицинские показания к трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток определены Приказом Минздрава России от 12.12.2018 N 875н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи при заболеваниях (состояниях), для лечения которых применяется трансплантация (пересадка) костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, и внесении изменения в Порядок оказания медицинской помощи по профилю "хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)", утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2012 г. N 567н" (Зарегистрировано в Минюсте России 09.01.2019 N 53256). В качестве кандидатов для проведения алло-ТГСК могут рассматриваться пациенты, имеющие:

- злокачественные и другие новообразования лимфоидной, кроветворной и родственной им тканей;
- болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм;
- врожденные иммунодефицитные синдромы;
- врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения, болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, которые могут быть скорригированы с помощью трансплантации гемопоэтических клеток;
- злокачественные новообразования мезотелиальной и мягких тканей (рабдомиосаркома);
- злокачественные новообразования костей и суставных хрящей (саркома Юинга, хондросаркома, фибросаркома);
- нейроэпителиальные новообразования (нейробластома, ретинобластома);
- демиелинизирующие болезни центральной нервной системы (рассеянный склероз);
- герминогенные новообразования;
- сложные и смешанные стромальные новообразования (нефробластома);
- глиомы (примитивная нейроэктодермальная опухоль);
- злокачественные новообразования печени и внутрипеченочных желчных протоков (гепатобластома);
- болезни кожи и подкожной клетчатки (склеродермия);
- системные поражения соединительной ткани (системная красная волчанка);

- иные заболевания (состояния), при которых в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи применяется трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток.

Основные критерии для определения рисков трансплантационной летальности у пациентов, которым планируется выполнение алло-ТГСК [215]:

- Наличие верифицированного диагноза и статуса (ремиссия, рецидив, стабилизация, прогрессия), которые являются показанием для проведения алло-ТГСК.
- Оценка рисков проведения алло-ТГСК по шкалам EBMT и НСТ-CI (приложения Г2, Г3).
- Оценка статуса кандидата в реципиенты согласно определению индекса Карновского и ECOG (приложение Г1)
- Оценка психологического статуса, отсутствие обострения психических заболеваний.
- Оценка функционального состояния почек: концентрация креатинина сыворотки < 177 мкмоль/л (< 2 мг/дл) или клиренс креатинина > 50 мл/мин/1,73 м².
- Оценка функционального состояния сердечной деятельности: фракция выброса левого желудочка $> 35\%$ по Simpson, отсутствие нестабильной стенокардии в анамнезе, отсутствие желудочковых аритмий высоких градаций (нарушения ритма IV–V градаций по Lawn—Wolf).
- Оценка функционального состояния легких: ОФВ1 $\geq 80\%$; по возможности определяют скорректированную диффузионную способность легких (DLCO), которая должна быть $> 35\%$ должного.
- Оценка функционального состояния печени:
 - концентрация общего билирубина ≤ 22 мкмоль/л (за исключением доказанного синдрома Жильбера);
 - концентрация общего билирубина ≤ 30 мкмоль/л (за исключением доказанного синдрома Жильбера).

Дополнительные критерии определения рисков трансплантационной летальности у пациентов, которым планируется выполнение алло-ТГСК [215]:

- Иммунодепрессивное состояние: нейтропения, лимфопения с концентрацией $CD4^+ \leq 200$ клеток/мкл, гипогаммаглобулинемия, аспления, применение высоких доз ГКС на этапе предшествующей химиотерапии и связь с основным заболеванием.
- Инфекционные осложнения и степень их тяжести, значимость и длительность в период предшествующей химиотерапии с указанием локализации, чувствительности возбудителя к антимикробным средствам, проводимой терапии: фебрильная нейтропения, пневмония (с указанием установленного возбудителя или отсутствием верификации возбудителя), грибковые инфекции, вирусные инфекции.
- Перенесенные заболевания в том числе (COVID-19, туберкулез, вирусные гепатиты)
- Наличие донорспецифичных анти-HLA-антител у реципиента при неродственной частично совместимой или гаплоидентичной ТГСК
- Тромботические, геморрагические события на этапе предшествующей терапии и причины при их верификации
- Трансфузионный анамнез, наличие данных за рефрактерность к трансфузиям компонентов донорской крови.
- Наличие гемохроматоза и/или лабораторных признаков перегрузки железом. Проведение в анамнезе трансфузий от родственных доноров.
- Наличие врожденных или приобретенных пороков
- Наличие протезов, имплантатов и биоматериалов.
- Наличие хронических заболеваний и их стадия.
- Информация о лечении зубов в течение последних 6 мес., при отсутствии информации — обязательно осмотр стоматолога.
- Консультация гинеколога для женщин с целью выявления риска дисфункциональных маточных кровотечений/перименопаузального статуса.
- Эпилептическая активность подтвержденная результатами ЭЭГ
- Нутритивный статус: избыточный вес или дефицит массы тела.
- Критерии, при наличии которых выполнение алло-ТГСК противопоказано
- Беременность
- Цирроз печени, активный вирусный гепатит с признаками нарушения функции печени (гипербилирубинемия, синдром цитолиза, снижение белково-синтетической функции печени)

- Наличие любой неконтролируемой инфекции.
- Другие онкологические заболевания различных стадий и локализаций вне ремиссии.

Список лабораторных и инструментальных исследований для обследования кандидатов на алло-ТГСК [215]:

- Общеклинический анализ крови с лейкоцитарной формулой¹.
- Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глобулин, общий холестерин, мочева кислота, креатинин, мочеви́на, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТП, ЛДГ, ферритин)².
- Коагулограмма (АЧТВ, фибриноген, ПТИ по Квику, МНО)³.
- Глюкоза венозной крови натощак⁴.
- Серологические исследования гемотрансмиссивных инфекций (антитела к ВИЧ, HBsAg качественно, антитела к HBsAg качественно и количественно, анти-HBcor качественно, HBeAg качественно, анти-HBeAg, на сифилис)⁵.
- Серологические исследования герпесвирусов (IgG и IgM к CMV, вирусу Эпштейна—Барр, герпесу простого герпеса и герпеса 6 типа) и токсоплазме (при возможности)⁶.
- Определение ДНК вируса гепатита В и РНК вируса гепатита С с помощью ПЦР (качественно, в случае выявления — количественно)⁷.
- Исследования по определению статуса основного заболевания⁸. Для пациентов с острыми лейкозами обязательна люмбальная пункция с интратекальным введением химиопрепаратов.

¹ Актуальность результатов исследований — 2 недели.

² Актуальность результатов исследований — 2 недели.

³ Актуальность результатов исследований — 2 недели.

⁴ Актуальность результатов исследований — 2 недели.

⁵ Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

⁶ Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

⁷ Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

⁸ Актуальность результатов исследований — 2 недели.

- КТ органов грудной клетки (с записью на электронный носитель)⁹.КТ других областей при необходимости
- ПЭТ-КТ (при необходимости – в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами лечения))¹⁰.
- МРТ головного мозга при наличии показаний (с записью на электронный носитель)¹¹.
- Рентген или КТ пазух носа.
- УЗИ печени, селезенки, почек¹².
- ЭКГ¹³.
- Трансторакальная ЭхоКГ¹⁴.
- Исследование функции внешнего дыхания с оценкой ОФВ1 и/или скорректированной диффузионной способности легких (DLCO) (при возможности)
- ФГДС при наличии в анамнезе язвенных поражений желудка или ДПК
- ЭЭГ при необходимости
- Осмотр специалистов: стоматолог (обязательно), гинеколог (обязательно для женщин), оториноларинголог (по показаниям)¹⁵.
- Определение наличия донорспецифичных анти-HLA-антител при неродственной частично совместимой или гаплоидентичной ТГСК (при возможности)

Алгоритм принятия решения о выполнении алло-ТГСК [215]:

Медицинская организация, в которой проводятся наблюдение и лечение пациента, выявившая у пациента медицинские показания к проведению трансплантации костного

⁹ Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

¹⁰ Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

¹¹ Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

¹² Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

¹³ Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

¹⁴ Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

¹⁵ Актуальность результатов исследований — 2 недели.

мозга или гемопоэтических стволовых клеток, для рассмотрения вопроса о необходимости трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток осуществляет направление пациента в медицинскую организацию, осуществляющую трансплантацию, либо организует проведение дистанционного консилиума с применением телемедицинских технологий в соответствии с порядком организации оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий.

