Клинические рекомендации

Миелодиспластический синдром

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:	D46
Возрастная группа:	взрослые
Год утверждения:	
Разработчик клинической рекомендации:	

- Национальное гематологическое общество
- Ассоциация онкологов России

Оглавление

Список сокращений 5

Термины и определения 8

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) . 13

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 13

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .. 13

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 13

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 14

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 14

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 18

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 19

2.1. Жалобы и анамнез 21

2.2. Физикальное обследование 21

2.3. Лабораторные диагностические исследования 22

2.4. Инструментальные диагностические исследования 33

2.5. Иные диагностические исследования 34

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 34

3.1. Консервативное лечение 37

3.2. Сопроводительная терапия 49

3.3. Хирургическое лечение 51

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 52

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 53

6. Организация оказания медицинской помощи 53

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)..... 57

7.1. Факторы, влияющие на исход МДС, связанные с болезнью (шкалы прогноза) 57

7.2. Другие факторы, влияющие на исход МДС 60

7.3 Профилактика и лечение тошноты и рвоты..... 61

7.4 Профилактика язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки на фоне терапии глюкокортикостероидами..... 71

7.5 Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений 73

7.6 Профилактика, диагностика и лечение геморрагических осложнений..... 87

7.7 Внутричерепные кровоизлияния у гематологических пациентов – тактика нейрохирургического лечения..... 93

7.8 Лечение меноррагий у пациенток с гематологическими заболеваниями 98

7.9 Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений 103

7.10 Вирусные инфекции у пациентов с гематологическими заболеваниями..... 125

7.11 Диагностика и лечение инфекций, вызванных грибами 128

7.12 Профилактика инфекционных осложнений у пациентов с гематологическими заболеваниями..... 154

7.13 Диагностика гемотрансмиссивных инфекций 160

7.14 Диагностика и лечение септического шока и острой дыхательной недостаточности у гематологических пациентов..... 163

7.15 Диагностика и лечение болевого синдрома..... 192

7.16 Диагностика и лечение неврологических проявлений при гематологических заболеваниях 202

7.17 Диагностика и лечение психических расстройств у пациентов с гематологическими заболеваниями..... 217

7.18 Кардиологическое обследование и лечение пациентов с гематологическими заболеваниями 220

Критерии оценки качества медицинской помощи 232

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 253

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 257

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 261

Приложение А3.1. Варианты курсов индукции и консолидации 262

Приложение А3.2. Рекомендации по назначению ЭПСП 263

Приложение А3.3. Протоколы выполнения аспирационного и биопсийного исследования костного мозга 263

Приложение А3.4. Обеспечение сосудистого доступа 273

Приложение А3.5. Применение компонентов донорской крови у гематологических пациентов 286

Приложение А3.6. Лечение гематологического пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии 305

Приложение А3.7. Инфузионная терапия у гематологических пациентов 314

Приложение А3.8. Парентеральное питание у гематологических пациентов 318

Приложение А3.9. Спленэктомия у пациентов с гематологическими заболеваниями 327

Приложение А3.10. Проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток 336

Приложение Б. Алгоритмы действий врача 456

Приложение В. Информация для пациентов 458

Приложение Г1. Оценка эффективности терапии МДС 460

Приложение Г2. Шкала коморбидности для пациентов с МДС 462

Приложение Г3. Шкала коморбидности для пациентов, которым планируется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток 464

Приложение Г4. Шкала EBMT для расчета трансплантационного риска 465

Список сокращений

Алло-ТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

АЛТ – аланинаминотрансфераза

Анти-ДНК – антитела к ДНК

АСЛ-О – антистрептолизин-О

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТГ – антитимоцитарный глобулин

АТ-ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе

АЧН – абсолютное число нейтрофилов

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВКЛ – волосатоклеточный лейкоз

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГИФ – гипоксией индуцированный фактор

Г-КСФ – рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ГСК – гемопоэтические стволовые клетки

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБ-1 – избыток бластов-1

ИБ-2 – избыток бластов-2

ИГХ – иммуногистохимические методы

ИМТ – индекс массы тела

ИСТ – иммуносупрессивная терапия

КИ – клинические исследования

КМ – костный мозг

КС – кольцевые сидеробласты

КТ – компьютерная томография

ЛД – линейная дисплазия

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МД – мультилинейная дисплазия

МДС – миелодиспластический синдром

МДС-5q – МДС с изолированной делецией длинного плеча 5-й хромосомы

МДС-Н – МДС неклассифицируемый

МДЦ – малые дозы цитарабина

МОБ – минимальная остаточная болезнь

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОВ – общая выживаемость

ОЛ – острый лейкоз

ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

ПК – периферическая кровь

ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия

ПР – полная ремиссия

ПХТ – полихимиотерапия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СРБ – С-реактивный белок

Т3 – трийодтиронин

Т4св – тироксин свободный

ТКМ – трансплантация костного мозга

ТТГ – тиреотропный гормон

УДД – уровень достоверности доказательств

УЗИ – ультразвуковое исследование

УУР – уровень убедительности рекомендаций

ХТ – химиотерапия

ЦНС – центральная нервная система

ЦСА – циклоспорин А

ЧР – частичная ремиссия

ЭБВ – вирус Эпштейна–Барр

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ – электрокардиография

ЭПО – эритропоэтин

ЭПСП – эритропоэзстимулирующие препараты

ЭхоКГ – эхокардиография

EBMT – Европейское общество по трансплантации крови и костного мозга

FISH – флюоресцентная in situ гибридизация

Hb – гемоглобин

IBMTR – Международная база данных регистров по трансплантации костного мозга

IPSS – интернациональная прогностическая шкала

IPSS-R – пересмотренная интернациональная прогностическая шкала

MDS-CI – специфичный индекс коморбидности

NCCN – Национальная общественная противораковая сеть

WPSS – прогностическая шкала, основанная на ВОЗ классификации

** – 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

Анемический синдром – анемические жалобы (слабость, головокружение, одышка при физической нагрузке, сердцебиение) могут быть разной степени выраженности и встречаются в 80–90% случаев МДС.

В-симптомы – снижение массы тела, субфебрилитет в вечернее время, потливость

Геморрагический синдром – клинически значимая тромбоцитопения в анализах крови отмечена в 25–70% случаев, геморрагические проявления в дебюте заболевания отмечены в 15–30% (петехиальные высыпания на коже и слизистых, носовые, десневые, маточные, почечные и желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в склеры и головной мозг) и отражают не только степень тромбоцитопении, но и тромбоцитопатии.

Дисплазия (от греч. δυσ dys – нарушение и πλάθω plaseo – образую) – морфологические отклонения от нормального развития, выявляемые на всех уровнях от клетки до тканей, органов и отдельных частей тела. Под дисмиелопоэзом подразумевают любые количественные и качественные нарушения, которые определяются в гемопоэтических клетках и кроветворной ткани костного мозга. При дифференцированном подсчете миелокариоцитов в миелограмме необходимо исследовать не менее 500 ядросодержащих клеток костного мозга, при подсчете лейкоцитов в периферической крови – не менее 200. Диагностически значимой дисплазией считается ситуация, когда доля клеток с признаками дисплазии превышает 10% от 100 подсчитанных эритрокариоцитов, 100 гранулоцитов и не менее 30 мегакариоцитов.

Иммуносупрессивная терапия (ИСТ) – комплекс лечебных мероприятий, проводимых поэтапно в течение года и более, включающий циклоспорин (ЦСА), антитимоцитарный глобулин (АТГ) и другие методы ИСТ, позволяющий добиться максимально положительного эффекта и длительной выживаемости пациентов с гипопластичными формами МДС.

Инфекционные осложнения – увеличение частоты инфекционных осложнений (10–40%) обусловлено нейтропенией и дисфункцией гранулоцитов, которая проявляется нарушением фагоцитарной адгезии, хемотаксисом. Наиболее частыми из инфекционных проявлений являются бактериальные пневмонии, абсцессы кожи и оппортунистические инфекции, включая вирусные, пневмоцистные, микобактериальные.

Костномозговая ремиссия – снижение бластных клеток в костном мозге 5% и менее, и это снижение более чем на 50% от исходных значений, при этом в периферической крови нет полного восстановления показателей гемограммы.

Миелодиспластический синдром (МДС) – гетерогенная группа клональных заболеваний системы крови, возникающих вследствие мутации гемопоэтической стволовой

клетки и характеризующихся цитопенией, как результат неэффективного гемопоэза, признаками дисмиелопоэза и высоким риском трансформации в острый лейкоз (ОЛ).

МДС с линейной (однолинейной) дисплазией –вариант МДС, для которого характерна одно-двух ростковая цитопения, , без увеличения процента бластных клеток в периферической крови (<1%) и костном мозге (<5%), без увеличения кольцевых сидеробластов и абсолютного моноцитоза в периферической крови, при этом дисплазия более чем в 10% клеток выявляется только в 1 ростке кроветворения. Наиболее часто у этих пациентов ведущим симптомом является анемия.

МДС с кольцевыми сидеробластами (КС) и линейной (однолинейной) дисплазией – вариант МДС, для которого характерна анемия, чаще нормо- или макроцитарного характера; диагностически значимым является обнаружение кольцевых сидеробластов в костном мозге в 15% и более от клеток красного ряда, вне зависимости от наличия мутации гена *SF3B1,* а при ее наличии диагностически значимым является обнаружение 5 и более кольцевых сидеробластов; без увеличения процента бластных клеток в периферической крови (<1%) и костном мозге (<5%), без абсолютного моноцитоза в периферической крови, при этом дисплазия выявляется в клетках красного ряда более чем в 10%, в гранулоцитарном и мегакариоцитарном ростках – менее чем в 10%.

МДС с КС и мультилинейной дисплазией – вариант МДС, для которого характерна цитопения любой степени выраженности; диагностически значимым является обнаружение кольцевых сидеробластов в костном мозге в 15% и более от клеток красного ряда, вне зависимости от наличия мутации гена *SF3B1,* а при ее наличии диагностически значимым является обнаружение 5и более кольцевых сидеробластов; без увеличения процента бластных клеток в периферической крови (<1%) и костном мозге (<5%), без абсолютного моноцитоза в периферической крови, при этом дисплазия выявляется в клетках эритроидного, гранулоцитарного и/или мегакариоцитарного ростков более чем в 10%.

МДС с мультилинейной (множественной) дисплазией – вариант МДС, для которого характерна цитопения любой степени выраженности, без увеличения процента бластных клеток в периферической крови (<1%) и костном мозге (<5%), без абсолютного моноцитоза в периферической крови, при этом дисплазия выявляется более чем в 10% клеток двух и более ростков кроветворения.

МДС с избытком бластов-1 – вариант МДС, для которого характерна цитопения любой степени выраженности без абсолютного моноцитоза, при этом бласты без палочек Ауэра в периферической крови составляют менее 5%, а в костном мозге – от 5,0 до 9,9%,

процент кольцевых сидеробластов может быть любой, вне зависимости от мутации гена *SF3B1,* так же, как и количество клеток с дисплазией.

МДС с избытком бластов-2 – вариант МДС, для которого характерна цитопения любой степени выраженности без абсолютного моноцитоза, при этом бласты, возможно с палочками Ауэра, в периферической крови составляют от 5 до 19,9%, в костном мозге – от 10 до 19,9%, процент кольцевых сидеробластов может быть любой, так же, как и количество клеток с дисплазией. В случае, когда при МДС с избытком бластов-1 в бластных клетках выявляют палочки Ауэра, верифицируют диагноз МДС с избытком бластов-2.

МДС с изолированной делецией (5q) (МДС-5q-) – вариант МДС, для которого характерна анемия (Нв <100 г/л), чаще макроцитарного характера, возможно в сочетании с нормальным или повышенным количеством тромбоцитов, без увеличения процента бластных клеток в периферической крови (<1%) и костном мозге (<5%), абсолютного моноцитоза в периферической крови, при этом дисплазия выявляется в клетках эритроидного ряда и мегакариоцитах, при цитогенетическом исследовании костного мозга определяется изолированная делеция (5q), или в сочетании с другой аномалией, за исключением 7-й хромосомы.

МДС неклассифицируемый (МДС-Н):

1) вариант МДС, с критериями МДС-ЛД, МДС-КС-ЛД, МДС-КС-МД, МДС-МД и МДС-5q-, но с количеством бластных клеток в периферической крови =1%, при двух и более измерениях;
2) варианты МДС-ЛД, МДС-КС-ЛД и МДС-5q-, при которых выявляются клинически значимая панцитопения;
3) вариант МДС, при котором выявляется клинически значимая цитопения с бластемией <2%, и бластными клетками <5% в костном мозге, но дисплазия выявляется менее чем в 10% клеток в любого ростка кроветворения, при этом обнаруживаются цитогенетические аномалии, патогномоничные для МДС.

МДС низкого риска – группа пациентов, у которых при подсчете прогностических индексов определена группа низкого риска и промежуточного-1 по шкале IPSS, очень низкого, низкого и промежуточного риска по шкале IPSS-R.

МДС высокого риска – группа пациентов, у которых при подсчете прогностических индексов определена группа промежуточного-2 и высокого риска по шкале IPSS, промежуточного, высокого и очень высокого риска по шкале IPSS-R.

Нейтрофильный ответ – увеличение числа нейтрофилов более чем на 100% от исходных значений.

Неудача лечения – летальный исход на фоне терапии или прогрессия заболевания.

Общая выживаемость (ОВ) – для оценки ОВ анализируют временные параметры всех пациентов, включенных в исследование. Точкой отсчета является день начала терапии. Событием считается только смерть пациента от любой причины (ранняя летальность, смерть в период ремиссии от любой причины, смерть в период рецидива).

Острый лейкоз (ОЛ) – гетерогенная группа клональных заболеваний системы крови, возникающих вследствие мутации гемопоэтической стволовой клетки (ГСК) и приводящих к увеличению бластных клеток более 20% в костном мозге и/или периферической крови. По направленности бластных клеток ОЛ разделяют на:

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – миелоидная направленность бластных клеток.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – лимфоидная направленность бластных клеток.

Полная ремиссия (ПР) – состояние кроветворной ткани, при котором гемоглобин >110,0 г/л, нейтрофилы $\geq 1{,}0\times10^9$/л, бластные клетки отсутствуют, тромбоциты $>100{,}0\times10^9$/л, бластные клетки в костном мозге <5%, возможна персистирующая дисплазия.

Полихимиотерапия (ПХТ) – наиболее оправданное сочетание цитостатических препаратов, которое позволяет добиться максимально положительного эффекта, в частности ПР, при онкогематологических заболеваниях.

Прогрессия заболевания – увеличение количества бластных клеток более чем на 50% и переход из первоначального варианта МДС в более продвинутый (МЛС-ЛД:РА в МДС-МД, МДС-МД в МДС-ИБ-1, МДС-ИБ-1 в МДС-ИБ-2) (характеристика вариантов МДС представлена в разделе 1.5. «Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)», в табл. 1), при этом в анализах крови может отмечаться снижение показателей на 50% от максимальных значений и снижение Нв более чем на 20 г/л, появление трансфузионной зависимости. При стабильных показателях бластных клеток усугубление цитопении также является признаком прогрессии заболевания.

Рецидив после ПР – увеличение количества бластных клеток >5%; снижение на 50% и более числа тромбоцитов и нейтрофилов от максимальных значений во время ремиссии; снижение показателей гемоглобина на 15 г/л и более, появление трансфузионной зависимости от эритроцитсодержащих компонентов.

Спленомегалия – селезенка может быть увеличена незначительно, на 1-2 см.

Стабилизация – отсутствие частичной ремиссии, но нет признаков прогрессирования в течение более 8 недель.

Трансформация/прогрессия – в ОМЛ констатируется при обнаружении в пунктате костного мозга (КМ) или периферической крови более 20% бластных клеток.

Трансплантация гемопоэтических клеток крови – под этим термином объединены трансплантация ГСК периферической крови, КМ и пуповинной (плацентарной) крови.

Тромбоцитный концентрат – компонент донорской крови, содержащий тромбоциты.

Тромбоцитарный ответ – увеличение числа тромбоцитов $>30\times10^9$/л, снижение зависимости от трансфузий тромбоцитных концентратов.

Цитогенетическая ремиссия – это полная клинико-гематологическая ремиссия, при этом цитогенетическими методами не выявляются исходные аномалии кариотипа; кариотип должен быть нормальным. Уменьшение количества клеток с хромосомными нарушениями минимум на 50% оценивается как частичный цитогенетический ответ.

Частичная ремиссия (ЧР) – те же критерии, что и для ПР, однако бластные клетки в костном мозге составляют более 5%.

Эритроидный ответ – повышение уровня гемоглобина на 15 г/л и более, снижение зависимости от трансфузий эритроцитсодержащими компонентами.

Эритроцитсодержащие компоненты донорской крови– компоненты донорской крови, содержащие эритроциты (эритроцитная масса, эритроцитная взвесь и т. д.).

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

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

Миелодиспластические синдромы представляют собой гетерогенную группу клональных заболеваний системы крови, характеризующихся цитопенией, признаками дисмиелопоэза и высоким риском трансформации в ОМЛ [1,2].

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

В 80–90% случаев этиология МДС неизвестна, в 10–15% развитию заболевания предшествовала цитостатическая и/или лучевая терапия, которая проводилась по поводу системного поражения соединительной ткани или другого онкогематологического или онкологического процесса. Среди факторов, воздействие которых увеличивает риск развития МДС, можно выделить курение, контакт с бензином, инсектицидами, пестицидами, органическими веществами.

Изучение патогенеза МДС на протяжении нескольких десятков лет позволило выделить несколько основополагающих этапов развития этих заболеваний. Воздействие повреждающих факторов на плюрипотентные гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) приводит к формированию клонального кроветворения, включающего все клеточные линии, реактивное изменение стромального микроокружения и лимфатической системы, что приводит к увеличению пролиферации и апоптоза в костном мозге (КМ). Появление новых мутаций способствует дальнейшей клональной эволюции уже имеющегося патологического клона, что сопровождается уменьшением апоптоза и трансформацией в ОЛ [1,2].

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

В Европе и США заболеваемость в общей популяции составляет около 4–5 случаев на 100 тыс. населения в год. Более 80% пациентов МДС – это люди старше 60 лет. После 60 лет частота увеличивается до 20–50 случаев на 100 тыс. человек в год. В целом в Европе ежегодно диагностируют примерно 25 тыс. новых случаев. Учитывая неуклонное «старение» населения Европы, полагают, что число пациентов с МДС будет в ближайшие десятилетия лишь возрастать [1–6].

Статистических данных о заболеваемости и распространенности МДС в России нет.

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

Миелодиспластические синдромы (D46)

D46.0 Рефрактерная анемия без сидеробластов, так обозначенная;

D46.1 Рефрактерная анемия с сидеробластами;

D46.2 Рефрактерная анемия с избытком бластов

D46.3 Рефрактерная анемия с избытком бластов с трансформацией

D46.4 Рефрактерная анемия неуточненная

D46.7 Другие МДС

D46.9 МДС неуточненный

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

С 2000 г. при верификации диагноза МДС использовали классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (пересмотр от 2008 г. [7]), в которую в 2017 году после очередного пересмотра были внесены существенные изменения:

1. Изменение номенклатуры МДС. В настоящей классификации исключено ключевое понятие «рефрактерная анемия» для всех вариантов МДС. Для современного обозначения вариантов МДС ключевым стало понятие «миелодиспластический синдром». Например, МДС с кольцевыми сидеробластами (КС) и мультилинейной дисплазией, МДС с избытком бластов-2;
2. Особенности подсчета бластных клеток в КМ от всех ядросодержащих клеток костного мозга;
3. Интерпретация увеличенного количества кольцевых сидеробластов в зависимости от наличия или отсутствия мутации в гене *SF3B1:* при наличии мутации в гене *SF3B1* пороговое значение кольцевых сидеробластов ≥5%, при ее отсутствии или невозможности определения ≥15%;
4. У пациентов МДС с делецией длинного плеча 5-й хромосомы допустимо выявление еще одной аномалии кариотипа, за исключением аберрации 7-й хромосомы.

Учитывая вышеизложенное, варианты МДС в соответствии с актуальными критериями ВОЗ от 2017 года представлены ниже [8].

1. МДС с линейной (однолинейной) дисплазией (ЛД):
2. МДС с мультилинейной дисплазией (МДС-МД).
3. МДС с кольцевыми сидеробластами (МДС-КС):

– МДС с кольцевыми сидеробластами и линейной дисплазией (МДС-КС-ЛД).

– МДС с кольцевыми сидеробластами и мультилинейной дисплазией (МДС-КС-МД).

4. МДС с изолированной делецией длинного плеча 5-й хромосомы (МДС-5q–)

5. МДС с избытком бластов

– МДС с избытком бластов-1 (МДС-ИБ-1);

– МДС с избытком бластов-2 (МДС-ИБ-2);

6. МДС неклассифицируемый (МДС-Н).

Критерии вариантов МДС представлены в таблице 1.

Таблица 1. Классификация МДС ВОЗ 2017 г. [8]

Вариант	Дисплазия, количество ростков	Цитопения[a], количество ростков	Кольцевые сидеробласты (при мутации *SF3B1)*, %	Бластные клетки в КМ и ПК, %	Особенности кариотипа
МДС с линейной дисплазией (МДС-ЛД)	1	1–2	<15 (<5)	КМ <5, ПК <1, палочки Ауэра – нет	Любой, кроме 5q–
МДС с мультилинейной дисплазией (МДС-МД)	2–3	1–3	<15 (<5)	КМ <5, ПК <1, палочки Ауэра – нет	Любой, кроме 5q–
МДС с кольцевыми сидеробластами (МДС-КС)					
МДС-КС и линейной дисплазией (МДС-КС-ЛД)	1	1–2	≥15 (≥5)	КМ <5, ПК <1, палочки Ауэра – нет	Любой, кроме 5q–
МДС-КС и мультилинейной дисплазией (МДС-КС-МД)	2–3	1–3	≥15 (≥5)	КМ <5, ПК <1, палочки	Любой, кроме 5q–

				Ауэра – нет	
МДС с изолированной делецией длинного плеча 5 хромосомы (МДС-5q-)	1–3	1–2	Нет или любой	КМ <5, ПК <1, палочки Ауэра – нет	5q– +/–1 добавочная аномалия за исключени-ем –7/7q-
МДС с избытком бластов (МДС-ИБ)					
МДС-ИБ-1	1–3	1–3	Нет или любой	КМ <10 (5–9), ПК <5 (2–4), палочки Ауэра – нет	Любой
МДС-ИБ-2	1–3	1–3	Нет или любой	КМ 10–19, ПК 5–19, палочки Ауэра –/+	Любой
МДС неклассифицируемый (МДС-Н)					
с 1% бластов в ПК	1–3	1–3	Нет или любой	КМ <5, ПК = 1[б], палочки Ауэра – нет	Любой
с линейной дисплазией и панцитопенией	1	3	Нет или любой	КМ <5, ПК <1, палочки Ауэра – нет	Любой

на основании цитогенетических изменений	0	1–3	<15[в]	КМ <5, ПК <1, палочки Ауэра – нет	МДС-аномалии[г]

КМ – костный мозг; ПК – периферическая кровь. Дисплазия считается значимой, когда признаки дисплазии выявлены в ≥10% клеток эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков.

[а] Уровень гемоглобина <100 г/л, количество нейтрофилов $<1{,}8\times10^9$/л, тромбоцитов $<100\times10^9$/л, моноцитов $<1{,}0\times10^9$/л.

[б] Если бласты в ПК определены в 2 и более анализах.

[в] Если КС ≥15%, то это МДС с КС и линейной дисплазией.

[г] Аномалии кариотипа, наиболее часто встречающиеся при МДС: –5/5q–, –7/7q-, изохромосома 17q/t(17p), –13/13q-, 11q-, 12p–/t(12p), 9q-, idic(X)(q13), t(11;16), t(3;21), t(1;3), t(2;11), inv(3)/t(3;3), t(6;9). Аномалии кариотипа +8, 20q-, –Y без морфологических критериев не являются поводом верифицировать МДС.

При гистологическом исследовании трепанобиоптатов у пациентов с МДС чаще всего выявляют нормо- или гиперклеточный КМ, и только в 10–15% случаев обнаруживается гипоплазия кроветворной ткани и в 10–15% – фиброз стромы 2–3 степени, что позволяет выделять МДС с гипоплазией кроветворения или МДС с фиброзом стромы. Данные особенности течения МДС целесообразно отражать в клиническом диагнозе, например: МДС с избытком бластов-1, протекающий с фиброзом стромы 2 степени; или МДС с мультилинейной дисплазией, протекающий с гипоплазией кроветворения.

Данное уточнение позволяет предположить особенности течения заболевания, определить тактику терапии и ее эффективность, а также вероятность трансформации в ОЛ.

Миелодиспластические синдромы, развившиеся после предшествующего цитостатического или лучевого воздействия, ранее называвшиеся «вторичными», в классификации ВОЗ 2017 г. отнесены в группу миелоидных неоплазий, связанных с предшествующей терапией.

С учетом новой номенклатуры МДС в таблице 2 представлено соответствие вариантов МДС по классификации ВОЗ 2008 г. и ВОЗ 2017 г.

Таблица 2. Соответствие вариантов МДС по классификации ВОЗ 2008 г. вариантам МДС по классификации ВОЗ 2017 г. [7,8]

ВОЗ 2008 г.	ВОЗ 2017 г.
Рефрактерная цитопения с линейной дисплазией: РА, РТ, РН	МДС с линейной дисплазией
Рефрактерная анемия с КС	МДС с КС и линейной дисплазией
Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией	МДС с мультилинейной дисплазией МДС с КС и мультилинейной дисплазией МДС с изолированной делецией 5q МДС неклассифицируемый
Рефрактерная анемия с избытком бластов-1	МДС с избытком бластов-1
Рефрактерная анемия с избытком бластов-2	МДС с избытком бластов-2
МДС с изолированной делецией 5q	МДС с изолированной делецией 5q МДС неклассифицируемый
МДС неклассифицируемый	МДС неклассифицируемый

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

Основные клинические проявления МДС неспецифичны и наиболее часто обусловлены как количественными, так и качественными изменениями системы кроветворения: цитопенический синдром (анемический синдром, геморрагический синдром, лейкопения), инфекционные осложнения, В-симптомы, спленомегалия, аутоиммунные проявления.

Аутоиммунные проявления ~ в 10% случаев МДС манифестирует с аутоиммунного процесса: системный васкулит, некротический панникулит, серонегативный артрит, ревматическая полимиалгия, Кумбс-положительная гемолитическая анемия, перикардит, плеврит [1–5].

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 уровня достоверности доказательств (УДД) и уровня убедительности рекомендаций (УУР) по причине отсутствия посвященных им клинических исследований. Несмотря 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.

Для верификации диагноза МДС следует учитывать набор необходимых и решающих критериев.

1. Необходимые критерии

- *Стабильная цитопения в 1 или более ростках в течение ≥4 месяцев, в частности: уровень гемоглобина <110 г/л, количество нейтрофилов <1,8×10^9/л, тромбоцитов – <100×10^9/л.*
- *Отсутствие других гематологических и негематологических заболеваний, которые протекают с цитопениями.*

2. Решающие критерии

- *Дисплазия ≥10% от всех клеток эритроидного и/или гранулоцитарного, и/или мегакариоцитарного ростков, выявленная при морфологическом исследовании костного мозга.*
- *≥15% КС или ≥5% КС в сочетании с мутацией SF3B1.*
- *5–19% бластных клеток в КМ или 2–19% бластных клеток в периферической крови.*
- *Типичные аномалии кариотипа (–7, 5q– и др.), выявленные при стандартном цитогенетическом исследовании или методом FISH.*

3. Дополнительные критерии

Если есть необходимые критерии (1), но нет решающих критериев (2), но есть клиническая картина, обусловленная макроцитарной анемией и трансфузионной зависимостью, то подтверждением диагноза могут быть:

● *Атипичный иммунофенотип клеток КМ со множественными МДС-ассоциированными аберрациями, выявленный при иммунофенотипировании и подтверждающий моноклональную популяцию эритроидных и миелоидных клеток.*

● *Изменения в гистологической картине КМ, в том числе и при иммуногистохимическом исследовании, подтверждающие МДС* [9].

Диагноз МДС подтверждают и при менее значимой цитопении (например, гемоглобин 115 г/л, количество тромбоцитов >100×10^9/л), если при цитогенетическом исследовании КМ выявлены достоверные изменения кариотипа, характерные для МДС.

Признаки миелодисплазии могут выявляться в КМ или периферической крови не только при МДС, но и при других заболеваниях неклонального характера.

1. Дизэритропоэз может наблюдаться при:

- *B_{12}/фолатдефицитных анемиях;*
- *врожденной дизэритропоэтической анемии;*
- *аутоиммунных гемолитических анемиях;*
- *пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ);*
- *алкогольной интоксикации;*
- *вирусных инфекциях (гепатиты В и С, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус Эпштейна–Барр (ЭБВ), парвовирус В19);*
- *инфекционных заболеваниях (милиарный туберкулез, малярия, лейшманиоз);*
- *отравлении бензином, свинцом и другими тяжелыми металлами;*
- *как проявление паранеопластической реакции, в том числе при вовлечении КМ при лимфомах/лейкозах;*
- *аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит);*
- *дефиците меди и/или избыточном поступлении цинка с пищей* [10,11].

2. Дисгранулопоэз может наблюдаться:

- *при использовании лекарственных препаратов (человеческий рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), иммунодепрессанты);*
- *при вирусных инфекциях (ВИЧ, ЭБВ);*
- *как проявление паранеопластической реакции;*
- *после химиотерапии (ХТ) и в период восстановления КМ.*

3. Дисмегакариоцитопоэз может наблюдаться:

- *при ВИЧ-инфекции;*
- *реактивном/паранеопластическом миелофиброзе;*
- *после трансплантации костного мозга (ТКМ) и проведенной химиотерапии.*

Очень важно при проведении дифференциальной диагностики МДС учитывать анамнестические данные об имеющихся хронических заболеваниях, которые могут протекать с цитопеническим синдромом, предшествующих химио- или лучевой терапии, иммунотерапии, лечении препаратами радиоактивного йода, профессиональных вредностях, связанных с воздействием вредных веществ (особенно бензола), употреблении алкоголя, курении, склонности к спонтанным кровотечениям и инфекциям. У молодых пациентов необходимо принять во внимание состояния, указывающие на наследственные нарушения гемопоэза, такие как анемия Фанкони и заболевания, связанные с нарушением длины теломер (наследственный дискератоз и др.). Для пожилых пациентов необходимо исключить вторичный характер изменений, в первую очередь ассоциированный с солидными опухолями. При отсутствии увеличения количества бластных клеток и/или характерных аномалий кариотипа диагноз МДС является диагнозом исключения, требующим тщательного и пристального обследования и динамического исследования костного мозга.

2.1. Жалобы и анамнез

У всех пациентов при подозрении на МДС с целью уточнения диагноза и выявления клинически значимых сопутствующих заболеваний при сборе жалоб и анамнеза **рекомендуется** обращать внимание на время появления первых жалоб, динамику развития заболевания, наличие сопутствующей патологии, профессиональные вредности и условия жизни пациента, ранее проводимую терапию по поводу других заболеваний (особенно онкогематологических, аутоиммунных и др.) [1–5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при МДС специфических жалоб не существует. Наиболее часто поводом для обращения являются анемические жалобы (слабость, утомляемость, снижение толерантности к физическим нагрузкам), реже – геморрагический синдром и инфекционные осложнения; продолжительность анамнеза от 1 месяца до нескольких лет.*

2.2. Физикальное обследование

- Всем пациентам с подозрением на МДС или подтвержденным МДС **рекомендуется** проводить физикальное обследование для верификации диагноза и динамического наблюдения [1–4].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *при физикальном осмотре необходимо оценивать: состояние кожных покровов, слизистых; наличие или отсутствие признаков геморрагического и отечного синдрома; специфического поражения кожи, гепатоспленомегалии, лимфоаденопатии; признаков дисфункции ЦНС, сердечно-сосудистой, легочной, мочевыделительной, эндокринной и костно-суставной систем, органов желудочно-кишечного тракта. Для расчета площади поверхности тела необходимо измерение роста и массы тела, и перед каждым курсом терапии – веса пациента для актуализации данных.*

2.3. Лабораторные диагностические исследования

Ведущими симптомами МДС являются цитопении, которые диагностируют при стойком снижении гематологических показателей ниже пороговых значений: Hb <110 г/л и/или абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) <1,8×10^9/л, и/или тромбоцитов <100×10^9/л. Все диагностические процедуры направлены на исключение реактивных цитопений или других клональных заболеваний кроветворной системы.

Спектр лабораторных исследований, который поможет в верификации диагноза МДС, представлен ниже.

После полного терапевтического обследования пациента, исключившего «вторичный» характер цитопении, необходимо проведение гематологического обследования, которое включает в себя:

- *пункцию костного мозга с исследованием аспирата КМ:*

  – цитологическое исследование КМ для выявления качественных и количественных изменений в клеточном составе КМ;

  – цитохимическое исследование клеток эритроидного ряда на наличие кольцевых форм сидеробластов;

  – цитогенетическое исследование для определения кариотипа;

  – иммунофенотипическое исследование КМ для выявления цитометрических признаков дисмиелоплэза;

  – молекулярное исследование для выявления особенностей заболевания;

- *трепанобиопсию КМ с последующим гистологическим и при необходимости иммуногистохимическим исследованием КМ.*

  Первичное подтверждение МДС целесообразно проводить в специализированных гематологических центрах (отделениях). Для адекватной верификации диагноза и оценки динамики течения болезни требуются повторные исследования КМ через несколько недель, месяцев или даже лет.

  Диагноз МДС является правомочным, если после 4 месцев наблюдения не было диагностировано любое другое гематологическое или негематологическое заболевание, которое могло бы объяснить наличие цитопении.

  Для верификации диагноза, определения варианта заболевания и выбора тактики терапии необходимо провести полное терапевтическое и гематологическое обследование [1–5].

- Всем пациентам при подозрении на МДС, а также после верификации заболевания в течение всего периода наблюдения и лечения **рекомендуется** выполнение общего (клинического) анализа крови развернутого с подсчетом лейкоцитарной формулы, с подсчетом количества тромбоцитов и ретикулоцитов на автоматическом анализаторе с целью определения принадлежности к группе риска (см. раздел 7.1 данных рекомендаций) и выбора тактики лечения [12].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

  Комментарии: *выявленные изменения (гемоглобин <110 г/л и/или абсолютное число нейтрофилов <1,8×10^9/л и/или тромбоцитов – <100×10^9/л при наличии признаков дисмиелопоэза и других критериев МДС) позволят верифицировать диагноз МДС, определить принадлежность к группе риска и помогут в выборе тактики терапии. Частота исследования зависит от варианта МДС, клинических проявлений и проводимой терапии и может колебаться от ежедневного исследования до ежеквартального. При частом определении, особенно в период проведения терапии, возможно выполнение клинического анализа крови на автоматическом анализаторе, без подсчета лейкоцитарной формулы в ручном режиме.*

  При тромбоцитопении целесообразен пересчет по методу Фонио, особенно на момент верификации диагноза МДС, так как при наличии гигантских форм тромбоцитов возможно заниженное количество тромбоцитов при подсчете на автоматическом анализаторе.

- Всем пациентам при подозрении на МДС, а также после верификации заболевания в течение всего периода наблюдения и лечения МДС **рекомендуется** выполнение общего (клинического) анализа мочи для диагностики сопутствующей патологии, а также для оценки развития нефротоксичности на фоне проводимой терапии [1,2].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии*: частота исследования зависит от варианта МДС, клинических проявлений и проводимой терапии, и может колебаться от ежедневного исследования до ежегодного.*

- Всем пациентам при подозрении на МДС, после верификации заболевания в течение всего периода наблюдения и лечения **рекомендуется** выполнение биохимического общетерапевтичекого анализа крови с определением уровня общего белка, альбуминов и глобулинов, мочевины, креатинина, билирубина общего, прямого и непрямого; аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, уровня холестерина, триглицеридов, глюкозы для выявления сопутствующей патологии и определения тактики терапии МДС [1,2,4,5].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *верификация отклонений от нормальных значений поможет определить объем опухолевой массы, наличие признаков гемолиза и сопутствующей патологии, а также оценить развитие побочных явлений на фоне проводимой терапии. Частота исследования зависит от варианта МДС, клинических проявлений и проводимой терапии и может колебаться от ежедневного исследования до ежеквартального.*

- Всем пациентам при подозрении на МДС, а также после верификации заболевания, во время всего периода наблюдения и лечения **рекомендуется** исследование сывороточных показателей метаболизма железа (железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, ферритин, трансферрин, насыщение трансферрина железом), с периодичностью 1 раз в 3–6 месяцев для оценки наличия или отсутствия дефицита железа, а также определения исходного уровня ферритина сыворотки крови и его изменения на фоне терапии, своевременного назначения хелаторной терапии и оценки ее эффективности [1,2,4,5].

  Комментарии*: при повышении ферритина сыворотки целесообразно определять концентрацию С-реактивного белка (СРБ) для исключения воспалительного характера изменений.*

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам при подозрении на МДС, после верификации диагноза в течение всего периода наблюдения и лечения **рекомендуется** определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) и фолиевой кислоты в сыворотке крови для оценки дефицита витаминов группы В и назначения соответствующей терапии при их дефиците [1,2,4,5].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *при проведении терапии МДС целесообразно определять значения витамина В12 и фолиевой кислоты в сыворотке крови от 1 до 4 раз в год.*

- Всем пациентам при верификации диагноза МДС из группы низкого риска (см. раздел 7.1 данных рекомендаций) **рекомендуется,** до начала трансфузионной терапии эритроцитсодержащими компонентами, исследование уровня эритропоэтина крови для определения тактики терапии, в частности, возможности назначения эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭПСП) для пациентов с анемиями [13].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- Всем пациентам для верификации диагноза МДС и на всем протяжении наблюдения при появлении клинико-лабораторной картины развития гемолитической анемии **рекомендуется** выполнение прямой пробы Кумбса и исследование уровня гаптоглобина крови [14].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

  Комментарии: *при появлении клинико-лабораторной картины развития гемолитической анемии необходимо исключить аутоиммунный характер изменений.*

- Пациентам с количеством бластных клеток в КМ менее 5%, а также при наличии клинико-лабораторных признаков внутрисосудистого гемолиза при верификации диагноза МДС, а также при их появлении в период наблюдения и лечения **рекомендуется** исследование крови методом проточной цитофлуориметрии для выявления клона клеток пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) [15].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *наличие ПНГ-клона у пациентов с МДС определяется в 18–25% случаев, и размер клона может варьировать от минорного до клинически значимого. При обнаружении тромботических осложнений пациентам с ПНГ-клоном может потребоваться соответствующая терапия.*

- Всем пациентам при верификации МДС **рекомендуется** исследование коагулограммы (АЧТВ, протромбин, фибриноген, агрегация тромбоцитов) во время проведения специфической терапии, перед инвазивными вмешательствами (стернальной пункцией, трепанобиопсией, установкой центрального венозного катетера, оперативными вмешательствами), для оценки состояния свертывающей системы крови, а также белок-синтетической функции печени [1,2,4,5].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *при выявлении изменений в свертывающей системе крови проводится их коррекция.*

- Всем пациентам с подозрением на МДС, а также подтвержденным диагнозом МДС при развитии тяжелых инфекционных осложнений во время проведения специфической терапии **рекомендуется** иммунохимическое исследование белков сыворотки с определением уровня иммуноглобулинов классов G, A, M, парапротеинов, криоглобулинов, С-реактивного белка [16–18].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарии: *выявленные изменения позволят определить тактику сопроводительной терапии на разных этапах проведения специфической терапии МДС.*

- Всем пациентам с подозрением на МДС, а также при появлении симптомов, характерных для аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, **рекомендуется** исследование маркеров воспаления соединительной ткани (антистрептолизин–О (АСЛ-О), ревматоидный фактор, анти-ДНК) для диагностики аутоиммунных заболеваний [19].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *аутоиммунные заболевания соединительной ткани нередко протекают с цитопеническим синдромом, что требует проведения дифференциальной диагностики МДС, в то же время при МДС в 10% случаев*

выявляются симптомы и маркеры аутоиммунных заболеваний соединительной ткани.

- Всем пациентам с подозрением на МДС и во время дальнейшего лечения не менее 1 раза в год **рекомендуются** определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1/2 (Human immunodeficiency virus HIV 1/2) в крови; молекулярно-биологическое исследование крови на вирус гепатита B (Hepatitis B virus) и на вирус гепатита C (Hepatitis C virus); определение антител к бледной трепонеме (Treponema pallidum) в крови; для исключения наличия сопутствующей патологии [1,2,4,5].

  Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии*:* *для исключения цитопении, связанной с инфицированием ВИЧ, при выявлении положительных маркеров – начало противовирусной и антибактериальной терапии. При подозрении на наличие острого или хронического вирусного гепатита проводится определение репликации вирусов гепатита B и C в сыворотке крови. При выявлении положительных маркеров – начало противовирусной терапии.*

- Пациентам с длительной цитопенией при наличии эпизодов субфебрильной или фебрильной лихорадки для верификации диагноза МДС, а также при проведении терапии МДС с целью исключения наличия сопутствующей патологии **рекомендуются** молекулярно-биологическое исследование крови на вирус простого герпеса (Herpes simplex virus); определение антител к вирусу простого герпеса (Herpes simplex virus) в крови; молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus); определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна–Барр (Epstein–Barr virus) в крови [1].

  Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии*:* *при выявлении положительных маркеров и наличии характерной клинической картины – начало противовирусной терапии.*

- Всем пациентам с Hв<100 г/л и красным ростком менее 10% **рекомендуется** молекулярно-биологическое исследование периферической крови и/или пунктата костного мозга на парвовирус B19 (Parvovirus B19) для определения наличия инфицирования парвовирусом B19 [20].

  Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 4

Комментарии: *при выявлении положительных маркеров – начало специфической терапии.*

- Пациентам с изолированной анемией, особенно в молодом возрасте, при наличии признаков гемолиза для верификации диагноза МДС **рекомендуется** количественная оценка соотношения типов гемоглобина для исключения врожденной гемолитической анемии [21].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *выполнение данного вида исследования возможно только в научных центрах и /или в рамках научных исследований.*

- Пациентам, у которых при цитохимическом исследовании эритрокариоцитов определяются КС более чем в 15%, для исключения дефицита или избытка микроэлементов с целью диференциальной диагностики **рекомендуется** исследование уровней меди и цинка в сыворотке крови [22,23].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарии: *при выявлении изменений – проведение их коррекции.*

- Всем пациентам с цитопеническим синдромом, а также при длительном наблюдении, **рекомендуется** исследование уровней гормонов щитовидной железы и наличия антител (ТТГ, Т3, Т4 св., АТТПО, антитела к тиреоглобулину) для исключения гипотиреоза в рамках дифференциальной диагностики [24].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

  Комментарии: *при выявлении изменений – проведение их коррекции.*

- Всем пациентам для верификации диагноза, определения группы риска по прогностическим шкалам, выявления прогрессии заболевания в МДС с избытком бластов или в ОЛ, констатации достижения ремиссии или резистентности к проводимой терапии **рекомендуются** получение цитологического препарата костного мозга путем пункции грудины или подвздошой кости с аспирацией костного мозга и последующим цитологическим исследованием мазка КМ (миелограмма) с подсчетом состава КМ и оценка степени дисплазии в каждом ростке кроветворения. При получении «сухого» пунктата возможно использование отпечатков трепанобиоптата КМ [25–28].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *подсчет степени дисплазии необходим для верификации диагноза, впоследствии пересчитывать степень дисплазии необязательно.*

- Пациентам, у которых при исследовании КМ выявлена дисплазия лишь в одном из ростков кроветворения менее чем в 10% клеток, нет увеличения количества бластов в периферической крови или КМ, КС составляют менее 15% от эритроидных предшественников и не выявлено цитогенетических аномалий, **рекомендуется** повторное исследование аспирата костного мозга (миелограмма) через 1–6 месяцев, в зависимости от динамики клинических проявлений заболевания, для окончательной верификации МДС [25–27].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *такие пациенты, как правило, имеют умеренную цитопению, и быстрое прогрессирование заболевания у них маловероятно.*

- Всем пациентам для верификации диагноза МДС, выявления прогрессии заболевания и в ряде случаев для оценки эффективности терапии **рекомендуется** цитохимическое исследование микропрепаратов КМ для выявления и подсчета кольцевых сидеробластов от общего количества эритрокариоцитов [27–29].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии*: с указанной целью применяется реакция с берлинской лазурью. На основании полученных результатов производится определение варианта МДС и выбор тактики терапии.*

- Всем пациентам **рекомендуется** цитогенетическое исследование (кариотип) клеток КМ для верификации диагноза МДС, определения группы риска в соответствии с критериями прогностических шкал, выявления клональной эволюции, констатации достижения цитогенетической ремиссии [9,30–38].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарии: *в соответствии с выявленными изменениями кариотипа будет определяться вариант МДС и решаться вопрос о тактике терапии.*

- Всем пациентам с нормальным кариотипом, повторным отсутствием митозов при выполнении стандартного цитогенетического исследования на момент верификации диагноза, при малом количестве митозов или малом количестве аномальных митозов, не позволяющим диагностировать аномалии кариотипа, для верификации диагноза МДС и определения группы прогноза, а также для оценки эффективности

терапии МДС, при наличии возможности, **рекомендуется** молекулярно-генетическое исследование аспирата костного мозга с применением метода флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) с зондами к 5-, 7-, 8-, 3-й и других хромосомам [39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *выявление скрытых аномалий кариотипа помогает верифицировать вариант заболевания и определяет выбор тактики терапии. На сегодняшний день возможность выполнения данного вида исследования есть только в научных центрах или в ряде специализированных лабораторий.*

- Всем пациентам **рекомендуются** получение гистологического препарата КМ (трепанобиопсия), в ряде случаев (при верификации диагноза МДС, при необъяснимом усугублении цитопенического синдрома) – билатеральное, и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала КМ для верификации диагноза МДС и динамического наблюдения [9,40–44].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарии: *гистологическая картина КМ позволяет проводить дифференциальный диагноз и в дальнейшем дифференцированно подходить к выбору тактики терапии.*

- Всем пациентам на момент верификации МДС, а также в процессе лечения и прогрессии заболевания, в случаях, требующих более точной верификации изменений в КМ (наличие диспластичных мегакариоцитов, атипично расположенных незрелых предшественников и бластных клеток, степень фиброза стромы, характер лимфоидных скоплений) **рекомендуется** патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала КМ с применением иммуногистохимических методов (ИГХ) [9,45–47].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарии: *ИГХ исследования при МДС проводят на срезах парафиновых блоков трепанобиоптатов КМ. Антитела к CD34 применяют для визуализации и полуколичественной оценки клеток с бластной морфологией вне зон эндоста; антитела к CD61/CD42b для идентификации клеток мегакариоцитарного ростка, выявления мегакариобластов, мегакариоцитов небольших размеров с гиполобулярными ядрами, микроформ. При иммуногистохимческом исследовании*

можно выявить: снижение экспрессии TdT+, CD19+ и PAX5+, что характерно для МДС; при дифференциальной диагностике – признаки моноцитарной дифференцировки при «левом сдвиге» гранулоцитарного ростка с хроническим миеломоноцитарным лейкозом, заболеванием из группы МДС.

Рекомендуемая панель антител для иммуногистохимческого исследования при проведении дифференциальной диагностики МДС следующая:

– гранулоцитарный росток – миелопероксидаза (для МДС характерно снижение интенсивности экспрессии миелопероксидазы и количества положительных клеток);

– моноцитарный росток – CD14, CD68 (PG-M1), CD163, лизоцим;

– эритроидный росток – гемоглобин, CD71, гликофорин A или C;

– мегакариоцитарный росток – CD61, CD42b, CD34;

– незрелые клетки с бластной морфологией – CD117/CD34 (в сочетании с CD71 для визуализации незрелых эритроидных предшественников).

- Всем пациентам при подозрении на МДС и при прогрессии заболевания, при наличии возможности, в лаборатории **рекомендуется** исследование биологического материала КМ методом проточной цитофлуориметрии для определения принадлежности бластных клеток и выявления иммунологических признаков дисплазии, а также определения наличия минимальной резидуальной болезни [48–53].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

  Комментарии: *проточная цитометрия позволяет определить конкретные изменения клеток отдельных ростков кроветворения КМ. Ни один изолированный иммунофенотипический параметр не доказал свою диагностическую значимость для МДС, но с помощью анализа комбинаций отдельных признаков возможно отличить это заболевание от других видов цитопении. Однако, данный метод диагностики доступен только в Федеральных центрах или в рамках клинических исследований.*

- Всем пациентам с подтвержденным диагнозом МДС при наличии возможности в лаборатории рекомендуется молекулярно-генетическое исследование крови или КМ для выявления мутаций генов (*SF3B1, TP53, ASXL1, ETV6, RUNX1, GATA2, DNMT3A, TET2, IDH1/2, FLT3*) и определения прогноза заболевания [54–56].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Пациентам с МДС, протекающим с фиброзом стромы, **рекомендуется** молекулярно-генетическое исследование крови или КМ для выявления мутаций в генах (*JAK2, CALR, MPL),* определения прогноза заболевания и выбора тактики терапии [57,58].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)
- Всем пациентам моложе 40 лет с подозрением на конституциональный характер аплазии кроветворения, предшествующей развитию МДС, **рекомендуется** исследование крови на тест с диэпоксибутаном для исключения анемии Фанкони [59].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- Пациентам МДС из группы промежуточного-1, -2 и высокого риска по IPSS (см. раздел 7.1 данных рекомендаций), которые могут рассматриваться в качестве кандидатов для выполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) **рекомендуется** определение HLA-антигенов. [1,4,5,60].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *типирование пациентов с МДС и потенциальных родственных доноров КМ и ГКС по HLA-антигенам I и II класса проводится с целью поиска идентичных по антигенам тканевой совместимости пар для проведения трансплантации. Целесообразно также типирование реципиентов, не имеющих потенциальных родственных доноров, для осуществления поиска неродственного донора в российском и международном регистрах.*
- Всем пациентам МДС **рекомендуется** определение основных групп по системе AB0, антигена D системы Резус (резус-фактор), фенотипа по антигенам C, c, E, e, Cw, K, k и антиэритроцитарных антител, группы крови с фенотипом с целью подбора трансфузионных сред и минимизации трансфузионных реакций [61].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

  Комментарии: *учитывая высокую частоту трансфузий и развивающиеся впоследствии сенсибилизацию к донорским компонентам крови и эритроцитарный химеризм, проведение трансфузий эритроцитной массы следует проводить с учетом фенотипа.*

2.4. Инструментальные диагностические исследования

Инструментальные методы исследования позволяют проводить дифференциальную диагностику цитопенического синдрома и выявить наличие сопутствующей патологии при МДС [1–5].

- Всем пациентам с подозрением на МДС **рекомендуется** выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости и забрюшинного пространства, УЗИ щитовидной железы, УЗИ органов малого таза для женщин и предстательной железы для мужчин, ЭхоКГ для определения сопутствующей патологии [1].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства (печень, селезенка, поджелудочная железа, желчный пузырь, лимфатические узлы, в том числе и периферические) проводится при подозрении на МДС и в процессе лечения для выявления гепатоспленомегалии, лимфаденопатии и патологии других жизненно важных органов. Для исключения наличия патологии щитовидной железы (которая может протекать с анемией и тромбоцитопенией) проводят УЗИ щитовидной железы, УЗИ молочных желез или маммографию – для исключения новообразования; ЭхоКГ для оценки состояния сердечно-сосудистой системы при подозрении на МДС и в процессе лечения.*

- Всем пациентам с подозрением на МДС **рекомендуется** проведение компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы для исключения патологии ЦНС (в частности новообразований ЦНС), которая может сопровождаться цитопеническим синдромом [62].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам с подозрением на МДС и на всех последующих этапах лечения **рекомендуется** выполнить: рентгенографию грудной клетки в 2 проекциях или КТ грудной клетки (для исключения поражения легочной ткани и органов средостения как воспалительного, так и невоспалительного характера) [1].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам с подозрением на МДС **рекомендуется** выполнить эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с исследованием на наличие H. pylori для

исключения хронических заболеваний или новообразований пищевода, желудка, 12-перстной кишки [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам с подозрением на МДС низкого риска (см. раздел 7.1 данных рекомендаций) **рекомендуется** выполнение колоноскопии для исключения хронических заболеваний и новообразований ЖКТ, которые могут сопровождаться цитопеническим синдромом [1].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам с подозрением на МДС и в процессе терапии **рекомендуется** проведение ЭКГ для оценки состояния сердечно-сосудистой системы [1].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.5. Иные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на МДС, в процессе наблюдения и лечения пациентов с МДС при наличии показаний **рекомендуются** консультации врачей-специалистов (офтальмолога, невролога, кардиолога, гинеколога, уролога, гастроэнтеролога, в том числе специализирующегося на заболеваниях печени (гепатолога), ревматолога, эндокринолога, онколога, в том числе специализирующегося на раке молочной железы (маммолога), оториноларинголога) для диагностики сопутствующей патологии [2].

  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

Миелодиспластические синдромы являются чрезвычайно гетерогенной группой заболеваний, начиная от форм с почти нормальной продолжительностью жизни и заканчивая вариантами, сходными по течению с ОМЛ. Риск-адаптированная стратегия лечения является обязательным условием при такой разнородности. Прогностические

факторы можно разделить на те, которые касаются характеристик самого пациента, и те, которые определяются особенностями конкретного варианта МДС.

К сожалению, необходимо признать, что в настоящее время нет универсальной прогностической шкалы, которая включала бы все значимые для МДС параметры (морфологический вариант, ЛДГ, β2-микроглобулин, ферритин и т. д.), и в этой связи при принятии решения о выборе тактики терапии можно оценивать прогноз сразу по нескольким шкалам (IPSS, IPSS-R, WPSS) (см. раздел 7.1 данных рекомендаций). Научные доказательства эффективности и безопасности доступных терапевтических опций получены в клинических исследованиях (КИ), в которых стратификация пациентов проводилась на основе системы IPSS, а в последние годы и на основе IPSS-R. Как следствие, все фактические рекомендации по лечению основываются на разделении пациентов на группы именно согласно IPSS и IPSS-R, что позволяет российскому экспертному сообществу рекомендовать их в качестве базового инструмента при формулировании диагноза и выборе терапевтического подхода. Также следует еще раз подчеркнуть, что для формирования более четкого представления о течении заболевания и выбора оптимального терапевтического воздействия настоятельно рекомендуется выполнять повторное обследование пациентов, а не основываться на единичных результатах. Шкалы риска представлены в разделе 7.1 данных рекомендаций [1,2,30,63,64].

Для пациентов с неоцененным в силу технических причин кариотипом при выборе терапевтического режима следует принимать во внимание морфологический вариант МДС по классификации ВОЗ, количество бластных клеток в КМ и динамику их изменения, клеточность КМ и тяжесть цитопений [1].

Выбор терапии зависит от возраста пациента, варианта МДС, принадлежности к группе риска, наличия и тяжести сопутствующей патологии, наличия HLA-совместимого донора. На сегодняшний день рекомендуется использовать как шкалу IPSS, так и IPSS-R для более точного определения прогноза заболевания.

В терапии МДС с учетом особенностей патогенеза и разнородности заболевания существует несколько направлений, однако наиболее эффективными и признанными во всем мире являются:

– симптоматическая терапия:

– заместительная терапия компонентами крови (донорские эритроциты, донорские тромбоциты, свежезамороженная плазма),

– хелаторная терапия,

– стимуляторы гемопоэза,

– антибактериальная терапия;

– цитостатическая терапия:

– ПХТ по программам лечения ОМЛ,

– низкодозная ХТ,

– гипометилирующие препараты;

– иммуносупрессивная и иммуномодулирующая терапия:

– АТГ,

– ЦСА,

– леналидомид,

– спленэктомия;

– аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [1–5]**.**

Единственным методом биологического излечения является ТГСК, однако только в 5–10% случаев удается реализовать эту программу, в связи с отсутствием HLA-идентичного донора, соматическим статусом и возрастом пациента, а так же особенностями МДС.

При лечении пациентов с МДС допускается сочетание выше перечисленных видов терапии, а также ее последовательное назначение в связи с неэффективностью и/или прогрессией заболевания. Так, у одного пациента возможно проведение ИСТ и при прогрессии в МДС-ИБ-1 или ИБ-2 – назначение гипометилирующих препаратов или ПХТ.

Неоднородность МДС осложняет также и оценку ответа на терапию. В 2000 г. Международная рабочая группа (IWG) определила стандартизованные критерии ответа при МДС. В последующем они были пересмотрены и обновлены в 2006 г. (см. Приложение Г1). Критерии IWG определяют различные аспекты ответа с учетом целей лечения и включают в себя ПР и ЧР, цитогенетический ответ, гематологические улучшения и качество жизни. Использование этих критериев рекомендовано как для клинической практики, так и при проведении КИ [65].

- Пациентам МДС из группы низкого и промежуточного-1 риска по шкале IPSS (см. раздел 7.1 данных рекомендаций) и очень низкого и низкого риска по шкале IPSS-R (см. раздел 7.1 данных рекомендаций) с бессимптомной цитопенией **не рекомендуется** специфическое лечение, а показано динамическое наблюдение пациентов – тактика, называемая «наблюдай и жди», с целью контроля за развитием заболевания [1–5].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *взрослые пациенты с первичным МДС из группы низкого риска с бессимптомной цитопенией, не требующей проведения заместительной терапии компонентами крови, не нуждаются в лечении и лишь требуют регулярного обследования. Выжидательная стратегия может измениться в будущем, в случае разработки безопасных, менее агрессивных или таргетных методов лечения, способных влиять на прогноз заболевания. Необходимо подчеркнуть, что пациенты и члены их семьи должны понимать, что безопасность наблюдательного подхода зависит от регулярности мониторинга. Целью динамического наблюдения является раннее распознавание признаков усугубления цитопении, появления трансфузионной зависимости, увеличения числа бластных клеток в крови или КМ, а также оценка эволюции кариотипа.*

3.1. Консервативное лечение

- Всем пациентам МДС с анемическими жалобами и симптомами гипоксемии при Нв <85–80 г/л **рекомендуется** проведение заместительной терапии эритроцитсодержащими компонентами донорской крови для компенсации/купирования симптомов анемии [66].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *данные о показаниях к использованию трансфузии эритроцитов при МДС носят ограниченный характер. Зависимость от заместительной терапии эритроцитной массой у пациентов с МДС ассоциируется с плохим прогнозом и, как правило, объясняется более агрессивным характером течения болезни, наличием тяжелой анемией и токсичностью, связанной с трансфузиями. Уровень гемоглобина ниже 90 г/л для мужчин и 80 г/л для женщин является независимым фактором прогноза, связанным с сокращением ОВ и высоким риском фатальных сердечно-сосудистых осложнений.*

Никакой конкретный уровень гемоглобина не может быть рекомендован в качестве порогового и определяющего показания к трансфузионной поддержке. Решение следует принимать на основании имеющихся у пациента симптомов и сопутствующих заболеваний. Формализуя вышесказанное, Экспертная группа по диагностике и лечению пациентов с МДС рекомендует выполнение трансфузий эритроцитсодержащих компонентов при снижении гемоглобина ниже 85-80 г/л и клиническими симптомами умеренной анемии. Трансфузии донорских эритроцитов необходимо проводить с учетом фенотипа по резус-фактору.

- Пациентам МДС при развитии критической тромбоцитопении (<10–20×10^9/л) **рекомендуется** проведение заместительной терапии тромбоцитными концентратами для профилактики геморрагических осложнений, а при их наличии и при более высоких показателях тромбоцитов, с целью купирования геморрагических осложнений [1–5].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *уровень тромбоцитов, при котором у пациентов с МДС возникают геморрагические осложнения, четко не определен и варьирует от пациента к пациенту. Имеющиеся данные о показаниях к трансфузии тромбоцитов при МДС крайне ограничены.*

  Профилактическая трансфузия тромбоцитов рекомендуется пациентам с уровнем тромбоцитов ниже 10,0×10^9/л или при уровне ниже 20,0×10^9/л при наличии любого фактора риска для развития кровотечения (лихорадка, инфекция, быстрое снижение тромбоцитов, инвазивные процедуры), при условии, что тромбоцитопения приходящая. Многолетняя тромбоцитопения без геморрагического синдрома не нуждается в регулярных профилактических трансфузиях тромбоцитов.

- Пациентам с МДС из группы низкого риска и промежуточного-1 риска по шкале IPSS и группы очень низкого, низкого и промежуточного риска по шкале IPSS-R (см. раздел 7.1 данных рекомендаций); всем кандидатам на проведение алло-ТГСК; пациентам с МДС из группы промежуточного-2 и высокого риска по шкале IPSS и из группы промежуточного, высокого и очень высокого риска по шкале IPSS-R при достижении ремиссии МДС, после трансфузии 10–20 доз донорских эритроцитов, при повышении сывороточного ферритина более 1000 нг/мл **рекомендуется** проведение хелаторной терапии #деферазироксом** для устранения избыточного накопления железа [67–74].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

  Комментарии: *у пациентов, которым регулярно проводятся трансфузии эритроцитной массы, неизменно развивается вторичная перегрузка железом. Одна единица эритроцитной массы содержит от 200 до 250 мг железа, а перегрузка может возникнуть уже после 10–20 переливаний. Согласно Российским и международным публикациям выявлено статистически достоверное уменьшение ОВ в группе пациентов с перегрузкой железом, связанной с трансфузионной*

зависимостью. Косвенным биохимическим маркером перегрузки железом условно принято считать повышение уровня ферритина сыворотки крови более 1000 нг/мл. Превышение этого порога отчетливо коррелирует с ограниченной ОВ (HR 52,4; p <0,0001) и повышенным риском трансформации в ОМЛ (HR 6,6; p <0,0001).

Терапию хелаторами железа следует рассматривать в качестве необходимой опции трансфузионнозависимым пациентам с МДС-ЛД, МДС-КС, МДС-МД и МДС с 5q–. Уровень ферритина необходимо определить в дебюте заболевания и отслеживать каждые 3 месяца в динамике. Исследование феррокинетики желательно проводить не ранее чем через 10–14 дней после последней трансфузии донорских эритроцитов, вне инфекционного эпизода. Пациентам с МДС, которые являются потенциальными кандидатами на проведение алло-ТГСК, также проводится терапия хелаторами железа в предтрансплантационном периоде и после выполнения алло-ТГСК при сохранении признаков перегрузки железом.

Для больных МДС-ИБ при достижении клинико-гематологической ремиссии при наличии признаков вторичной перегрузки железом возможно назначение хелаторной терапии.

*Рекомендуемая начальная доза #деферазирокса**:*

1. *Диспергируемая таблетка – 20 мг/кг/сут, а при выраженной перегрузке железом – 30 мг/кг/сутки. Дозу препарата округляют до близкого размера целой таблетки (125, 250 и 500 мг).*
2. *Таблетка, покрытая пленочной оболочкой – 14 мг/кг/сут, а при выраженной перегрузке железом – 21 мг/кг/сут. Дозу препарата округляют до близкого размера целой таблетки (90, 180 и 360 мг).*

Контроль за токсичностью хелаторной терапии проводят ежемесячно, а за эффективностью – 1 раз в 3 месяца, ориентируясь на уровень ферритина в крови, желательно в сочетании с СРБ. Доза препарата пересчитывается каждые 3–6 месяцев как в сторону увеличения дозы при неэффективности терапии, так и в сторону снижения суточной дозы при снижении показателя ферритина менее 1000 нг/мл и/или развитии признаков токсичности препарата. При снижении ферритина менее 500 нг/мл препарат отменяется.

- Пациентам с МДС из группы низкого и промежуточного-1 риска по шкале IPSS и группы очень низкого, низкого и промежуточного риска по шкале IPSS-R (см. раздел 7.1 данных рекомендаций) при эндогенном эритропоэтине <500 МЕ/мл и гемоглобине <100 г/л **рекомендуется** проведение терапии эритропоэз стимулирующими препаратами (ЭПСП) – эпоэтин альфа**, эпоэтин бета**,

#дарбэпоэтин альфа** (дозировки – см. приложение А3.2) с целью повышения показателей гемоглобина, снижения зависимости от трансфузий донорских эритроцитов. [75–77].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –2)

Комментарии: *применительно к МДС низкого и промежуточного-1 риска по шкале IPSS одним из подходов к лечению рефрактерных анемий является назначение ЭПСП. Применение эритропоэтинов (эпоэтин* альфа** *и бета**, #дарбэпоэтин* альфа***) позволяет повысить концентрацию гемоглобина, улучшить качество жизни пациентов, отказаться или частично снизить потребность в заместительной терапии эритроцитсодержащими компонентами. Частота ответа на монотерапию эритропоэтинами (ЭПО) при МДС без учета показателей эндогенного ЭПО невысока и не превышает 20%. Назначение ЭПСП необходимо осуществлять только после измерения концентрации эндогенного ЭПО. Так, при его концентрации менее 500 мЕ/мл и частоте трансфузий донорскими эритроцитами ≤ 2 доз/мес. эффективность составляет около 60%. При содержании ЭПО в сыворотке крови более 500 мЕ/мл терапия ЭПО малоэффективна (~10%). При «узком» (менее 10%) красном ростке по данным миелограммы ЭПО не назначают. Однако, если при гистологическом исследовании красный росток нормальных размеров или даже расширен, терапия ЭПСП проводится.*

Рекомендации по назначению ЭПСП представлены в Приложении А3.2.

При достижении целевого уровня Hb 110–120 г/л ЭПО отменяют.

В случае отсутствия ответа после повышения дозы ЭПО и/или добавления Г-КСФ в течение 6–8 недель терапию останавливают.

*Таким образом, по мнению экспертного сообщества, пациентам с МДС низкого и промежуточного-1 риска по IPSS (см. раздел 7.1 данных рекомендаций), с умеренной и тяжелой анемией (гемоглобин <100 г/л), низким уровнем эндогенного ЭПО (<500 мЕ/мл) и/или с ограниченной потребностью в гемотрансфузиях (менее 2 единиц эритроцитной массы в месяц) следует начинать терапию препаратами эпоэтина альфа** или бета** в начальной дозе 40–30 тысяч МЕ в неделю или использовать эквивалентные дозы дарбопоэтина** (150–300 мкг/неделю), сопоставимые по клинической эффективности с таковой эпоэтина альфа** или бета**** [76,77].

Для пациентов МДС-МД и МДС-ИБ из группы промежуточного-2 и высокого риска по шкале IPSS, группы промежуточного, высокого и очень высокого риска по шкале

IPSS-R, также возможно назначение в качестве сопроводительной терапии, при проведении ХТ и гипометилирующей терапии.

- Пациентам с МДС при неэффективности терапии ЭПСП в монорежиме **рекомендуется** добавление к терапии колониестимулирующих факторов для повышения эффективности терапии эритропоэтином [78–80].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

  Комментарии: *вероятность ответа на комбинированную терапию с помощью ЭПО и Г-КСФ** выше у пациентов с низким уровнем эндогенного ЭПО (<500 мЕ/мл) и ограниченной потребностью в гемотрансфузиях (<2 единиц эритроцитсодержащих компонентов в месяц). При наличии двух неблагоприятных признаков вероятность ответа составляет 7%, одного – 23%, а при их отсутствии – 74%.*

  *Следует подчеркнуть, что сочетанное применение ЭПО и Г-КСФ** наиболее эффективно у пациентов с* рефрактерной анемией с кольцевыми сидеробластами (*РАКС) при отсутствии ответа на монотерапию ЭПО. Г-КСФ** вводится подкожно от 1 до 2 мкг/кг ежедневно или 1–2 раза в неделю в течение 6–8 недель.*

  *При проведении как стандартной, так и низкодозной ХТ возможно применение Г-КСФ** при ожидаемой длительной нейтропении в качестве сопроводительной терапии у пациентов с МДС.*

  *Монотерапия Г-КСФ** в настоящее время не рассматривается как самостоятельное лечение нейтропении у пациентов с МДС.*

- Пациентам с МДС низкого риска без неблагоприятных аномалий кариотипа с тромбоцитопенией **рекомендуется** рассмотреть возможность назначения антигеморрагических препаратов – системных гемостатиков (#элтромбопага** от 50 до 300 мг внутрь или #ромиплостима** 750 мг подкожно 1 раз в неделю) с целью повышения количества тромбоцитов, снижения зависимости от трансфузий тромбоконцентратов и уменьшения проявлений геморрагического синдрома [81–89].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

  Комментарии: *проведено несколько рандомизированных исследований, результаты которых демонстрируют эффективность данного вида терапии у пациентов с МДС из группы низкого риска в виде повышения количества тромбоцитов и уменьшения проявлений геморрагического синдрома в 46–65% случаев. Однако, у*

*пациентов с МДС из группы высокого риска, в частности МДС с избытком бластов, добавление #элтромбопага** к терапии азацитидином** снизило эффективность терапии гипометилирующим препаратом и увеличило частоту прогрессии в ОМЛ. У пациентов с МДС из группы низкого риска при терапии #ромиплостимом** вероятность прогрессии в ОМЛ в течение 5 лет была сопоставима с контрольной группой – 12% и 11%.*

- Пациентам с МДС из группы низкого и промежуточного-1 риска по шкале IPSS и группы низкого и промежуточного риска по шкале IPSS-R (см. раздел 7.1 данных рекомендаций) с гипоплазией кроветворения, нормальным кариотипом, аномалиями хорошего или промежуточного риска, за исключением 7q-, iso(17q), **рекомендуется** проведение иммуносупрессивной терапии (ИСТ): #циклоспорин** (ЦСА**) +/– #антитимоцитарный глобулин** (АТГ**) с целью достижения положительного ответа, в том числе и полной клинико-гематологической ремиссии [90].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

  Комментарии: *определенное сходство клинических и морфологических проявлений гипопластических форм МДС и АА, а также клинические наблюдения, касающиеся эффекта иммуносупрессивного воздействия у отдельных пациентов, легли в основу тестирования АТГ** в качестве метода терапии в двух КИ 2-й и 3-й фаз. По объединенным данным этих проектов, ответили на терапию 30% пациентов с количеством бластных клеток в КМ менее 5%. В ситуации РАКС или РАИБ вероятность ответа незначительна. В результате группа низкого риска по IPSS, гипоклеточный КМ по данным гистологического исследования, небольшой период предшествующей трансфузионной терапии и экспрессия HLA-DR15 являются факторами вероятного ответа на ИСТ. Наилучшие результаты дает комбинированная терапия АТГ** и ЦСА.*

  *На основе имеющихся данных, комбинированную ИСТ с помощью АТГ** и орального приема ЦСА** в течение 6 месяцев следует рассматривать в качестве выбора для пациентов с МДС, количеством бластных клеток в КМ менее 5%, нормальным кариотипом или трисомией 8 хромосомы, гемотрансфузионной зависимостью менее 2 лет, которые не являются кандидатами на лечение ростовыми факторами, или терапия которыми оказалась неэффективной, с генотипом HLA-DR15, минимальным ПНГ-клоном.*

  *На основании опыта российских исследовательских центров представляется возможным рекомендовать проведение монотерапии ЦСА** для той же категории*

*пациентов, а также пациентам с благоприятными вариантами кариотипа и трисомией 8. Проведение ИСТ пациентам с МДС можно начинать с назначения ЦСА** в дозе 5 мг/кг/сут внутрь, разделив дозу препарата на 2 приема. При его неэффективности в течение 3–6 месяцев, целесообразно проведение курса АТГ в дозе 20 мг/кг/сут в 1–5 дни в виде длительной внутривенной инфузии с последующим возобновлением приема ЦСА**. Возможным вариантом лечения является начало терапии с введения АТГ** в дозе 20 мг/кг/сут в течение 5 дней с последующим назначением ЦСА. При отсутствии эффекта от комбинированной ИСТ в течение 6–9 месяцев и отсутствии прогрессии заболевания в виде увеличения бластных клеток и появления новых цитогенетических изменений, возможно выполнение спленэктомии или повторного курса АТГ**. Общая длительность терапии для пациентов, ответивших на ЦСА**, должна составлять не менее 24 месяцев. ИСТ наиболее оправдана при гипоплазии кроветворения или неравномерной клеточности с участками гипоплазии или аплазии КМ. При МДС-ИБ-1 с благоприятными аномалиями кариотипа и гипоплазией кроветворения также может назначаться ИСТ, однако только после консультации в Федеральном центре.*

При неэффективности ИСТ и сохранении выраженной зависимости от трансфузий компонентами крови целесообразно решение вопроса о возможности выполения алло-ТГСК.