Медицинское заключение о необходимости трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток (далее - заключение) потенциальному кандидату на проведение алло-ТГСК (реципиенту) выдается на бумажном носителе или в форме электронного документа консилиумом врачей (включая дистанционный консилиум, в случае невозможности проведения очной консультации) организацией, осуществляющей трансплантацию, в соответствии с Инструкцией о выдаче медицинского заключения о необходимости трансплантации органов и (или) тканей человека на основании консультации потенциального реципиента, результатов медицинского обследования, о чем вносится запись в медицинскую документацию пациента.

Этапы принятия решений о проведении алло-ТГСК [215]:

Этап 1 — рассмотрение медицинской документации, формирование медицинского заключения о необходимости трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток и направление на инициальное типирование (для поиска родственного или неродственного донора) — решение о возможности проведения алло-ТГСК и инициация поиска донора принимается экспертами на трансплантационной комиссии¹. После получения заключения о наличии показаний для выполнения алло-ТГСК пациент нуждается в проведении дообследования и стратификации рисков по общесоматическому статусу.

Этап 2 — получение информации о наличии потенциальных доноров (родственных и неродственных).

Этап 3 — поиск донора (родственного или неродственного) завершен, согласована дата донации.

Этап 4 — обсуждение сроков госпитализации пациента в отделение трансплантации костного мозга и обследование перед госпитализацией для выполнения алло-ТГСК — решение и дата госпитализации в отделение трансплантации костного мозга принимаются экспертами на трансплантационной комиссии за 4 нед до планируемой госпитализации.

2. Отбор доноров аллогенных ГСК

Основные критерии по отбору доноров аллогенных ГСК [215]:

- Оценка статуса кандидата в доноры согласно определению индекса Карновского и ECOG (приложение Г1).
- Стандартный возраст кандидата в доноры 18–75 лет. В отдельных случаях в качестве доноров могут выступать несовершеннолетние сиблинги. Решение о допуске на донацию в данном случае принимается родителями в соответствии с действующим законодательством РФ.
- Адекватное психологическое состояние (юридическая дееспособность).
- Наличие HLA-типирования: для родственных — не менее чем по средненизкому разрешению, для неродственных — по высокому разрешению. Окончательные требования к разрешению типирования остаются на усмотрение трансплантационного центра в котором проводится алло-ТГСК.
- Оценка статуса по гемотрансмиссивным инфекциям (ВИЧ, вирусные гепатиты с дополнительными маркерами и ПЦР, сифилис) и герпес-вирусам (IgG и IgM к CMV, вирусу Эпштейна—Барр).
- Наличие результатов обследования.

Дополнительные критерии по отбору доноров аллогенных ГСК [215]:

- Информация об инфекционном статусе. Перенесенных заболеваний в том числе (COVID-19, туберкулезе, вирусных гепатитах)
- Информация о структурных и врожденных аномалиях, наличии протезированного биоматериала.
- Поездки в страны Юго-Восточной Азии, Африки, Центральной и Южной Америки.
- Информация о наличии хронических заболеваний и их стадии.
- Информация о лечении зубов, переливании компонентов крови, татуировках в течение как минимум 6 мес до донации.
- Количество беременностей и родов в анамнезе.
- Вес донора и реципиента — если вес донора составляет менее 50% от веса пациента, то рекомендуется рассмотреть в качестве источника трансплантата СКК.
- Нутритивный статус: избыточный вес или дефицит массы тела (на основании ИМТ и/или концентрации альбумина в сыворотке крови).
- Оперативные вмешательства в анамнезе

- Предполагаемая трудная интубация трахеи (для доноров костного мозга)

Противопоказания для донорства [215]

Медицинские противопоказания для изъятия аллогенного костного мозга и/или забора аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в целях их трансплантации являются следующие заболевания (состояния) у донора которые определены Приказом Минздрава России от 12.12.2018 N 875н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи при заболеваниях (состояниях), для лечения которых применяется трансплантация (пересадка) костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, и внесении изменения в Порядок оказания медицинской помощи по профилю "хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)", утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2012 г. N 567н" (Зарегистрировано в Минюсте России 09.01.2019 N 53256).

Абсолютные медицинские противопоказания [215]:

- инфекционные заболевания в стадии обострения;
- наличие в крови маркеров вируса иммунодефицита человека;
- болезнь Крейтцфельда-Якоба в анамнезе;
- злокачественные новообразования;
- кахексия;
- терапия иммуносупрессивными лекарственными препаратами или иными лекарственными препаратами, которые могут повлиять на способность к самоподдержанию собственной популяции и полипотентность костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (на дату изъятия костного мозга и забора гемопоэтических стволовых клеток и до прекращения приема указанных лекарственных препаратов и восстановления кровяных ростков);
- психические расстройства и расстройства поведения в состоянии обострения и (или) представляющие опасность для больного и окружающих;
- психические расстройства и расстройства поведения, вызванные употреблением психоактивных веществ;
- беременность;
- грудное вскармливание;
- отсутствие подписанного донором информированного согласия на забор ГСК или костного мозга

Относительные медицинские противопоказания [215]:

- наличие инфекционных заболеваний вне обострения или инфекционные заболевания в анамнезе, в том числе выявление маркеров вирусов гепатитов (за исключением перенесенного гепатита А в анамнезе), сифилиса;
- доброкачественные новообразования;
- нарушения здоровья, связанные с нарушением двигательных функций, болезнями системы кровообращения, болезнями органов пищеварения и органов дыхания, болезнями мочеполовой системы, болезнями эндокринной системы, болезнями крови, кроветворных органов и отдельными нарушениями, вовлекающими иммунный механизм, психическими расстройствами и сопровождающиеся стойким расстройством функций организма;
- При наличии у донора относительных медицинских противопоказаний для изъятия костного мозга и забора гемопоэтических стволовых клеток решение об изъятии костного мозга или заборе гемопоэтических стволовых клеток принимается консилиумом врачей медицинской организации, осуществляющей трансплантацию.

Особые случаи:

Допускается изъятие костного мозга и забор гемопоэтических стволовых у родственного донора, у которого выявлены маркеры вирусов гепатитов (за исключением перенесенного гепатита А в анамнезе), сифилиса, в случае невозможности подбора другого совместимого донора при соблюдении одновременно следующих условий:

- предварительное проведение этиотропного и симптоматического лечения вирусных гепатитов (за исключением перенесенного гепатита А в анамнезе), сифилиса;
- наличие информированного добровольного согласия пациента (реципиента) на медицинское вмешательство с указанием сведений о том, что забор костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток будет осуществляться у донора, у которого выявлены маркеры вирусов гепатитов (за исключением перенесенного гепатита А в анамнезе), сифилиса.

Список лабораторных и инструментальных исследований для обследования кандидатов в доноры [215]:

Общеклинический анализ крови (включая подсчет тромбоцитов)

Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глобулин, общий холестерин, мочевая кислота, креатинин (расчет клиренса креатинина — см. приложение 3), мочевины, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, ЛДГ, сывороточное железо).

Коагулограмма (АЧТВ, фибриноген, ПТИ по Квику, МНО).

Глюкоза венозной крови натощак.

Общий анализ мочи.

Серологические исследования гемотрансмиссивных инфекций (антитела к ВИЧ, HBsAg качественно, антитела к HBsAg качественно и количественно, анти-HBcor качественно, HBeAg качественно, анти-HBeAg, на сифилис).

Серологические исследования герпесвирусных инфекций (CMV, Эпштейна—Барр, вирус герпеса человека 1 и 6-го типа).

Определение ДНК вируса гепатита В и РНК вируса гепатита С с помощью ПЦР.

ЭКГ, по показаниям — трансторакальная ЭхоКГ, холтеровский мониторинг ЭКГ и др. Рентгенография органов грудной клетки, по показаниям — КТ органов грудной клетки и др.

УЗИ органов брюшной полости (по показаниям).

3. Протокол подготовки к инфузии и инфузии аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или во внутреннюю яремную, в наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». От дня начала кондиционирования до дня инфузии ГСК (первого из дней инфузии ГСК) ведут обратный счет дней. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «-1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря. Счет ведется до конца жизни пациента, или до следующей ТКМ.

Подготовка к инфузии ГСК

Убедитесь, что выполнены следующие условия:

- Пациент подписал добровольное информированное согласие на трансплантацию.

- Пациенту на момент введения ГСК установлен ЦВК. При отсутствии адекватно функционирующего ЦВК на момент инфузии допускается инфузия клеточной взвеси через периферическую вену, в которой содержание диметилсульфоксида не превышает 10%.
- Прошло не менее 36 ч после завершения введения цитостатических препаратов, входящих в режим кондиционирования.
- При использовании с –1 дня циклоспорина (в режиме профилактики острой РТПХ) пациенту было введено не менее 3 доз препарата до инфузии ГСК.
- В момент инфузии ГСК введение других препаратов не проводится.
- В момент введения ГСК запрещено проведение плазмафереза и/или гемодиализа.