- Пациентам с МДС с изолированной делецией длинного плеча 5-й хромосомы (МДС с 5q–) при невозможности проведения или неэффективности терапии ЭПСП **рекомендуется** проведение терапии леналидомидом** с целью достижения положительного ответа, в том числе и полной клинико-гематологической и цитогенетической ремиссии [56,91].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

  Комментарии: *в ходе проведения исследований была доказана высокая эффективность леналидомида** у пациентов с МДС с del(5q). Механизм действия препарата при МДС объясняется прямым цитостатическим воздействием на патологический клон клеток с del(5q) и стимулирующим эффектом в отношении нормальных эритроидных клеток КМ. Независимость от трансфузий была документирована в 61 и 70% случаев (p >0,05). Медиана времени до достижения ответа составила 4–6 недель. У пациентов с МДС без del(5q) эффективность несколько ниже – 25–27% случаев.*

*Применение леналидомида** наиболее оправдано у трансфузионнозависимых пациентов с МДС с del(5q) (максимум с одной благоприятной поломкой) или увеличением числа бластных клеток менее 10% из группы низкого или промежуточного-1 риска по IPSS, которые не являются кандидатами на терапию ЭПО или не получили эффекта от их применения. Леналидомид** назначается в дозе 10 мг внутрь в 1–21 дни, каждые 28 дней. При развитии как гематологической, так и негематологической токсичности целесообразно снижение дозы до 5 мг/сут или 10 мг через день, в такой дозе возможен постоянный прием без перерыва. Оптимальная продолжительность терапии леналидомидом** не определена, но, по всей видимости, должна быть ограничена временем повышения показателей гемоглобина до верхней границы нормы, до момента начала прогрессирования или 24 месяцев общей продолжительности лечения в случае сохраняющегося ответа. В настоящее время, вопросы отмены леналидомида при достижении стойкого гематологического и полного цитогенетического ответа должны рассматриваться индивидуально.*

*До начала терапии леналидомидом** целесообразно исследовать наличие мутации гена TP53, так как при ее наличии отмечена более короткая продолжительность положительного ответа и высокая вероятность прогрессии в ОЛ.*

- Пациентам с МДС-ИБ или МДС без ИБ с неблагоприятными аномалиями кариотипа, которые при стратификации отнесены к группе промежуточного-2 и высокого риска по шкале IPSS и группе промежуточного, высокого и очень высокого риска по шкале IPSS-R (см. раздел 7.1 данных рекомендаций) для достижения ремиссии или другого положительного ответа **рекомендуется** проведение терапии аналогами пиримидина – азацитидином** или децитабином [92–96].

  Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

  Комментарии: *азацитидин** и децитабин относятся к оригинальному классу химиотерапевтических препаратов – гипометилирующих агентов или ингибиторов ДНК-метилтрансферазы, фермента, отвечающего за метилирование вновь синтезируемой ДНК.*

  *В свете отсутствия прямых сравнительных исследований между азацитидином** и децитабином невозможно сделать окончательный вывод о преимуществе того или другого препарата.*

  *Азацитидин** назначается в нескольких режимах:*

- *75 мг/м^2 подкожно 1 раз в сутки 1–7 дни каждые 28 дней или*

- *75 мг/м^2 подкожно 1 раз в сутки 5–2–2 (препарат вводится 1–5-й и 8–9 дни курса, 6-й и 7-й дни – перерыв) каждые 28 дней – этот режим можно использовать при лечении в дневном стационаре при невозможности введения препарата в выходные дни, в таком случае начинать курс целесообразно с понедельника, или*
- *75 мг/м^2 подкожно 1 раз в сутки в 1–5 дни каждые 28 дней или*
- *75 мг/м^2 внутривенно 1 раз в сутки в 1–5 дни каждые 28 дней.*

  *Наиболее предпочтительным является 7-дневный курс терапии азацитидином**.*

  При отсутствии прогрессии заболевания эффективность терапии необходимо оценивать после 4–6 курса (количество рекомендуемых курсов – минимум 6). При положительном ответе (полная, частичная или костномозговая ремиссия, гематологическое улучшение) терапию следует продолжить до момента развития выраженной гипоплазии кроветворения или прогрессии заболевания, при отсутствии эффекта или прогрессии показана смена тактики терапии.

  Децитабин можно использовать в 2 режимах введения:
- *20 мг/м^2 в виде 60-минутной инфузии 1 раз в день в 1–5 дни каждые 28–35 дней или*
- *15 мг/м^2 3 раза в день в виде 3 часов внутривенной инфузии в 1–3 дни, каждые 6 недель.*

  При отсутствии прогрессии заболевания эффективность терапии следует оценивать после 4 курсов (количество рекомендуемых курсов децитабина – минимум 4). При положительном ответе (полная, частичная или костномозговая ремиссия, гематологическое улучшение) терапию следует продолжить до момента развития выраженной гипоплазии кроветворения или прогрессии заболевания.

  Вопрос о сроках окончания длительной терапии гипометилирующими препаратами без выполнения алло-ТГСК окончательно не решен и находится на стадии обсуждения в международном гематологическом сообществе.
- Пациентам с МДС из группы промежуточного-2 и высокого риска по шкале IPSS и из группы промежуточного, высокого и очень высокого риска по шкале IPSS-R в качестве индукционной терапии при неэффективности низкодозной или стандартной ХТ при прогрессии МДС **рекомендуется** проведение курса малых доз #цитарабина** и #идарубицина** с гипометилирующим праймингом децитабина или азацитидина** с целью достижения положительного ответа, в том числе и полной клинико-гематологической ремиссии [97,98].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *проведение ПХТ по программам лечения ОЛ у пациентов с МДС сопровождается умеренной эффективностью, длительными миелотоксическими агранулоцитозами, высокой ранней летальностью (~20%) и небольшой продолжительностью ремиссии. Гипометилирующий прайминг перед курсом малых доз #цитарабина** и #идарубицина** увеличивает апоптоз в опухолевых клетках и приводит к увеличению цитотоксического эффекта на лейкемические клетки. Вероятность достижения ПР у пациентов с МДС из группы неблагоприятного риска составляет 40–60%, при невысокой ранней летальности.*

*В ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ разработан и внедрен в клиническую практику курс Aza/Dac-Ida-Ara-C: азацитидин** 75 мг/м^2 подкожно 1 раз в день или децитабин 20 мг/м^2 внутривенно 1 раз в день 1–3 дни, #цитарабин** 10 мг/м^2 2 раза в день подкожно 4–17 дни, #идарубицин** 3 мг/м^2 внутривенно 1 раз в день 4–10 дни. При развитии аплазии кроветворения, тяжелых инфекционных или геморрагических осложнений возможно укорочение курса до 10 дней общей продолжительности (#цитарабин** вводится в течение 7 дней в 4–10 дни, #идарубицин** в течение 5 дней – 3–8 дни)* [99].

Оценка эффекта при отсутствии прогрессии заболевания осуществляется после 2-го курса терапии через 28–35 дней после окончания курса. При достижении ПР проводят 2 курса консолидации КМР по той же схеме. Пациентам, у которых есть HLA-совместимый донор, необходимо как можно раньше выполнять алло-ТГСК.

При невозможности выполнения алло-ТГСК поддерживающую терапию Aza/Dac-Ara-C проводят в течение 2 лет (см. Приложение А3.1) [99].

- Пациентам с МДС-ИБ при нормальном кариотипе или одиночных аномалиях из группы благоприятного или промежуточного риска **рекомендуется** с лечебной целью проведение курса малых доз #цитарабина** (МДЦ) [100].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарии: *лечение МДЦ за пределами РФ проводят в течение 14 дней. В РФ данная терапия часто используется в качестве метода выбора у пациентов старше 60 лет с МДС-ИБ-1 и ИБ-2 при нормо- или гиперклеточной морфологии КМ. Общепринятым в РФ режимом использования МДЦ является назначение препарата в дозе 10 мг/м^2 (чаще 20 мг) 2 раза в день подкожно в течение 21–28 дней* [1]. *Вероятность достижения ПР у пациентов с РАИБ-2 существенно выше, если длительность курса была не менее 23 дней. Обнаружение, по данным трепанобиопсии КМ, гипо- или аплазии кроветворной ткани поможет*

*скорректировать выбор терапевтического подхода: длительность терапии МДЦ может быть уменьшена до 10–14 дней (и доза #цитарабина** может быть редуцирована до 10 мг 2 раза в день) Интервалы между циклами составляют 28–30 дней, а терапия проводится вплоть до прогрессирования или появления признаков неприемлемой токсичности, но не более 3 лет. Применение МДЦ наиболее целесообразно у пациентов с нормальным кариотипом или с благоприятными аберрациями* [1]..

- Пациентам с МДС-ИБ-2 моложе 45 лет при невозможности проведения терапии гипометилирующими препаратами **рекомендуется** проведение курса индукционной терапии по программам ОМЛ с использованием различных сочетаний следующих препаратов: #цитарабин**, #идарубицин**, #митоксантрон**, #меркаптопурин**, #филграстим** (см. Приложение А3.1, а также см. профильные рекомендации по лечению ОМЛ) [1–5,101].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с МДС-ИБ при нормальном кариотипе и гипоплазии кроветворения в возрасте старше 70 лет при невозможности проведения программной терапии **рекомендуется** проведение курса низких доз #мелфалана** 2 мг/день для достижения положительного ответа, в том числе и полной ремиссии. [102,103]

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

  Комментарии: *использование малых доз мелфалана** было исследовано в двух проспективных когортных исследованиях, которые суммарно включали 29 пациентов с МДС высокого риска. Общий ответ при этом составил 38–40%, отмечалась минимальная токсичность. Вероятность ответа на терапию была самой высокой у пациентов с гипоклеточным КМ, избытком бластов и нормальным кариотипом.*

- Пациентам с МДС-ИБ в возрасте старше 70 лет при невозможности проведения программной терапии **рекомендуется** проведение паллиативной терапии #меркаптопурином** [1,2].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *у пациентов с МДС, протекающим с бластозом, возможно осуществление терапии меркаптопурином**. Препарат назначают в дозе 60 мг/м^2 внутрь за 2 приема в постоянном режиме с коррекцией дозы или отменой при*

*развитии глубокой цитопении. При снижении числа лейкоцитов менее 3,0×10^9/л доза препарата снижается на 25%, менее 2,0×10^9/л – на 50%, а при падении до уровня менее 1,5×10^9/л отменяется до восстановления показателей, когда лечение можно будет возобновить. Терапия меркаптопурином**, как правило, рассматривается исключительно в качестве паллиативного подхода* [1,2].

- Пациентам с МДС из группы промежуточного-1 риска, при наличии неблагоприятных аномалий кариотипа, промежуточного-2 или высокого риска по шкале IPSS или из группы промежуточного, высокого и очень высокого риска по шкале IPSS-R (см. раздел 7.1 данных рекомендаций) в возрасте <60–65 лет, при отсутствии тяжелых сопутствующих заболеваний, а также пациентам с МДС без избытка бластов из группы промежуточного-1 риска по шкале IPSS и промежуточного риска по шкале IPSS-R моложе 40–50 лет, резистентным к проводимой терапии, с выраженной зависимостью от трансфузий компонентами крови, **рекомендуется** проведение алло-ТГСК с целью достижения полного биологического излечения [104].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *рекомендации по проведению алло-ТГСК у пациентов с МДС опираются на проспективные рандомизированные и нерандомизированные, а также групповые КИ. По данным Международного регистра по трансплантации костного мозга (IBMTR), основанном на анализе результатов лечения 387 взрослых пациентов с МДС, которым была выполнена алло-ТГСК от HLA-идентичного сиблинга, кумулятивная смертность, связанная с трансплантацией, составила 32% в течение 1 года и 37% в течение 3 лет, кумулятивная частота рецидивов 17% и 23%, ОВ – 53% и 40% соответственно. Количество бластных клеток в КМ и риск по IPSS показали обратную зависимость с безрецидивной выживаемостью после трансплантации. Выживаемость без прогрессирования у пациентов из группы низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS в течение 5 лет составила 60%, промежуточного-2 – 36–44% и высокого риска – 28–30%.*

  Оптимальные сроки для выполнения алло-ТГСК от HLA-совместимого донора при МДС определены в анализе клинических решений IBMTR. В этом исследовании было показано, что продолжительность жизни у пациентов из группы низкого или промежуточного-1 риска по шкале IPSS была выше, когда трансплантация была отсрочена во времени, но выполнялась до трансформации в ОМЛ. Напротив, для пациентов из групп промежуточного-2 и высокого риска именно немедленная

трансплантация существенно улучшает показатели выживаемости. Привлечение неродственного донора в случае отсутствия совместимого по системе HLA родственного донора не приводит к увеличению летальности.

Риск заболевания в соответствии с IPSS, возраст и наличие сопутствующей патологии, оцененные по индексу коморбидности ТГСК (HCT-CI – см. Приложение Г3 [105]*) являются наиболее значимыми клиническими данными при рассмотрении вопроса о проведении пациенту алло-ТГСК.*

Проведение алло-ТГСК должно быть совместным решением врача, пациента и его семьи, поскольку их отношение к риску является определяющим.

3.2. Сопроводительная терапия

- Всем пациентам с МДС при проведении ХТ **рекомендуется** с целью профилактики тошноты и рвоты введение противорвотных препаратов [106].

  Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)
- Всем пациентам с МДС при проведении индукционных курсов ХТ для профилактики гиперурикемии **рекомендуется** прием аллопуринола** [107].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)
- Всем пациентам с МДС при развитии фебрильной нейтропении **рекомендуется** использовать в качестве антибиотиков первой линии цефоперазон + сульбактам**, пиперациллин + тазобактам, цефепим**, цефтазидим** для купирования инфекционных осложнений [108,109].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии*:* *при неэффективности антимикробной терапии 1 линии ее модификацию необходимо проводить с учетом данных проведенного обследования (КТ, микробиологические исследования и т. д.). Назначение карбапенемов в качестве антибиотиков первого этапа при фебрильной нейтропении обосновано у пациентов с септическим шоком, а также в клиниках, где в этиологии инфекций преобладают энтеробактерии с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС).*
- Всем пациентам с МДС при проведении курса АТГ** **рекомендуется** профилактический прием антибактериальных и противогрибковых препаратов [110].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии*: при проведении курса АТГ** рекомендован профилактический прием 480 мг/сут #ко-тримоксазола**, 200 мг/сут флуконазола**.*

- Всем пациентам с МДС с 5q– с тромбоцитами >200×10^9/л при проведении иммуномодулирующей терапии леналидомидом** **рекомендуется** проведение антиагрегантной терапии в связи с возможным развитием тромбоза глубоких вен [111].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарии*: при указании на наличие тромбозов в анамнезе целесообразно добавление антикоагулянтной терапии. При проведении иммуномодулирующей терапии тромботические осложнения могут развиваться не только в начале терапии при тромбоцитозах, но и при повышении гемоглобина до нормальных значений.*

- Всем пациентам МДС перед выполнением трансфузии компонентов крови с целью профилактики цитратных и других реакций **рекомендуется** введение антигистаминных препаратов однократно в дозировках в соответствии с инструкциями по применению соответствующих препаратов [61].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам с МДС, у которых выявлены признаки аллосенсибилизации, **рекомендуется** переливать концентраты тромбоцитов по индивидуальному подбору для повышения эффективности трансфузий [112].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: *преодоление аллосенсибилизации у пациентов с МДС требует комплексного подхода, который помимо индивидуального подбора тромбоцитов включает в себя выполнение лечебных плазмаферезов (4–5 сеансов с замещением альбумином) с последующей трансфузией больших доз тромбоконцентратов (12–16 доз).*

- Всем пациентам с МДС, состояние которых препятствует достаточному естестственному питанию, **рекомендуется** обеспечение энергетическими и

пластическими субстратами за счет энтерального и/или парентерального питания [113,114]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *недостаточность питания – отягощающий фактор при проведении цитостатической терапии и алло-ТГСК. Общая суточная энергетическая ёмкость ЭП и ПП у пациентов старше 18 лет рассчитывается на идеальную массу тела, в том числе при наличии ожирения, согласно уравнению Харриса-Бенедикта (25–30 ккал/кг, белок 1,2-1,5 г/кг/сут), а также с учетом коэффициентов, повышающих или понижающих энергетические потребности организма, например при РТПХ кишечника – белок 1,5-2,0 г/кг/сут и количества естественного питания. Критерием отмены нутриционной терапии является восстановление естественного питания более 60% от необходимых суточных потребностей в течение 3-х последовательных дней.*

- Всем пациентам с МДС введение глюкокортикоидов **рекомендуется** только при развитии тяжелых жизнеугрожающих состояний [115].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

3.3. Хирургическое лечение

- Пациентам с МДС из группы низкого риска (см. раздел 7.1 данных рекомендаций) с гипоплазией кроветворения при отсутствии эффекта от ИСТ или пациентам с признаками аутоиммунной анемии или тромбоцитопении в сочетании с МДС, или пациентам МДС с увеличенными размерами селезенки с лечебно-диагностической целью **рекомендуется** выполнение спленэктомии [1,116].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарии: *спленэктомия у пациентов с МДС в странах ЕС применяется редко, в основном у пациентов с глубокой тромбоцитопенией. В РФ накоплен опыт выполнения спленэктомии у 33 пациентов с МДС. Чаще операция проводилась при гипоплазии кроветворения по данным гистологического исследования КМ (75%). В 16 (48%) случаях до спленэктомии проводилась комбинированная ИСТ. В 6 (18%) случаях документировано увеличение размеров селезенки более 15×8 см. Как эффект от проведения спленэктомии у 16 (48%) пациентов отмечено снижение зависимости от гемотрансфузий.*

Спленэктомию желательно выполнять лапароскопическим доступом.

Следует учесть, 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.

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 МДС рекомендуется проведение медицинской реабилитации, которая включает в себя эффективную обезболивающую терапию, нутритивную поддержку, обеспечение психологического благополучия и максимально возможное физическое функционирование на всех этапах лечения и поддерживающей терапии [117].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

  Комментарии: *медицинская реабилитация при лечении пациентов с МДС является частью поддерживающей терапии, направленной на уменьшение осложнений, максимальное обеспечение физических, эмоциональных и социальных потребностей, улучшение качества жизни пациентов и членов их семей. Принципы реабилитации должны быть основаны на Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ), разработанной ВОЗ в 2002 году. Главные условия включают работу мультидисциплинарной бригады (МДБ), раннее начало, пациент-ориентированный подход, длительное наблюдение и преемственность по месту жительства пациента. В состав МДБ при работе с пациентами, страдающими МДС, входят врач по физической реабилитационной медицине, врач гематолог-онколог, клинический психолог, методист-инструктор, эрготерапевт, медицинская сестра, родственники пациента и сам пациент. В результате диагностики нарушений структур и функций организма, ограничений активности и участия пациента, а также оценки факторов окружающей среды и персональных факторов пациента, выставляется реабилитационный диагноз, определяется потенциал и*

разрабатывается индивидуальный план реабилитации пациента, основываясь на краткосрочные и долгосрочные цели реабилитации.

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

- Всем пациентам с МДС **рекомендуется** постоянное динамическое наблюдение у гематолога в течение всей жизни [1,118].

  Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

  Комментарии: график диспансерного наблюдения не отработан, устанавливается индивидуально каждым врачом для каждого пациента в зависимости от варианта МДС, возраста пациента и наличия сопутствующей патологии.

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:

– в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;

– в соответствии с порядком оказания помощи по профилю «гематология», обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;

– на основе настоящих клинических рекомендаций;

– с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-гематологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной гематологической/онкологической помощи либо в первичном

гематологическом/онкологическом кабинете, первичном гематологическом отделении, поликлиническом отделении онкологического диспансера.

При выявлении у больного волосатоклеточного лейкоза (ВКЛ) или подозрении на него врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют больного на консультацию в центр амбулаторной гематологической/онкологической помощи либо в первичный гематологический кабинет, первичное гематологическое отделение медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Врач-гематолог амбулаторного или стационарного звена гематологической помощи организует выполнение диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность и стадию заболевания.

В случае невозможности проведения диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь больным с гематологическими заболеваниями для установления диагноза и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

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

Специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь оказывается врачами-гематологами в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь больным ВКЛ, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает в себя профилактику, диагностику, лечение гематологических заболеваний, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь больным ВКЛ, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается врачами-гематологами с привлечением при необходимости других врачей-специалистов, при необходимости – с проведением консилиума. Решение консилиума врачей

оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию больного.

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

Показания для плановой госпитализации

1. Обследование с целью верификации диагноза МДС у пациента с подозрением на МДС, при невозможности обследования в амбулаторных условиях.
2. Диагностика рецидива МДС, усугубления аплазии кроветворения или трансформации в ОЛ.
3. Проведение очередного курса ИСТ или ХТ в условиях круглосуточного либо дневного стационара.
4. Выполнение плановых хирургических вмешательств.
5. Выполнение плановых экстракорпоральных методов очищения крови и заместительной почечной терапии.
6. Проведение запланированной ТГСК.
7. Проведение заместительной гемокомпонентной терапии.

Показания для экстренной госпитализации

Неотложные состояния у пациентов с МДС и при подозрении на МДС:

– фебрильная лихорадка и инфекционные осложнения на фоне нейтропении после курса ХТ или на фоне ИМТ/ИСТ;

– геморрагический синдром;

– тромботические осложнения;

– необходимость проведения экстренной заместительной терапии компонентами крови;

– другие системные нарушения, обусловленные течением основного заболевания или осложнениями, развившимися вследствие проведенного лечения.

Показания к выписке пациента из стационара

1. Восстановление показателей периферической крови (лейкоциты более 1×10^9/л, гранулоциты более $0{,}5\times10^9$/л, тромбоциты более $30–50\times10^9$/л, гемоглобин более 80 г/л) после очередного курса ХТ, ИМТ или ИСТ.
2. Нормотермия в течение 3–5 суток и отсутствие неконтролируемых инфекционных осложнений.

3. Купирование геморрагических осложнений.
4. Купирование тромботических осложнений.
5. Купирование системных нарушений, обусловленных течением основного заболевания или осложнениями, развившимися вследствие проведенного лечения.

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

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

7.1. Факторы, влияющие на исход МДС, связанные с болезнью (шкалы прогноза)

Определение риска, связанного с характеристикой варианта МДС, базируется на использовании прогностических систем оценки, объединяющих отдельные клинические и гематологические параметры. В 1997 г. под эгидой Международной школы анализа рисков миелодисплазии (IMRAW) P. Greenberg и соавторы разработали Международную прогностическую балльную систему (IPSS), учитывающую количество бластов в КМ, цитогенетические аномалии и выраженность периферических цитопений (табл. 1) [63].

Таблица 1. Прогностическая шкала IPSS

Критерии прогноза	**Баллы**				
	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Бласты в КМ, %	<5	5–10	–	11–20	21–30
Кариотип	Хороший	Промежуточный	Плохой		
Цитопении	0/1	2/3			

Сумма баллов	Категория риска	Медиана общей выживаемости, лет	Медиана времени до трансформации в ОМЛ 25% пациентов, лет
0	Низкий	5,7	9,4
0,5–1,0	Промежуточный-1	3,5	3,3
1,5–2,0	Промежуточный-2	1,1	1,1
≥2,5	Высокий	0,4	0,2

Примечания:

Цитопения: Hb <100 г/л; абсолютное число нейтрофилов $<1{,}5\times10^9$/л; тромбоциты $<100\times10^9$/л.

Кариотип: хороший – нормальный кариотип, –Y, –20, –5; плохой – аномалии 7-й хромосомы и комплексные аберрации (≥3 хромосом); промежуточный – все остальные.

Система IPSS оказалась полезной для прогнозирования общей выживаемости и риска трансформации в острый миелолейкоз (ОМЛ) пациентов с МДС, что помогает в принятии клинических решений [63].

Дополнительные факторы, которые также имеют прогностическое значение, в том числе мультилинейная дисплазия, тяжелая анемия с зависимостью от трансфузий, были

включены в Прогностическую балльную систему ВОЗ (WPSS), которая позволяет разделить пациентов на 5 групп риска с различными показателями выживаемости и вероятности трансформации в ОМЛ (табл. 2). Эта шкала позволяет более точно определить прогноз отдельных пациентов с МДС, в особенности из групп низкого и промежуточного-1 риска по IPSS [64].

Таблица 2. Прогностическая шкала WPSS

Параметры	**Баллы**			
	0	1	2	3
Вариант по классификации ВОЗ[1]	РА, РАКС, 5q–	РЦМД	РАИБ-1	РАИБ-2
Кариотип[2]	Хороший	Промежуточный	Плохой	–
Нв<90 г/л для мужчин и <80г/л для женщин	Нет	Да	–	–

Сумма баллов	Категория риска	Медиана общей выживаемости, мес.	Вероятность прогрессии в ОМЛ (без лечения)	
			2 года	5 лет
0	Очень низкий	103	0	0,06
1	Низкий	72	0,11	0,24
2	Промежуточный	40	0,28	0,48
3–4	Высокий	21	0,52	0,63
5–6	Очень высокий	12	0,79	1

Примечания:

1. **Морфологические варианты по ВОЗ:** РА – рефрактерная анемия; РАКС – рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами; 5q–синдром – МДС с изолированной делецией 5q; РЦМД – рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией; РАИБ-1 – рефрактерная анемия с избытком бластов 1 и РАИБ-2 – рефрактерная анемия с избытком бластов-2.
2. **Кариотип**: хороший – нормальный, –Y, del(5q), del(20q); плохой – комплексные аномалии ≥3 аберраций и любые изменения 7-й хромосомы; промежуточный – все другие аномалии кариотипа.
3. **Трансфузионная зависимость (регулярная)** – это минимум одна трансфузия донорских эритроцитов каждые 8 недель на протяжении 4 месяцев [5]

Относительно недавно Международная рабочая группа по прогнозированию МДС, проанализировав отдаленные результаты большого многоцентрового исследования по первичным пациентам с МДС, пересмотрела систему IPSS. В работе было проанализирована прогностическая значимость большого количества даже весьма редких аномалий кариотипа, что позволило классифицировать их на 5 цитогенетических групп риска. В конечном виде пересмотренная прогностическая балльная система (IPSS-R) позволяет классифицировать заболевание на 5 прогностических групп, точно учитывая кариотип, количество бластных клеток и тяжесть отдельных цитопений (табл. 3) [30].

Таблица 3. Прогностическая шкала IPSS-R

Параметры	**Баллы**					
	0	0,5	1	1,5	2	3–4
Кариотип	Очень хороший	–	Хороший	–	Промежуточный	Плохой и очень плохой
Бласты в КМ, %	≤2		>2–<5	–	5–10	> 10
Гемоглобин, г/л	≥100	–	80–99	<80	–	–
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	≥100	50–99	<50	–	–	–
Нейтрофилы, $\times 10^9$/л	≥0,8	<0,8	–	–	–	–
Группа риска	**Сумма баллов**	**Медиана общей выживаемости, мес**		**Медиана времени до трансформации в ОМЛ 25% пациентов, мес**		
Очень низкий	≤1,5	9,3		Не достигнута		
Низкий	>1,5–3	6,3		Не достигнута		
Промежуточный	>3–4,5	3,4		2,4		
Высокий	>4,5–6	1,2		0,8		
Очень высокий	>6	0,6		0,6		
Вариант кариотипа	**Данные цитогенетического исследования**					

Очень хороший	–Y; del(11q)
Хороший	Нормальный; del(5q); del(12p); del(20q); del(5q) с дополнительной хромосомной аберрацией
Промежуточный	Del(7q); +8; +19; i(17q); любая другая изолированная или двойная аберрация
Плохой	–7; inv(3)/t(3q)/del(3q); двойная аберрация с –7/7q-; комплексный кариотип (3 аберрации)
Очень плохой	Комплексный кариотип (>3 аберраций)

Новая прогностическая система IPSS-R более совершенна и улучшает стратификацию пациентов. Оценка прогноза может технически быть упрощена с помощью Интернет-калькулятора (http://advanced.ipss-r.com) или бесплатного приложения IPSS-R для смартфонов и планшетных компьютеров.

7.2. Другие факторы, влияющие на исход МДС

Отдельные параметры, характеризующие соматический статус пациента, могут влиять на естественное течение болезни и принятие терапевтических решений. К ним относятся возраст, сопутствующие заболевания, физические резервы, нутритивный и психический статус пациента.

При выявлении МДС возраст старше 60 лет является независимым неблагоприятным прогностическим фактором. Коррекция на возраст при оценке вероятности долгосрочной выживаемости была предоставлена для большинства прогностических систем. Тем не менее, хронологический возраст может отличаться от биологического, что необходимо учитывать при выборе тактики терапии.

Высокая частота сопутствующих заболеваний – обычное явление у пожилых людей. Одно или несколько сопутствующих заболеваний исходно встречается более чем у половины пациентов с МДС, что оказывает значительное влияние на выживаемость. Болезни сердца – это самые частые сопутствующие заболевания, определяющие коморбидность пациентов с МДС. Сердечно-сосудистые осложнения наиболее выражены у пациентов с тяжелой анемией и трансфузионной зависимостью.

Проблемы, связанные с наличием сопутствующих заболеваний, по-разному проявляются у пациентов с МДС из групп низкого и высокого риска. У пациентов с МДС из группы низкого риска, сопутствующие заболевания влияют на прогноз, непосредственно увеличивая риск смерти, не связанной с трансформацией в ОЛ. И наоборот, у пациентов из группы высокого риска клиническое значение нетяжелой сопутствующей патологии не так велико по сравнению с неблагоприятным прогнозом самого МДС. Однако и у этих

пациентов коморбидность влияет на результаты лечения, ограничивая выбор возможных вариантов терапии.

Для прогнозирования влияния сопутствующих заболеваний на конечные результаты лечения у больных МДС наибольший интерес представляет МДС-специфичный индекс коморбидности (MDS-CI), для определения которого необходимо оценить функциональное состояние и/или наличие поражения сердца, печени, почек и легких, активных или излеченных солидных опухолей (Приложение Г2).

По сумме баллов, присвоенных каждому показателю, определяется прогностический вариант MDS-CI: низкий (0), промежуточный (1–2) и высокий (≥3 баллов). Последующее применение индекса коморбидности позволяет стратифицировать пациентов из группы низкого и промежуточного риска (но не высокого и очень высокого) на группы с разной выживаемостью. При прочих равных условиях высокое значение индекса MDS-CI как увеличивает риск смерти от причин, не связанных с трансформацией в ОЛ (HR 2,46; p <0,001), так и уменьшает показатели ОВ в целом (HR 2,09; p <0,001).

Таким образом, учет факторов, связанных как с заболеванием, так и с самим пациентом, значительно улучшает прогностическую мощность отдельных моделей, особенно в группах низкого риска [119].

7.3 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 [120–126].

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 - NK-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 1) [120–126]:

- 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 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	гексаметилмеламин прокарбазин

	стрептозоцин циклофосфамид ≥ 1500 мг/м^2 цисплатин	
Умеренный (30–90%)	азацитидин алемтузумаб бендамустин бусульфан даунорубицин доксорубицин идарубицин иринотекан иринотекан [липосомальная форма] ифосфамид карбоплатин клофарабин оксалиплатин ромидепсин темозоломид тиотепа трабектедин циклофосфамид <1500 мг/м^2 цитарабин >1000 мг/м^2 эпирубицин	босутиниб винорельбин иматиниб кабозантиниб кризотиниб ленватиниб темозоломид трифлуридин-типирацил церитиниб циклофосфамид
Низкий (10–30%)	атезолизумаб афлиберцепт белиностат блинатумомаб бортезомиб брентуксимаб винфлунин гемцитабин доксорубицин пегилированный липосомальный доцетаксел иксабепилон ипилимумаб	аксатиниб алектиниб афатиниб вандетаниб венетоклакс вориностат дабрафениб дазатиниб ибрутиниб иделалисиб иксазомиб капецитабин кобиметиниб

	кабазитаксел карфилзомиб катумаксумаб метотрексат митоксантрон митомицин наб-паклитаксел нецитумумаб паклитаксел панитумумаб пеметрексед пертузумаб темсиролимус топотекан трастузумаб-эмтанзин цетуксимаб цитарабин ≤ 1000 мг/м^2 элотузумаб эрибулин этопозид 5-фторурацил	лапатиниб леналидомид нилотиниб олапариб осимертиниб пазопаниб палбоциклиб панобиностат понатиниб регорафениб сонидегиб сунитиниб талидомид тегафур-урацил траметиниб флударабин эверолимус этопозид
Минимальный (<10%)	бевацизумаб блеомицин винбластин винкристин винорельбин даратумумаб кладрибин ниволумаб обинутузумаб офатумумаб пембролизумаб пиксантрон пралатрексат рамуцирумаб	бусульфан вемурафениб висмодегиб гефитиниб гидроксиуреа мелфалан метотрексат помалидомид руксолитиниб сорафениб хлорамбуцил эрлотиниб 6-тиогуанин

	ритуксимаб трастузумаб флударабин 2-хлордеоксиаденозин	

Рекомендации экспертов по принципам противорвотного (антиэметогенного) лечения основываются на том, в какую категорию эметогенного потенциала входит цитостатик [120–126]. 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 [120–126]:

- *Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов (НТ - гидрокситриптамин)*. 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-НТ3-рецепторов

Препарат	Разовая доза, мг	Способ применения
Ондансетрон	8 16 8	в/в внутрь суппозитории ректальные
Гранисетрон	1-3 2	в/в 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 нейрокинина-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-НТ3-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, поручающих 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 80	Внутрь в 1 день 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 алогритм и методы профилактики тошноты и рвоты [120,126].

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-HT3) + 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 [120–126].

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-НТ3) + дексаметазон. При некоторых умеренно-эметогенных режимах, включающих карбоплатин, рекомендовано назначение апрепитанта/фосапрепитанта в комбинации с 5-НТ3-антагонистом и дексаметазоном [120–126].

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-НТ3-рецепторов или антагонист рецепторов допамина (например, метоклопрамид). При минимально-эметогенной ХТ профилактика тошноты и рвоты не требуется [120–126].

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-НТ3-рецепторов) чаще применяют неивазивным путем (перорально, ректально) за 30-60 мин до облучения. При недостаточной эффективности антагонистов 5-НТ3-рецепторов в монотерапии возможно присоединение глюкокортикоидов [120–126].

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 [120–126].

Развитие неконтролируемой или рефрактерной рвоты может развиться 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 Н2-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;
- палоносетрон 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 [120–126].

7.4 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 ульцерогенного 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 ульцерогенностью, при использовании ГКС необходимо проводить антисекреторную терапию с целью профилактики стероидных язв [127,128].

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[129], язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцуются практически во всех случаях, если pH 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 H2-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы (ИПП). Согласно одному из последних мета-анализов, при использовании ИПП или блокаторов H2-гистаминовых рецепторов достоверно эффективнее достигается рубцевание язвенного дефекта, а также снижается риск повторного кровотечения. Лишь препараты этих двух групп позволяют достигать и поддерживать необходимую pH-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 Н2-гистаминовых рецепторов [130,131].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП)

Ингибиторы протоновой помпы (ингибиторы протонового насоса, блокаторы протонного насоса, блокаторы Н+/К+-АТФазы, блокаторы водородной помпы) — антисекреторные лекарственные препараты, блокирующие Н+/К+-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 pH. При активации ИПП образуют прочные ковалентные связи с меркаптогруппами цистеиновых остатков Н+/К+-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 [130–132].

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 Н2-гистаминовых рецепторов

Секреторные реакции желудка при действии экзогенного или эндогенного гистамина реализуются через Н2-гистаминорецепторы. Блокаторы гистаминовых Н2-рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина и подавляют вызванную различными раздражителями секрецию соляной кислоты за счет вытеснения гистамина из связи с Н2-рецепторами париетальных клеток. Препараты этой группы поддерживают показатели внутрижелудочного pH > 3 на протяжении суток. Применение Н2-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, Н2-блокаторы применяются реже, главным образом при невозможности применения ИПП.

В группу препаратов – блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов входят ранитидин, фамотидин, применяемые во время проведения курсов противоопухолевой терапии, включающей системные ГКС, в указанных в таблице А3.3.2 дозах [130,131,133].

Таблица 2 . 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

7.5 Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений

При гематологических заболеваниях, 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 [134,135]. Причинами тромбозов у пациентов онкогематологическими заболеваниями, в частности с лимфомами, могут быть [136]:

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 [136,137]:

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 [136,137]:

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.

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 [138];
- 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 $\geq 100 \times 10^9$/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 [138]. 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, мочевина, креатинин, щелочная фосфатаза, холестерин, триглицериды, индекс атерогенности – на этапе диагностике, 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 [136,137]:

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 [136].

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, D-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 [136,137]:

- 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 [136,137]. 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 [134,136,137].

Осуществляется лечение нефракционированным гепарином (НФГ), предпочтительно путем постоянного внутривенного введения при помощи инфузомата [139]. 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 х 10^9/л, дозу НФГ снижают вдвое; если меньше 50х10^9/л, НФГ отменяют. При развитии геморрагического синдрома любой тяжести введение НФГ прекращают и вводят протамина сульфат или свежезамороженную 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) [140].

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 1 и 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 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 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 $<70\times10^9$/л; временная отмена НМГ при количестве тромбоцитов $<30\times10^9$/л. При острых тромбозах и тромбоцитопении в отсутствии геморрагических проявлений целесообразно использовать внутривенное с помощью инфузомата 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) [140]:

- 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 х 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 корригируется 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 одновременные 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 3. В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4-8 недель.

Таблица 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 > 3.5 – пауза до тех пор, пока МНО не станет < 3.5, затем начать повторный прием 50% предшествующей дозы	МНО 3.6–4.0 – однократно 50% дозы, затем в уменьшенной на 20% дозе
	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 4.

Таблица 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 [136,137].

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 [136,137].

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 2-3раза 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 [136]:

- 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 [136]:

- При гипергомоцистеинемии используются витамины B6, B12, фолиевая кислота.
- При применении гепаринов может развиться 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 [136]. 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 тромбоэкстракция используется при острых тромбозах сосудов головного мозга, ТЭЛА, остром коронарном синдроме, а также при угрозе формирования некрозов тканей и органов [136]. 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 тромбоэкстракции, 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.

7.6 Профилактика, диагностика и лечение геморрагических осложнений

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. Геморрагические проявления могут встречаться на любом этапе диагностики и лечения гематологического заболевания. Для предотвращения геморрагических нарушений требуется динамический лабораторный контроль за показателями периферической крови и коагулограммы [137]. 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 [137,141]:

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 ≤

$20x10^9$ 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, ристомицином, 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 $\geq 100x10^9$/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 сниженному фактору.

3) Биохимический анализ крови: общий белок, альбумины, общий и прямой/непрямой билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевая кислота, мочевина, 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 антикогулянта, антител к кардиолипину IgG, IgM; антител к β2-гликопротеину-1 IgG, IgM с повторным их исследованием через 12 недель – по показаниям.
6) Тромбоэластография, пространственная тромбодинамика и определение тромбинового потенциала – по показаниям.
7) Молекулярно-генетическая диагностика мутаций генов FI, FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII, FXIII - 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 [137,141].

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 [137,141].

Медикаментозная терапия.

Геморрагические осложнения при проведении антикоагулянтной терапии

Тяжелые геморрагические осложнения при проведении антикоагулянтной терапии диктуют необходимость применения антидотов [137]. 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 K_1. 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.

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 [137,142]:

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.

Особенности диагностики и лечения геморрагического синдрома при отдельных гематологических заболеваниях.

Особенности лечения геморрагического синдрома при острых лейкозах, миелодиспластическом синдроме (МДС)

Тромбоцитопения при острых лейкозах, МДС является одним из симптомов костно-мозговой недостаточности, и в 10-30% случаев выявляется в дебюте заболевания. Проявлением дисплазии в мегакариоцитарном ростке является обнаружение в анализе крови макроформ тромбоцитов, поэтому геморрагический синдром может развиваться при умеренной тромбоцитопении в связи с наличием функциональной неполноценности тромбоцитов. При развитии аллосенсибилизации целесообразно проведение 4-10 сеансов лечебного плазмафереза для повышения эффективности трансфузий концентратов тромбоцитов. Особенности лечения геморрагического синдрома при остром промиелоцитарном лейкозе приведены в соотвествующей клинической рекомендации.

Особенности диагностики и лечения геморрагического синдрома при меноррагиях, внутричерепных кровоизлияниях и кровоизлияниях в ЦНС приведены в соответствующих приложениях по сопроводительной терапии в гематологии.

7.7 Внутричерепные кровоизлияния у гематологических пациентов – тактика нейрохирургического лечения

Внутричерепные кровоизлияния (ВЧК) – это нередкое (ожидаемое) осложнение основного заболевания и/или специфического (в том числе, химиотерапевтического) лечения у гематологических пациентов, в том числе, со всеми видами лейкозов и лимфом, часто сопряженное с патологией плазменного и/или тромбоцитарного гемостаза [143]. Без оказания неотложной нейрохирургической помощи массивные ВЧК у гематологических больных закономерно приводят к фатальному исходу. Из всех ВЧК, требующих оперативного лечения, наиболее часто у гематологических пациентов встречаются

следующие (в порядке убывания): внутримозговая гематома с признаками внутричерепной гипертензии и дислокационного синдрома (в т.ч. с прорывом в желудочки) по данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга; острые и подострые субдуральные (СДГ) и острые эпидуральные гематомы (ЭДГ); декомпенсация хронической субдуральной гематомы (ХСДГ).

Основные причины ВЧК у гематологических пациентов – черепно-мозговая травма, нарушение венозного оттока (тромбоз синусов головного мозга), гипертонический криз, артериовенозная мальформация. При этом у пациентов могут не выявляться нарушения гемостаза, или иметься различные его нарушения – тромбоцитопения менее $50x10^9$/л и/или нарушение плазменного гемостаза (гипокоагуляция).

Нейрохирургическое вмешательство позволяет сохранить жизнь у 60% гематологических пациентов с массивными ВЧК и продолжить лечение основного онкогематологического заболевания, при этом регресса неврологической симптоматики удаётся добиться у более чем 40% оперированных больных.

Клиническая картина

Клиническая картина ВЧК зависит от локализации кровоизлияния.

Эпидуральные и острые субдуральные гематомы в большинстве случаев связаны с травмой. Спонтанные субдуральные гематомы выявляются у пациентов с грубой патологией плазменного и/или тромбоцитарного гемостаза. В клинической картине ЭДГ и СДГ присутствуют общемозговые симптомы – головная боль, тошнота, рвота, вялость, сонливость, апатия или тревожность, угнетение сознания. Быстро развивается гипертензионно-дислокационный стволовой синдром, который проявляется тяжёлым или крайне тяжелым состоянием, угнетением сознания до комы, выраженными стволовыми расстройствами, гемодинамическими нарушениями – артериальная гипертензия/гипотензия, брадикардия. Выделяют острые СДГ – до 2-х суток с момента травмы, подострые СДГ – до 14 суток, хронические СДГ – более 14 суток. ХСДГ характеризуются наличием капсулы, изолирующей СДГ от окружающего ликворного пространства.

Хроническая субдуральная гематома (ХСДГ) часто выявляется как находка при выполнении магнитно-резонансной томографии (МРТ) или КТ головного мозга у гематологических пациентов. Клинически ХСДГ может протекать бессимптомно, либо вызывать клинику гипертензионно-дисциркуляторного синдрома (угнетение сознания до умеренного или глубокого оглушения, головная боль, тошнота, рвота, психомоторное

возбуждение, судорожный синдром, афатические нарушения, пирамидная недостаточность).

Субарахноидальные кровоизлияния (САК) у гематологических пациентов встречаются часто как спутник кровоизлияний других локализаций либо спонтанное геморрагическое осложнение, не связанное с грубой цереброваскулярной патологией. Как правило, клиническая картина соответствует I-II стадии по классификации Hunt&Hess, проявляется головной болью и менингеальной симптоматикой. Причиной развития САК у гематологических больных как правило служит патология плазменного и/или тромбоцитарного гемостаза. Гораздо реже наблюдаются классические САК, связанные с разрывом артериальной аневризмы или артериовенозной мальформации. В этих случаях клиническая картина определяется генерализованным вазоспазмом, может сопровождаться развитием гипертензионно-дислокационного синдрома вследствие образования внутричерепных гематом.

Внутримозговые, внутрижелудочковые и сочетанные гематомы, наряду с патологией плазменного и/или тромбоцитарного гемостаза, в своем развитии связаны с артериальной гипертензией либо тромбозом венозных синусов. При остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому типу клиническая неврологическая симптоматика, помимо гипертензионно-дислокационного синдрома, зависит от того, в бассейне какой мозговой артерии произошло кровоизлияние. Гемипарез является характерным проявлением данного типа ВЧК. Наиболее часто ОНМК развивается в бассейне средней мозговой артерии и сопровождается прорывом крови в желудочки мозга. Состояние пациентов оценивается как крайне тяжелой, прогноз неблагоприятный.

Напротив, спонтанные внутримозговые гематомы нетипичных для ОНМК локализаций часто связаны с тромбозом синусов головного мозга. Клиническая картина в этих случаях более благоприятная, гипертензионно-дислокационный синдром прогрессирует медленно, отмечается появление парезов с контрлатеральной стороны, развитие афатических и ментальных расстройств.

Субтенториальные кровоизлияния локализуются в структурах головного мозга под наметом мозжечка. Клиническая картина определяется степенью воздействия на стволовые структуры мозга и локализацией кровоизлияния. Пациентов может беспокоить головная боль, тошнота, рвота, нарушение походки, головокружение. При развитии поражения стволовых структур возникает угнетение сознания, гемодинамические и дыхательные расстройства.

Инструментальная диагностика.

КТ головного мозга рекомендуется практически всем пациентам с гематологическим заболеванием при поступлении в стационар. Это необходимо для определения исходного статуса и динамики изменений как при наличии у пациентов неврологической симптоматики, так и без нее. При необходимости выполняется МРТ головного мозга.

Любое нарушение неврологического статуса, включая субъективное беспокойство пациента требует выполнения КТ/МРТ головного мозга для исключения ВЧК, учитывая возможность быстрого развития и прогрессирования ВЧК у гематологических пациентов.

КТ или МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием выполняется в качестве дополнительного обследования и дифференциальной диагностики ВЧК с другой неврологической патологией.

Ангиография выполняется при подозрении на тромбоз венозных синусов, артериальную аневризму или артериовенозную мальформацию при выявлении признаков САК.

Лабораторная диагностика.

Лабораторная диагностика заключается в выявлении патологии плазменного и тромбоцитарного гемостаза, а также мониторинге терапии выявленных нарушений.

Рекомендуемые исследования для выявления патологии гемостаза:

- общий (клинический) анализ крови развернутый, с подсчетом количества тромбоцитов в крови по мазку (по Фонио),
- агрегация тромбоцитов с АДФ и ристомицином,
- коагулограмма – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбин, фибриноген, Д-димер, антитромбин III и др.
- тромбоэластография (при необходимости).
- маркеры тромбофилии (при тромбозе мозговых синусов): 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 фактора Лейден, метилентетрагидрофолат-редуктазы, протромбина.

Лечение [143]

Цель лечения ВЧК заключается в достижении эффективного гемостаза для остановки кровотечения и борьба с гипертензионно-дислокационным синдромом. В случаях небольших по объёму ВЧК, не угрожающих жизни пациента, при достижении

эффективного гемостаза санагенез гематомы происходит в течение 2-3 недель. Нейрохирургическое вмешательство в данной ситуации не требуется.

При выявлении ВЧК пациент переводится в реанимационное отделение, где проводится экстренная диагностика состояния гемостаза, и проводится коррекция тромбоцитопении и гипокоагуляции. Пациентам с дефицитом факторов свертывания препараты факторов VIII, IX, рекомбинантного активированного фактора VII или препарат активированного протромбинового комплекса (при наличии ингибитора) вводятся в рекомендуемых дозах при подозрении на ВЧК ещё до направления на КТ головного мозга.

После достижения эффективного гемостаза мультидисциплинарной командой (гематолог, нейрохирург, реаниматолог) решается вопрос о возможности и целесообразности выполнения нейрохирургического вмешательства. Цель нейрохирургической операции – борьба с гипертензионно-дислокационным синдромом. Операция выполняется по жизненным показаниям. При оказании ургентной нейрохирургической помощи гематологическим пациентам принципиальным является фактор времени. Оптимальным является выполнение трепанации черепа не позднее 4-х часов с момента диагностики ВЧК. Нужно учитывать, что у гематологических пациентов редко удаётся добиться идеального гемостаза и редко удаётся выявить непосредственный источник кровотечения. Необходимо, как правило, использовать дополнительные местные гемостатические материалы – Тахокомб, Серджисел. Операция заканчивается дренированием полости гематомы тонким дренажем с пассивной аспирацией.

При острых субдуральных и эпидуральных гематомах, при развитии у пациента гипертензионно-дислокационного синдрома и смещения срединных структур головного мозга более 9 мм выполняется костно-пластическая краниотомия, удаление и дренирование гематомы головного мозга. При выявлении на операции признаков отёка / набухания вещества головного мозга объём вмешательства расширяется до декомпрессивной трепанации с пластикой твердой мозговой оболочки.

Субарахноидальные кровоизлияния (САК) у гематологических пациентов, как правило, требуют консервативного лечения, либо эндоваскулярной диагностики и эндоваскулярного нейрохирургического лечения. Показания к эндоваскулярному вмешательству также определяются коллегиально специалистами: нейрохирург, ангиохирург, реаниматолог, гематолог.

Внутримозговые гематомы и внутрижелудочковые кровоизлияния у гематологических пациентов требуют нейрохирургического вмешательства только по жизненным показаниям, так как любая дополнительная травма вещества головного мозга при удалении внутримозговых гематом усугубляет неврологических дефицит, и кроме того,

у гематологических пациентов имеется высокий риск рецидива гематомы. При нетипичных локализациях спонтанных внутримозговых гематом требуется исключить тромбоз венозных синусов. При подтверждении тромбоза целесообразно выполнить эндоваскулярное вмешательство с целью восстановления кровотока (локальный эндоваскулярный трансвенозный тромболизис, эндоваскулярная тромбэктомия аспирационная). В случае принятия решения об открытом оперативном вмешательстве выполняется декомпрессивная краниотомия, удаление и дренирование внутримозговой гематомы. При кровоизлиянии в желудочки головного мозга у гематологических пациентов выполнение только вентрикулостомии неэффективно.

Хронические субдуральные гематомы (ХСДГ) требуют нейрохирургического лечения в плановом порядке при наличии клинических проявлений. Свою эффективность у гематологических пациентов показал подход, заключающийся в выполнении закрытого дренирования ХСДГ.

По клиническим показаниям производится гемотрансфузионная терапия: трансфузии тромбоконцентрата, свежезамороженной плазмы, криопреципитата, эритроцитсодержащих компонентов крови. При тромбозах венозных синусов подбор антикоагулянтной терапии производится индивидуально с учетом лабораторных данных и факторов риска кровотечения. Исход нейрохирургических вмешательств при ВЧК зависит от комплекса факторов (таб.1)

Таблица 1. Прогностические факторы исхода нейрохирургических вмешательств при ВЧК у гематологических пациентов.

Благоприятные факторы	Неблагоприятные факторы
• оболочечные гематомы • диагностика в течение первых 4 часов • контролируемые нарушения гемостаза • супратенториальная локализация • уровень сознания – более 8 баллов ШКГ	• внутримозговые, внутрижелудочковые и сочетанные гематомы • поздняя диагностика • неконтролируемые нарушения гемостаза • субтенториальная локализация • глубокое угнетение сознания менее 8 баллов ШКГ

7.8 Лечение меноррагий у пациенток с гематологическими заболеваниями

Аномальные маточные кровотечения (АМК) — распространенная патология у женщин с гематологическими заболеваниями, которая включает нарушения менструального цикла, связанные с частотой, регулярностью, продолжительностью и объемом теряемой крови у пациенток. Частота встречаемости АМК в общей популяции женщин варьирует от 14 до 30%, частота у пациенток с гематологическими заболеваниями неизвестна.

Основные причины АМК у пациенток с гематологическими заболеваниями [144]:

1. Экстрагенитальная патология: врожденные или приобретенные нарушения гемостаза, тромбоцитопении.
2. АМК в период диагностики и лечения основного гематологического заболевания (в том числе, при лейкозах и лимфомах, обусловленные тромбоцитопенией и коакулологическими нарушениями), а так же после самопроизвольных родов или оперативного родоразрешения на фоне гематологического заболевания (в том числе, при лейкозах и лимфомах).
3. Органическая гинекологическая патология: полип, лейомиома, гиперплазия эндометрия, злокачественные образования, патология яичников, шейки матки (на фоне основного гематологического заболевания).

Диагностика маточных кровотечений.

АМК проявляются обильными, длительными (более 7 дней), иногда болезненными кровянистыми выделениями из половых путей [144,145].

Обязательные методы первичного обследования при АМК:

1. Клинико-анамнестическое обследование (жалобы, анамнез, прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный, повторный).
2. Лабораторная диагностика:
   - клинический анализ крови (гемоглобин, тромбоциты, в том числе и с подсчетом в мазке крови по Фонио, лейкоциты с лейкоцитарной формулой, СОЭ)
   - биохимический анализ крови (общий белок, мочевая кислота, билирубин общий, мочевина, креатинин, калий, натрий, кальций, АСТ, АЛТ, ЛДГ, железо сыворотки, глюкоза крови)
   - развернутая коагулограмма (АЧТВ, протромбиновый индекс, концентрация фибриногена, XIIa зависимый фибринолиз, Фактор VIII, Фактор Виллебранда, агрегация тромбоцитов с ристомицином).

- тромбоэластограмма (при наличии возможности);

3. Инструменальная диагностика:
   - Трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВУЗИ)

Дополнительные методы обследования проводятся при необходимости (по клиническим показаниям) [144,145]:

1. МРТ органов малого таза.
2. Определение онкомаркеров в сыворотке крови (при подозрении на злокачественные образования матки, яичников):
   - РЭА раково-эмбриональный антиген-рак матки, рак яичников.
   - СА-125-рак яичников, рак матки,молочной железы.
   - СА15-3- рак молочной железы.
   - ХГЧ-хорионкарцинома яичника.
   - СА72-4-рак яичников.
   - НЕ4-рак яичников.
3. Гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание эндометрия и эндоцервикса (при внутриматочной патологии) с последующим гистологическим, и при необходимости микробиологическим исследованием биоптатов, отделяемого.

Повторные лабораторные и инструментальные исследования проводятся по клиническим показаниям на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения пациентки с гематологическим заболеванием.

Лечебная тактика при маточных кровотечениях:

Диагностика, тактика ведения и выбор метода терапии АМК у пациенток с гематологической патологией осуществляется совместно с врачом-гематологом. Лечение АМК проводится дифференцированно, в соответствии с выявленной патологией.

Основные цели терапии АМК [144,145]:

1. Остановка кровотечения;
2. Профилактика рецидивов АМК.

Осуществление гемостаза возможно как посредством консервативных мероприятий, так и, в ряде случаев, оперативным путем.

Консервативные методы гемостаза [144,145].

1. Заместительная гемотрансфузионная терапия компонентами крови:

- концентрат тромбоцитов;
- свежезамороженная плазма;
- криопреципитат;
- эритроцитсодержащие компоненты крови

2. Ингибиторы фибринолиза:

транексамовая кислота- 250 - 500 мг внутрь х 3-4 р/день; или внутривенно 1000 мг х 3–4 раза в сутки, курс лечения 5-7 дней; апротинин и др.

3. Гормональный гемостаз:

гормональный гемостаз может проводиться комбинированными оральными контрацептивами (КОК) или препаратами группы прогестагенов.

Гормональный гемостаз КОК целесообразно проводить:

- женщинам раннего и активного репродуктивного возраста, которые не относятся к группе риска относительно развития пролиферативных процессов эндометрия;
- пациенткам, у которых диагностическое выскабливание проводилось не более 3 мес. назад и при этом не было выявлено патологических изменений эндометрия.

Различают монофазные, двухфазные и трехфазные КОК:

- Монофазные пероральные контрацептивы содержат в каждой таблетке одну и ту же доза обоих компонентов. Отличаются соотношением эстрогенной и гестагенной составляющих, а также видом гестагена. В качестве эстрогена, как правило, используют этинилэстрадиол (по строению наиболее близкий к эндогенному эстрадиолу). Содержание этинилэстрадиола в монофазных комбинированных контрацептивах колеблется от 0,02 до 0,05 мг, содержание гестагена, как правило – от 0,075 до 0,25 мг.
- Двухфазные пероральные контрацептивы состоят из таблеток двух типов, предназначенных для приема соответственно в первую и вторую фазы менструального цикла. При этом содержание эстрогена во всех таблетках одинаково, а гестагена больше в таблетках, принимаемых во второй фазе.
- Трехфазные пероральные контрацептивы включают таблетки трех видов, каждый из которых содержит разные количества и эстрогена, и гестагена.

Гемостатическая терапия КОК проводится монофазными препаратами, содержащими этинилэстрадиола и гестагены группы норстероидов по схеме: по 1 таб/час до 5 таб. в день в первые сутки до достижения гемостаза, с постепенным ежедневным снижением дозы по 1 таб. в день, общей продолжительностью терапии 21 день с первого

дня гемостатической терапии, далее 7-дн. перерыв, и прием в режиме контрацепции, или продолжение приема в непрерывном режиме (в зависимости от клинической ситуации).

В эту группу всходят препараты:

1) этинилэстрадиол-0,03мг- левоноргестрел-0,15

2) этинилэстрадиол-20мкг-дезогестрел-150мкг

3) этинилэстрадиол-30мкг-дезогестрел-150мкг

4) этинилэстрадиол-0,03мг-диеногест-2мг

5) этинилэстрадиол-20мкг –гестоден-75мкг

6) этинилэстрадиол-20мкг- дроспиренон- 3 мг

7) этинилэстрадиол-30мкг- дроспиренон- 3 мг

8) этинилэстрадиол-30мкг- диеногест-2мг

9) этинилэстрадиол-35мкг-ципротерон ацетат-2мг

10) этинилэстрадиол-35мкг-ципротерон ацетат-2мг

11) этинилэстрадиол-35мкг-ципротерон ацетат-2мг

Гемостатическая терапия препаратами группы прогестагенов: Дидрогестерон 10 мг, Норэтистерон 5мг проводится по схеме: по 1 таб/час до 5 таб. в день в первые сутки до достижения гемостаза, затем снижение дозы по 1/2 – 1 табл. в день до приема 1таблетки х 1 раз в день, с последующей отменой или продолжением приема в непрерывном режиме, в зависимости от клинической ситуации.

При тяжелых меноррагиях целесообразно «выключение» менструации агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) – гозерелин 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней, курс терапии до 6 месяцев.

При длительном течении АМК также проводится утеротоническая терапия препаратом окситоцин в/в капельно по 10 МЕ на 100 мл 0,9% физиологического раствора до прекращения кровотечения, данная терапия применяется при исключении органической патологии матки.

При терапии АМК у гематологической пациентки с показаниями к лечению в раннем или позднем послеродовом периоде проводится терапия, направленная на подавление лактации – каберголин 0,5 мг 1 мг (2 таб.) однократно в первый день после родов, или для подавления установившейся лактации по 0,25 мг (1/2 таб.) 2 р/сут через каждые 12 ч в течение 2 дней (общая доза 1 мг).

При достижении гемостаза (купировании АМК) в последующем проводится противорецидивная терапия пероральными контрацептивами в контрацептивном режиме или в непрерывном режиме (постоянно).

При подозрении / подтверждении воспалительного процесса (эндомиометрит) и/или с профилактической целью целесообразно назначение антибактериальной терапии, после получения результатов посева флоры из влагалища и чувствительности к антибиотикам.

Хирургические методы гемостаза [144,145].

При неэффективности или неприменимости в определенной клинической ситуации консервативных методов гемостаза могут применяться хирургические методы остановки АМК.

1. Гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание стенок полости матки, резектоскопия при наличии внутриматочной патологии. Данная операция преследует как диагностическую (для исключения органической патологии полости матки), так и лечебную цель остановки АМК.
2. Гистерэктомия.
3. Эмболизация или склерозирование маточных сосудов — при их аномалиях.
4. Абляция эндометрия.

Методы профилактики АМК.

В репродуктивном периоде для профилактики АМК у пациенток с гематологической патологией в период проведения химиотерапии или другого лечения с риском развития АМК проводится циклическая или непрерывная терапия КОК, или гестагенами во 2-й фазе менструального цикла до 6 месяцев, или агонистами ГнРГ (гозерелин 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней, курс терапии до 6 месяцев) [144,145].

У пациенток с гематологической патологией в пре- и постменопаузальном периоде при необходимости выключения функции яичников для профилактики АМК (медикаментозная менопауза) применяются гестагены в непрерывном режиме – до 6 месяцев и агонисты ГнРГ (гозерелин 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней, курс терапии до 6 мес.).

7.9 Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений

Инфекции являются ведущими осложнениями при лечении заболеваний системы крови. Наиболее высокая частота определяется у пациентов с острыми лейкозами и у реципиентов аллогенного трансплантата стволовых гемопоэтических клеток (ТГСК), варьирует от 30 до 90%. Так, у пациентов с острыми миелоидными лейкозами инфекционные осложнения составляют 80-90% на этапах индукции и консолидации

ремиссии; у пациентовострыми лимфоидными лейкозами инфекции развиваются преимущественно на этапе индукции ремиссии (55%), реже – в период консолидации ремиссии (10%), у реципиентов аллогенных ТГСК – в период гранулоцитопении на этапе приживления гемопоэтических клеток (40-70%) и при развитии реакции “трансплантат против хозяина” (10-70%) [146,147]. У других категорий пациентов с лейкозами и лимфомами частота инфекционных осложнений варьирует от 10 до 30%, она выше в период индукции ремиссии, при резистентном варианте опухоли, при высокодозной химиотерапии, при сопуствующей гипогаммаглобулинемии, в период вынужденной гиподинамии и постоянного постельного режима.

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.

Основным фактором, определяющим развитие инфекционных осложнений у гематологических пациентов, является нейтропения (нейтрофилы $< 0,5 \times 10^9$/л) или лейкопения (лейкоциты $\leq 1\,000 \times 10^9$/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.

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 [146]. В этиологии инфекций кровотока на долю грамотрицательных бактерий приходится 49,7%, грамположительных бактерий - 42,7%, дрожжеподобных грибов – 7,4% [148]. 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. aeruginos*a составляет к карбапенемам и колистину 40-50% и 29%, соответственно, шатммов *Acinetobacter baumannii* к карбапенемам - 65-70% [149]. 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* [148].

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 ≥38,0°С, не связанное с другими причинами (реакции на трансфузии компонентов крови, на вводимые медикаменты, опухолевая лихоракдка).

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.

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 внимания 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 ≥38°С 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 микрорганизма 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 расишернного 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 клиническоой 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 $>1{,}0 \times 10^9$/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, туберкуляза; 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 калькофлуором белым для детекции мицелия грибов), микробиологическое (культуральное) исследование на бактерии, включая *Legionella* spp., и грибы, флюоресцентную микроскопию *Pneumocystis jirovecii,* молекулярно-биологическое исследование для определения ДНК *P. jirovecii* методом ПЦР, определения антигена *Aspergillus* (галактоманнан) в жидкости БАЛ, молекулярно-биологичесие исследования на микобактерии методом ПЦР, для определения ДНК *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila 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 аллогеннных 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 клинико-радиологических признаках, подозрительных в отношении инвазивного аспергилеза, 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: ≥0,5, в жидкости БАЛ: ≥1,0, в СМЖ: ≥1,0 [150].

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 (глюкуроноксиломаннан) 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 криптоккоза. Исследование проводят с помощью латекс-теста (качественный анализ).

Исследование антитела Mycoplasma pneumoniae (IgM, IgG), Chlamydophila 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°С), особенно у больных вне лейкопении (для диагностики гепатолиенального кандидоза);
- при диагностированнмм 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. 1 суммированы диагностические исследования у больных с гематологическими заболеваниями и инфекциями.

Таблица 1. Показания к проведению диагностических исследований у больных с гематологическими заболеваниями и инфекциями.

Показания	**Исследование**
Температура ≥38°С, впервые возникшая	Взятие крови в 2 флакона для гемокультуры (вена-катетер или вена-вена)
Температура ≥38°С в течение ≥ 5 дней и лейкопения	Повторное взятие крови для гемокультуры 1 раз в неделю Микробиологическое исследование мочи Ректальный мазок КТВР легких

Температура ≥38°С, длительная, сохраняется после «выхода» из нейтропении	УЗИ брюшной полости Определение антигена *Candida* (маннан) и антител *Candida* (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 *Aspergillus* 2 раза в неделю
Стоматит	Мазок со слизистой ротоглотки
Эзофагит	Эзофагоскопия (тромбоцитов не менее $50x10^9$/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	КТВР легких Бронхоальвеолярный лаваж после КТВР легких Полное исследование жидкости БАЛ (микроскопия, микробиологическое исследование на бактерии и грибы, определение галактоманнана, флюоресцентная микроскопия на *P. jirovecii*, определение ДНК вирусов, *P. jirovecii*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) Исследование крови на антиген *Aspergillus*
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 *Cryptococcus* (глюкуроноксиломаннан)
Диарея	Исследование кала на токсин *C. difficile*
Парапроктит Трещина в области прямой кишки	Мазок со слизистой оболочки прямой кишки
Образования (инфильтраты) на коже	Биопсия Микробиологическое и гистологическое исследование биоптата

Показания к назначению антибактериальной терапии первого этапа

В первые сутки, как правило, единственным симптомом ифнекционного осложнения бывает лишь повышение температуры тела, а информацию о бактериемии или пневмонии у больных с нейтропенией удается 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 ≥38,0°С, 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 (имипенема/циластатина, меропенема, дорипенема) в 1-й линии фебрильной нейтропениии 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.

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 глюкортикостероидами 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, тепература нормализуется в течение первых трех дней применения антимикотиков, и общая длительность применения противогрибковых препаратов составляет 10-14 дней.

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.

Лечение микробиологически подтвержденных инфекций

Грамотрицательные возбудители

Энтеробактерии с продукцией БЛРС, Enterobacter spp

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

Энтеробактерии с продукцией карбапенемаз

Лечение проводят сочетанием антибиотиков согласно чувствителньости. Препарат выбора при детекции карбапенемаз групп KPC, OXA-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 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 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 пролонгированная 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 [151]. Препараты для лечения представлены в таблице 3.

Таблица 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 х 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
Левофлоксацин	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 4. Лечение инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecium*

Микроорганизм	Препарат	Доза
S. aureus, 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
S. aureus, 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 *S. aureus* 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 интрабдоминальной инфекции, при инфекции кожи и мягких тканей)

	Цефтаролин	600 мг каждые 12 часов, инфузия в течение 5-60 минут
E. faecium, 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
E.faecium, 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 сочетание 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) я*вляются грамотрицательным 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 [152]. 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 проявления 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 [151]. 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.

Назначение антибиотиков в зависимости от локализации инфекции

Мукозит. Гингивит

Чаще обусловлен грибами рода *Candida* и герпес-вирусами, реже грамотрицательными бактериями (*P. aeruginosa, S. malthopilia*, 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 включаяют 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).

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.

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°С; 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 внутрь1 раз в сутки).

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 кровоток 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 кровоток. 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 иммуносупресии, аноректальные инфекции рассматриваются как состояние, требующее неотложного лечения с помощью антибиотиков, что позволяется 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 $1000x10^9$/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%.

7.10 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, бронхоальвеалярный 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 гесрпес) – у 10-15% больных. Другая манифестация реактивации HSV – это эзофагит (10%). К редким проявлениям относят пневмонию (2-3% при отсутствии профилактики), гепатиты, менингит, энцефалит [153].

Диагностика

Серологические тесты (выявление антител в крови, биологических жидкостях) проводят до индукционного курса ПХТ и перед ТГСК с целью выявдения серопозитивных пациентов [153].

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 [153].

Лечение

Назначают ацикловир в дозе 250 мг/м^2 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/м^2 или 10 мг/кг каждые 8 часов в течение 14-21 дня [153].

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 [153].

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 HZV, 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/м^2, 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 HZV 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 развиться CMV-гастроинтестинальное заболевание, диагностика которого является наиболее трудной, особенно у пациентов с РТПХ [154].

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 [154]. 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) [154]. При резистентности назначают фоскарнет. Длительность лечения составляет не мене 2 недель. Назначают поддерживающую терапию ганцикловиром, если виремия продолжает определяться через 2 недели [154].

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 [153].

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 [153]. 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 [154].

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 [154]. Профилактика в отношении HHV-6 не проводится.

7.11 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 [149,150,155,156]

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 $50{,}0\times10^9$/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 (натощак); 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 проявлениям является кандидемия. При кандидемии у больных с нейтропенией может развиться 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, H_2-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 микробиолгического исследования берут в 4 флакона для гемокультур, при необходимости исследование повторяют. При выделении *Candida* spp. из гемокультуры проводят ежедневно дополнительные посевы 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 (>0,5×10^9/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%) [157]. Удаление центрального венозного катетера (ЦВК) является обязательным у больных вне гранулоцитопении и в случаях повторного выделения *Candida* spp. из гемокультуры на фоне терапиии 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 $0,5\times10^9$/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 чувствительностию.

Хронический диссеминированный (гепатолиенальный) кандидоз

Симптомы

Ведущий симптом — лихорадка на фоне лечения антибиотиками, которая возникает в период гранулоцитопении и сохраняется при повышении уровня лейкоцитов (гранулоцитов $>0,5\times10^9$/л). Для этого варианта инвазивного микоза очень характерной является температурная кривая – колебания температуры от 36,7ºС-37,5°С утром до 39ºС-40ºС 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 иследований. 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 серологичесиких маркеров (маннан и антиманнан).