При необходимости проведения плазмафереза и/или гемодиализа инфузия ГСК выполняется до и/или через сутки после завершения этих процедур.

За 2–3 ч до алло-ТГСК рекомендуется проводить инфузионную терапию (коллоидными и кристаллоидными растворами в объеме 500-1500 мл) в случае использования криоконсервированных ГСК.

За 30 мин до введения ГСК, при наличии реакций на трансфузию компонентов крови в анамнезе, должна быть использована премедикация антигистаминными препаратами и/или нестероидными противовоспалительными препаратами и/или метилпреднизолоном (если в предыдущие сутки использовали метилпреднизолон).

При любой несовместимости между донором и реципиентом по системе АВ0 возможно введение метилпреднизолона в дозе 60 мг перед введением ГСК.

После получения из лаборатории мешка с ГСК производится его осмотр: указание Ф. И. О. пациента или донора (в зависимости от применяемых в центре требований к маркировке), даты рождения и группы крови, наличие внешних повреждений и/или посторонних примесей в мешке (сгустки, фрагменты костной ткани). В случае выявления «дефектов» мешок возвращается в лабораторию для их устранения.

Инфузия ГСК

Для первого введения выбирают мешок с максимальной клеточностью. При манипуляциях с мешком запрещается использовать металлические инструменты (зажимы, пинцеты и др.). В случае использования криоконсервированных ГСК их предварительно размораживают на водяной бане или программном размораживателе при температуре 37°С. После разморозки врач проверяет, что в мешке отсутствуют остаточные фрагменты льда, после чего прокалывает мешок с использованием системы для инфузии. Система для

инфузии должна иметь фильтр размером от 150–260 микрон (обычная система для инфузии крови имеет фильтр в 175 микрон).

В случае развития гемолиза инфузия ГСК из следующего мешка не проводится. Инфузии ГСК из следующих мешков возобновляют после хотя бы частичного купирования лизиса эритроцитов. После завершения инфузии ход ЦВК, который был использован для трансплантации, промывают физиологическим раствором. Далее пациент находится под пристальным наблюдением медицинского персонала. По показаниям возможно наблюдение анестезиолога-реаниматолога и/или постоянный мониторинг витальных показателей с помощью прикроватного монитора состояния пациента. Через 2 ч после завершения инфузии выполняют биохимическое исследование крови (оценка сывороточной концентрации K^+).

5. Протокол внутривенного введения антитимоцитарного глобулина

Подготовка к введению

Убедитесь, что вы информированы обо всех аллергических реакциях пациента. Перед началом введения препарата АТГ настоятельно рекомендуется проведение пробы с этим препаратом. Несмотря на то, что чувствительность и специфичность этого теста клинически не доказаны и его положительный результат не повлияет на введение препарата, проведение тестов рекомендовано для оценки вероятности развития анафилактической реакции на его введение.

Методика проведения пробы

На внутренней стороне предплечья, отступив на 5 см от лучезапястного сустава, проводится укол в кожу на глубину 1–1,5 мм через каплю неразведенного препарата. Для этого используют инъекционные иглы для в/к вливаний, имеющие ограничитель глубины. Если через 20 мин после накалывания кожи не происходит образования папулы или волдыря, следует продолжить тестирование путем в/к инъекции: кожу сгибательной поверхности предплечья или на спине обрабатывают 70% спиртом после чего туберкулиновым или инсулиновым шприцем вводят 0,02 мл препарата, разведенного 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций в концентрации 1:1000 (по объему) с одновременной контрольной инъекцией 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций в том же объеме на расстоянии 5 см. Оценка результатов производится через 20 мин. Образование волдыря в месте введения препарата диаметром, превышающим на 3 мм и более диаметр волдыря в месте контрольной инъекции с 0,9% раствора натрия хлорида, а также

положительный накожный тест свидетельствуют о повышенной чувствительности к препарату и вероятности развития системной аллергической реакции при его в/в введении.

Инфузия лошадиного АТГ

С целью снижения вероятности выпадения осадка суточная доза препарата АТГ делится на 2 приблизительно равные дозы. Рекомендуется подбирать дозы, кратные 250 мг (1 ампуле). Например, вес пациента 75 кг. Суточная доза 750 мг: утренняя — 500 мг, вечерняя — 250 мг.

Каждая доза препарата разводится на 0,9% растворе хлорида натрия в объеме 500 мл. Время введения каждой из доз препарата АТГ составляет 6 ч:

Утренняя доза — 10:00–16:00.

Вечерняя доза — 17:00–23:00.

Введение препарата идет параллельно с введением метилпреднизолона в суммарной дозе 3 мг/кг (но не более 250 мг/сут). Началу инфузии препарата АТГ предшествует в/в болюсное введение 30 мг метилпреднизолона с последующей 13-часовой инфузией (с 10:00 по 23:00) оставшейся суточной дозы метилпреднизолона.

Альтернативный способ введения лошадиного АТГ

Лошадиный АТГ разводится на 500 мл физиологического раствора. В случае отрицательной кожной пробы проводится 12- часовая инфузия с премедикацией 1 мг/кг метилпреднизолона в/в капельно перед началом введения и через 6 часов после начала введения. В случае положительной кожной пробы доза солумедрола увеличивается до 2 мг/кг. В случае развития аллергической реакции на фоне введения введение препарата останавливается и вводится 2 мг/кг метилпреднизолона. Инфузия возобновляется с удлинением времени введения до 18 часов после разрешения симптомов аллергии.

Инфузия кроличьего АТГ

Тимоглобулин (кроличий антиtimoцитарный глобулин) вводится в течение 2-3 дней до трансплантации в дозе 2.5 мг/кг на введение (суммарная доза 5-7.5 мг/кг). Крайне желательно, чтобы дни введения не совпадали с днями приема бусульфана, например в -2 и -1 дни. Тимоглобулин разводится на 500 мл физиологического раствора. Кожная проба при использовании Тимоглобулина не проводится. Премедикация перед введением — метилпреднизолон 2 мг/кг в/в капельно. Первая доза вводится за 6 часов. Вторая за 4 часа. В случае развития аллергической реакции на фоне введения введение препарата

останавливается и вводится 2 мг/кг метилпреднизолона. Оставшееся время введения удлинняется в два раза.

Графалон (кроличий антиtimoцитарный глобулин) вводится в течение 3 дней до трансплантации в дозе 20 мг/кг на введение (суммарная доза 60 мг/кг). Крайне желательно, чтобы дни введения не совпадали с днями приема бусульфана, например в -3, -2 и -1 дни. Графалон разводится на 500 мл физиологического раствора. Кожная проба не проводится. Премедикация перед введением – метилпреднизолон 2 мг/кг в\в капельно. Первая доза вводится за 6 часов. Вторая за 4 часа. В случае развития аллергической реакции на фоне введения введение препарата останавливается и вводится 2 мг/кг метилпреднизолона. Оставшееся время введения удлинняется в два раза.

5. Протоколы кондиционирования и профилактики РТПХ в зависимости от типа донора

5.1. Родственный HLA-идентичный донор

Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ указаны в Таблице 5.1.1

Таблица 5.1.1 Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ со ссылками на таблицы с описанием

Профилактика РТПХ			Режим кондиционирования					
			Cy120		Flu150	Flu180		
			Bu12	TBI	Bu12	Bu12	Bu14	Treo42
-	CSA	MTX	5.1.1.1	5.1.1.2	-	-	-	-
-	Tx	MMF30	-	-	-	5.1.1.4	5.1.1.11	5.1.1.12
PT-Cy	-	-	-	-	-	5.1.1.5	5.1.1.8	-
	CSA	MMF30	-	-	-	5.1.1.7	5.1.1.10	-
		MMF45	-	-	5.1.1.3	-	-	-
	Tx	MMF30	-	-	-	5.1.1.6	5.1.1.9	-

Таблица 5.1.1.1 – Bu12+Cy120 / CSA+MTX

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С –6 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Циклофосфамид	60 мг/кг	120 мг/кг	–3, –2 дни	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра

Таблица 5.1.1.2 – TBI+Cy120 / CSA+MTX

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	ТТО	4 Гр	12 Гр	С –3 по –1 день	6 фракций по 2 Гр 2 раза в день в течение 3-х дней с экранированием легких.
	Циклофосфамид	60 мг/кг	120 мг/кг	–6, –5 дни	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра

Таблица 5.1.1.3 – Flu150+Bu12 / PT-Cy+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	-5, –4, –3 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +90 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	-	С +5 по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут)
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, в течение 2 ч

Таблица 5.1.1.4 – Flu180+Bu12 / Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	—	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2-4 приема (не более 3г/сут)

Таблица 5.1.1.5 – Flu180+Bu12 / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

Таблица 5.1.1.6 – Flu180+Bu12 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	12мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.1.1.7 – Flu180+Bu12 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондициониро	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В +3 день и +5 день	В/в, в течение 2 ч
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +1 дня по +28 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклоспорин А	3 мг/кг	-	С -1 дня по +100 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл.