Показанием к назначению противогрибковых препаратов являются лихорадка на фоне лечения антибиотиками, которая сохраняется при повышении количества лейкоцитов (гранулоцитов более $0,5\times10^9$/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 отсутствие 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 пацентов ХЛЛ/ЛМЛ эти осложнения возникают при гематогенной диссеминации *Candida* spp.; симптомы соответствуют аналогичной локализации инфекции бактериальной природы. Для диагностики проводят необходимые инструменитальные 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 биоптататов. 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, перикардэктомия 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, пиелонефорит, 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 исктрументальные 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 [149,150,155]

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 менигоэнцефалита 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, посевы (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* (глюкуроноксиломаннан) в СМЖ.

Ложноположительные результаты антигена *Cryptococcus* могут быть при инфекциях, вызванными *Trichosporon* или *Capnocytophaga canimorsus*, или *Stomatococcus mucilaginosis,* 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 амфотерцина В. Этап консолидации длится 8 недель, для лечнения 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 [149,150,155]

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 имммунокомпрометированных пациентовх. 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 выделении *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 х 2 раза в сутки) или амфотерицина В (1 мг/кг/сутки (+/- флуцитозин)). При отсутствиии эффекта от монотерапии можно использовать сочетание вориконазола с

амфотерицином В. Амфотерицина В заменяют на липидные формы амфотерицина В (доза 3-5 мг/кг/сутки) в случаях повышения креатинина, непереносимости амофотерицина 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 амфотерицин 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. вариабельная. 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 [149,150,155,156,158]

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 ТСГК, 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 $0{,}5\times10^9$/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 ≥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 свидетельсвуют об отсутствии контроля над инфекцией.

При повышении нейтрофилов (более $0,5\times10^9$/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 х 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 амфотерициин 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 антимиоктиков является регрессия очагов в легких. Отрицательные результаты определения галактоманнана 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 оториноларинголом 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* (галактоманнана) 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 мукормикоза [149,150,155,156,159]

Мукормикоз занимает вторую позицию после инвазивного аспергиллеза в спектре инвазивных микозов, вызванных плесневыми грибами у гематологических пациентов. Частота мукормикоза у гематологических пациентов не превышает 0,5%, в структуре инвазивных микозов составляет 3-5. Мукормикоз 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 мукормикоза во многом схожи с таковыми для инвазивного аспергиллеза и включают длительную гранулоцитопению (нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9$/л), трансплантацию аллогенных СГК, отсутствие ремиссии гемобластоза, лечение глюкокортикостероидами и другими иммуносупрессивными препаратами. К дополнительным факторам риска, ассоциированным с развитием мукормикоза, относят сахарный диабет, тяжелые травмы и обширные ожоги. Следует отметить, что вориконазол не активен в отношении *Mucorale*s, и в период его применения может возникать мукормикоз. Важным компонентом метаболизма *Mucorales* является железо, поэтому пациентов с гемосидерозом относят к группе высокого риска по возникновению мукормикоза, как и пациентов, получающих лечение дефероксамином.

Мукормикоз 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 мукормикоза легких включает присутствие факторов риска, радиологические изменения в легких и наличие микологического подтверждения инфекции.

Радиологические особенности мукормикоза легких

Основа радиологической диагностики – это КТ/СКТ. Радиологические проявления мукормикоза неспецифичны и часто схожи с инвазивным аспергиллезом. Выделяют ряд радиологических признаков, которые в большей степени характерны для мукормикоза, 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 мукормикоза

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 гематогенненная 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 комбринированное, включающее обязательную резекцию некроза до здоровых фрагментов и назначение антимикотиков, как при мукормикозе легких.

Диагностика и лечение инвазивных микозов, вызванных редкими плесневыми грибами [149,150,155,160]

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 ложно-положительный антиген *Aspergillus* (галактоманнан). Радиологические изменения в легких и придаточных пазухах носа при фузариозе неспецифичны и схожи с инвазивным аспергиллезом. Грибы *Fusaruim* 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 apiospermium* 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 амфотерцина 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 [149,150,155,161]

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 резистентнотсью. 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. Основной предрасполагающий фактор в развитии пневмоцистной пневмонии – это прием глюкокортикоидов. К другим факторам относят использование цитостатических препаратов (флюдарабина, винкристина, циклофосфамида), моноклональных антител (ритуксимаба, обинутузумаба), 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 иммунофлюоресценции) 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 цитамегаловирусной 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.

7.12 Профилактика инфекционных осложнений у пациентов с гематологическими заболеваниями

Высокая частота инфекционных осложнений у гематологических пациентов, особенно в период нейтропении, диктует необходимость назначения препаратов для профилактики инфекций. Профилактика показана для инфекций, вызванных грибами и вирусами в группе высокого риска. Профилактика бактериальных инфекций становится менее актуальной по причине увеличения полирезистентных бактерий и проводится у определенной категории больных.

Профилактика инфекций, вызванных бактериями

Профилактику бактериальных инфекций проводят реципиентам аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), не имеющим колонизации слизистых оболочек энтеробактериями с продукцией β-лактамаз расширенного спектра или карбапенемаз, фторхинолон-устойчивыми штаммами *Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia, Acinetobacter baumannii* и другими бактериями, устойчивыми к фторхинолонам. Перед назначением фторхинолона для профилактики необходимо исследовать мазок со слизистой прямой кишки, исследование повторяют каждые 7 дней. Профилактику отменяют при назначении системных антибиотиков по поводу лихорадки в период нейтропении. Для профилактики используют фторхинолоны - ципрофлоксацин по 0,5 г внутрь 2 раза в сутки или левофлоксацин по 0,5 г внутрь 1 раз в сутки. Назначают фторхинолон перед ТГСК с 1-го дня кондиционирования, отменяют - при лейкоцитах более $1{,}0 \times 10^9$/л или при назначении системных антибиотиков по поводу возникшей инфекции.

Профилактика бактериальных инфекций у других категорий пациентов исключена по причине неэффективности из-за высокой частоты детекции полирезистентных бактерий. Так, профилактическое применение фторхинолонов приводит к достоверному увеличению частоты инфекций, вызванных полирезистентными штаммами, возрастает необходимость в назначении карбапенемов. Отсутствие в протоколе лечения острых лейкозов антимикробной профилактики означает только более жесткий клинический и бактериологический мониторинг состояния пациента и своевременное назначение противомикробных препаратов внутривенно в соответствии с проявлениями инфекции. Не назначают антибиотики с целью деколонизации полирезистентных бактерий со слизистой желудочно-кишечного тракта.

Профилактика пневмоцистной пневмонии [162]

Профилактика пневмоцистной пневмонии является обязательной для:

- пациентов с острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ);
- реципиентов аллогенной ТГСК;
- при терапиии алемтузумабом;
- при использовании программ с включением флударабина, циклофосфамида, ритуксимаба;
- при лечении глюкокортикостероидными препаратами.

Препарат для профилактики назначают больным ОЛЛ с 14-го дня полихимиотерапии (ПХТ) и проводят весь период лечения, включая этап поддерживания; реципиентам аллогенных ТГСК – от дня констатации приживления костного мозга в течение 6 мес. и более, включая весь период в период иммуносупрессивной терапии до

повышения уровня CD4+ более 200 кл/мм^3. Длительность профилактики при использовании препаратов алемтузумаб, флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб, глюкокортикостероидов составляет от 6 мес и более.

Профилактика пневмоцистной пневмонии также рекомендована:

- пациентам с лимфопролиферативными заболеваниями при лечении курсами ПХТ, включающими глюкокортикостероидные препараты (в том числе, R-CHOP или BEACOPP-14, BEACOPPesc и др.);
- при лечении лимфопролиферативных заболеваний нуклеозидными препаратами (флударабин, кладрибин);
- при применении имуунодепрессантов (например, микофенолат мофетил);
- при проведении лучевой терапии опухоли центральной нервной системы (ЦНС), или метастазах в ЦНС, с использованием высоких доз кортикостероидов.

Препаратом выбора для профилактики пневмоцистной пневмонии является триметоприм/сульфаметоксазол, назначают по 480 мг ежедневно, альтернативный - пентамидин, применение в дозе 300 мг в виде аэрозоля через респираторный ингалятор или внутривенно каждые 3-4 недели.

Использование триметоприма/сульфаметоксазола ежедневно одновременно предупреждает инфекции, вызываемые *Toxoplasma gondii, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides.*

Пациенты, инфицированные *Pneumocystis jirovecii,* не должны находиться в одной палате с другими иммунокомпрометированными пациентами.

Профилактика инфекций, вызванных грибами [150]

Цель профилактического применения противогрибковых препаратов — предупреждение развития инвазивных микозов в группах высокого риска их возникновения.

Различают первичную и вторичную противогрибковую профилактику.

Первичная противогрибковая профилактика

Первичная противогрибковая профилактика показана:

- реципиентам аллогенной ТГСК;
- пациентам острым миелобластным лейкозом на этапах индукции и консолидации проводят при ожидаемой длительной нейтропении;
- пациентам с апластической анемией (во время введения антитимоцитарного глобулина (АТГ).

Реципиентам аллогенной ТГСК в период гранулоцитопении и пребывания в палате с фильтрами высокой степени очистки воздуха препаратом выбора для профилактики является флуконазол, (400 мг в сутки, внутривенно или внутрь), альтернативные препараты - микафунгин 50 мг внутривенно, вориконазол (по 200 мг 2 раза в сутки внутрь или внутривенно).

Реципиентам аллогенной ТГСК в период гранулоцитопении, если они пребывают в палате без фильтров высокой степени очистки воздуха, при проведении 2й и последующих трансплантаций назначают антимикотики, активные против плесневых грибов:

- микафунгин (по 50 мг внутривенно);
- вориконазол (по 200 мг 2 раза в сутки внутрь или внутривенно);
- позаконазол в суспензии; по 200 мг 3 раза в сутки внутрь);
- позаконазол в таблетках (в 1 день по 300 мг 2 раза, далее по 300 мг 1 раз в сутки).

Реципиентам, имевшим в анамнезе инвазивный аспергиллез назначают:

- вориконазол (по 200 мг 2 раза в сутки внутрь или внутривенно);
- позаконазол (в суспензии по 200 мг 3 раза в сутки внутрь);
- позаконазол в таблетках (в 1 день по 300 мг 2 раза, далее по 300 мг 1 раз в сутки);
- изавуконазол в таблетках или внутривенно (в 1-2 дни по 200 мг 3 раза, затем по 200 мг 1 раз).

При реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и печеночной недостаточности препаратом выбора для профилактики является анидулафунгин (в 1й день 200 мг, далее 100 мг).

Реципиентам аутологичной ТГСК в период гранулоцитопении противогрибковую профилактику не проводят.

Больным острым миелоидным лейкозом противогрибковые препараты для профилактики назначают в индукции. Профилактика на этапе консолидации ПХТ также может быть проведена при курсах ПХТ, приводящих к длительной нейтропении. Препаратом выбора для профилактики является позаконазол в суспензии (по 200 мг 3 раза после еды) или в таблетках (в 1 день по 300 мг х 2 раза, затем по 300 мг 1 раз, прием препарата не зависит от приема пищи).

Больным апластической анемией во время введения АТГ назначают для профилактики флуконазол (400 мг в сутки, внутривенно или внутрь).

Антимикотики для профилактики назначают реципиентам аллогенной ТГСК с 1-го дня предтрансплантационного кондиционирования, реципиентам с РТПХ и терапией

преднизолона ≥ 1 мг/кг – с 1-го дня применения глюкокортикоидов, пациентам острым миелобластным лейкозом – с 1-го дня послекурсового периода, пациентам апластической анемией – за 2 дня до введения АТГ (в день назначения преднизолона).

Критерии отмены профилактики противогрибковыми препаратами:

- у реципиентов аллогенных ТГСК без РТПХ – восстановление гранулоцитов (>0,5 x 10^9/л);
- у пациентов с РТПХ – “контроль” над РТПХ, снижение дозы преднизолона до 0,15-0,3 мг/кг/сут, количество гранулоцитов >0,5x10^9/л, отсутствие лимфопении и цитомегаловирусной инфекции.
- Особое внимание при отмене профилактического приема противогрибковых препаратов, активных в отношении плесневых грибов, следует уделять пациентам с доказанной или предполагаемой РТПХ легких. При наличии мокроты у пациентов с РТПХ легких необходимо во всех случаях проводить микологическое исследование на плесневые грибы. При обнаружении плесневых грибов в мокроте, даже при минимальных изменениях в легких, следует назначать позаконазол (суспензия, по 400 мг х 2 раза после еды), или позаконазол в таблетках (в 1й день по 300 мг х 2 раза, затем по 300 мг 1 раз), или изавуконазол (в 1-2 дни по 200 мг 3 раза, затем по 200 мг 1 раз в таблетках или внутривенно), вориконазол (по 200 мг х 2 раза в таблетках, у больных с весом > 85 кг суточную дозу вориконазола в таблетках назначают из расчета 8 мг/кг/сутки, максимально – по 300 мг х 2 раза);
- у пациентов с острыми миелоидными лейкозами – восстановление гранулоцитов (>0,5 x 10^9/л);
- у пациентов с апластической анемией – через 10 дней после окончания введения АТГ.

Вторичная противогрибковая профилактика

Вторичная противогрибковая профилактика проводится:

- пациентам, имевшим в анамнезе инвазивный микоз, вызванный плесневыми грибами (инвазивный аспергиллез, мукормикоз и др.), а также диссеминированный инвазивный кандидоз (инвазия в органы);
- во время очередного курса ПХТ, если ожидается нейтропения от 7 дней и более.

Пациентам, имевшим кандидемию без диссеминации в органы, профилактику не проводят.

Вторичная противогрибковая профилактика показана при курсах ПХТ,

сопровождающихся нейтропенией, и при использовании иммуносупресивных препаратов. Для вторичной профилактики назначают препарат, при использовании которого было достигнуто излечение от инвазивного микоза, с 1-го дня послекурсового периода или при количестве гранулоцитов ≤0,5 х 10^9/л, а также в течение всего периода применения иммуносупрессивных препаратов.

Противогрибковые препараты, используемые для вторичной профилактики больным, имевшим в анамнезе [156]:

- Кандидемию с диссеминацией в органы или хронический диссеминированный кандидоз:
  - 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.
- Инвазивный аспергиллез:
  - вориконазол (таблетки/внутривенно), по 200 мг 2 раза;
  - позаконазол (суспензия), по 200 мг 3 раза (после еды);
  - позаконазол (таблетки) в 1й день по 300 мг х 2 раза, далее по 1 таб 1 раз;
  - изавуконазол (таблетки/внутривенно) в 1-2й дни по 200 мг 3 раза, затем по 200 мг 1 раз.
- Мукормикоз:
  - позаконазол (суспензия), по 200 мг 3 раза (после еды);
  - позаконазол (таблетки) в 1й день по 300 мг х 2 раза, далее по 1 таб 1 раз;
  - изавуконазол (таблетки/внутривенно) в 1-2й дни по 200 мг 3 раза, затем по 200 мг 1 раз.

Амфотерицин В не назначают для профилактики инвазивных микозов по причине его высокой токсичности. При вторичной профилактике вориконазол, позаконазол, изавуконазол следует применять осторожно при курсах ПХТ, включающих винкристин, поскольку они могут потенцировать развитие нейротоксичности. Назначать эти препараты следует не ранее чем через 3-5 дней от даты последнего введения винкристина.

Противогрибковые препараты, назначенные для вторичной профилактики, отменяют при восстановление гранулоцитов (>0,5 х 10^9/л).

Профилактика вирусных инфекций [153,154]

Противовирусные препараты для профилактики назначают пациентам, серопозитивным по вирусу простого герпеса (ВПГ) - реципиентам аллогенной ТГСК, пациентам с острыми лейкозами, лимфомами, другими гематологическими заболеваниями.

Используют следующие препараты для профилактики вирусных инфекций:

- ацикловир внутривенно 250 мг/м^2 или 5 мг/кг каждые 12 часов;
- ацикловир таблетки по 200 мг х 3 раза;
- валациковир по 500 мг х 2 раза;
- фамцикловир по 500 мг 2 раза.

Противовирусную профилактику применяют в течение 3-5 недель с 1-го дня ПХТ или кондицирования при ТГСК. Перевод с пероральной на внутривенную форму проводят у больных с мукозитом. У реципиентов аллогенной ТГСК и РТПХ или получающих иммуносупрессивную терапию, включая кортикостероиды, период профилактического приема препаратов является более продолжительным.

Антивирусная профилактика ВПГ не требуется для серонегативных больных острыми лейкозами и после ТГСК.

7.13 Диагностика гемотрансмиссивных инфекций

Пациенты гематологического профиля являются группой высокого риска вероятного инфицирования гемотрансмиссивными вирусными инфекциями, поскольку при многих гематологических заболеваниях пациентам проводятся множественные трансфузии от большого числа доноров, многочисленные медицинские манипуляции и инвазивные исследования. В ряде случаев гематологические заболевания требуют дифференциального диагноза с ВИЧ-инфекцией. Кроме того, актуальность проблемы гемотрансмиссивных инфекций у пациентов заболеваниями системы крови определяется вероятностью реактивации ранее латентного инфекционного процесса.

Лабораторная диагностика

Согласно санитарно-эпидемиологическим правилам СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С» обязательному обследованию на наличие анти-ВГС и РНК ВГС подлежат пациенты отделений гемодиализа, гематологии и трансплантации, пребывающие в медицинской организации более 1 месяца через 30 дней после поступления и далее – ежемесячно. Кроме того, реципиенты крови и ее компонентов, органов и тканей подлежат обязательному обследованию на наличие анти-ВГС при подозрении на заболевание

гепатитом С и в течение 6 месяцев после переливания крови и ее компонентов, пересадки органов и тканей.

Согласно санитарно-эпидемиологическим правилам СП3.1.1.2341-08 «Профилактика вирусного гепатита В» обязательному обследованию на наличие HBsAg подлежат реципиенты крови и ее компонентов в течение 6 месяцев с момента последней трансфузии.

В клинических рекомендациях международных ассоциаций приведены различные стратегии скрининга маркеров ВГВ [163]. Европейской ассоциацией по изучению печени рекомендовано мониторирование у пациентов при отсутствии HBsAg и возможном наличии анти-HBc активности АЛТ, концентрации ДНК ВГВ и проведение терапии аналогами нуклеозидов в случае подтверждения реактивации гепатита до повышения активности АЛТ [164].

Протокол обследования образцов крови пациентов на инфекционные маркеры (ВИЧ, ВГВ, ВГС, возбудителя сифилиса)

- Обследование всех первичных пациентов на регламентированые исследования:
  1. Определение анти-ВИЧ (антитела IgM, IgG к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 и ВИЧ-2, антиген p24 ВИЧ-1);
  2. Определение HBsAg;
  3. Определение антител к ВГС;
  4. Определение РНК ВГС (ПЦР, качественное);
  5. Серологические реакции на сифилис (определение антител к бледной трепонеме качественное и полуколичественное в сыворотке крови; определение антител к бледной трепонеме иммуноферментным методом в крови).
- Дополнительное обследование всех первичных пациентов – кандидатов на трансфузии на наличие:
  1. Определение антител к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В;
  2. Определение антител к поверхностному антигену (anti-HBs) вируса гепатита В;
  3. Определение ДНК ВГВ методом ПЦР, качественное исследование.
- Дополнительное обследование по показаниям:
  1. В случае обнаружения HBsAg — дополнительное исследование HBeAg.
  2. В случае обнаружения анти-HBc — дополнительное исследование анти-HBc IgM.

3. При наличии только анти-HBs (с учетом анамнестических данных больного о проведении вакцинации или отсутствии) — исследование анти-HBe для подтверждения инфицированности ВГВ.
4. При отсутствии анти-HBc, анти-HBs у больных с нарушенным иммунитетом — мониторинг этих маркеров не реже 1 раза в 3—6 месяцев в зависимости от динамики клинико-лабораторных показателей.

- Повторное ежемесячное обследование на маркеры HBsAg, анти-ВГС, ДНК ВГВ, РНК ВГС – для реципиентов трансфузий компонентов крови, органов и тканей, пациентов гематологических и других смежных подразделений, пребывающих в стационаре свыше 1 месяца.
- Остальные контингенты пациентов вне зависимости от результатов тестирования при поступлении обследуются на инфекционные маркеры ВГВ и ВГС по клиническим и эпидемиологическим показаниям.

Инструментальная диагностика

Инструментальная диагностика проводится по рекомендации врача-инфекциониста. При показаниях для получения информации о стадии фиброза и прогнозе заболевания проводится:

1. УЗИ печени.
2. Эластометрия печени
3. Биопсия печени.

Лечение и профилактика вирусных гепатитов В и С

Современные противовирусные препараты позволяют эффективно лечить острые и тяжелые формы вирусных гепатитов В и С, однако эффективность такой терапии зависит от сроков начала лечения [165,166]. Несколько зарубежных рандомизированных контролируемых исследований с метаанализом данных показали, что для профилактики реактивации ВГВ целесообразно использовать ламивудин [167–170], а также другие более новые и эффективные нуклеозидные аналоги с меньшей скоростью развития к ним резистентности — адефовир, дипивоксил, энтекавир, телбивудин [171]. Рекомендовано проведение профилактики гепатита В у HBsAg-отрицательных пациентов, которым планируется пересадка костного мозга от анти-HBc-позитивных доноров: в первую очередь – вакцинация; при дефиците времени для вакцинации вследствие экстренных показаний к лечению гематологического заболевания профилактику проводят с помощью специфического иммуноглобулина, ламивудина или их сочетания. При необходимости

назначения терапии моноклональным антителом анти-CD20 у гематологических пациентов с положительными маркерами анти-HBc и/или анти-HBs показан постоянный прием энтекавира 0,5 мг/сут на весь период лечения/поддерживающей терапии и не менее 1 года после завершения иммуносупрессивной терапии при неоднократных отрицательных результатах тестирования на ДНК ВГВ в крови; при развитии устойчивости к энтекавиру показан переход на тенофовир.

Профилактика реактивации ВГС и терапия ВГС у гематологических больных с нарушениями иммунитета на этапах программной терапии представляется более затруднительной, чем у лиц с нормальным иммунитетом [172]. Терапия ВГС с применением новых препаратов прямого противовирусного действия на основе ингибиторов ферментов ВГС — NS3 и NS5B, а также блокаторов белка NS5A, позволяет достигнуть хороших результатов лечения у большинства пациентов [173]. ВОЗ рекомендует использовать пангенотипные комбинации противовирусных препаратов прямого действия:

- софосбувир/велпатасвир, 12 недель,
- софосбувир/даклатасвир, 12 недель,
- глекапревир/пибрентасвир, 8 – 16 недель.

Алгоритм действий врача

Врач-гематолог назначает лабораторное обследование на наличие маркеров гемотрансмиссивных инфекций согласно выше приведенному «Протоколу обследования образцов крови пациентов на инфекционные маркеры».

В случае выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций пациента напрвляют на консультацию к врачу-инфекцианисту.

7.14 Диагностика и лечение септического шока и острой дыхательной недостаточности у гематологических пациентов

Сепсис и септический шок

Сепсис — это угрожающая жизни органная дисфункция, вызванная нарушенным ответом организма больного на инфекцию. Сепсис регистрируется у 30% онкогематологических больных после проведения курсов химиотерапии и является одной из наиболее частых причин перевода их в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Сепсис является одним из факторов риска смертности у онкогематологических пациентов. Одним из наиболее тяжелых проявлений сепсиса является септический шок,

который у этой категории больных является независимым предиктором летального исхода. Септический шок является одной из наиболее частых причин госпитализации в ОРИТ – 42%, а также является самой частой причиной смерти. Выживаемость при септическом шоке у больных в состоянии агранулоцитоза, по некоторым данным, составляет всего 27%. Хотя за последнее время выживаемость у онкогематологических пациентов с септическим шоком увеличилась, однако смертность все еще остается высокой и во многом зависит от оснащенности палаты интенсивной терапии, действий персонала при лечении больных с септическим шоком.

Изучение клинических проявлений сепсиса у онкогематологических больных показало, что в 35% случаев его первые симптомы возникают в течение недели до выделения бактерий из крови, причем значимо чаще при сепсисе, обусловленном неферментирующими бактериями (56%) в сравнении с энтеробактериями (26%). У 33% больных гемобластозами лихорадка возникала лишь за сутки до развития септического шока. У онкогематологических больных обычно имеет место снижение уровня IgG и IgM, персистирует нейтропения, что также способствует развитию инфекционных осложнений. Таким образом, можно говорить о расширении понятия сепсис в онкогематологии. Необходимо подозревать сепсис у каждого больного онкогематологическим заболеванием или депрессией кроветворения с фебрильной лихорадкой и даже нормальными уровнями маркеров воспаления, начинать или видоизменять таким пациентам антибиотическую терапию как можно раньше. Необходимо активное проведение комплекса диагностических исследований, повторение их, изменение тактики антимикробной терапии при отрицательных результатах у этих больных.

Определение понятия «сепсис» за последние годы претерпело ряд существенных изменений.

В 1991 г. на согласительной конференции Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины — ACCP/SCCM, состоявшейся в Чикаго, было дано определение сепсиса как системной реакции организма на инфекционный очаг («Сепсис-1»). Согласно этой концепции, выделяли синдром системного воспалительной реакции, сепсис, тяжелый сепсис, синдром полиорганной дисфункции, септической шок.

В 2001 г. в этом определении был расширен список диагностических критериев, однако определение сепсиса, септического шока и органной дисфункции осталось в основном без изменений («Сепсис-2»).

В январе 2014 г. Европейское общество специалистов интенсивной терапии (European Society of Intensive Care Medicine) и Общество специалистов критической медицины (Society of Critical Care Medicine) создали рабочую группу по разработке нового

определения сепсиса. Это новое определение сепсиса и его осложнений получило название «Сепсис-3» [174].

«Сепсис-3»: отличительные особенности

1. Системная воспалительная реакция в настоящее время не рассматривается как критерий сепсиса.

Сепсис — это угрожающая жизни органная дисфункция, вызванная нарушенным ответом организма больного на инфекцию.

2. Системная воспалительная реакция заменена шкалой органной недостаточности qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment).

Новые критерии qSOFA разработаны в качестве быстрого и простого инструмента, позволяющего идентифицировать сепсис в любых условиях. В отличие от SOFA, для шкалы qSOFA не требуются лабораторные тесты.

Положительная шкала qSOFA помогает клиницисту увидеть органную дисфункцию, начать или эскалировать терапию, согласно принятым в интенсивной терапии правилам.

Диагноз сепсиса устанавливается при подозрении на инфекцию и положительной qSOFA, то есть ≥ 2 критериев из следующих:

1. Нарушенный ментальный статус (шкала комы Глазго < 15).
2. Систолическое АД ≤ 100 мм рт. ст.
3. Число дыханий ≥ 22/мин.

3. Шкала органной недостаточности SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) используется в настоящее время для клинической характеристики септических больных.

Шкалы SOFA и qSOFA — «родные братья». Шкала SOFA — «золотой стандарт» для идентификации органной дисфункции у септических больных (таб.1). SOFA является лучшим предиктором госпитальной летальности, чем системная воспалительная реакция, ≥ 2 баллов по шкале SOFA означает увеличение от 2 до 25 раз риска смертельного исхода. SOFA учитывает 6 различных систем органов, придавая от 1 до 4 баллов для каждой системы. Повышение на 2 балла означает увеличение риска госпитальной летальности.

Таблица 1. Шкала Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)

Системы органов	**Баллы**			
	1	**2**	**3**	**4**
Дыхание P_aO_2/F_IO_2, мм рт. ст.	399—300	299—200	199—100	< 100

Коагуляция Тромбоциты, □ 10^3/мм^3	< 150	< 100	< 50	< 20
Печень Билирубин, мкмоль/л	20—30	33—101	102—204	> 204
Сердечно-сосудистая система Артериальная гипотензия	АД ср < 65 мм рт. ст.	Допамин < 5 мкг/кг/мин или добутамин (любая доза)*	Допамин > 5 мкг/кг/мин, или адреналин ≤ 0,1 мкг/кг/мин или норадреналин ≤ 0,1 мкг/кг/мин	Допамин > 15 мкг/кг/мин, или адреналин > 0,1 мкг/кг/мин, или норадреналин > 0,1 мкг/кг/мин
ЦНС Шкала комы Глазго, баллы	3—14	10—12	6—9	< 6
Почки Креатинин, ммоль/л	0,11—0,17	0,171—0,299	0,3—0,44 или	> 0,44 или
Диурез, мл/сут			< 500 мл/сут	< 200 мл/сут
* Применение ≥ 1 ч; дозы в мкг/кг/мин.				

Шкала qSOFA была создана из шкалы SOFA с помощью мультивариантного логистического регрессионного анализа. Положительная шкала SOFA — подозрение на инфекцию плюс наличие ≥ 2 баллов вследствие изменений вышеуказанных параметров.

4. Исключено понятие «тяжелый сепсис». «Сепсис» и «септический шок» — это две оставшиеся категории, поскольку, согласно новому определению, сепсис — это системный ответ на инфекцию, сопровождающихся развитием органной дисфункции. По сути то, что раньше называлось тяжелым сепсисом стало называться сепсисом, а то, что раньше называли просто «сепсис», отнесено к категории инфекции. Таким образом, сепсис, согласно определению «Сепсис-3», это инфекция, протекающая с органной дисфункцией.

5. Лактат — обязательный критерий септического шока наряду с артериальной гипотензией. Раньше лактат рассматривался как маркер органной дисфункции. В «Сепсис-3» уровень лактата > 2 ммоль/л является обязательным для диагноза септического шока. Для диагноза септического шока у больных должна быть артериальная гипотензия (среднее АД < 65 мм рт. ст.) и уровень лактата > 2 ммоль/л, несмотря на адекватную волемическую нагрузку.

Эпидемиология сепсиса в гематологической клинике

Наиболее часто выделяемыми из крови микроорганизмами при развитии септического шока у гематологических пацентов являются грамотрицательные палочки — у 47% больных; грамположительные бактерии выявляются лишь у 3,3% больных; у 6,7% больных из крови одновременно высеваются как грамположительные, так грамотрицательные микроорганизмы. Фунгемия является причиной септического шока у 10% больных. У 33% больных с септическим шоком патогены в крови не обнаруживаются.

Среди грамотрицательных микроорганизмов септический шок чаще всего вызывают *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Acinetobacter baumannii,* среди грамположительных — *Enterococcus faecalis*, среди грибов — *Candida cruzei, Candida tropicalis, Acremonium spp.*

Наиболее частым первичным очагом инфекции при септическом шоке являются легкие (51%), на втором месте — инфекция кровотока (11%), кишечник (некротическая энтеропатия) (8%). У четверти больных, несмотря на тщательное обследование, первичный очаг инфекции не удается верифицировать.

Диагностические критерии сепсиса

Диагностические критерии сепсиса, согласно «Сепсис-3» = подозрение на инфекцию + положительная qSOFA, то есть ≥ 2 критериев из следующих:

1. Нарушенный ментальный статус (шкала комы Глазго < 15).
2. Систолическое АД ≤ 100 мм рт. ст.
3. Число дыханий ≥ 22/мин.

Септический шок — это сепсис, протекающий с персистирующей артериальной гипотензией, требующей для поддержания среднего АД выше 65 мм рт. ст. применения вазопресоров, несмотря на адекватную волемическую нагрузку, и с уровнем сывороточного лактата > 2 ммоль/л (18 мг/дл). При наличии этих критериев смертность превышает 40%.

Под артериальной гипотензией понимается снижение систолического АД < 100 мм рт. ст. либо среднего АД < 65 мм рт. ст. в течение более 1 часа, сохраняющееся, несмотря на адекватную инфузионную терапию. Критерием адекватности проводимой инфузионной терапии считается повышение ЦВД до 12 мм рт. ст., нормализация индекса глобального конечно-диастолического объема (ГКДО) по данным транспульмональной термодилюции, то есть > 680 мл/м^2.

Наличие бактериемии не является обязательным условием для диагностики септического шока. Считают, что больной выведен из состояния септического шока, если в течение суток без введения инотропных или вазопрессорных препаратов и волемической

нагрузки систолическое АД стабилизируется на цифрах ≥ 90 мм рт. ст. и исчезают признаки нарушения тканевой перфузии.

Под острой почечной недостаточностью понимают олигурию (диурез < 0,5 мл/кг/ч) и/или повышение концентрации креатинина сыворотки > 0,2 ммоль/л).

Печеночная дисфункция диагностируется при выявлении гипербилирубинемии > 70 мкмоль/л и/или повышения активности трансаминаз в два раза и более от нормы.

Критерии острой дыхательной недостаточности — тахипноэ (число дыханий в покое > 30/мин), артериальная гипоксемия (P_aO_2 < 60 мм рт. ст.) или гиперкапния (P_aCO_2 > 50 мм рт. ст.) при дыхании воздухом, появление обширного двустороннего поражения легких по рентгенологическим данным при отсутствии клинических признаков первичной сердечной недостаточности и хронического заболевания легких.

Выраженность дыхательной недостаточности оценивается у больных по респираторному индексу, вычисляемому по формуле P_aO_2/F_IO_2, где P_aO_2 — это напряжения кислорода в артериальной крови, а F_IO_2 — процентное содержание кислорода во вдыхаемой смеси, выраженное в долях единицы. В норме этот показатель превышает 350—400 мм рт. ст.

Некротическую энтеропатию диагностируют при появлении метеоризма, болей в животе, диареи при отсутствии признаков острого панкреатита.

Алгоритм действий при поступлении больного в стационар с подозрением на септический шок

1. Взятие кровь для микробиологического исследования из периферической вены и/или из центрального катетера в объеме 8—10 мл во флаконы, предназначенные для культивирования аэробных бактерий (BACTEC PLUS Aerobic/F). При наличии у больного установленного центрального венозного катетера в связи с возможным его инфицированием необходимо удалить катетер с последующим посевом его кончика. В обязательном порядке пациенту устанавливается новый центральный венозный катетер под ультразвуковой навигацией.
2. Выполнение посевов (микробиологических/бактериологических исследований) со слизистых прямой кишки, зева и мочи.
3. Определение концентрации маркеров воспаления — сывороточная концентрация прокальцитонина и С-реактивного белка, плазменная концентрация пресепсина. При развитии септического шока концентрация прокальцитонина может оставаться в пределах нормальных значений (запаздывать), так как уровень прокальцитонина обычно повышается только через 10—12 часов после развития сепсиса. Поэтому рекомендуется повторно определять концентрацию прокальцитонина через 10—12

часов от развития септического шока. Уровни маркеров воспаления должны определяться в динамике.

4. Выполнение спиральной компьютерной томографии (СКТ) грудной клетки всем пациентам с подозрением на пневмонию, по результатам которой выявляется область наибольшего поражения, выполняется фибробронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважом. (См. ниже раздел «Острая дыхательная недостаточность у гематологических пациентов» и Протокол обследования пациентов с поражением легких (рис.1).
5. Выполнение электрокардиографии и трансторакальной эхокардиографии всем пациментам, а также определение концентрации кардиомаркеров (тропонин I, КФК КФК-МБ) для исключения развития септической миокардиальной дисфункции или септического миокардита.
6. Установление артериальной линии для инвазивного мониторинга АД и взятия проб крови для анализа кислотно-щелочного состояния, газов крови у всех пациентов. Устанавливается катетер в a. radialis или a. femoralis либо катетер PiCCO. Цель терапии — достижение среднего АД ≥ 65 мм рт. ст., ЦВД 8—12 мм рт. ст., диуреза > 0,5 мл/кг/ч, $S_{cv}O_2$ ≥ 70%, индекса ГКДО ≥ 680 мл/м^2. Индекс ГКДО необходимо оценивать в динамике. Но не надо стремиться к достижению условных норм индекса ГКДО при появлении признаков перегрузки объемом, так как это условные нормы не всегда отражают волемический статус пациента.
7. При катетеризации сосудов уровень тромбоцитов < 20x10^9/л является показанием для трансфузии концентрата тромбоцитов. Процедуры катетеризации сосудов следует выполнять под ультразвуковым контролем. В неотложных ситуациях катетеризация выполняется при любом уровне тромбоцитов.
8. При возникновении подозрения на сепсис должна быть начата эмпирическая антибактериальная терапия с использованием одного или более препаратов, имеющих активность против всех потенциальных патогенов (бактерии и/или грибы) и создающих адекватную концентрацию в предполагаемых источниках сепсиса. Антибактериальная терапия должна быть видоизменена с учетом профиля чувствительности микроорганизма к антибиотикам в наиболее ранние сроки. Модификацию антибактериальной терапии проводят согласно результатам микробиологических исследований.
9. Волемическая нагрузка кристаллоидами — препаратами выбора в инфузионной терапии тяжелого сепсиса и септического шока. В инфузионной терапии сепсиса и септического шока не рекомендованы препараты гидроксиэтилкрахмала. Альбумин

человека используется в инфузионной терапии тяжелого сепсиса и септического шока у пациентов, нуждающихся в значительных дозах кристаллоидов. Начальная водная нагрузка должна составлять не менее 30 мл/кг кристаллоидов (часть этой дозы можно заменить на альбумин человека). Для некоторых пациентов требуются большая доза и скорость введения. Начальной целью инфузии является ЦВД 8 мм рт. ст. (12 мм рт. ст. при проведении инвазивной вентиляции легких (ИВЛ). Часто инфузия необходима и в дальнейшем. Рекомендуется продолжать инфузию до тех пор, пока продолжается гемодинамическое улучшение (АД, ЧСС, темп диуреза, нормализация повышенного уровня лактата). Рекомендуется значительно уменьшить скорость инфузии, когда увеличение преднагрузки сердца (ЦВД) не приводит к гемодинамическому улучшению (возрастанию сердечного выброса). Таким образом, целевые значения жизненно важных параметров: ЦВД 8—12 мм рт. ст., индекс ГКДО 680 мл/м^2, среднее АД 65 мм рт. ст., диурез 0,5 мл/кг в час, оксигенация в смешанной венозной крови 70% или в венозной крови из верхней полой вены 65%.

10. Вазопрессорная терапия должна начинаться при сохраняющемся в течение > 1 часа, несмотря на инфузию адекватных объемов жидкости, систолическом АД < 90 мм рт. ст. или среднем АД < 65 мм рт. ст. Увеличение дозы препарата продолжается до достижения целевого уровня среднего АД ≥ 65 мм рт. ст. Норэпинефрин — препарат выбора среди вазопрессоров, его начальная доза 0,5—1 мкг/кг/мин. Эпинефрин может использоваться и в качестве второго вазопрессора и в качестве потенциальной замены норэпинефрина в случае, когда необходим дополнительный вазопрессор для поддержания адекватного артериального давления. Терлипрессин (Реместип) в дозе 1,3 мк/кг/ч может использоваться совместно с норэпинефрином как для поддержания среднего АД, так и для снижения дозы норэпинефрина. Допамин в качестве альтернативного вазопрессора должен использоваться только у строго определенных групп пациентов (например, у пациентов с низким риском тахиаритмии, у пациентов с брадикардией). Не следует использовать низкие дозы допамина для защиты почек. Инфузия добутамина в дозе до 20 мкг/кг в минуту может быть назначена или добавлена к вазопрессорам в следующих случаях: дисфункция миокарда, выражающаяся в виде роста давления наполнения и низкого сердечного выброса; сохраняющиеся симптомы гипоперфузии несмотря на достигнутый адекватный внутрисосудистый объем и нормальное среднее АД.
11. При развитии септического шока проводится терапия глюкокортикоидами: в первые сутки внутривенно вводится нагрузочная доза 100 мг гидрокортизона в виде

болюсной короткой инфузии, а затем начинается круглосуточная инфузия препарата 200 мг/сут в виде внутривенной постоянной суточной инфузии. Гидрокортизон отменятся после прекращения использования вазопрессоров. Не используют гидрокортизон, если волемическая нагрузка и вазопрессорная терапия способны стабилизировать гемодинамику.

12. Препараты крови: показанием для трансфузии эритроцитов является снижение уровня Hb < 70 г/л (целевой уровень Hb — 70—90 г/л) у взрослых. Не следует использовать эритропоэтин в качестве специфической терапии анемии, связанной с тяжелым сепсисом. Трансфузию тромбоцитов рекомендовано проводить при снижении уровня тромбоцитов менее $20x10^9$/л либо при наличии геморрагического синдрома. Свежезамороженная плазма (СЗП) не должна применяться для коррекции лабораторных показателей при отсутствии кровотечения или планируемого инвазивного вмешательства. Трансфузия СЗП осуществляется только при развитии геморрагического синдрома.
13. Нет общих данных по проведению заместительной терапии донорскими иммуноглобулинами. Однако у 67% онкогематологических больных с сепсисом выявляется гуморальный иммунодефицит (снижение уровня одного из классов иммуноглобулинов). У пациентов с сепсисом при выявлении гуморального иммунодефицита необходимо проведение заместительной терапии препаратами IgG в зависимости в дозе 0,5 г/кг дней внутривенно. При дефиците иммуноглобулина М используется пентаглобин, обогащенный IgM. Пентаглобин может использоваться также и без выявленного дефицита IgM для лечения септического шока в дозе 5 мг/кг/сут в течение 3 дней в/в в виде непрерывной инфузии.
14. Заместительная почечная терапия. Возможно использование как процедуры гемодиализа, так и гемодиафильтрации. При развитии острой почечной недостаточности может проводиться гемодиализ, хотя предпочтительнее использовать гемодиафильтрацию. При развитии выраженных метаболических нарушений (лактат-ацидоз, электролитные нарушения) методом выбора является круглосуточная гемодиафильтрация.
15. При развитии острой дыхательной недостаточности, некоррегируемой с помощью неинвазивных методов респираторной поддержки, больным интубируется трахея, и они переводятся на ИВЛ.

Острая дыхательная недостаточность у гематологических пациентов

Легочная патология и возникающая вследствие нее острая дыхательная недостаточность (ОДН) являются частыми осложнениями у гематологических пациентов. ОДН может возникнуть на любых этапах гематологического заболевания: в дебюте, при проведении индукционной химиотерапии, на стадии миелотоксического агранулоцитоза и восстановления костномозгового кроветворения, во время ремиссии или поддерживающего лечения, при возникновении рецидива и т. д. ОДН является причиной перевода в реанимационное отделение каждого четвертого пациента онкогематологическим заболеванием.

Обструктивная ОДН

Обструктивная ОДН выявляется у 5—7% больных гемобластозами, и может быть вызвана окклюзией просвета трахеи увеличенными подслизистыми лимфатическими узлами, обструкцией бронхов опухолевыми массами, сдавлением бронхов перибронхиальными лимфатическими узлами или сужением просвета бронхов за счет эндобронхиальной инфильтрации опухолевыми клетками лимфоме или лейкозе. Так, при лимфоме Ходжкина до начала лечения в отсутствие ОДН функциональные легочные тесты почти в половине случаев обнаруживают нарушение проходимости дыхательных путей, которое проявляется во время вдоха; при этом при КТ умеренная или тяжелая деформация трахеи выявляется лишь у трети больных. Даже при отсутствии сужения просвета дыхательных путей опухолевыми массами окружающие трахею лимфатические узлы делают ее стенки более ригидными, что не позволяет ей расширяться при отрицательном внутригрудном давлении во время вдоха и замедляет тем самым скорость потока воздуха. Другими причинами обструктивной ОДН у больных с гемобластозами являются воспалительный процесс мягких тканей лица и шеи (нома), обструкция трахеи и главных бронхов аспергиллезной мицетомой, закупорка гортани при кандидозном поражении надгортанника, гематома в полости ротоглотки или гортани.

Паренхиматозная ОДН

Паренхиматозные поражения легких являются основной причиной ОДН. Эта форма дыхательной недостаточности выявляется у 93—95% больных с гемобластозами. Поражение легких при гематологических заболеваниях может носить как инфекционный, так и неинфекционный характер.

Инфекционные поражения легких

Пневмонии различной этиологии — наиболее частые причины ОДН. В половине случаев они вызываются бактериями, при этом чаще всего возбудителями являются грамотрицательные микроорганизмы

Основными грамотрицательными возбудителями **бактериальных пневмоний** являются *Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii и Escherichia coli*, а также *Legionella pneumophila*. Среди грамположительных бактерий чаще встречается *Staphylococcus aureus.*

Результативность исследования жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) зависит от продолжительности пребывания больных в ОРИТ. У пациентов, которые провели в ОРИТ 14 дней и более, чаще, чем при поступлении, диагностируется пневмония бактериальной этиологии (73% случаев против 39%). При этом увеличивается частота выявления грамотрицательных микроорганизмов при бактериальных пневмониях (с 21% при поступлении до 47% к 14 суткам). С увеличением длительности пребывания в ОРИТ чаще диагностируется также пневмония смешанной этиологии.

Грамположительные микроорганизмы в жидкости БАЛ (*S. aureus*) выявляются в 21,4% случаев.

Инвазивный аспергиллез легких выявляется у 28% гематологических пациентов в ОРИТ. В двух третях случаев он диагностируется на основании положительного индекса оптической плотности в жидкости БАЛ в оставшейся трети случаев — при выявлении в ней мицелия грибов при микроскопии. Наличие одновременно антигена *Aspergillus* и мицелия грибов наблюдается у 25% пациентов. При этом следует отметить, что лишь у 25% гематологических пациентов грибы рода *Aspergillus* являются единственными возбудителями пневмонии; в остальных случаях в образцах жидкости БАЛ выявляются и другие патогены.

Диагноз **вирусной пневмонии** устанавливается по совокупности клинико-радиологической картины и выявлению методом ПЦР вирусной ДНК в жидкости БАЛ и в крови. Вирусы являются вторыми по частоте после бактерий возбудителями, вызывающими ОДН при гематологических заболеваниях. Наряду с цитомегаловирусом (ЦМВ) причиной поражения легких и развития ОДН у больных с гемобластозами может быть вирус Эпштейна—Барр. Последний, инфицируя человеческие фибробласты, стимулирует в них продукцию цитокинов, в частности основного фактора роста фибробластов и ИЛ-1, что приводит к пролиферации фибробластов и развитию интерстициальной пневмонии. Цитомегаловирусные пневмонии у больных с гемобластозами после высокодозной химиотерапии встречаются в 4—52% случаев. Среди пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), цитомегаловирусная пневмония развивается в 2—36% случаев. К факторам риска цитомегаловирусной пневмонии после трансплантации относят аллогенную трансплантацию, развитие реакции «трансплантат против хозяина» и наличие антител к

вирусу в сыворотке перед трансплантацией. При ОДН у больных гемобластозами цитомегаловирусная пневмония диагностируется в 29% случаев.

Пневмоцистная пневмония является причиной ОДН у гематологических пациентов в 10% случаев. Вариант основного заболевания рассматривается как фактор риска, поскольку определяет глубину и характер иммуносупрессии. Основной иммунный дефект, способствующий пневмоцистной инфекции, — это уменьшение числа CD4-клеток (Т-хелперов). Поражение Т-клеточного звена иммунитета свойственно лимфопролиферативным заболеваниям, и при них пневмоцистная пневмония встречается наиболее часто, но она возможна при любых других гематологичесикх заболеваниях, сопровождающихся иммуносупрессией – острых лейкозах, хроническом лимфолейкозе, лимфомах, множественной миеломе и других. До начала иммуносупрессивной терапии пневмоцистная инфекция у онкогематологических пациентов встречается редко, обычно она возникает через месяц после начала специфической терапии. Риск развития пневмоцистоза особенно высок в течение первых 5—6 мес после трансплантации костного мозга, а также у пациентов с реакцией «трансплантат против хозяина».

Неинфекционные поражения легких

Опухолевые поражения легких встречаются значительно чаще, чем диагностируются прижизненно. По данным гистологических исследований, частота лейкемических поражений легких колеблется от 8 до 77%. Выделяют паренхиматозные поражения, к которым относят лейкозную инфильтрацию интерстиция, и непаренхиматозные поражения, то есть инфильтрацию бронхов, сосудов и плевры, внутрисосудистые скопления лейкозных клеток (лейкостазы). Развитие ОДН до начала химиотерапии, а также наличие большого количества бластных клеток в крови косвенно свидетельствует о диффузной лейкозной инфильтрации легких. Так, на аутопсии при остром миелобластном лейкозе, когда число лейкоцитов больше 100×10^9/л, лейкостазы в легких выявляются в 35% случаев. При миеломной болезни в легких нередко обнаруживаются плазмоклеточная и лимфоидная инфильтрация интерстициальной ткани, скопление парапротеина, отложение амилоида в альвеолах и межальвеолярных перегородках, кальцификация легких, выпот в плевральных полостях. При поражении легких лимфомой в легочной ткани может быть найдена клональная В-клеточная пролиферация.

Массивный клеточный цитолиз является причиной ОДН у больных с гемобластозами в 4,4% случаев. Цитолитический синдром развивается вследствие быстрого массивного распада опухолевых клеток под действием химиотерапии. При описании этого синдрома основное внимание уделяется острой почечной недостаточности, гиперкалиемии

и гиперурикемии, меньше известно о поражении легких, в то время, как при распаде опухолевых клеток выделяется большое количество биологически активных веществ, повышающих проницаемость мембран капилляров в легочной ткани.

Ретиноидный синдром возникает при лечении полностью трансретиноевой кислотой (третиноин) острого промиелоцитарного лейкоза. Ретиноидный синдром регистрируется у 6% больных с гемобластозами и ОДН. Частота этого синдрома среди больных, получающих третиноин, колеблется от 13 до 68%. Он возникает спустя 2—47 дней после начала терапии. При гистологическом исследовании легких у больных, умерших от ретиноидного синдрома, выявляют внутриальвеолярные миелоидные инфильтраты, отек, экссудацию фибрина, легочный капиллярит, диффузные альвеолярные кровоизлияния.

На **неинфекционные поражения легких после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток** в структуре ОДН приходится 2%. К ним относят интерстициальный легочный фиброз, облитерирующий бронхиолит, легочную форму венооккклюзионной болезни, альвеолярные кровоизлияния, синдром повышенной проницаемости капилляров. У гематологических пациентов, перенесших ТГСК, факторами риска поражений легких являются: 1) аллогенная трансплантация, при которой легочные осложнения возникают в 24% случаев; 2) реакция «трансплантат против хозяина»; 3) назначение циклоспорина и метотрексата для профилактики «вторичной болезни», при которой ОДН возникает чаще, чем у больных, у которых с этой целью удаляли из трансплантата Т-лимфоциты; 4) сниженный до трансплантации более чем на 80% объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Выделяется ряд отличительных черт паренхиматозной ОДН при гематологических заболеваниях:

1. <u>Полиэтиологичность.</u>

Причинами ОДН могут быть поражения легких как инфекционного, так и неинфекционного генеза. Более чем у 50% гематологических пациентов поражения легких, приводящие к ОДН, обусловлены сразу несколькими причинами. Выделение той или иной этиологии поражения легких нередко носит условный характер.

2. <u>Однообразие и гетерогенность клинических проявлений.</u>

В основе поражений легких лежат различные патологические процессы, зачастую при этом имеющие внешне схожие проявления. С другой стороны, поражения легких, вызванные одной и той же причиной, у гематологических пациентов с различной степенью и формой иммуносупрессии могут протекать по-разному.

3. <u>Тяжесть состояния</u>.

Легочная патология при гематологических заболеваниях протекает тяжело – средняя сумма баллов по шкале APACHE II у этой категории пациентов при ОДН равна 23, а на основании отношения парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода (P_aO_2/F_IO_2) большинству из этих больных можно поставить диагноз острого респираторного дистресс-синдрома.

4. Частое сочетание легочной патологии с поражениями других органов и систем.

Острая почечная недостаточность выявляется при ОДН у 42,5% гематологических пациентов, печеночная дисфункция — у 35%, левожелудочковая недостаточность — у 25%, нарушения сознания — у 25%.

5. Скоротечность.

От первых симптомов поражения легких до возникновения ОДН, требующей ИВЛ, проходит от нескольких часов до нескольких дней. При неблагоприятном исходе пациенты погибают в течение первой недели. Вследствие быстроты, с которое развивается легочная патология, необходимо обследовать гематологических пациентов в сжатые сроки, чтобы успеть начать эффективную этиотропную терапию.

Обследование гематологических пациентов с поражениями легких

Клиническая картина

Жалобы пациента, часто даже при выраженном поражении легких, скудные. Нередко первыми симптомами являются высокая лихорадка и одышка. Кашель может быть с мокротой, но чаще он сухой. При вовлечении в процесс плевры могут беспокоить боли при дыхании.

Данные анамнеза:

Легочная патология, возникшая в дебюте или при рецидиве гемобластоза, когда обнаруживаются гиперлейкоцитоз и большое число бластных клеток в периферической крови, может быть следствием поражения легких опухолевыми клетками.

При длительной иммуносупрессивной терапии препаратами, подавляющими Т-клеточный иммунитет (циклоспорин. глюкокортикоиды, флударабин и т. д.), велик риск цитомегаловирусной и/или пневмоцистной пневмонии.

При поражении легких в период миелотоксического агранулоцитоза велика вероятность бактериальной и/или грибковой пневмонии.

Если изменения в легких возникают или прогрессируют, несмотря на лечение антибиотиками, то следует исключить инвазию легочной ткани грибами.

Вариант заболевания системы крови позволяет отнести гематологического пациента с ОДН к группе риска по тем или иным факторам. Бактериальная пневмония одинаково часто встречается у пациентов с различными гематологическими заболеваниями, однако

причиной ОДН она чаще всего служит у пациентов с острыми лейкозами. При хроническом лимфолейкозе пневмоцистная пневмония встречается чаще, чем при остром лейкозе, а у пациентов с лимфомами преобладает вирусная пневмония, которая у них выявляется чаще, чем поражение легких опухолевыми клетками.

Возникновение легочной патологии нередко связано с предшествующим лечением. Срок от окончания химиотерапии до развития ОДН при бактериальных пневмониях значительно меньше, чем при пневмоцистных и вирусных пневмониях.

Наличие миелотоксического агранулоцитоза является решающим фактором, влияющим на возникновение легочной патологии. У пациентов с агранулоцитозом бактериальные и грибковые пневмонии встречаются значительно чаще, чем вирусные и пневмоцистные пневмонии или опухолевое поражение легких.

Лабораторные исследования

- Рутинные общетерапевтические исследования – клинический анализ крови, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, билирубин (в том числе по фракциям), мочевая кислота, панкреатическая аимлаза, амилаза, липаза, альбумин, АЛТ/АСТ, КФК/КФК-МВ, глюкоза, калий, натрий, кальций ионизированный, хлор, другие параметры по показаниям), коагулограмма (АЧТВ, протромбин по Квику, тромбиновое время, фибриноген, антитромбин III, другие параметры по показаниям);
- Исследование газов артериальной крови – обязательно при обследовании пациента с подозрением на ОДН.

Инструментальные исследования

- Исследование показателей легочной вентиляции и резервов дыхания – позволяет оценить функциональную способность легких. Большое значение исследование функции внешнего дыхания имеет в диагностике облитерирующего бронхиолита, при котором на ранних стадиях выявляется уменьшение форсированного экспираторного потока, а позже — объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких.
- Радиологическое исследование легких – в первую очередь, СКТ, поскольку рентгенологическое исследование легких, выполняемое в условиях ОРИТ на портативных рентгеновских установках, малоинформативно и не имеет существенного диагностического значения у иммунокомпрометированных гематологических пациентов. Небольшая мощность излучения портативного аппарата приводит к тому, что для снимка требуется большее время экспозиции, а пациенты с ОДН не могут надолго задержать дыхание, поэтому высок риск

артефактов, связанных с дыханием. Короткое фокусное расстояние может приводить к эффекту увеличения теней на снимках, в частности сердечной тени. При использовании портативной рентгеновской установки для повторных снимков обычно не удается воспроизвести условия съемки, поэтому рентгенограммы трудно сопоставлять между собой. С помощью рентгеновских снимков можно лишь исключить экстрапульмональные причины ОДН (пневмоторакс, пневмомедиастинум, гидроторакс и т. д.) и провести первичную оценку состояния легочной ткани, поскольку у пациентов с агранулоцитозом пневмония протекает без нейтрофильной инфильтрации легочной ткани, и при лейкопении в первые дни развития пневмонии не обнаруживаются рентгенологические изменения в легких. Сложности в диагностике легочного поражения возникают не только при агранулоцитозе, но и при гиперлейкоцитозе – в ряде случаев у пациентов с гемобластозами, протекающими с гиперлейкоцитозом и лейкостазами, даже при развитии ОДН на рентгенограмме легких не находят изменений. Скудные рентгенографические изменения выявляются и при грибковых, вирусных и пневмоцистных пневмониях. При сравнении рентгенологического заключения с данными аутопсии при лейкемических повреждениях легких полное совпадение диагнозов обнаружено лишь в 3% случаев, частичное — в 60%, расхождение — в 38% случаев. Поэтому основным методом диагностики легочного поражения у гематологических пациентов является СКТ легких, при которой значимо чаще, чем при рентгенографии, обнаруживаются усиление и деформация легочного рисунка, выпот в плевральной полости, отек легочной ткани, перивазальные и перибронхиальные инфильтраты, утолщение и инфильтрация плевры, буллезные изменения легких. Проводить СКТ рекомендуется всем гематологическим пациентам с поражениями легких, но в обязательном порядке она показана при несоответствии между клиническими проявлениями и рентгенологическими изменениями в легких, при подозрении на полостные образования, при сохраняющемся легочном поражении, несмотря на проводимую терапию.

- При подозрении на ТЭЛА проводят СКТ с в/в контрастным усилением, позволяющим выявить тромб в ветвях легочной артерии.
- Ультразвуковая диагностика поражений легких и плевры – в последние годы в ОРИТ для выявления легочных поражений широкое применение находит ультразвуковое сканирование. Неинвазивность, быстрота выполнения, точность, доступность, мобильность, отсутствие необходимости в транспортировке больных позволяют рассматривать его как прикроватный метод диагностики. Много лет ультразвук не

использовался для диагностики легочной патологии, поскольку считалось, что из-за содержащегося в них воздуха легкие не имеют акустического сопротивления. Однако при отеке легких, пневмонии, фиброзе легких содержание воздуха в легких снижается, происходит утолщение интралобулярных септ, которые находятся на поверхности висцеральной плевры, что создает акустическое сопротивление тканей легких, от них отражаются ультразвуковые волны, и на экране монитора формируется изображение. Для получения общей картины патологических изменений и визуализации глубоко расположенных объектов (например, ателектаз, долевая пневмония) применяют датчик с частотой 3—5 МГц. Для изучения поверхностных структур (плевра, мягкие ткани грудной стенки) применяют датчик с частотой 7—10 МГц. Для получения оптимального изображения объектов, находящихся в грудной полости на разной глубине, лучше иметь два разных по форме датчика с различным набором частот и, соответственно, функциональным предназначением.

- Микробиологическое исследование посевов со слизистой ротоглотки и прямой кишки – бактериологическое исследование мазков со слизистых оболочек ротоглотки и прямой кишки проводится на агаризованной среде Эндо для выявления грамотрицательных бактерий и на хромогенной селективной среде CHROMagarTMESBL (CHROMagar, Франция), предназначенной для прямого выделения энтеробактерий, вырабатывающих бета-лактамазы расширенного спектра действия. Между колонизацией слизистой ротоглотки бактериями и больничной пневмонией имеется взаимосвязь. Колонизация слизистой ротоглотки A. baumannii на 2 недели опережает появление этих микроорганизмов в жидкости БАЛ. P. aeruginosa выделяют со слизистой ротоглотки на 7 дней раньше, чем в жидкости БАЛ.
- Исследование мокроты – исследование мокроты с целью верификации этиологии легочного поражения имеет низкую диагностическую ценность из-за возможной контаминации материала микрофлорой полости рта и вследствие особенностей воспалительного процесса в условиях нейтропении. Другой метод диагностики легочной инфекции — это исследование трахеального аспирата. Метод был предложен более 30 лет назад, однако вследствие частой бактериальной колонизации трахеобронхиального дерева получаемые с помощью трахеальной аспирации результаты часто не отражают истинной причины поражения легких. С помощью исследования трахеального аспирата нельзя выявить многие внутриклеточные микроорганизмы, такие как пневмоцисты, легионеллы.

- Фибробронхоскопия с БАЛ – является следующим этапом диагностики легочной патологии. Сроки проведения исследования зависят от клинической ситуации:
    - при очаговых поражениях легких, если антибиотики не назначались и легочный процесс не имеет скоротечного характера, может быть предпринята попытка лечения антибиотиками по результатам микробиологического исследования либо попытка эмпирической антибактериальной терапии в течение 2—7 дней (при прогрессировании заболевания эти сроки можно сократить);
    - при ОДН БАЛ проводят сразу же, не теряя время на эмпирическую антибактериальную терапию.

Процедура БАЛ выполняется под контролем ЭКГ-мониторинга и пульс-оксиметрии. Обязательным условием во время бронхоскопии и проведения лаважа является S_aO_2 не ниже 90%. Бронхоскопия выполняется в условиях оксигенотерапии (ингаляция кислорода через носовые катетеры, с помощью маски Вентури либо маски с резервуаром, в которой вырезано боковое отверстие для бронхоскопа). Если не удается обеспечить достаточную оксигенацию крови, бронхоскопия выполняется в условиях неинвазивной вентиляции легких. Для анестезии верхних дыхательных путей применяют 10% раствор лидокаина в виде аэрозоля. При трансназальном введении бронхоскопа анестезию слизистой носа проводят аппликационно, установив в носовой ход турунду, смоченную растворами лидокаина и адреналина. У больных с тромбоцитопенией (число тромбоцитов $< 30 \square 10^9$ л$^{-1}$), выраженной коагулопатией и кровоточивостью бронхоскоп проводят трансорально, поскольку трансназальное введение может осложниться носовым кровотечением.

Для локальной анестезии голосовых связок используют 10% раствор лидокаина, для анестезии бифуркации трахеи и шпор бронхов — 2% раствор лидокаина. Суммарная доза лидокаина за процедуру не должна превышать 600 мг. Если состояние больного тяжелое, и у него выражена ОДН, на время проведения бронхоскопии и лаважа он может быть переведен на ИВЛ. У больных на ИВЛ процедура выполняется под общей анестезией через адаптер респиратора, снабженный клапаном для бронхоскопа.

При проведении бронхоскопа избегают отсасывания во избежание контаминации канала бронхоскопа. После осмотра трахеобронхиального дерева выполняют бронхоальвеолярный лаваж. Место проведения лаважа определяют по данным рентгенографии и КТ: либо в области наибольшего поражения, либо, при диффузном поражении легких, — в средней доле правого легкого или в язычковом сегменте левого легкого.

К бронхоскопу через трехходовой краник присоединяется стерильный пластикатный мешок (как правило, мешки, используемые для забора крови, но без консерванта гемаконы). Лаваж выполняется путем введения подогретого до 37° С физиологического раствора одноразовыми шприцами — 8 порций по 20 мл. Отсасывание должно быть мягким (под давлением меньше 50—80 мм рт. ст.), чтобы избежать коллапса альвеол и нарушения отсасывания жидкости. Первую порцию лаважной жидкости отделяют от остальных, поскольку она представляет собой преимущественно бронхиальный смыв и не отражает состав альвеолярной клеточной популяции. Остальную жидкость собирают в мешок. При процедуре возвращается 40—60% объема введенной жидкости. После окончания процедуры лаважная жидкость перемешивается и направляется на исследование.

Хотя фибробронхоскопия и лаваж считаются безопасными процедурами, их проведение у больных с геморрагическим синдромом и артериальной гипоксемией требует специальной подготовки. При глубокой тромбоцитопении (число тромбоцитов < 30 □10^9 $л^{-1}$) перед процедурой производится переливание концентрата тромбоцитов (400—500 □ 10^9 клеток) с целью повышения числа тромбоцитов до 40—50 □ 10^9 $л^{-1}$ или нормализации времени кровотечения. Если геморрагический синдром обусловлен нарушениями коагуляционного гемостаза, то подготовка к бронхоскопии осуществляется переливанием свежезамороженной плазмы (500—1000 мл), криопреципитата и факторов свертывания до достижения нормального АЧТВ и повышения уровней факторов свертывания.

Цитологическое исследование лаважа может помочь в диагностике опухолевых поражений легких у пациентов с гематологическими заболеваниями, но в основном помогает выявить возбудителя легочной инфекции, в том числе, цитомегаловирусной и пневмоцистной природы (возбудители этих инфекций в ряде случаев могут быть выявлены при окраске мазка БАЛ по Романовскому—Гимзе).

Бактериоскопия

При микроскопии нативного материала для выявления бактерий и грибов проводят окрашивание по Граму и Романовскому—Гимзе, для выявления грибов — окрашивание калькофлуором белым. Для выявления кислотоустойчивых микроорганизмов (микобактерий туберкулеза, нокардий) просматривают препараты, окрашенные по Цилю—Нильсену. Данные микроскопии должны быть получены в первые же сутки после выполнения лаважа.

Посев на количественную культуру

При микробиологическом исследовании с целью отличить колонизацию от инвазии микроорганизмами проводится количественный анализ лаважной жидкости. Клинически значимая инфекция возникает при наличии 10^4 КОЕ на 1 г ткани легкого или при наличии

более 10^5 бактерий в 1 мл экссудата. Поскольку при лаваже происходит разведение секрета приблизительно в 100 раз, то рост 10^3—10^4 КОЕ/мл соответствует присутствию 10^5—10^6 бактерий в легочном секрете. Именно эта величина принята за диагностически значимую для БАЛ. Однако у иммунокомпрометированных больных, большинство из которых к моменту выполнения БАЛ уже получают массивную антибактериальную терапию, даже 10^3 КОЕ/мл свидетельствует об этиологической роли микроорганизмов в поражении легких.

Для выявления легионеллеза исследуются образец лаважной жидкости и мочи пациента – в моче иммунохроматографическим методом выявляется растворимый липополисахаридный антиген Legionella pneumophila серогруппы 1.

Исследование на пневмоцистную инфекцию

Наиболее доступным методом является выявление пневмоцист в мазках, окрашенных по Романовскому—Гимзе. Эта окраска позволяет выявить пневмоцисты на всех стадиях их жизненного цикла: на стадии цист, прецист, трофозоитов, — а также окрашивает экссудативный материал в виде «ячеистой пены». Недостатком метода является интенсивная окраска не только микроорганизмов, но и всего мазка, на фоне которого можно не заметить *Pneumocystis carinii*. Для выявления *P. carinii* используется также импрегнация метенамин-серебряным нитратом по Гомори или серебром по Грокотту. Оба метода не выявляют трофозоиты и требуют для своей постановки длительного времени. В настоящее время появились наборы для модифицированной быстрой окраски серебром. Однако все эти виды окраски низкоспецифичны и могут не выявить пневмоцисты при небольшом количестве микроорганизмов в материале. Иммунофлюоресцентная окраска более чувствительна, чем окраска серебром или по Романовскому—Гимзе, что важно при малой контаминации материала пневмоцистами. Иммунофлюоресцентные методы основаны на использовании мышиных антител к пневмоцистам. Антитела могут быть специфично направлены либо только против цист, либо против трофозоитов, цист и спорозоитов и т. д. Антитела могут быть моно- и поликлональными. В последние годы показано, что характерная для пневмоцист последовательность ДНК может быть выявлена в мокроте, лаважной жидкости и легочной ткани с помощью ПЦР.

Исследование лаважной жидкости на наличие ЦМВ

Высокочувствительным методом выявления ЦМВ является ПЦР, позволяющая обнаружить очень малые количества ДНК вируса. Интерпретация результатов исследования на цитомегаловирусную инфекцию представляет большие сложности, поскольку выявление ЦМВ в лаважной жидкости не всегда бывает признаком инфекции, а может быть проявлением носительства вируса. Диагноз цитомегаловирусной пневмонии

становится вероятным при обнаружении наряду с ДНК вируса в лаважной жидкости повышенного уровня антител к ЦМВ в сыворотке (в частности IgM), антигена вируса в лейкоцитах крови, а также при положительном результате теста в культуре диплоидных фибробластов человека, свидетельствующем о репликации вируса. Однако в условиях глубокой иммуносупрессии серологический ответ на инфекцию может отсутствовать, цитомегаловирусная пневмония не обязательно сопровождается виремией, а для проведения теста в культуре фибробластов необходим слишком длительный срок (не менее 3 нед).

В связи с этим, и со скоротечным течением поражения легких при ЦМВ-инфекции у гематологических пациентов обнаружение ЦМВ в лаважной жидкости должно рассматриваться как проявление цитомегаловирусной пневмонии и служить показанием для начала противовирусной терапии. У больных с поражением легких без ОДН (за исключением пациентов после трансплантации костного мозга, которые также относятся к группе высокого риска) может быть предпринята попытка лечения других причин легочной патологии и лишь при неэффективности последней назначают противовирусную терапию. Исследование жидкости БАЛ является важным этапом диагностики поражения легких, однако несмотря на весь комплекс исследований, в 38% случаев выявить этиологию поражения легких не удается, и в этих случаях иногда приходится прибегать к биопсии легкого.

Биопсия легкого

Если проведенное исследование не выявило причины поражения легких, диагноз может быть поставлен с помощью биопсии легкого. Результаты, полученные при биопсии, можно разделить на специфические, по которым устанавливается причина поражения легких, и неспецифические — изменения, отражающие различные стадии острого повреждения легких, по которым нельзя установить его этиологию: воспалительные изменения, фиброз, гиалиноз, хроническая пневмония и т. д.

Может быть выполнена трансбронхиальная, торакоскопическая либо открытая биопсия легкого. Трансбронхиальная биопсия — наименее инвазивный метод получения легочной ткани. Однако число больных в гематологической клинике, которым может быть выполнена трансбронхиальная биопсия, невелико из-за высокой частоты осложнений, возникающих при выполнении биопсии, наиболее серьезными из которых являются пневмоторакс и кровотечение. Трансбронхиальная биопсия противопоказана больным с тромбоцитопенией, ДВС-синдромом, легочной гипертензией, уремией, глубокой анемией и больным, находящимся на ИВЛ. Точность диагностики при трансбронхиальной биопсии составляет лишь 26%. Поэтому трансбронхиальная биопсия проводится лишь у

ограниченного круга больных, и ее отрицательный результат не позволяет полностью исключить причину поражения легких.

Открытую биопсию легкого называют золотым стандартом диагностики легочной патологии. В последние годы в качестве альтернативы открытой биопсии применяется торакоскопическая биопсия легкого. Эта процедура значительно менее травматична, чем открытая биопсия, и в то же время позволяет получить ткань легкого под визуальным контролем. Торакоскопическую биопсию невозможно выполнить при массивном спаечном процессе в плевральной полости, ее проведению мешает также выраженная эмфизема. Для выполнения торакоскопической биопсии биоптируемые участки должны быть доступны.

Биопсия легкого позволяет получить дополнительную информацию об этиологии поражения легких в 73% случаев. Среди видов патологии, дополнительно выявляемых при биопсии легкого, — вирусные, пневмоцистные, грибковые пневмонии, интерстициальный легочный фиброз, опухоли.

После биопсии легкого модификация терапии проводится у 7—77% больных с гемобластозами, однако улучшение состояния в результате этого отмечалось лишь у 18—39% больных.