Таблица 5.1.1.8 – Flu180+Bu14 / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	14 мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

Таблица 5.1.1.9 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондициониро	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	14мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.1.1.10 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	14 мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В +3 день и +5 день	В/в, в течение 2 ч
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +1 дня по +28 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклоспорин А	3 мг/кг	-	С -1 дня по +100 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл.

Таблица 5.1.1.11 – Flu180+Bu14 / Тх+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	14 мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.1.1.12 – Flu180+Treo42 / РТ-Су+Тх+ММF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Треосульфат	14 г/кг	42 г/кг	С -5 дня по -3 день	В/в инфузия, в течение 2 часов

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	—	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ при проведении аллоТГСК в режиме пониженной интенсивности указаны в Таблице 5.1.2

Таблица 5.1.2 Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ со ссылками на таблицы с описанием

Профилактика РТПХ				Режим кондиционирования										
				Flu90	Flu100	Flu120	Flu150				Flu180			
				Benda	Cy100	Cy2000	Bu8		-	-	Bu8	Bu10	Cy1200	Mel100
				-		Mel 140	-	Thio	Treo36	Thio	-	-	-	
hATG	CSA	MTX	-		5.1.2.18									
		MMF30	-		-	-	5.1.2.1	-		5.1.2.5	-	-		
	Tx	-	MMF30	-		-	-	-	-	5.1.2.21	-	-	5.1.2.22	
rATG	CSA	MTX	MMF30	-		-	-	5.1.2.2	-	-	5.1.2.6	-	-	
	Tx	-	MMF30	-		-	-	-	-	-	-	-	5.1.2.23	
PT-Cy	-	-	-	5.1.2.17		-	-	-	-	-	5.1.2.8	5.1.2.13	-	
	CSA	-	MMF30	-		-	-	5.1.2.4	5.1.2.20	-	5.1.2.7/11	-	-	
		-	MMF45	-		5.1.2.19	5.1.2.3	-	-	-	-	-	-	
	Tx	-	MMF30	5.1.2.16		-	-	-	-	-	5.1.2.9	5.1.2.14	-	5.1.2.24
	Ruxo	-	-	-		-	-	-	-	-		5.1.2.12/15	-	

-	Tx	-	MMF30	-		-	-	-	-	-	5.1.2.10		-	
---	----	---	-------	---	--	---	---	---	---	---	----------	--	---	--

Таблица 5.1.2.1 – Flu150+Bu8+Thio / hATG+CSA+MTX+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м ²	150 мг/м ²	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10-15 мг/кг	40-60 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг	–	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
		1000 мг	–	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.1.2.2 – Flu150+Bu8+Thio / rATG+CSA+MTX+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м ²	150 мг/м ²	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	5- 7,5 мг/кг ²	С –3 по –2 (-1) день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м ²	—	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м ²	—	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг	—	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема.
		1000 мг	—	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема.

Таблица 5.1.2.3 – Flu150+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондициониро	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–4, –3 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +90 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема (не более 3 г/сут)
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 2 ч

Таблица 5.1.2.4 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+CSA+ MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м ²	150 мг/м ²	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 ч.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 ч
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +60 день, затем постепенное снижение к +100 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.1.2.5 – Flu180+Bu8 / hATG+CSA+MTX+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –10 по –5 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–6, –5 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 -15 мг/кг	40 -60 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг	–	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2-4 приема.
		1000 мг	–	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2-4 приема.

Таблица 5.1.2.6 – Flu180+Bu8 / rATG+CSA+MTX+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –9 по –4 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–5, –4 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	5 - 7,5 мг/кг ²	С –3 по –2 (-1) день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг	–	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2-4 приема.
		1000 мг	–	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2-4 приема.

Таблица 5.1.2.7 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондициониро	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–5, –4 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 ч
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +60 день, затем постепенное снижение к +100 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема.

Таблица 5.1.2.8 – Flu180+Bu8 / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондициониро	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по - 3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

Таблица 5.1.2.9 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по - 2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по - 3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	—	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема.

Таблица 5.1.2.10 – Flu180+Bu8 / Тх+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по - 2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по - 3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема.

Таблица 5.1.2.11 – Flu180+Bu8/ PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондициониро	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В +3 день и +5 день	В/в, в течение 2 часов
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	—	С +1 дня по +28 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема.
	Циклоспорин А	3 мг/кг	-	С -1 дня по +100 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл

Таблица 5.1.2.12 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Ruxo

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	10 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Руксолитиниб	45 мг	270 мг	С -7 дня по -2 день	Внутрь суточную дозу за 3 приема
	Руксолитиниб	15 мг	-	С +5 дня по +100 день	Внутрь суточную дозу за 2 приема

Таблица 5.1.2.13 – Flu180+Bu10 / РТ-Су

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондициониро	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	10 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.1.2.14 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	10 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема.

Таблица 5.1.2.15 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Ruxo

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондициониро	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	10 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Руксолитини б	45 мг	270 мг	С -7 дня по -2 день	Внутрь суточную дозу за 3 приема
	Руксолитини б	15 мг	-	С +5 дня по +100 день	Внутрь суточную дозу за 2 приема

Таблица 5.1.2.16 – Flu90+Benda /PT-Су+Тх+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	90 мг/м ²	С -4 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бендамустин	130 мг/м ²	390 мг/м ²	С -4 дня по -2 день	В/в, в течение 1 часа

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В дни +3, +4	В/в, в течение 2 часов
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	—	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема.

Таблица 5.1.2.17 – Flu90+Benda /PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	90 мг/м ²	С -4 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бендамустин	130 мг/м ²	390 мг/м ²	С -4 дня по -2 день	В/в, в течение 1 часа

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В дни +3, +4	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.18 – Flu100+Cy100 / hATG+CSA+MTX

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	25 мг/м ²	100 мг/м ²	С –5 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Циклофосфамид	25 мг/кг	100 мг/кг	С –5 по –2 день	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	25 мг/кг	100 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +230 день затем постепенно снижение к +270 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Метотрексат	10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра

Таблица 5.1.2.19 – Flu120+Cy2000+Me1140 / PT-Cy+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	40 мг/м ²	120 мг/м ²	С –5 по –3 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Циклофосфамид	1000 мг/м ²	2000 мг/м ²	-7, -6 дни	В/в, в течение 2 часов
	Мелфалан	140 мг/м ²	140 мг/м ²	-2 день	В/в, в течение 1 часа
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +90 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолат а мофетил	45 мг/кг	–	С +5 по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.1.2.20 – Flu150+Treo36 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Треосульфат	12 г/м ²	36 г/м ²	С –6 по –4 день	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +60 день, затем постепенно снижение к +100 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолат мофетил	30 мг/кг	–	С +5 по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.1.2.21 – Flu150+Thio / hATG+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	С -6 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Тиотепа	5 мг/м ²	10 мг/м ²	Дни -5; -4	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	20 мг/кг	60 мг/кг	В дни -3, -2, -1	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	—	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.1.2.22 – Flu180+Cy1200/ hATG+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Циклофосфамид	300 мг/м ²	1200 мг/м ²	С -5 дня по -2 день	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	20 мг/кг	60 мг/кг	В дни -3, -2, -1	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1*10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	—	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.1.2.23 – Flu180+Cy1200 / rATG+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Циклофосфамид	300 мг/м ²	1200 мг/м ²	С -5 дня по -2 день	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	5 мг/кг	10 мг/кг	В дни -2, -1	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. «Инфузия АТГ»)
	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	—	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.2.24 – Flu180+Me1100/ PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Мелфалан	100 мг/м ²	100 мг/м ²	В -2 день	В/в, в течение 1 часа
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 ч
	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	—	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

2. Неродственный HLA-идентичный донор

Схемы и режимы применения препаратов для **кондиционирования в миелоаблативном режиме** и профилактики РТПХ указаны в Таблице 5.2.1

Таблица 5.2.1 Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ со ссылками на таблицы с описанием

Профилактика РТПХ				Режим кондиционирования			
				Cy120	Flu180		
				Bu12	Bu12	Bu14	Treo42
				-	-	-	-
hATG	CSA	MTX	MMF45	5.2.1.1	-	-	-
rATG	CSA	MTX	MMF45	5.2.1.2	-	-	-
PT-Cy	-	-	-	-	5.2.1.3	5.2.1.7	-
	CSA	-	MMF30	-	5.2.1.5	5.2.1.9	-
	Tx	-	MMF30	-	5.2.1.4	5.2.1.8	5.2.1.11
-	Tx	-	MMF30	-	5.2.1.6	5.2.1.10	-

Таблица 5.2.1.1 – Bu12+Cy120 / hATG+CSA+MTX+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С –6 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Циклофосфамид	60 мг/кг	120 мг/кг	–3, –2 дни	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10-15 мг/кг	40-60 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолат а мофетил	45 мг/кг	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.1.2 – Bu12+Cy120 / rATG+CSA+MTX+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С –6 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Циклофосфамид	60 мг/кг	120 мг/кг	–3, –2 дни	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	5-7,5 мг/кг	С –3 по –2 (-1) день	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл.
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра
	Микофенолат а мофетил	45 мг/кг	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.1.3 – Flu180+Bu12 / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика рецидивов	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

Таблица 5.2.1.4 – Flu180+Bu12 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	12мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика рецидивов	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.2.1.5 – Flu180+Bu12 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В +3 день и +5 день	В/в, в течение 2 ч
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	–	С +1 дня по +28 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
	Циклоспорин А	3 мг/кг	-	С -1 дня по +100 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл.

Таблица 5.2.1.6 – Flu180+Bu12 / Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	—	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.1.7 – Flu180+Bu14 / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	14 мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

Таблица 4.2.1.8 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	14мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч
	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	—	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.1.9 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	14 мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В +3 день и +5 день	В/в, в течение 2 ч
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	—	С +1 дня по +28 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклоспорин А	3 мг/кг	-	С -1 дня по +100 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл.

Таблица 5.2.1.10 – Flu180+Bu14 / Tх+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	14 мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	—	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.1.11 – Flu180+Treo42 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Треосульфат	14 г/кг	42 г/кг	С -5 дня по -3 день	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	—	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

Схемы и режимы применения препаратов для **кондиционирования в режиме пониженной** интенсивности и профилактики РТПХ указаны в Таблице 5.2.2

Таблица 5.2.2 Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ со ссылками на таблицы с описанием

Профилактика РТПХ				Режим кондиционирования								
				Flu90	Flu150		Flu180					
				Benda	-	Bu8	Bu8		Bu10	Treo36	Cy1200	Mel100
				-	Thio	Thio	-	Thio	-	-		
hATG	CSA	MTX	MMF45	-		5.2.2.1	5.2.2.5					
	Tx	-	MMF30		5.2.2.17						5.2.2.19	
rATG	CSA	MTX	MMF45			5.2.2.2	5.2.2.6					
	Tx	-	MMF30								5.2.2.20	
PT-Cy	-	-	-	5.2.2.16				5.2.2.8	5.2.2.12			
	CSA	-	MMF30			5.2.2.3	5.2.2.7/11			5.2.2.18		
		-	MMF45			5.2.2.4						
	Tx	-	MMF30	5.2.2.15			5.2.2.9		5.2.2.13			5.2.2.21
	Ruxo	-	-						5.2.2.14			
-	Tx	-	MMF30				5.2.2.10		5.2.2			

Таблица 5.2.2.1 – Flu150+Bu8+Thio / hATG+ CSA+MTX+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м ²	150 мг/м ²	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	–6, –5 дни	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10-15 мг/кг	40-60 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолат а мофетил	45 мг/кг	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.2.2.2 – Flu150+Bu8+Thio / rATG+ CSA+MTX+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м ²	150 мг/м ²	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	–6,–5 дни	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	5-7,5 мг/кг	С –3 по –2 (-1) день	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С–1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м ²	—	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м ²	—	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра
	Микофенолат а мофетил	45 мг/кг	—	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.2.2.3 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+ CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондициониро	Флударабин	50 мг/м ²	150 мг/м ²	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.4 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+ CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м ²	150 мг/м ²	С -4 по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	-3, -2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолат а мофетил	45 мг/кг	—	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.5 – Flu180+Bu8 / hATG+CSA+MTX+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –10 по –5 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С –6 по –5 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10-15 мг/кг	40-60 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолат а мофетил	45 мг/кг	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.2.6 – Flu180+Bu8 / rATG+CSA+MTX+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –9 по –4 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С –5 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	5- 7,5 мг/кг ²	С –3 по –2 (-1) день	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С–1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра
	Микофенолат а мофетил	45 мг/кг	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.2.2.7 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондициониро	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -5 по -4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	—	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.8 – Flu180+Bu8+Thio / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондициониро	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.9 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.2.10 – Flu180+Bu8 / Тх+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондициониро	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	—	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.2.11 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В +3 день и +5 день	В/в, в течение 2 часов
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	–	С +1 дня по +28 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
	Циклоспорин А	3 мг/кг	-	С -1 дня по +100 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл.

Таблица 5.2.2.12 – Flu180+Bu10 / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	10 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфам ид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.13 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондициониро	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	10 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфам ид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутри при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5- 15 нг/мл.

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.2.14 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Ruxo

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	10 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Руксолитиниб	45 мг	270 мг	С -7 дня по -2 день	Внутрь суточную дозу за 3 приема
	Руксолитиниб	15 мг	-	С +5 дня по +100 день	Внутрь суточную дозу за 2 приема

Таблица 5.2.2.15 – Flu90+Benda / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	90 мг/м ²	С -4 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бендамустин	130 мг/м ²	10 мг/м ²	С -4 дня по -2 день	В/в, в течение 1 часа
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В дни +3, +4	В/в, в течение 2 часов
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.2.2.16 – Flu90+Benda / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	90 мг/м ²	С -4 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бендамустин	130 мг/м ²	10 мг/м ²	С -4 дня по -2 день	В/в, в течение 1 часа
Профилактика	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В дни +3, +4	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.17 – Flu150+Thio / hATG+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	С -6 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Тиотепа	5 мг/м ²	10 мг/м ²	Дни -5; -4	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	20 мг/кг	60 мг/кг	В дни -3, -2, -1	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.2.18 – Flu180+Treo36 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	С -6 по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Треосульфат	12 г/м ²	36 г/м ²	С -6 по -4 день	В/в, в течение 2 часов

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.19 – Flu180+Cy1200 / hATG+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Циклофосфамид	300 мг/м ²	1200 мг/м ²	С -5 дня по -2 день	В/в, в течение 2 часов

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	20 мг/кг	60 мг/кг	В дни -3, -2, -1	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.2.2.20 – Flu180+Cy1200 / rATG+Тх+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондициониро	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклофосфамид	300 мг/м ²	1200 мг/м ²	С -5 дня по -2 день	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	5 мг/кг	10 мг/кг	В дни -2, -1	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.2.21 – Flu180+Me1100/ PT-Cy+Tх+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Мелфалан	100 мг/м ²	100 мг/м ²	В -2 день	В/в, в течение 1 часа
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

3. Неродственный частично совместимый или родственный гаплоидентичный донор

Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования в миелоаблативном режиме и режиме пониженной интенсивности и профилактики РТПХ со ссылками на приложения указаны в Таблице 5.3.1

Таблица 5.3.1 Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ со ссылками на приложения

Профилактика РТПХ				Режим кондиционирования								
				Flu150			Flu180					
				Bu8	Treo36	Cy14	Bu8	Bu10	Bu12	Bu14	Cy1200	Mel100
				Thio	-	TBI	-	-	-	-	-	-
PT- Cy	-	CSA	MMF30	5.3.1.1	5.3.1.10	-	5.3.1.4	-	-	-	-	
	hATG	CSA	MMF45	-	-	-	5.3.1.3	-	-	-	-	
	-	CSA	MMF45	5.3.1.2	5.3.1.11	5.3.1.12	5.3.1.5					
	-	Tx	MMF45	-	-	-	5.3.1.6	5.3.1.7	5.3.1.8	5.3.1.9	5.3.1.13	5.3.1.14

Таблица 5.3.1.1 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м ²	150 мг/м ²	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.3.1.2 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м ²	150 мг/м ²	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.3.1.3 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+hATG+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –10 по –5 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–6, –5 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10-15 мг/кг	40-60 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.3.1.4 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	-3, -2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклоспори н	3 мг/кг	—	С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенола та мофетил	30 мг/кг	—	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклофосфа мид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.3.1.5 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	-3, -2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	—	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.3.1.6 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+Tx+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	—	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.3.1.7 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Tx+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	10 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	—	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.3.1.8 – Flu180+Bu12 / PT-Cy+Tx+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.