Таким образом, биопсия легкого может решить диагностические проблемы лишь при соблюдении ряда условий:

- биопсия должна проводиться после выполнения всего комплекса менее инвазивных методов обследования, включая бронхоскопию с БАЛ, и попыток эмпирической терапии предполагаемой причины поражения легких;
- эмпирическая терапия не должна быть длительной, а биопсия легкого не должна рассматриваться как крайняя мера, выполняемая лишь при ухудшении состояния пациента, ее необходимо проводить до развития ОДН.
- исследование полученного биопсийного материала должно включать в себя кроме цитологического и гистологического (при необходимости, иммуногистохимического) исследований, также поиск всех вероятных возбудителей микробиологическими, молекулярно-биологическими и др. методами иследований.

Интерпретация результатов

1. Бактериальная пневмония диагностируется при выявлении в количественном посеве лаважной жидкости микроорганизмов в количестве 10^3 КОЕ/мл или выше. Выявления 10^1—10^2 КОЕ/мл недостаточно для подтверждения бактериального характера поражения легких, однако рост в любом количестве высокопатогенных грамположительных (S. aureus) или грамотрицательных (P. aeruginosa,

Acinetobacter spp., S. maltophilia и др.) микроорганизмов должен учитываться при назначении антибактериальных препаратов.

Исследование мочи иммунохроматографическим методом позволяет выявить растворимый антиген Legionella pneumophila, но только серогруппы 1. Ответ может быть получен уже в течение первых суток. Положительный результат является показанием к целенаправленной антибактериальной терапии легионеллеза («респираторные» фторхинолоны, макролиды). В то же время отрицательный результат исследования мочи не исключает легионеллеза, поскольку заболевание может быть вызвано другими серотипами возбудителя. Окончательно подтвердить или отвергнуть диагноз легионеллеза можно только бактериологически (выделение легионелл на селективном буферном угольно-дрожжевом агаре), для чего требуется не менее 5—7 дней.

До получения результатов исследования жидкости БАЛ при назначении антибиотиков могут учитываться результаты посевов со слизистой ротоглотки и прямой кишки. Выявление на слизистой ротоглотки у больных с пневмонией A. baumannii или P. aeruginosa с большой долей вероятности указывает на то, что именно эти патогены являются возбудителями пневмонии.

2. Аспергиллез подтверждается выявлением в лаважной жидкости мицелия грибов (при микроскопии) и повышенного уровня индекса оптической плотности галактоманнана (выше 1). В то же время повышение уровня индекса оптической плотности в лаважной жидкости, даже весьма значительное (в ряде случаев до 6—7), может быть ложным. Диагноз аспергиллеза становится более достоверным при соответствующей рентгенологической картине, одновременном выявлении повышенного (выше 0,5) уровня индекса оптической плотности галактоманнана в крови, выявлении мицелия грибов при микроскопии лаважной жидкости и росте аспергиллов при бактериологическом исследовании.
3. Туберкулез легких может быть диагностирован при выявлении микобактерий в лаважной жидкости при окраске ее по Цилю—Нильсену. При выявлении ДНК микобактерий методом ПЦР диагноз туберкулеза представляется более вероятным при наличии соответствующей клинической и рентгенологической картина и неэффективности терапии антибиотиками широкого спектра действия.
4. Пневмоцистная пневмония диагностируется при выявлении в лаважной жидкости или биоптате легкого пневмоцист одним из следующих методов: реакция иммунофлюоресценции; окраска по Романовскому—Гимзе, толуидиновым синим, гематоксилин-эозином или по Папаниколау; импрегнация метенамин-серебряным

нитратом по Гомори или серебром по Грокотту. Обнаружение или отсутствие антипневмоцистных антител в сыворотке не является критерием диагноза.

5. Диагноз цитомегаловирусной пневмонии представляется достоверным в следующих случаях: а) при наличии клинической картины интерстициальной пневмонии, развившейся у пациентов, входящих в группу риска (пациенты, перенесшие трансплантацию костного мозга, длительно получавшие иммуносупрессивную терапию, пациенты лимфопролиферативными заболеваниями и т. д.); б) при выявлении высокого титра антител к ЦМВ, относящихся к иммуноглобулинам класса М; в) при выявлении в лаважной жидкости или легочном биоптате ЦМВ; г) при положительном результате теста в культуре диплоидных фибробластов человека. В сомнительных случаях, когда в биологическом материале обнаруживается только ДНК или антиген вируса, принятие решения о начале противовирусной терапии должно исходить из конкретной клинической ситуации. Выявление ЦМВ в лаважной жидкости или биоптате легкого у пациентов с ОДН и перенесших трансплантацию костного мозга или интенсивную иммуносупрессивную и химиотерапию должно рассматриваться как проявление цитомегаловирусной пневмонии и являться показанием к началу противовирусной терапии. В остальных группах пациентов может быть предпринята попытка лечения других причин поражения легких и лишь при его неэффективности может быть назначена противовирусная терапия.
6. Выявление опухолевых клеток в лаважной жидкости свидетельствует о поражении легких опухолью при условии, что эти клетки отсутствуют в периферической крови. При одновременном выявлении опухолевых клеток в периферической крови диагноз носит вероятностный характер, поскольку возможно их попадание в лаважную жидкость из крови. Поражение легких при гематологических заболеваниях может быть подтверждено исследованием биоптата легкого.
7. При неинфекционных поражениях легких (интерстициальном легочном фиброзе, облитерирующем бронхиолите, легочных формах реакции «трансплантат против хозяина» и т. д.) для подтверждения диагноза требуются биопсия легкого и гистологическое исследование.

Лечение острых паренхиматозных повреждений легких

Лечение ОДН заключается в решении двух тесно взаимосвязанных задач: устранение повреждающего фактора и компенсация ОДН. Первая задача решается посредством этиотропной терапии, вторая — с помощью оксигенотерапии или респираторной поддержки.

Антибактериальная терапия пневмоний основывается на выявленном возбудителе и его чувствительности к антибиотикам. При развитии **ретиноидного синдрома** назначают дексаметазон по схеме лечения ретиноидного синдрома. **Специфические опухолевые поражения легких у пациентов с гемобластозами** являются показанием к незамедлительному началу противоопухолевой терапии. При ОДН, вызванной **цитолитическим синдромом,** продолжают начатую ранее химиотерапию и одновременно принимают меры для профилактики других осложнений, вызываемых цитолизом (гиперурикемии, острой почечной недостаточности и т. д.): водная нагрузка, подщелачивание, назначение аллопуринола, проведение плазмафереза, цитафереза. Разрешение патологии легких наблюдается, как правило, одновременно со снижением количества лейкоцитов крови и развитием миелотоксического агранулоцитоза. При интерстициальном легочном фиброзе и облитерирующем бронхиолите назначают глюкокортикоиды, усиливают иммуносупрессивную терапию, если данное осложнение возникло при обострении реакции «трансплантат против хозяина».

Респираторная терапия острой дыхательной недостаточности

Стратегическим принципом терапии ОДН при заболеваниях системы крови является этапность лечения: оксигенотерапия, неинвазивная вентиляция легких, ИВЛ.

Лечение ОДН целесообразно начинать с оксигенотерапии через носовой кататер либо маску. При ее неэффективности начинают респираторную поддержку с помощью респиратора для неинвазивной вентиляции легких и лишь в случае неэффективности последней переводят больного на ИВЛ.

Неинвазивная вентиляция легких в лечении острой дыхательной недостаточности

Неинвазивную вентиляцию легких необходимо рассматривать как первый этап респираторной поддержки при ОДН у гематологических пациентов. Показанием к неинвазивной вентиляции является гипоксемия (P_aO_2 < 60 мм рт. ст.), сохраняющаяся при ингаляции дыхательной смеси с F_IO_2 более 50%. По сравнению с оксигенотерапией, проводимой с помощью маски Вентури, неинвазивная вентиляция — более эффективный метод респираторной поддержки. Этот метод обеспечивает рекрутирование неаэрируемых альвеол и раздувание зон микроателектазов, в результате чего улучшаются вентиляционно-перфузионные отношения, повышается легочный комплайнс, уменьшается работа дыхательных мышц.

Неинвазивная вентиляции легких позволяет избежать интубации трахеи у гематологических пациентов и ОДН в 41% случаев. Именно с использованием

неинвазивной вентиляции легких связаны успехи респираторной поддержки у онкогематологических пациентов.

К побочным эффектам неинвазивной вентиляции легких относятся мацерация кожи, гематомы на переносице, а при тромбоцитопении — также носовые кровотечения и геморрагический стоматит. Основными причинами неэффективности неинвазивной вентиляции у этих больных являются нарастание тяжести ОДН и нарушения сознания различного генеза (вследствие энцефалита, нейролейкемии, кровоизлияния в мозг).

Искусственная вентиляция легких в лечении острой дыхательной недостаточности

ИВЛ была и остается основным методом лечения тяжелой ОДН при заболеваниях системы крови. Проведение ИВЛ позволяет не только компенсировать ОДН у большинства больных, но и выполнять ряд лечебных и диагностических процедур (химиотерапия, бронхоскопия с БАЛ, биопсия легкого и т. д.).

Первым шагом при проведении ИВЛ является присоединение респиратора к дыхательным путям пациента, то есть обеспечение эндотрахеального доступа. Основные проблемы, возникающие при этом у пациентов с заболеваниями системы крови, связаны с нарушением проходимости дыхательных путей вследствие геморрагического синдрома, воспалительных изменений и отека мягких тканей или сдавлении дыхательных путей опухолевым конгломератом. В этой связи следует подчеркнуть важность выбора рациональной тактики при заведомо сложной интубации. При показаниях к экстренному переводу этих больных на ИВЛ выполняется оротрахеальная интубация. При невозможности по каким-либо причинам выполнить прямую ларингоскопию проводится интубация по фибробронхоскопу под местной анестезией при сохраненном сознании. При интубации этих больных в условиях общей анестезии с миорелаксацией велика опасность того, что не удастся добиться адекватной вентиляции с помощью маски и провести прямую ларингоскопию. При невозможности выполнить прямую ларингоскопию либо интубацию по фибробронхоскопу может быть произведена трахеостомия под местной анестезией.

После интубации трахеи лишь у 15% гематологических пациентов не обнаруживается повреждений в дыхательных путях. Геморрагический трахеобронхит, кровоизлияния в слизистую и мягкие ткани трахеи и бронхов являются наиболее частыми клиническими и морфологическими формами поражения трахеобронхиального дерева: кровоизлияния в слизистую трахеи и бронхов встречаются у 67% пациентов. Тяжесть геморрагического трахеобронхита определяется не столько общим геморрагическим синдромом, сколько выраженностью местного воспаления в трахеобронхиальном дереве. В этих условиях оптимальным способом присоединения респиратора к дыхательным путям

пациента является ранняя трахеостомия, выполняемая в течение первых трех суток после перевода больного на ИВЛ.

Трахеостомия — оптимальный метод обеспечения проходимости дыхательных путей при длительной ИВЛ. По сравнению с трансларингеальной интубацией она лучше переносится больными, позволяет уменьшить сопротивление дыхательных путей и объем мертвого пространства, облегчить туалет дыхательных путей, избежать травмы голосовых связок.

Обязательное условие респираторной терапии ОДН, особенно при наличии геморрагического синдрома — ежедневные санационные бронхоскопии.

Прогноз при ОДН гематологических пациентов зависит от характера поражения легких и выраженности нарушения их функции. Общая выживаемость больных с ОДН в палате интенсивной терапии составляет 51%, но она существенно различается в зависимости от выраженности ОДН и вида респираторной поддержки. Выживаемость пациентов, которым проводилась только оксигенотерапия, составляет 82%. Относительно высокая выживаемость (41%) достигнута среди пациентов, которым проводилась эффективная респираторная поддержка с помощью неинвазивной вентиляции легких. В то же время, несмотря на применение современных респираторов, пока не удалось добиться увеличения выживаемости пациентовх, которым проводилась ИВЛ (в настоящее время этот показатель не превышает 15%).

Помимо тяжести поражения легких неблагоприятными прогностическими факторами при ОДН у больных с гемобластозами являются: а) длительно сохраняющаяся нейтропения; б) поражение нескольких органов и систем; в) резистентность гемобластоза к химиотерапии; г) сочетание ОДН с септическим шоком, ОПН.

Исход лечения ОДН во многом зависит от этиотропной терапии: при эмпирической терапии он будет хуже, чем при этиотропной, а выживаемость больных даже при одинаковых режимах ИВЛ будет отличаться в зависимости от поражения легких (бактериальные, вирусные и т. д.). Так, у гематологических пациентов смертность при ОДН установленной этиологии почти в два раза ниже, чем при ОДН невыясненной этиологии.

При интерстициальном легочном фиброзе и опухолевых поражениях легких прогноз чаще неблагоприятный, и значительно лучше — при пневмониях, ретиноидном и цитолитическом синдромах. Улучшить результаты интенсивной терапии при поражениях легких позволяют точная диагностика, переход от эмпирической к этиотропной терапии, перевод больного в палату интенсивной терапии, мониторинг сердечной, почечной и дыхательной функций, протезирование нарушенных функций органов и систем (ИВЛ, гемодиализ, инотропная терапия и т. д.) – рис.1.

Рисунок 1. Протокол обследования больных с ОДН.

СКТ — компьютерная томография; ПЦР — полимеразная цепная реакция; РИФ — реакция иммунофлюоресценции; ЦМВ — цитомегаловирус.

7.15 Диагностика и лечение болевого синдрома

Международная организация по изучению боли IASP определяет боль как неприятное сенсорное или эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей, или описываемое в терминах такого повреждения [175–178]. Боль зачастую вызывает серьезные страдания, оказывает значительное влияние на качество жизни пациента и его семьи. Боль у гематологических пациентов достаточно распространена: может являться как проявлением самого тяжелого недуга, так и осложнением лечения. Для эффективной терапии боли необходимо определение ее причины, интенсивности, вида.

Основные причины болевого синдрома у гематологических пациентов [175–178]:

- Боль вследствие проявлений / осложнений гематологического заболевания (сдавление опухолью, деструкция кости, отек, воспаление, некроз, изъязвление, инфекция, тромбоз, асептический некроз и т.п.).
- Боль вследствие осложнений лечения гематологического заболевания:
    - хирургическое лечение (послеоперационная рана, фантомная боль, спайки, рубцы, отёки);
    - химиотерапия (мукозит, полинейропатия, миалгия, асептический некроз, артралгия и др.);
    - глюкокортикостероиды (гастрит, язвенная болезнь)
    - введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ)
    - лучевая терапия (лучевые/радиационные: дерматит, мукозит, некроз, фиброз, неврит, плексит, миелопатия и др.).
- Боль как проявление паранеопластического синдрома (артро-, нейро, миопатии).
- Боль вследствие иммобилизации пациента (пролежни, контрактуры, трофические язвы, запор).

Диагностика боли [175–178]**.**

Объективизация и диагностика боли - сложная методологическая проблема, так как боль представляет собой субъективный феномен.

Этапы обследования пациента:

1) опрос;

2) осмотр;

3) оценка боли с помощью инструментальных методов.

Опрос. Первостепенная роль в диагностике болевых синдромов принадлежит подробному расспросу. При опросе необходимо уточнить локализацию боли, интенсивность, длительность, провоцирующие факторы, «закономерность» возникновения, влияние на сон и аппетит, оценить психологический статус, уровень физической активности, использованные ранее методы лечения и их эффективность, побочные эффекты препаратов. Зачастую пациенты забывают сообщить о некоторых фактах своей болезни, в связи с этим, как этап опроса (но не замена ему!) используются валидированные международные опросники, посвященные характеристикам боли и влиянию боли на другие сферы жизни (опросники PainDetect, DN4, LANSS, SF36, опросник Мак Гилла, Ван Корфа, WOMAC, Освестри, шкала тревоги и депрессии, опросник по оценке качества сна, шкала катастрофизации боли и другие).

Осмотр пациента представляется наиважнейшим и основным методом диагностики для специалиста по боли. Патологические признаки, отмеченные врачом при осмотре, зачастую оказывают существенную роль в определении тактики оказания противоболевой помощи.

При осмотре проводится оценка физической активности пациента по шкале ECOG и качества ночного сна (хороший 6-8 ч; удовлетворительный 4-6ч; плохой < 4 ч); уточняется характер и причины боли.

На различных этапах диагностики причин болевого синдрома у гематологических пациентов рекомендуется по показаниям использовать:

- лабораторные методы [175–178]:
    - клинический анализ крови развернутый
    - биохимический анализ крови - общий белок, альбумин, глобулин, мочевая кислота, мочевина, креатинин, билирубин непрямой, билирубин прямой, калий, натрий, кальций, хлор, щелочная фосфатаза, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ГГТ, железо, глюкоза;
    - коагулограмма - АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, антитромбин III, протеин С (по показаниям), протеин S (по показаниям), агрегация тромбоцитов (по показаниям), волчаночный антикоагулянт (по показаниям);
    - бактериологические методы исследования – см. глава «Инфекционные осложения»)
- инструментальные методы [175–178]:

- УЗИ мягких тканей, периферических лимфоузлов, брюшной полости, малого таза, артерий и вен конечностей, УЗИ других вовлеченных в болевой процесс областей, доступных для УЗИ.
- рентгенография грудной клетки, костей, позвоночника, других вовлеченных в болевой процесс областей, доступных для рентгенографии.
- КТ головного мозга, грудной полости, брюшной полости, малого таза, позвоночника, костей, других вовлеченных в болевой процесс областей.
- МРТ головного мозга, грудной полости, брюшной полости, малого таза, позвоночника, костей, других вовлеченных в болевой процесс областей.
- иные необходимые методы – электрокардиография, ангиография, бронхоскопия, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, биопсия из очага поражения с гистологическим, иммуногистохимическим, бактериологическим, иными необходимыми исследованиями, т.д.

Помимо стандартных методов, необходимых для выявления или исключения конкретной соматической или неврологической патологии, в диагностике боли при показаниях могут применяться специальные исследования, помогающие «визуализировать» и «объективизировать» боль [175–178]:

- алгометрия,
- методы диагностики сенсорных расстройств (например, с помощью камертона, алгометра),
- антиноцецептивный индекс (ANI),
- электромиография,
- электроэнцефалография,
- функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ),
- позитронно-эмиссионной томография,
- определение плазменного уровня стресс-факторов (кортизола, соматотропного гормона, глюкозы, бета-эндорфина)
- другие исследования по показаниям.

Совокупность названных выше этапов обследования позволяет дифференцировать различные виды боли у гематологических пациентов: ноцицептивная соматическая (глубокая или поверхностная), ноцицептивная висцеральная, нейропатическая (периферическая или центральная), смешанная нейропатическая боль и т.д.

Оценка интенсивности боли может проводиться с помощью визуально-аналоговой шкалы VAS (градация интенсивности боли от 0 до 100) или числовой рейтинговой шкалы

NRS (градация интенсивности боли от 0 до 10). Интенсивность боли по VAS более 70, как правило, показание к терапии сильными опиоидами. Целесообразно применение шкал, построенных на разных принципах оценки боли (см.выше) для более точного отражения состояния пациента, проведения динамической оценки течения болевого синдрома, оценки эффективности терапии боли и определения прогноза [175–178].

Лечение боли

Основные принципы лечения боли у гематологических пациентов [175–178]:

- применение трехступенчатой схемы обезболивания по рекомендации ВОЗ (назначение ненаркотических анальгетиков при слабой боли, трамадола и кодеина при умеренной боли, и опиоидных анальгетиков морфинового ряда при сильной боли);
- разработка индивидуальных схем обезболивания, с учетом ограничений и противопоказаний, накладываемых особенностями гематологического заболевания (например, полностью отказались в гематологии от применения метамизола, противопоказаны пациентам с гипокоагуляцией неселективные НПВП и т.д.);
- применение мультимодальной анальгезии (одновременное назначение нескольких препаратов с различными механизмами действия, ко-анальгетиков, с целью достижения максимального анальгетического эффекта, с учетом патофизиологической основы боли);
- использование превентивной анальгезии – начало базовой терапии до возникновения боли;
- построение схем обезболивания с учетом предпочтительных способов введения в гематологии;
- контроль эффективности и переносимости анальгезирующей терапии, своевременная коррекция.

Основные группы препаратов, применяемых для купирования боли у гематологических пациентов [175–178]:

- Опиоидные анальгетики – морфин, фентанил, ремифентанил, тримеперидин, оксикодон, бупренорфин, дигидрокодеин, трамадол, и иные опиодные анальгетики для терапии боли онкологического профиля
- Неселективные НПВП (ингибиторы ЦОГ-1, ЦОГ-2) – диклофенак, кетопрофен, декскетопрофен, ибупрофен, кеторолак, лорноксикам

- Селективные НПВП (ингибиторы ЦОГ-2) – нимесулид, мелоксикам
- Высокоселективные НПВП (ингибиторы ЦОГ-2) – целекоксиб, эторикоксиб, парекоксиб
- Анилиды – парацетамол
- Другие неопиоидные анальгетики – нефопам
- Антиконвульсанты – габапентин, прегабалин
- Внутривенные анестетики – кетамин
- Спазмолитики – дротаверин, папаверина гидрохлорид, платифиллин и др.
- Миорелаксанты центрального действия – тизанидина гидрохлорид
- Мазь / крем для наружного применения – эбермин, декспантенол, диоксометилтетрагидропиримидин (для лечения лучевого дерматита)
- Растворы для полоскания полости рта (при мукозитах) – раствор солевой гипернасыщенный (капосол) и другие ополаскиватели для полости рта (висцид)
- Увлажняющие стоматологические гели (при стоматитах)

Особенности анальгезии при различных гематологических состояниях.

Обезболивание пациентов при дефиците факторов свертывания крови.

Рекомендуется избегать применения неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при дефиците факторов свертывания крови – наиболее предпочтительными из НПВП являются ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Существенным достоинством селективных ингибиторов ЦОГ-2 является отсутствие у них антитромбоцитарного эффекта, которое объясняется тем, что тромбоциты содержат только ЦОГ-1.

Лекарственные препараты - ингибиторы ЦОГ-2:

- селективные ингибиторы ЦОГ-2: производные сульфонанилидов: нимесулид; производные оксикамов: мелоксикам;
- специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 представители коксибов: целекоксиб, валдекоксиб, эторикокосиб, парекоксиб.

Ингибиторы ЦОГ-2 не превосходят традиционные неселективные НПВП по своей противовоспалительной активности, но обеспечивают большую безопасность применения у пациентов с гипокоагуляцией и заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Для профилактики развития НПВП-индуцированной гастропатии возможно проведение сопутствующей терапии противоязвенным препаратом мизопростолом и/или омепразолом.

Основными побочными эффектами при применении ингибиторов ЦОГ-2 являются кардиоваскулярные осложнения. В связи с этим назначения данного класса препаратов рекомендовано избегать у пациентов с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, сахарным диабетом и т.п.

Допускаются к применению препараты из группы НПВП центрального действия (парацетамол). Парацетамол блокирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2 преимущественно в ЦНС, воздействуя на центры боли и терморегуляции. В воспаленных тканях клеточные пероксидазы нейтрализуют влияние парацетамола на ЦОГ, что объясняет практически полное отсутствие противовоспалительного эффекта. Предполагают также, что препарат селективно блокирует ЦОГ-3, которая находится только в ЦНС. Этим объясняется выраженный анальгетический и жаропонижающий эффект, отсутствие противовоспалительного действия и отрицательного влияния на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Одним из серьезных побочных эффектов парацетамола является гепатотоксичность. Применение парацетамола у пациентов, страдающих гепатитом С, алкоголизмом, может приводить к печеночной недостаточности, однако частота гепатотоксичности парацетамола в терапевтических дозах до сих пор точно неизвестна. При использовании парацетамола должны соблюдаться дозы и сроки применения, контролироваться функция печени. Также необходимо учитывать нефротоксичность описанных выше препаратов особенно при длительном их использовании.

При оперативном лечении пациентов эффективное снижение интенсивной боли в раннем послеоперационном периоде мультимодальной анальгезией с использованием парацетамола и опиоидного анальгетика (например, тримеперидина). Результаты исследования показателей гемостаза на фоне применения парацетамола позволяют заключить, что препарат не влияет на состояние гемостаза и может безопасно использоваться у пациентов с гипокоагуляционными состояниями.

Обезболивание пациентов с тромбоцитопенией.

Одним из этапов лечения гематологических заболеваний, сопровождающихся тромбоцитопенией, в том числе при лимфомах и лейкозах, зачастую является спленэктомия. Хирургические вмешательства у гематологических пациентов сопряжены с высоким риском геморрагических осложнений. Анестезиологическое пособие во время операции и послеоперационное обезболивание также представляют серьезную проблему, так как многие препараты, применяемые для анестезии, угнетают функцию тромбоцитов – в большей степени галотан, вызывающий необратимую дезагрегацию тромбоцитов; в

меньшей степени – закись азота и современные ингаляционные анестетики. Из препаратов для внутривенной анестезии дезагрегацию тромбоцитов вызывают пропофол и тиопентал. Наркотические анальгетики и миорелаксанты практически не влияют на систему гемостаза. Применение регионарных методов (спинально-эпидуральная анестезия, различные виды блокад) и использование НПВП в качестве «первого шага» послеоперационного обезболивания (по рекомендациям ВОЗ) противопоказаны у гематологических пациентов с нарушениями гемостаза (тромбоцитопения, тромбоцитопатия, гипокоагуляция), глубокой нейтропенией, в связи с высоким риском развития геморрагических и инфекционных осложнений.

Наиболее часто компонентами анестезии у гематологических пациентов являются: диприван, фентанил (вводная анестезия); тракриум, листенон (миорелаксация); севоран, фентанил (поддержание анестезии дробно).

В послеоперационном периоде применяются анальгетики, не влияющие на систему гемостаза: парацетамол, нефопам, опиоиды. При применении парацетамола особое внимание уделяется уровню тромбоцитов, т. к. известно, что в очень редких случаях препарат может вызывать тромбоцитопению.

Противопоказано применение у пациентов с тромбоцитопенией неселективных НПВП. Ацетилсалициловая кислота вызывает необратимое влияние на ЦОГ и, соответственно, функцию тромбоцитов (дезагрегация тромбоцитов сохраняется в течение всего периода жизни тромбоцитов - 6–10 дней). Остальные неселективные НПВП подавляют ЦОГ тромбоцитов временно: функция тромбоцитов возвращается к нормальным значениям через 5 периодов полураспада НПВП, но несмотря на лишь временное блокирование агрегации тромбоцитов, применение НПВП абсолютно противопоказано у пациентов с ЗСК, протекающими с гипокоагуляцией.

Применение у пациентов с тромбоцитопенией селективных НПВП – ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), не оказывающих влияния на функцию тромбоцитов и слизистую желудка, ограничено в связи с вызываемыми ими побочными эффектами в виде кардиоваскулярных осложнений (инфаркт миокарда, инсульт).

Многим пациентам с тромбоцитопенией до операции проводится лечение глюкокортикостероидами (ГКС), осложняющееся артериальной гипертензией, сахарным диабетом, гиперлипидемией (в рамках медикаментозного синдрома Иценко-Кушинга), т. е. заболеваниями, при которых следует воздерживаться от назначения селективных НПВП. Не рекомендуется прерывать использование ГКС в периоперационном периоде у пациентов длительно получающих терапию последними, учитывая ряд возможных побочных эффектов связанных с резкой отменой. В то же время возможно прогнозировать наилучшее

обезболивание у больных, получающих периоперационно ГКС. Использование ГКС в схеме обезболивания парацетамол + опиоидный анальгетик значительно снижает интенсивность послеоперационной боли и уменьшает расход наркотических анальгетиков.

Основные аспекты лечения боли при гиперкоагуляционном синдроме.

При гиперкоагуляционном синдроме различного генеза возможно рассматривать к применению неселективные НПВП (диклофенак, ибупрофен, кетопрофен). Для профилактики развития НПВП-индуцированной гастропатии должен рассматриваться вопрос о проведении сопутствующей терапии противоязвенным препаратом мизопростолом и/или омепразолом. Также необходимо учитывать нефротоксичность НПВП особенно при длительном их использовании.

Болевой синдром при введении Г-КСФ

При применении Г-КСФ могут возникать боли в костях, вызванные ускоренной мобилизацией клеток крови из костного мозга. При рутинном применении Г-КСФ во время ХТ или в послекурсовом периоде болевой синдром возникает у 5-10% пациентов, в основном купируется НПВС. При применении Г-КСФ в процессе мобилизации клеток при проведении аутологичной трансплантации костного мозга / стволовых клеток возникает существенно чаще и требует адекватного обезболивания, в том числе, при необходимости, наркотическими аналгетиками (тримеперидин 10 мг в/в, трамадол 100 мг в/в, фентанил 25 мкг/час трансдермально).

Нейропатическая боль (НБ) [179]

У гематологических пациентов встречаются мононейропатия, полинейропатия, постгерпетическая невралгия, постинсультная боль, опухолевые компрессии спинного мозга, остеодеструкции, других локализаций, прорастанием/сдавлением опухоли нервных стволов и мозговых структур. Тяжелые токсические полинейропатии могут являться осложнением специфической химиотерапии, например, бортезомибом, талидомидом, винкристином. Боль смешанного генеза — глубокая соматическая ноцицептивная и нейропатическая зачастую выявляются при гемофилической артропатии.

При выявлении у гематологического пациента НБ возможно рассматривать назначение следующих препаратов:

- первая линия терапии

- антидепрессанты (как трициклические антидепрессанты, так и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина;

- антиконвульсанты (габапентин, прегабалин, карбамазепин);

- вторая и третья линии терапии

- опиоидные анальгетики (трамадол, тапентадол, оксикодон, морфин);

- препараты для местного применения (пластыри) с 5% лидокаином или 8% капсаицином.

Особенности терапии наркотическими аналгетиками [175–178]**.**

В каждой клинической ситуации необходимо тщательно отслеживать состояние пациента при проведении терапии наркотическими анальгетиками. В случае развития побочных эффектов рекомендуется снижение дозы и добавление адъювантного препарата. В ситуациях, когда это неэффективно, возможна ротация опиоида в соответствии с дозами конверсии эквивалентности. Эквивалентность морфину является установленной, но примерной величиной, так как существуют индивидуальные особенности и разная восприимчивость к веществу. При этом доза нового опиоида уменьшается на 20–25% из-за неполной перекрестной толерантности. Расчеты доз при ротации с одного опиоида на другой проводятся через пересчет на морфин пероральный. Подбор эффективной обезболивающей дозы проводится только с морфином короткого действия. После этого пациенту может быть назначен наркотический препарат пролонгированного действия. Морфин короткого действия можно использовать для купирования «прорывной» боли на фоне приема морфина пролонгированного. Индивидуальный подход в назначении опиоидов — выбор анальгетика, подбор дозы, ротация опиоидов, соблюдение последовательности назначения — играет ключевую роль в терапии наркотическими анальгетиками, так как позволяет уменьшить или нивелировать побочное действие препаратов. Помимо наиболее известных таких как сонливость, тошнота, зуд, сухость во рту, замедление перистальтики кишечника, угнетение дыхания, нестабильность гемодинамики (артериальная гипотензия, брадикардия), задержка мочеиспускания, существенное значение у гематологических пациентов имеют иммуносупрессия, эндокринологические нарушения, гипералгезия. Для купирования побочных эффектов, вызванных передозировкой наркотических анальгетиков, применяется антагонист опиоидных рецепторов налоксон.

Пути введения анальгетиков [175–178]**.**

С учетом особенностей гематологических заболеваний, большинству пациентов противопоказано внутримышечное введение анальгетиков и применение регионарной анальгезии ввиду высокого риска геморрагических и инфекционных осложнений при

нарушениях свертывания, глубокой нейтропении. Предпочтительно применение неинвазивных форм лекарственных препаратов (таблетки, суппозитории, трансдермальные системы), при необходимости инъекционного применения – подкожное или внутривенное введение.

При применении трансдермальной терапевтической системы (ТТС) пластырь наклеивается на сухую, неповрежденную кожу туловища или плеч, в случае наличия волосяного покрова, волосы состригают (не бреют, во избежании раздражения). Перед аппликацией кожу достаточно промыть водой и вытереть насухо, без применения спирта или моющих средств. Пластырь плотно прижимают на месте аппликации и удерживают 30 секунд. Следует убедиться, что пластырь плотно прилегает к коже, особенно по краям. ТТС рассчитана на непрерывное использование в течение 72 ч. При необходимости новая система крепится на другой участок кожи после удаления ранее наклеенного пластыря. На один и тот же участок кожи ТТС может быть наклеена только с интервалом в несколько дней. После аппликации ТТС максимум эффекта наступает через 18–24 ч, поэтому в течение первых суток необходимо сохранять прежнюю обезболивающую терапию. ТТС не рекомендовано применять для лечения боли в ургентных состояниях, при повышенной температуре тела, при обильном потоотделении и при выраженной кахексии.

Нефармакологические методы лечения боли у гематологических пациентов [175–178]

Исследования подтверждают положительное влияние средне- и низкоинтенсивной лечебной физкультуры (ЛФК) на физическое и психическое состояние у пациентов с онкогематологическими заболеваниями в период химиотерапии и после нее. Преимуществами ЛФК являются снижение восприятия боли, улучшение сна, увеличение мышечной силы и повышение активности, уменьшение количества травм. Необходимо составление индивидуальных программ ЛФК в зависимости от состояния пациента.

С обезболивающей целью может применяться лучевая терапия на область поражения, вызывающую болевой синдром, по радикальной или паллиативной программе.

Также применяется низкоинтенсивная лазеротерапия – для профилактики мукозитов полости рта на фоне химиотерапии, для лечения периферической полинейропатии, возникшей на фоне химиотерапии.

Оценка эффективности и переносимости анальгезирующей терапии [175–178]

Для оценки эффективности и переносимости назначенной терапии болевого синдрома проводятся регулярные опрос и осмотр пациента, контроль лабораторных и

инструментальных данных. Необходимо оценивать уровень удовлетворенности пациента проводимым обезболиванием, при необходимости проводить оценку с помощью опросников и шкал, а также внимательно отслеживать возникновение побочных эффектов со своевременной адекватной коррекцией проводимой терапии.

Методы профилактики боли [175–178]**.**

Необходимо своевременно и адекватно проводить обезболивание, таким образом, предотвращая переход острой боли в хроническую. Анальгетики следует назначать регулярно по схеме («по часам»), не дожидаясь усиления боли.

Обезболивание гематологических пациентов в конце жизни [175–178]

Обезболивание в последние дни жизни имеет некоторые особенности, учитывающие имеющийся социально-этический характер. Следует сохранять прием опиоидов в эффективных дозах. В случае, если принято решение отменить опиоидный анальгетик, то это следует делать путем постепенного снижения дозы, чтобы избежать «прорыва» боли и синдрома отмены. Учитывая, что боль имеет сложный механизм формирования, рекомендуется мультимодальная анальгезия с использованием препаратов с различными механизмами действия. В некоторых случаях у пациентов в конце жизни боль становится «рефрактерной» и не поддается эффективному лечению. В этой ситуации возможно рассматривать дополнительное назначение медикаментозной седации (галоперидол, мидазалам), использование средств для наркоза (кетамин, пропофол) с целью потенцирования обезболивания.

7.16 Диагностика и лечение неврологических проявлений при гематологических заболеваниях

Вовлечение центральной нервной системы (ЦНС) и периферической нервной системы может выявляться при различных гематологических заболеваниях. Неврологические проявления могут быть как проявлением специфического поражения нервной системы (опухолевое поражение ЦНС), так и проявлением осложнений гематологического заболевания и его лечения (геморрагические, тромботические, токсические поражения нервной системы). Для диагностики и лечения неврологических проявлений и осложнений гематологических заболеваний применяется комплекс неврологических исследований и терапия сообразно виду нарушения, с учетом характера основного гематологического заболевания.