Таблица 5.3.1.9 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+Tx+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	14 мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	—	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.3.1.10 – Flu150+Treo36 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Треосульфат	12 г/м ²	36 г/м ²	С –6 по –4 день	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	—	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.3.1.11 – Flu150+Treo36 / PT-Cy+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Треосульфат	12 г/м ²	36 г/м ²	С –6 по –4 день	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.3.1. 12 – Flu150+Cy29+TBI / PT-Cy+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Циклофосфамид	14,5 мг/кг	29 мг/кг	–6, –5 дни	В/в, в течение 1 часа
	ТТО	2 Гр	2 Гр	Д-1	1 фракция 2 Гр за 2 часа без экранирования легких
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 по +100 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат мофетил	45мг/кг	–	С +5 по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.3.1.13 – Flu180+Cy1200 / PT-Cy+Tx+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	120 мг/м ²	С -5 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Циклофосфамид	300 мг/м ²	1200 мг/м ²	С -5 дня по -2 день	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 x 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	—	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.3.1.14 – Flu180+Mel100 / PT-Cy+Tx+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Мелфалан	100 мг/м ²	100 мг/м ²	В -2 день	В/в, в течение 1 часа
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 x 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	—	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

4. Алло-ТГСК с использованием манипулированных трансплантатов (ex vivo T-клеточная деплеция, позитивная CD34+ селекция)

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в Таблицах 5.4.1, 5.4.2 и 5.4.3.

Таблица 5.4.1 – Flu150+Treo42+Thio / TCRαβ-CD19

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Треосульфат	14 г/м ²	42 г/м ²	–5,–4,–3	В/в, в течение 2 часов
	Тиотепа	5мг/кг	10 мг/кг	–6,–5	В/в, в течение 2 часов
	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	–6,–5,–4, –3, –2	В/в, в течение 30 -60 мин
Профилактика РТПХ	Ритуксимаб	100 мг/м ²	100 мг/м ²	–1	В/в, в течение 2 часов
	Тоцилизумаб	8 мг/кг	8 мг/кг	–1, +21	В/в, в течение 1 часа
	Абатацепт1	10 мг/кг	40 мг/кг	–1,+7,+14,+28	В/в, в течение 30 мин
Ex vivo манипуляция с TCRαβ/CD19 деплеция	Комплексная услуга	–	–	0	-
<p>1 Раствор абатацепта нельзя использовать с оборудованием, имеющим в своём составе силикон. Содержимое одного флакона растворяют в 10 мл воды для инъекций, используя одноразовый бессиликоновый шприц, имеющийся в комплекте с препаратом. Полученный концентрат немедленно разбавляют 0.9% раствором натрия хлорида для инъекций для получения инфузионного раствора, который немедленно вводится в/в за 30мин через инфузионную систему. Абатацепт нельзя вводить одновременно с другими препаратами через одну инфузионную систему.</p>					

Таблица 5.4.2. – Flu150+Treo42+Mel140 / TCRαβ-CD19

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Треосульфат	14 г/м ²	42 г/м ²	–5,–4,–3	В/в, в течение 2 часов
	Мелфалан	70 мг/м ²	140 мг/м ²	–3, –2	В/в, в течение 1 часа, через 2 часа после введения флударабина
	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	–6,–5,–4, –3, –2	В/в, в течение 30 -60 мин
Профилактика РТПХ	Ритуксимаб	100 мг/м ²	100 мг/м ²	–1	В/в, в течение 2 часов
	Тоцилизумаб	8 мг/кг	8 мг/кг	–1, +21	В/в, в течение 1 часа
	Абатацепт1	10 мг/кг	40 мг/кг	–1,+7,+14,+28	В/в, в течение 30 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Ex vivo манипуляция	Комплексная услуга TCRαβ/CD19 деплеция	—	—	0	-
<p>1 Раствор абатацепта нельзя использовать с оборудованием, имеющим в своём составе силикон. Содержимое одного флакона растворяют в 10 мл воды для инъекций, используя одноразовый бессиликоновый шприц, имеющийся в комплекте с препаратом. Полученный концентрат немедленно разбавляют 0.9% раствором натрия хлорида для инъекций для получения инфузионного раствора, который немедленно вводится в/в за 30мин через инфузионную систему. Абатацепт нельзя вводить одновременно с другими препаратами через одну инфузионную систему.</p>					

Таблица 5.4.3 – Flu150+Bu12+Thio / TCRαβ-CD19

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Бусульфан	4 мг/кг	12мг/кг	–5,–4,–3	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5мг/кг	10 мг/кг	–6,–5	В/в, в течение 2 часов
	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	–6,–5,–4, –3, –2	В/в, в течение 30 -60 мин
Ex vivoПрофилактика	Ритуксимаб	100 мг/м ²	100 мг/м ²	–1	В/в, в течение 2 часов
	Тоцилизумаб	8 мг/кг	8 мг/кг	–1, +21	В/в, в течение 1 часа
	Абатацепт1	10 мг/кг	40 мг/кг	–1,+7,+14,+28	В/в, в течение 30 мин
Ex vivo манипуляция	Комплексная услуга TCRαβ/CD19 деплеция	—	—	0	-
<p>1 Раствор абатацепта нельзя использовать с оборудованием, имеющим в своём составе силикон. Содержимое одного флакона растворяют в 10 мл воды для инъекций, используя одноразовый бессиликоновый шприц, имеющийся в комплекте с препаратом. Полученный концентрат</p>					

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
немедленно разбавляют 0.9% раствором натрия хлорида для инъекций для получения инфузионного раствора, который немедленно вводится в/в за 30мин через инфузионную систему. Абатацепт нельзя вводить одновременно с другими препаратами через одну инфузионную систему.					

Таблица 5.4.4. – CD34+ ("boost")

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Без предварительного кондиционирования				
Ex vivo Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
Ex vivo манипуляция	CD34+ селекция (A18.05.017.004)	–	–	0	–

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводитель ная терапия	Урсодезоксихо левая кислота	12 мг/кг	–	С 0 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)

6. Сопроводительная терапия

Основные препараты для сопроводительной терапии и их варианты применения указаны в Таблице 6.1. Допускается использование как отдельных вариантов так и их комбинаций.

Таблица 6.1 Основные препараты для сопроводительной терапии и их варианты применения

Вариант	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Инфузионная терапия					
1	Натрия бикарбонат	1200 мг/литр инфузионной терапии	—	С дня -7 по -2 день	В/в инфузия в течение 3 часов, 30 мл 4% р-ра натрия бикарбоната на 1 литр инфузионной терапии сразу после внутривенного введения химиопрепаратов
2	Раствор 5% глюкозы	В соответствии с клинической ситуацией, в среднем 14-52 дня, в среднем 0,25 – 3 л/м ²			В/в инфузия
3	Раствор хлорида натрия (0,9% NaCl)	В соответствии с клинической ситуацией, в среднем 14-52 дня, в среднем 0,25 – 3 л/м ²			В/в инфузия
4	Раствор Рингера	В соответствии с клинической ситуацией, в среднем 14-52 дня, в среднем 0,25 – 3 л/м ²			В/в инфузия

5	Калия и магния аспарагинат	В соответствии с клинической ситуацией, в среднем 14-52 дня, в среднем 0,25 – 3 л/м²			В/в инфузия
6	4% хлорида калия (KCl)	В соответствии с лабораторными показателями, в среднем 14-52 дня			В/в инфузия
7	25% сульфат магния (MgSO4)	В соответствии с лабораторными показателями, в среднем 14-52 дня			В/в инфузия
Антиэметическая терапия					
1	Ондансетрон	24 мг	—	В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней	В/в, 8 мг 3 раза/сут
2	Гранисетрон	9 мг	—	В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней	В/в, 3 мг 3 раза/сут
3	Трописетрон	5 мг	—	В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней	В/в, 5 мг 1 раз/сут
4	Палонсетрон	0,25 мг	—	В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней	В/в
5	Апрепитант	125, 80, 80 мг	—	При проведении ТТО -3 по -1 дни	Внутрь, перед утренней фракцией ТТО

6	Фосапрепитант	150 мг	—	В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней	В/в, однократно
Антикоагулянтная терапия					
1	Гепарин	12000 ЕД/сут	—	За день до начала кондиционирования по +14 день (до +28 дня включительно при инфицировании гепатитом В, С и/или тромбозах в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч
2	Гепарин	100 ЕД/кг	—	Весь период использования ЦВК	В/в, инфузия в течение 24 ч
3	Гепарин	100-500 ЕД/кг	—	Под контролем АЧТВ, в среднем 14-42 дня	В/в, инфузия в течение 24 ч
4	Низкомолекулярные гепарины	В соответствии с рекомендациями производителя и клинической ситуации, в среднем 14-42 дня.			
Противосудорожная терапия					
1	Карбамазепин	200 мг	—	За сутки до введения бусульфана, в дни приема бусульфана, день следующий после окончания приема бусульфана	Внутрь, 100 мг 2 раза/сут

2	Диазепам (допускается, особенно при наличии судорожного синдрома в анамнезе)	10 мг	—	В дни введения ЦФ	В/в, на ночь
3	Левитирацетам	500 мг	—	За сутки до введения бусульфана, в дни приема бусульфана, день следующий после окончания приема бусульфана	Внутрь, по 250 мг 2 раза/сут
4	Левитирацетам	1000 мг	—	За сутки до введения бусульфана, в дни приема бусульфана, день следующий после окончания приема бусульфана	Внутрь, по 1000 мг 2 раза/сут
Антисекреторная терапия					
1	Омепразол	20-40 мг	—	В соответствии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки; в/в, 1 раз в сутки
2	Лансопразол	30	—	В соответствии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки
3	Пантопразол	40	—	В соответствии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки

4	Рабепразол	20	—	В соответствии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки
5	Эзомепразол	20	—	В соответствии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь или в/в, 1 раз в сутки
6	Ранитидин	150	—	В соответствии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки, на ночь
7	Фамотидин	20	—	В соответствии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки, на ночь
Наркотическая обезболивающая терапия					
1	Промедол	В соответствии с клинической ситуацией			В/в
2	Трамадол	В соответствии с клинической ситуацией			В/в
3	Фентанил	В соответствии с клинической ситуацией			Трансдермально
4	Морфин	В соответствии с клинической ситуацией			В/в
Другое					
1	Месна	120% от дозы ЦФ	—	В дни введения ЦФ	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ
2	Кальция фолинат	50 мг	—	В случае применения метотрексата в качестве профилактики РТПХ +2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра

3	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	За день до начала кондиционирования по –1 день кондиционирования, а также в дни введения посттрансплантационного циклофосфида	Внутрь, однократно или доза разделяется на 2 приема
4	Аллопуринол	300мг	—	За день до начала кондиционирования по –1 день кондиционирования, а также в дни введения посттрансплантационного циклофосфида	Внутрь, однократно или доза разделяется на 2 приема
5	Урсодезоксихолевая кислота (рекомендуется)	12 мг/кг	—	С –6 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
6	Метилпреднизолон	см. «Инфузия АТГ»			
7	Преднизолон	см. «Инфузия АТГ»			

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Рис. 1. Алгоритмы ведения пациента с лимфомой из клеток мантии.

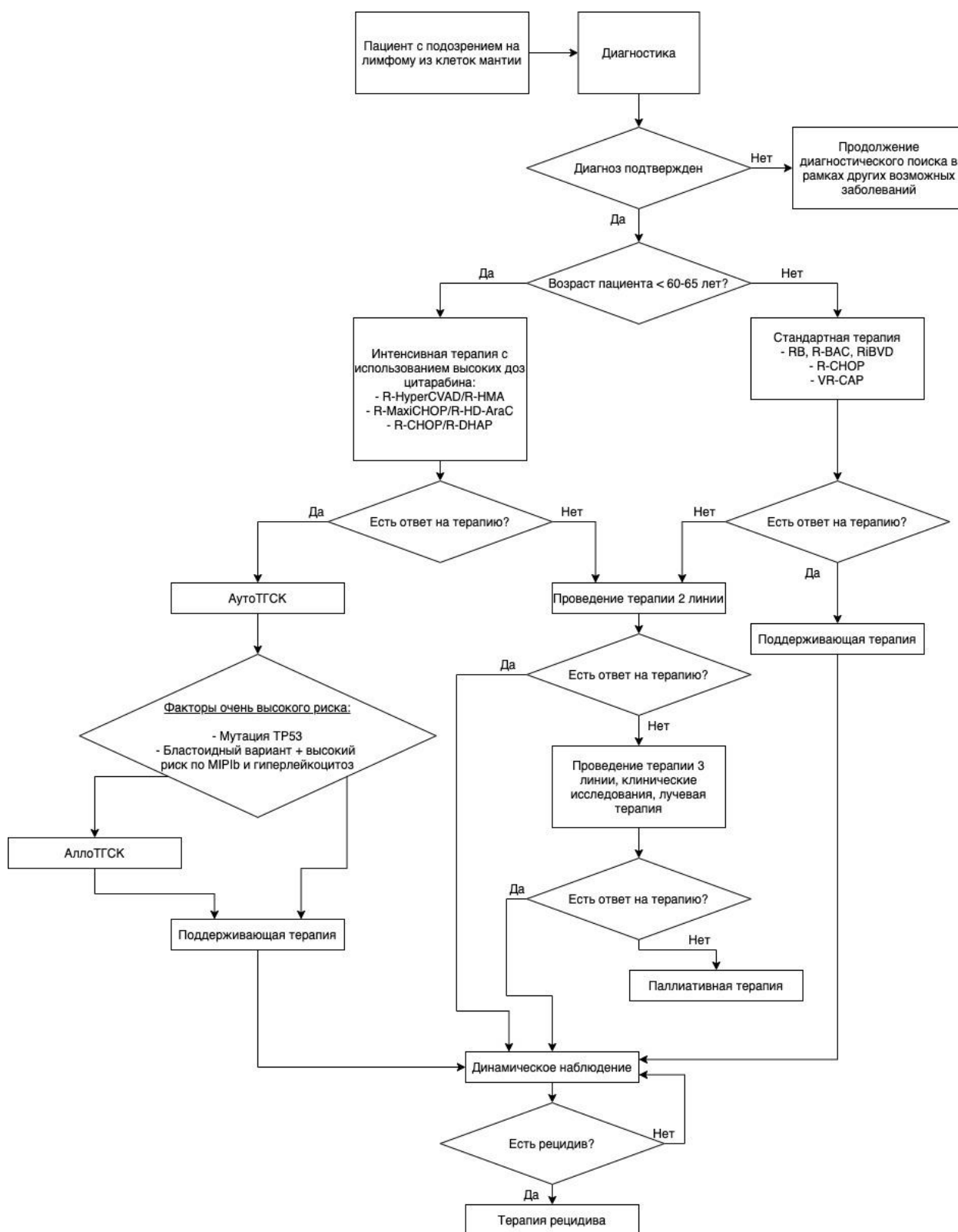
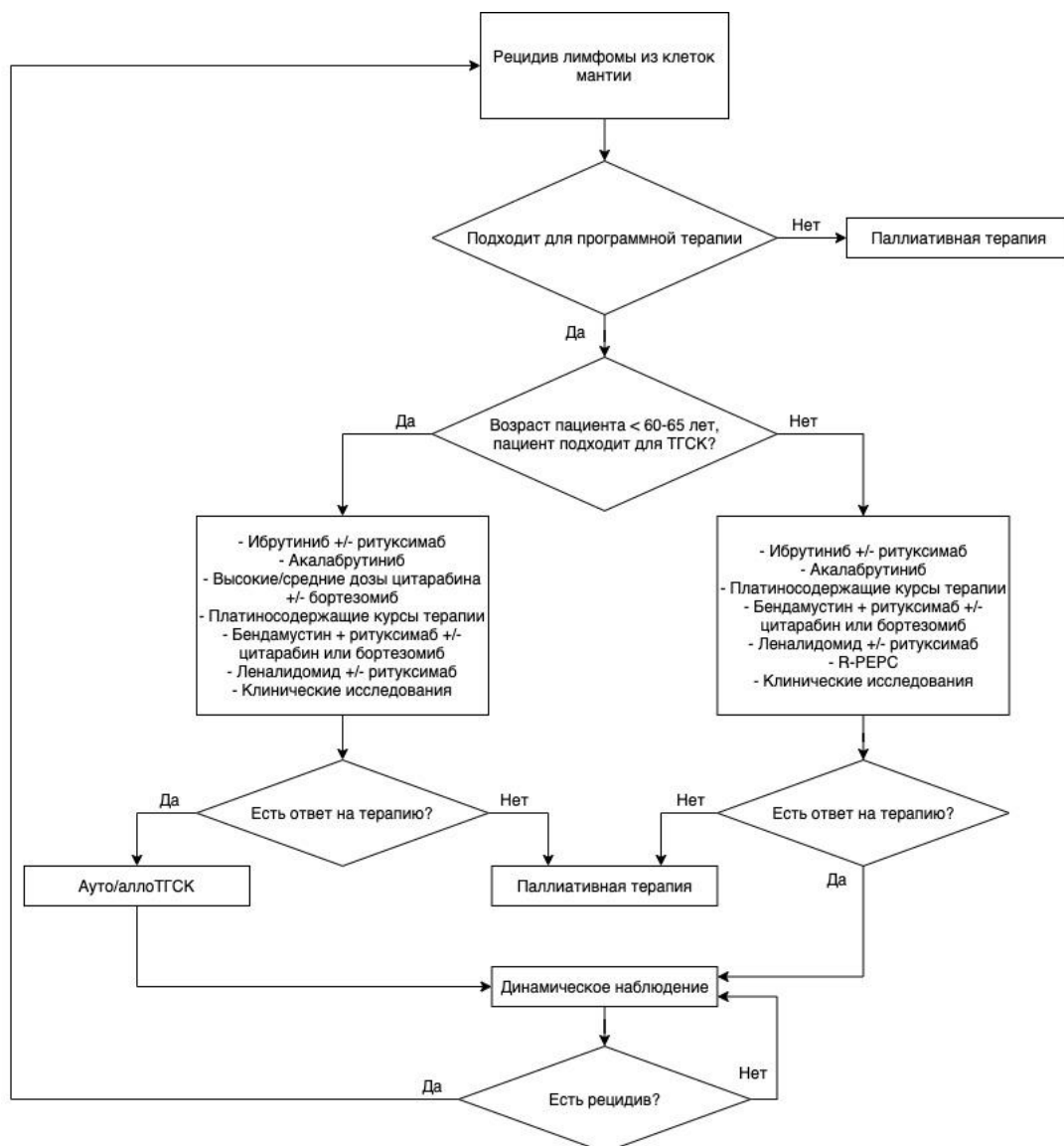


Рис. 2. Терапия пациентов с ЛКМ в рецидиве/резистентности в зависимости от возраста и соматического статуса.



Приложение В. Информация для пациента

Что такое лимфома из клеток мантийной зоны?

Это опухолевое заболевание лимфатической ткани. Клетки опухоли происходят из В-клеток, которые располагаются в мантийной зоне лимфатических узлов. Как правило, первым симптомом лимфомы является значительное увеличение размеров лимфатических узлов на шее, в подмышечных впадинах или в паху. При этом, в отличие от инфекционных заболеваний, увеличенные лимфатические узлы безболезненны, их размеры не уменьшаются со временем и при лечении антибиотиками. Иногда вследствие давления со стороны увеличенных печени, селезенки и лимфатических узлов возникает чувство переполнения в животе, затруднения дыхания, распирающие боли в нижней части спины, ощущение давления в лице или на шее

Как подтвердить, что у вас ЛКМ?

Основным анализом, позволяющим подтвердить диагноз лимфомы, является микроскопическое исследование образца лимфоидной ткани, полученной при биопсии (хирургическом удалении лимфатического узла или кусочка ткани пораженного органа). Эта ткань направляется на морфологическое исследование к врачу-патоморфологу, главная задача которого – определить, есть ли в изучаемой ткани опухолевые (лимфомные) клетки. Если врач находит опухолевые клетки в изучаемом гистологическом препарате, то следующий вопрос, на который он должен ответить – с каким видом лимфомы мы имеем дело. Для этого проводится иммуногистохимическое и цитогенетическое исследование.

Какое медицинское обследование необходимо перед началом лечения?

1. Подробный рассказ о том, какие симптомы заболевания появились и когда.
2. Развернутый клинический, биохимический и иммунохимический анализы крови.
3. Если у Вас повышено содержание лейкоцитов – ИФТ лимфоцитов периферической крови.
4. КТ или ПЭТ/КТ, УЗИ для определения всех очагов опухолевого поражения.
5. Исследование костного мозга и люмбальной жидкости.
6. Электрокардиография, ЭХО-кардиография для выявления заболеваний сердца.
7. Тест на беременность.
8. Консультация репродуктолога, если Вы хотите иметь детей после окончания терапии.

Нуждаетесь ли вы сейчас в лечении?

Очень редко ЛКМ не требует немедленного начала терапии, когда объем поражения очень мал, нет признаков быстрого роста опухоли, отсутствуют симптомы интоксикации.

Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG)

Оригинальное название: The ECOG Scale of Performance Status

Источник: Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am. J. Clin. Oncol. 1982;5(6):649–65 [216]

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация:

Статус (баллы)	Описание общего состояния пациента
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания.
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу).
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени проводит активно – в вертикальном положении.
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования.
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели.
5	Смерть пациента

Приложение Г2. Расчет трансплантационного риска по шкале EBMT

Оценка трансплантационного риска проводится не более чем за 10 дней до начала предтрансплантационного кондиционирования [217].

Факторы риска	Характеристика факторов риска	Баллы
Возраст	< 20 лет	0
	20–40 лет	1
	> 40 лет	2
Статус заболевания ¹	Ранний	0

	Промежуточный	1
	Развернутый	2
Время от постановки диагноза до ТГСК ²	< 12 мес	0
	≥ 12 мес	1
Донор	HLA-идентичный сиблинг	0
	Неродственный донор	1
Пол донора и реципиента	Донор — женщина, реципиент — мужчина	1
	Другие сочетания	0

¹ Не применяется у пациентов с АА.

Ранний — острый лейкоз в ПР1; МДС в ПР1 или без предшествующего лечения; ХМЛ в 1 хронической фазе; НХЛ нелеченная или в ПР1; ММ нелеченная или в ПР1.

Промежуточный — острый лейкоз в ПР2; ХМЛ за исключением хронической фазы 1 и БК; МДС в ПР2 или ЧР; НХЛ в ПР2, ЧР или стабилизация заболевания; ММ в ПР2, ЧР или стабилизация заболевания.

Развернутый — острый лейкоз в других стадиях кроме ПР1 и ПР2; ХМЛ в БК; МДС во всех других стадиях; НХЛ во всех других стадиях; ММ во всех других стадиях.

² Не применяется у пациентов в ПР1.

Пятилетняя летальность (%), связанная с трансплантацией, согласно шкале риска
ЕВМТ

Баллы	0	1	2	3	4	5	6–7
ОМЛ	14	20	25	30	36	40	41
ОЛЛ	15	23	24	30	40	47	53
ХМЛ	15	22	30	38	45	52	55
АА	18	26	40	49	52	—	—
МДС	25	28	30	35	38	46	50
ММ	—	—	29	35	40	42	52
НХЛ	15	24	28	30	34	36	38

Приложение Г3. Расчет трансплантационного риска по шкале НСТ-СІ

Оценка трансплантационного риска проводится при первичном рассмотрении пациента в качестве кандидата на проведение алло-ТГСК и повторно не более чем за 10 дней до начала предтрансплантационного кондиционирования [218,219].

Статус	Баллы
--------	-------

Дыхательная система	
ОФВ1 66–80% или одышка при небольшой физической нагрузке	2
ОФВ1 $\leq 65\%$ или одышка в покое или потребность в кислородной поддержке	3
Сердечно-сосудистая система	
Мерцательная аритмия или трепетание предсердий, синдром слабости синусового узла или желудочковые аритмии	1
Ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда или фракция выброса менее 50%	1
Пороки сердца за исключением пролапса митрального клапана	1
ЖКТ	
Хронический гепатит, билирубин до 1,5 норм или АЛТ либо АСТ до 2,5 норм	1
Цирроз, билирубин более 1,5 норм или АЛТ либо АСТ более 2,5 норм	3
Болезнь Крона или язвенный колит	1
Язвенная болезнь, требующая лечения	2
Нарушение обмена	
Сахарный диабет, требующий лечения	1
Индекс массы тела $> 35 \text{ кг/м}^2$	1
Неврологический статус	
Транзиторная ишемическая атака или острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	1
Психический статус	
Депрессия или тревога, требующие консультации психиатра или лечения	1
Мочевыделительная система	
Концентрация креатинина сыворотки $> 176 \text{ мкмоль/л}$, диализ или почечный трансплантат	2
Системные заболевания	
Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полимиозит и другие болезни соединительной ткани, требующие лечения	2
Инфекции	
Инфекционные осложнения, требующие терапии до и после трансплантации	1
Онкологические заболевания	
Любые опухоли в анамнезе, кроме рака кожи (исключая меланому)	3

Низкий риск — 0 баллов.

Промежуточный риск — 1–2 балла.

Высокий риск — 3–4 балла.

Крайне высокий — 5 и более баллов.