Специфическое поражение ЦНС при гематологических заболеваниях.

Специфическое опухолевое поражение ЦНС с вовлечением головного мозга, спинного мозга и оболочек может быть проявлением гематологического заболевания (лейкозы, лимфомы, парапротеинемические гемобластозы и др.). Так, на первичную лимфому ЦНС приходится около 5 - 7% от всех первичных опухолей головного мозга, 2 - 3% от всех неходжкинских лимфом, 4 - 6% от всех экстранодальных лимфом и 1% от опухолевых поражений спинного мозга. Чаще всего опухолевое поражение ЦНС при гематологических заболеваниях локализуется в лобной доле – 50%, реже отмечается в мозолистом теле и глубинных структурах мозга (40%) мультифокальное поражение (35%), лептоменингеальное поражение (16%), изолированное поражение спинного мозга (1%). Кроме того, специфическое поражение ЦНС может развиваться по типу лейкемической инфильтрации оболочек мозга и поражения спиномозговой жидкости (нейролейкемия).

Диагностика поражения ЦНС при гематологических заболеваниях.

Клиническая картина зависит от локализации и объема поражения, степени выраженности гипертензионно-гидроцефального синдрома. В 70% опухолевое поражение при гематологических заболеваниях манифестирует с очаговой неврологической симптоматики, в 43% – с изменения психики, в 33% – с признаков повышения внутричерепного давления, в 14% – с эпилептических приступов.

Для первичной диагностики неврологического поражения ЦНС оценивается:

- жалобы;
- анамнез;
- оценка функционального статуса по шкале Карновского;
- неврологический статус с оценкой общемозговой и очаговой симптоматики и интеллектуально-мнестических нарушений;
- оценка психического состояния;

Лабораторная диагностика:

- Клинический анализ крови, морфологическое исследование мазка крови
- Общий анализ мочи
- Биохимический анализ крови – общий белок, фракции белка, креатинин, мочевина, мочевая кислота, билирубин, фракции билирубина, глюкоза, электролиты, аланиаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, амилаза
- Оценка кислотно-щелочного равновесия (по показаниям)

- Коагулограмма – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), протромбин по Квику (международное нормализованное отношение - МНО), плазменная концентрация фибриногена, а также по показаниям: плазменная концентрация антитромбина III (АТ III), XIIa-зависимый фибринолиз, агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, адреналином, ристомицином, коллагеном, арахидоновой кислотой, D-димер, протеин С, протеин S.
- Определение маркеров тромбофилии (по показаниям)
- Иммунохимическое исследование крови и мочи, включая количество нормальных иммуноглобулинов, наличие моноклональной секреции, С-реактивный белок, бета-2-микроглобулин
- Определение группы крови и резус - фактора
- Исследование крови на вирусы гепатитов В и С, ВИЧ, сифилис
- Определение В-клеточной клональности в крови (по показаниям)
- Определение клиренса креатинина по формуле Кокрофта- Голта
- Исследование ликвора – цитологическое, белок, глюкоза, вирусологическое, микробиологическое, иммуноцитохимическое, иммунофенотипическое. Исследование ликвора проводится по показаниям на различных этапах диагностики, лечения и наблюдения (до, в период и после курсов полихимиотерапии) в соответствии с соответствующим протоколом диагностики и лечения.
- Исследование материала биоптата опухоли ЦНС – цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое с необходимым набором иммуногистохимических маркеров (в том числе, CD20, CD45, CD79, MuM1, BCL2, BCL6, CD10, Ki-67), цитогенетическое исследование (стандартное и FISH, в том числе с маркерами BCL2, BCL6, c-MYC, TP53); молекулярно-биологическое исследование, в том числе, на мутации генов TP53, MYD88
- Исследования костного мозга цитологическое, гистологическое и молекулярно-биологическое (В-клеточная клональность, другие маркеры по показаниям)

Инструментальная диагностика:

- КТ с внутривенным контрастированием или МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием
- КТ/МРТ – ангиография (по показаниям)

- КТ брюшной полости, грудной клетки, малого таза
- УЗИ брюшной полости (по показаниям)
- Электроэнцефалография (ЭЭГ) с функциональными пробами для определения функционального состояния головного мозга и исключения эпиактивности
- ВП – вызванные потенциалы различной модальности (по показаниям):
    - ЗВП – зрительные вызванные потенциалы,
    - КВП – когнитивные вызванные потенциалы,
    - КАСВП – коротколатентные акустические стволовые вызванные потенциалы
    - ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы
- Транскраниальная магнитная стимуляция (ТКМС) (по показаниям)
- ПЭТ-КТ (по показаниям)
- Ультразвуковая допплерография (УЗДГ) - брахиоцефальных артерий и вен (по показаниям)
- ФГДС, ФКС (биопсия по показаниям)
- ЭКГ
- Эхо-КГ

Консультация специалистов:

- Невролог – для оценки неврологического статуса
- Нейрохирург – для стереотаксической биопсии (СТБ) опухоли головного мозга или биопсия образования спинного мозга для верификации диагноза.
- Офтальмолог – для оценки состояния глазного дна, определения степени внутричерепной гипертензии
- По показаниям привлекаются другие специалисты:
- радиолог
- психиатр
- психолог
- кинезиотерапевт

Лекарственная терапия неврологических осложнений специфического поражения ЦНС при гематологических заболеваниях.

Основным методом лечения вовлечения ЦНС при онкогематологических заболеваниях (лейкозы, лимфомы) является химиотерапия. Дополнительно могут применяться хирургические и радиологические (лучевая терапия) методы лечения.

Очаговое специфическое поражение головного мозга при онкогематологических заболеваниях сопровождается перифокальным отеком или повышением внутричерепного давления и часто вызывает эпилептические приступы. В связи с этим могут применяться следующие основные группы лекарственных препаратов:

- Противоотечные препараты – маннитол в/в, лазикс в/в, ацетазоламид (диакарб) в таб.
- Противорвотная терапия – ондансетрон в/в
- Противоэпилептические, противосудорожные препараты – леветирацетамв/в, табл; бензобарбитал табл; конвулекс в/в, таб; прегабалин капс; габапентин таб, клоназепам таб; фенобарбитал таб, окскарбазепин таб, ламотриджил таб, диазепам в/в, таб; карбамазепин таб; фенитоин таб;
- Нейропротекторная терапия аминофенилмаслянная кислота – фенибут таб
- Дофаминэргические препараты: ПК-мерц в/в, таб; наком таб; мирапекс таб; акинетон таб.
- Витаминотерапия – церневит в/в, витамины группы В таб.
- Антиоксиданты – альфа-липоевая кислота в/в, капс.
- Антидепрессанты – по назначению психиатра

Острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу при гематологических заболеваниях.

Примерно в 10% случаев при гематологических заболеваниях отмечается нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу. К заболеваниям, при которых наиболее часто возникают тромбозы, относятся миелопролиферативные заболевания, миеломная болезнь, лимфопролиферативные заболевания, тромботическая микроангиопатия, в том числе атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Причинами тромбозов мозговых сосудов у пациентов с гематологическими заболеваниями могут быть:

- механические факторы (сдавление опухолью кровеносного сосуда, наличие центрального или периферического венозных катетеров, нарушение целостности эндотелия некоторыми химиопрепаратами и др.)
- коагулогические (повышение или снижение активности факторов свертывания крови, повышение агрегационных свойств тромбоцитов и гипертромбоцитоз) вследствие опухолевого процесса и/или его лечения
- реологические (в том числе за счет гиперлейкоцитоза, эритроцитоза гипертромбоцитоза)

- полихимиотерапия
- лучевая терапия
- наличие сопутствующих заболеваний – кардиологических (фибрилляция предсердий, эндокардит), эндокринологических (сахарный диабет), гипертоническая болезнь, атеросклероз
- сочетание вышеперечисленных факторов

Клинические проявления ОНМК по ишемическому типу:

Клиническая картина при ОНМК по ишемическому типу проявляется в виде общемозговой симптоматики с нарушением сознания и осознанности, нарушением речи; очаговой симптоматикой, двигательными и чувствительными нарушениями и зависит от бассейна кровоснабжения артерии, размеров зоны ишемии и перифокального отека.

Отмечаются тромбозы венозных синусов, которые характеризуются преимущественно общемозговой симптоматикой в выраженной головной болью и эпилептическими приступами.

Первичная диагностика включает в себя оценку жалоб, анамнеза; оценку функционального статуса по шкале Карновского, оценку неврологического статуса с характеристикой общемозговой и очаговой симптоматики, интеллектуально-мнестических нарушений, оценку психического состояния.

Лабораторная диагностика: см. главу «Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений при гематологических заболеваниях» в настоящем методическом руководстве.

Инструментальная диагностика:

- КТ/МРТ - головного/спинного мозга с контрастным усилением
- КТ/МРТ-ангиография (с проведением тромболизиса по показаниям)
- ЭКГ
- Эхо-КГ
- УЗДГ брахиоцефальных артерий и вен
- КТ грудной клетки
- ЭЭГ с функциональными пробами для определения функционального состояния головного мозга и исключения эпиактивности
- ВП различной модальности: ЗВП, КВП, КАСВП, ССВП (по показаниям)
- ТКМС (по показаниям)

Консультации специалистов:

- невролог

- ангиохирург
- офтальмолог
- кардиолог по показаниям
- психиатр по показаниям
- психолог по показаниям
- кинезиотерапевт

Основные группы лекарственных препаратов, применяемых в лечении ОНМК по ишемическому типу:

- Противоотечные препараты – маннитол в/в, лазикс в/в, ацетазоламид (диакарб) в таб.
- Противорвотная терапия – ондансетрон в/в
- Противоэпилептические – леветирацетамв/в, табл; конвулекс в/в, таб; прегабалин капс; габапентин таб, клоназепам таб; фенобарбитал таб, окскарбазепин таб, ламотриджил таб, диазепам в/в, таб.
- Нейропротекторная терапия аминофенилмаслянная кислота – фенибут таб
- Дофаминэргические препараты: ПК-мерц в/в, таб; наком таб; мирапекс таб; акинетон таб.
- Витаминотерапия – церневит в/в, витамины группы В таб.
- Антиоксиданты – альфа-липоевая кислота в/в, капс.
- Антидепрессанты – по назначению психиатра

Общие принципы профилактики ОНМК по ишемическому типу у гематологических больных - см. главу «Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений при гематологических заболеваниях» в настоящем методическом руководстве.

Острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу при гематологических заболеваниях.

ОНМК по геморрагическому типу могут возникнуть у пациентов с любым гематологическим заболеванием, особенно у пациентов с тромбоцитопенией в процессе химиотерапии любых типов лейкозов, лимфом, а также при наличии коагулопатии.

Клиническая картина при ОНМК по геморрагическому типу проявляется в виде общемозговой с нарушением сознания и/или осознанности, выраженной головной боли, с менингеальной и очаговой симптоматикой, двигательными и чувствительными нарушениями, эпилептическими припадками.

Первичная диагностика включает в себя оценку жалоб, анамнеза; оценку функционального статуса по шкале Карновского, оценку неврологического статуса с характеристикой общемозговой и очаговой симптоматики, интеллектуально-мнестических нарушений.

Инструментальная диагностика:

- КТ или МРТ головного мозга (с в/в контрастированием по показаниям)
- КТ-ангиография для исключения мальформации и аневризмы
- ЭКГ
- Эхо-КГ
- УЗДГ брахиоцефальных артерий и вен
- КТ грудной клетки
- ЭЭГ с функциональными пробами для определения функционального состояния головного мозга и исключения эпиактивности
- ВП различной модальности: ЗВП, КВП, КАСВП, ССВП (по показаниям)
- ТКМС (по показаниям)

Консультации специалистов:

- нейрохирург
- невролог
- ангиохирург
- офтальмолог
- кардиолог по показаниям
- психиатр по показаниям
- психолог по показаниям
- кинезиотерапевт по показаниям

Лечение ОНМК по геморрагическому типу

- Оперативное лечение по показаниям (тактика нейрохирургического лечения внутричерепных геморрагических осложнений – см. раздел 7.7).
- Наблюдение в условиях реанимационного отделения по показаниям
- Противоотечная терапия – маннитол в/в, фуросемид в/в
- Гемотрансфузионная терапия по показаниям – трансфузии тромбоконцентрата, свежезамороженной плазмы, криопреципитата, эритроцитсодержащих компонентов крови.

- Противоэпилептические по показаниям – леветирацетамв/в, табл; конвулекс в/в, таб; прегабалин капс.; габапентин таб., клоназепам таб; фенобарбитал таб, окскарбазепин таб, ламотриджил таб, диазепам в/в, таб.
- Антидепрессанты – по назначению психиатра по показаниям

Полиневропатии при гематологических заболеваниях.

Полиневропатии выявляются в 50-70% случаев у гематологических пациентов и характеризуются системным поражением моторных, сенсорных и вегетативных периферических нервов. По патогенетическому признаку полиневропатии разделяют на демиелинизирующие, аксональные и сочетанные. У гематологических пациентов по этиологическому фактору преобладают аутоиммунные, метаболические, инфекционные, токсические и сочетанные:

- парапротеинемические полиневропатии
- полиневропатии при нейролейкемии
- паранеопластические полиневропатии
- метаболические полиневропатии
- диабетическая полиневропатия на фоне гормональной терапии
- полиневропатия при других эндокринных заболеваниях
- уремическая полиневропатия
- печеночная полиневропатия
- полиневропатия при первичном системном амилоидозе
- полиневропатии, связанные с дефицитом витаминов группы В
- токсические полиневропатии
- лекарственные полиневропатии
- полиневропатии критических состояний
- полиневропатии при системных заболеваниях
- инфекционно-токсические полиневропатии

Клиническая картина полиневропатии зависит от этиологического фактора, патогенеза и степени поражения различных волокон. В неврологическом статусе могут выявляться моторные, сенсорные и вегетативные симптомы и их сочетания. Поражение моторных волокон приводит к развитию вялых парезов с последующим развитием мышечной атрофии. Сенсорные поражения характеризуются нарушением всех видов чувствительности и болевой симптоматикой. Нарушение вегетативных функций проявляется сухостью кожных покровов или гипергидрозом, нарушением регуляции

сосудистого тонуса; поражением висцеральных вегетативных волокон. Отмечается также поражение черепных нервов.

Первичная диагностика включает в себя оценку жалоб, анамнеза, оценку функционального статуса по шкале Карновского, оценку неврологического статуса с характеристикой общемозговой и очаговой симптоматики, оценку степени тяжести моторных, сенсорных и вегетативных нарушений.

Лабораторные исследования:

- Клинический анализ крови, морфологическое исследование мазка крови
- Общий анализ мочи
- Биохимический анализ крови – общий белок, фракции белка, креатинин, мочевина, мочевая кислота, билирубин, фракции билирубина, глюкоза, электролиты, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ, амилаза, В12
- Оценка кислотно-щелочного равновесия (по показаниям)
- Определение группы крови и резус - фактора
- Исследование крови на вирусы гепатитов В и С, ВИЧ, сифилис
- Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи (выявление белка Бен-Джонса)
- Исследование ликвора (белок, цитоз, цитология и т.д.)
- Исследование крови и ликвора для исключения вирусного поражения (в том числе с применением полимеразной цепной реакции)
- Иммунохимическое исследование ликвора (концентрация белка и обнаружение моноклонального IgM) по показаниям
- Исследование ликвора на антитела к ганглиозидам GV1, GV2 по показаниям
- Цитологическое и гистологическое исследования костного мозга (миелограмма и трепанобиопсия)
- Анализ крови на исследование антител к GM1-ганглиозидам (по показаниям)
- Анализ крови на антитела к ассоциированному с миелином гликопротеину (анти-MAG антитела) по показаниям
- Анализ крови на исследование уровня фактора роста эндотелия сосудов, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α и интерлейкина-1β (по показаниям)

Манипуляции:

- Люмбальная пункция (ЛП)
- Стереотаксическия биопсия (СТБ)

- Трепанобиопсия (ТБ)

Инструментальные исследования:

- ЭКГ
- Холтеровское мониторирование (по показаниям)
- Функция внешнего дыхания
- ЭНМГ с исследованием двигательных и чувствительных нервов (по показаниям)
- Игольчатая электромиография (по показаниям)
- ВП различной модальности ЗВП, КВП, КАСВП, ССВП (по показаниям)
- УЗИ нервов (по показаниям)

Консультации специалистов:

- невролог
- ортопед
- офтальмолог (оценка функции зрительных нервов)
- оториноларинголог (выявление бульбарных нарушений, пареза голосовых связок)
- кинезиотерапевт по показаниям

Лечение:

- Плазмаферез (по показаниям)
- Лечение невропатической боли – антидепрессанты, антиконсульсанты, опиодные анальгетики (см. Приложение «Диагностика и лечение болевого синдрома в гематологии")
- Магнитная стимуляция (низкочастотная магнитотерапия) периферических нервов (по показаниям)
- Низкоинтенсивная лазеротерапия (по показаниям)
- Чрезкожная элктростимуляция (по показаниям)
- Улучшение метаболизма нервной ткани – берлитион, витамины группы В
- Улучшение нейромышечной передачи – ингибитор холинэстеразы ипидакрин
- Нейропротекторы – холина альфосцерат–глиатилин, цитиколин цераксон

Нейроинфекции при гематологических заболеваниях

Нейроинфекционные осложнения – менингиты, энцефалиты, менингоэнцефалиты, миелиты – наблюдаются примерно у 10% гематологических больных на фоне иммуносупрессии, нейтропении, сепсиса, пневмонии и других инфекционных осложнениях

при цитостатической терапии. В структуре нейроинфекционных поражений у гематологических пациентов менингиты составляют 40%, энцефалиты – 40%, грибковое поражение ЦНС (инвазивный аспергиллез, инвазивный кандидоз) –15%, токсоплазмоз –5%.

Клиническая картина:

Менингеальная симптоматика доминирует при бактериальных, серозных менингитах и инвазивном кандидозе ЦНС, в то время как общемозговая симптоматика – при вирусных энцефалитах. Клиническая картина при грибковом поражении и токсоплазмозе соответствует клинической картине объемного образования. При нейроинфекции клинические симптомы варьируют в широких пределах – от головной боли до развития тяжелых общемозговых симптомов с угнетением сознания, эпилептических припадков, выраженных очаговых и менингеальных симптомов.

Для первичной диагностики оценивается:

- жалобы;
- анамнез;
- оценка функционального статуса по шкале Карновского;
- оценка по шкале SOFA;
- неврологический статус с оценкой общемозговой, очаговой, менингеальной симптоматики и интеллектуально-мнестических нарушений;
- оценка психического состояния;

Лабораторная диагностика:

- Клинический анализ крови, морфологическое исследование мазка крови
- Общий анализ мочи
- Биохимический анализ крови – общий белок, фракции белка, креатинин, мочевина, мочевая кислота, билирубин, фракции билирубина, глюкоза, электролиты, аланиаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, амилаза
- Оценка кислотно-щелочного равновесия (по показаниям)
- Исследование ликвора в динамике – цитологическое, белок, глюкоза. На бактерии – микроскопия, посев, определение антигенов. Микобактерии – микроскопия, определение ДНК. Вирусы – определение ДНК. Грибы- микроскопия, посев, антигены. Токсоплазмоз- определение ДНК.
- (См. рекомендации бактериологической лаборатории).

- Иммунохимическое исследование крови и мочи, включая количество нормальных иммуноглобулинов, наличие моноклональной секреции, С-реактивный белок, бета-2-микроглобулин
- Определение группы крови и резус - фактора
- Исследование крови на вирусы гепатитов В и С, ВИЧ, сифилис
- Стереотаксическая биопсия при наличии очагов в головном мозге по данным КТ/МРТ.

Инструментальная диагностика:

- КТ или МРТ головного мозга (с внутривенным контрастированием – по показаниям)
- КТ брюшной полости, грудной клетки, малого таза
- Электроэнцефалография (ЭЭГ) с функциональными пробами для определения функционального состояния головного мозга и исключения эпиактивности
- ВП – вызванные потенциалы различной модальности (по показаниям): ЗВП, КВП, КАСВП, ССВП.
- ТКМС (по показаниям)
- ПЭТ-КТ (по показаниям)
- УЗДГ брахиоцефальных артерий и вен (по показаниям)
- ФГДС (биопсия по показаниям)
- ЭКГ
- Эхо-КГ

Консультация специалистов:

- Невролог – для оценки неврологического статуса
- Нейрохирург – для СТБ при очаговом поражении головного мозга для верификации диагноза.
- Офтальмолог – для оценки состояния глазного дна.
- По показаниям привлекаются другие специалисты:
    - рентгенолог
    - психиатр
    - психолог
    - кинезиотерапевт

Лекарственная терапия

- Антибактериальная, противовирусная, противогрибковая терапия согласно выявленной инфекции
- Противоэпилептическая терапия, в том числе: леветирацетам в/в, табл; конвулекс в/в, таб; прегабалин капс; габапентин таб, клоназепам таб; фенобарбитал таб, окскарбазепин таб, ламотриджил таб, диазепам в/в, таб.
- Противоотечные препараты – маннитол в/в, лазикс в/в, ацетазоламид (диакарб) в таб.
- Противорвотная терапия – ондансетрон в/в
- Нейропротекторная терапия – аминофенилмаслянная кислота таб.
- Антидепрессанты – по назначению психиатра
- Витаминотерапия

Когнитивные нарушения у гематологических пациентов.

Гематологические заболевания и их терапия иммунодепрессантами и цитотоксическими препаратами, а также высокоинтенсивная специфическая терапия, в том числе, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток могут приводить к формированию у пациентов когнитивных расстройств различной степени тяжести, которые сопровождаются изменениями нейрофизиологических показателей (ЭЭГ, ВП) и данных нейровизуализации (КТ, МРТ). Нарушение когнитивных функций усугубляет у пациента симптомы депрессии и тревоги.

Клинические проявления: в соответствии с критериями Clinical Dementia Rating, для распознавания синдрома мягкой деменции необходимо выявление следующих признаков: постоянное умеренное снижение памяти, частичная дезориентировка во времени; нарушение абстрактного мышления; нарушение повседневной деятельности и проч.

Для первичной диагностики оценивается:

- жалобы;
- анамнез;
- оценка функционального статуса по шкале Карновского;
- неврологический статус с оценкой общемозговой, очаговой и менингеальной симптоматики;
- оценка психологического статуса с использованием психометрических и нейропсихологических инструментов: Монреальская шкала оценки когнитивных функций MoCA, Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, «запоминание 10 слов», «запоминание 2 пары по 3 слова» , проба

«кулак-ребро-ладонь», проба на реципрокную координацию, праксис позы пальцев, пробы Хеда, графомоторная проба, вербальная беглость (фонетическая и семантическая), таблицы Шульте, решение математических задач, счет по Крепелину, методика «от 100 по 7», пересказ рассказа;

- оценка психического состояния;
- нейрофизиологические исследования – ЭЭГ, КВП;
- нейровизуализационные исследования – МРТ / КТ головного мозга.

Лабораторная диагностика: по назначению гематолога.

Инструментальная диагностика:

- КТ с внутривенным контрастированием или МРТ головного мозга
- ЭЭГ с функциональными пробами для определения функционального состояния головного мозга и исключения эпиактивности
- КВП
- ВП различной модальности (по показаниям): ЗВП, КАСВП, ССВП
- ТКМС (по показаниям)
- УЗДГ брахиоцефальных артерий и вен (по показаниям)
- Консультация специалистов:
- Невролог – для оценки неврологического статуса
- Офтальмолог – для оценки состояния глазного дна
- Психиатр
- Психолог
- радиолог (по показаниям)

Лекарственная терапия: нейропротективные препараты назначаются пациентам, у которых выявляются когнитивные нарушения при отсутствии явных психопатологических расстройств (кроме астенических нарушений):

- Цитиколин в/в - 4 недели.
- Холина альфоцерат в/в - 4 недели.
- Ипидакрин (не применятся у больных с эпилепсией) в таблетках - 4 недели (дозы препаратов в соответствии с рекомендуемым для пациентов общесоматической сети и не зависящие от тяжести соматического состояния)
- При психических нарушениях по рекомендации психиатра назначаются транквилизаторы, антидепрессанты, нейролептики (см. рекомендации психиатра)

- Когнитивно-поведенческая психотерапия с элементами психообразования по рекомендации психолога

7.17 Диагностика и лечение психических расстройств у пациентов с гематологическими заболеваниями

Эффективное лечение заболеваний системы крови может быть достигнуто только за счет реализации в полном объеме принципов, основанных на соблюдении дозы и интенсивности химиотерапевтического воздействия, что предполагает выполнение протокола лечения в максимально полном объеме. Нарушение этого принципа неизбежно приведет к нарушению принципа лечения. Затруднять реализацию протокола могут такие факторы, как токсические, инфекционные осложнения, и в том числе психические нарушения. Кроме того, последние существенно нарушают качество жизни пациентов. Следовательно, их купирование является важным не только само по себе, но и способствует реализации химиотерапевтического протокола в полном объеме, т.е. влияет на результаты лечения. Психические расстройства при заболеваниях системы крови характеризуются достаточно высокой частотой встречаемости, по данным различных авторов составляющей 9,6-71,3%, в зависимости от используемых критериев и методов оценки психических расстройств [180,181].

Клинические проявления

Среди психических расстройств у больных с гематологическими заболеваниями традиционно рассматриваются две категории нарушений:

- соматогенные психозы, включающие:
  - делирий (F05.0 Делирий не на фоне деменции, так описанный);
  - эндогеноморфные психозы (F06.2 Органическое бредовое (шизофреноподобное) расстройство) – галлюцинаторно-бредовые, депрессивно-бредовые, онейроидные симптомокомплексы;
  - соматогенно провоцированные обострения шизофрении (F20.0 Параноидная шизофрения);
- нозогенные реакции, включающие психогении, сопряженные с соматическим заболеванием (F43.2 Расстройство приспособительных реакций).

Лекарственные терапия

Терапия соматогенных психозов у гематологических пациентов носит поэтапный характер. Целью первого этапа является купирование психоза, второго – поддерживающее лечение, направленное на профилактику рецидива психотического расстройства.

Предпочтение отдается внутривенному введению психотропных средств (в большинстве случаев - через венозный катетер), что соответствует рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями системы крови [Воробьев А.И., 2005].

При делириозных расстройствах сознания основной объем терапевтического вмешательства концентрируется на первом этапе; лечение непродолжительно и включает применение антипсихотиков бутирофенонового ряда (галоперидол до 15 мг/сут). При необходимости быстрой седации или купирования тревожных/инсомнических расстройств в терапевтическую схему вводится диазепам (до 20 мг/сут).

Терапия эндогеноморфных психозов требует более интенсивных воздействий (суточные дозы антипсихотиков повышаются: галоперидол до 20-30 мг) и большей длительности (до 2 недель). При умеренном и слабо выраженном психомоторном возбуждении у некоторых больных используется трифлуоперазин (до 10 мг/сут). На втором этапе лечения эндогеноморфных психозов дозировки применяемых психотропных средств снижаются (галоперидол до 5 мг/сут, трифлуоперазин до 5 мг/сут).

Наиболее продолжительного (до 1,5-2 мес.) лечения с использованием указанных в таблице 1 максимальных дозировок препаратов требуют соматогенно провоцированные приступы шизофрении. При этом назначения корректируются в соответствии с динамикой соматической патологии (снижаются при утяжелении соматического состояния).

Таблица 1. Психотропные средства, использующиеся в терапии соматогенных психозов у больных с заболеваниями системы крови

Тип СП	**Галоперидол**		**Трифлуоперазин**		**Рисперидон**		**Кветиапин**		**Диазепам**	
	мг/сут	сут	мг/сут	сут	мг/сут	сут	мг/сут	сут	мг/сут	сут
Делирий	10-15	1-4	5-10	1-2	0,25–4,0	1-4	25-50	1-4	10-20	При необходим
ЭМП	10-30	5-11	5-10	4-8	0,25-6,0	5-14	12,5-100	5-14	10-20	
ПШ	10-40	30-41	10-15	25-36	0,5-6,0	30-60	12,5-100	30-60	20-40	

ЭМП – эндогеноморфные психозы; ПШ – приступ шизофрении

Дозы транквилизаторов, антидепрессантов и нейролептиков при лечении нозогенных расстройств соответствуют стандартным рекомендованным средним суточным дозам. Лечение пациентов осуществляется как на стационарном, так и на амбулаторном этапах. Общая продолжительность лечения составляет в среднем 8 недель. Выбор

психотропных средств, назначающихся как в виде монотерапии, так и комбинированной терапии, во многом определяется структурой психопатологических проявлений. Транквилизаторы (анксиолитики) назначаются при нозогенных реакциях, протекающих с преобладанием невротических расстройств (тревожно-фобические) и нарушениями сна. Антидепрессанты (тимолептики) используются при нозогенных тревожно-депрессивных реакциях. Нейролептики показаны в первую очередь при лечении шизофренических нозогенных реакций. При выраженных нарушениях сна в структуре нозогенной реакции применяется комбинированная терапия антидепрессант - транквилизатор (снотворное), нейролептик - транквилизатор (снотворное) в указанных дозах (см. Таблицу 2).

Выбор лекарственного препарата для лечения психиатрического растройства у пациентов с порфирией осуществляется с учетом особенностей нозологии (в соответствии со списком разрешенных препаратов при порфирии).

Таблица 2. Дозы (максимальные, минимальные, средние) психотропных средств, использующиеся в фармакотерапии нозогенных реакций у больных гематологического стационара

Название препарата	**Дозировка**		
	минимальная (мг)	**максимальная (мг)**	**средняя (мг)**
кветиапин	25	600	300
сульпирид	50	400	200
галоперидол	0,5	10	2,5
рисперидон	2	4	3
оланзапин	5	15	7,5
лоразепам	0,5	2,5	1
феназепам	0,5	2	1,5
сертралин	25	150	50
пароксетин	20	40	30
ципралекс	10	20	15
зопиклон	3,75	15	7,5

Алгоритм действий врача:

Неотложные терапевтические мероприятия показаны пациентам, состояние которых представляет угрозу для себя и других лиц, в первую очередь при наличии возбуждения и

агрессивности, суицидальном поведении больного, состоянии измененного сознания, при отказе пациента от приема пищи и жидкости, его неспособности к самообслуживанию.

Острые расстройства психики выявляют прежде всего во время беседы с пациентом, в ходе которой определяют тактику ведения пациента. Основные задачи такой беседы определяют правила общения с пациентами с острыми расстройствами психики:

1. установление первоначального контакта;
2. налаживание доверительных отношений между врачом и пациентом;
3. определение диагноза на синдромальном уровне;
4. разработка плана оказания медицинской помощи и дальнейшей тактики, заключающейся, в общем плане, в изоляции пациента, при необходимости – фиксации в пределах постели и проведение терапевтических мероприятий при участии психиатра.

При выявлении нозогенных реакций терапия проводится консультирующим психиатром.

7.18 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 [182]:

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 гипертония, 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 [182].

- 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) [183]. 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, аспартатаминотрансферазы (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 [182]

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 притивопоказаниями 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).

<u>Лабораторные исследования:</u>

- Кардиологические маркеры: тропонин I, высокочувствительный тропонин, NTproBNP.
- Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбин, фибриноген, тромбиновое время, XII-а зависимый фибринолиз, протеины C 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 мониторирования 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 [182].

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 [182]:

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 ≥ 50 %, необходимо оценивать функцию левого желудочка по ЭхоКГ повторно при достижении суммарной дозы кардиотоксичных химиопрепаратов 300 – 350 мг/м^2.

Оценка безопасности продолжения лечения при использовании (потенциально) кардиотоксичных препаратов [182]:

- Продолжение лечения – при отсутствии снижения ФВЛЖ, или снижение, но при уровне ФВЛЖ ≥ 50 %.
- Контроль через 3 недели – при снижение 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) [182]:

- 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 жизнеурожающее 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 продолжительность жизни при излеченном гематологическом заболевании [182].

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 [184].

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 доксорубцин 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 анрациклин-содержащими режимами. Для оценки возможности

снижения кардиотоксических эффектов необходимо учитывать факторы риска развития антрациклиновой кардиотоксичности [182]:

1. суммарная доза (для доксорубицина доза, превышающая 500 - 550 мг/м^2)
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 [182]. Карведилол, вероятно, обладает наибольшими защитными свойствами из-за его антиоксидантной активности, способности блокировать апоптозные сигнальные пути, предполагаемой способности восстанавливать работу Ca2+-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 [184,185].

Риск, связанный с применяемым препаратом (% кардиальных осложнений препаратов)		Риск, связанный с пациентом (каждый из факторов – 1 балл)
Высокий риск – 4 балла	Антрациклины (3 – 48%, в зависимости от суммарной дозы) Циклофосфан (7 – 28%) Ифосфамид (до 17% в зависимости от дозы) Клофарабин (27%) Карфилзомиб (11 – 25%)	• Заболевание сердца или ХСН • ИБС или ее эквивалент (БПА) • АГ • Сахарный диабет • Предшествующее лечение антрациклинами

Промежуточный риск – 2 балла	Бортезомиб (2 – 5%) Дазатиниб (2 – 4%), Сорафениб (4 - %)	• Предшествующая или совместная лучевая терапия • Возраст < 15 или > 65 лет • Женский пол
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) [182].

Модифицируемые факторы риска ИБС: АГ, курение, ожирение, недостаточная физическая активность; потенциально или частично модифицируемые – дислипидемия, сахарный диабет, психоэмоциональное перенапряжение [182].

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 [185].

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 [185].

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, cTn, 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, cTn, 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, cTn, ЭхоКГ во время химиотерапии.
Низкий риск	По возможности ЭхоКГ с оценкой глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка сердца и/или ЭКГ, cTn, в конце химиотерапии.
Очень низкий риск	По возможности ЭхоКГ с оценкой глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка сердца и/или ЭКГ, cTn, в конце химиотерапии.

Такой подход необходим для профилактики кардиотоксичности, проявляющейся тяжелой сердечной недостаточностью. Другие тяжелые осложнения – желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков сердца/внезапная смерть – могут развиться 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) – доксорубицин, 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 CHA_2DS_2Vasc. 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 (Апиксксабан, 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, Глицерила 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	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Пациенту при подозрении на МДС, а также пациенту с установленным МДС в процессе лечения и при контрольном обследовании выполнен клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы не на автоматическом анализаторе, с подсчетом количества тромбоцитов и ретикулоцитов	2	A
2	Пациенту при подозрении на МДС, а также пациенту с установленным МДС в процессе лечения и при контрольном обследовании выполнен биохимический анализ крови с определением уровня общего белка, альбуминов и глобулинов, мочевины, креатинина, билирубина общего и прямого, активности аминотрансфераз (АСТ, АЛТ), щелочной фосфатазы, ЛДГ, уровня холестерина, триглицеридов, глюкозы	5	C
3	Пациенту при подозрении на МДС, а также пациенту с установленным МДС в процессе лечения, перед инвазивными вмешательствами и при контрольном обследовании выполнено исследование коагулограммы (АЧТВ, протромбин, фибриноген, агрегация тромбоцитов)	5	C
4	Пациенту при верификации диагноза МДС из группы низкого риска выполнено исследование показателя эндогенного ЭПО	2	A
5	Пациенту при подозрении на МДС, а также пациенту с установленным МДС в процессе лечения выполнено исследование сывороточных показателей метаболизма железа (железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, ферритин, трансферрин, насыщение трансферрина железом)	5	C
6	Пациенту при подозрении на МДС, а также пациенту с установленным МДС в процессе лечения выполнено исследование содержания витамина B_{12} и фолатов в сыворотке	5	C

7	Пациенту при подозрении на МДС, а также пациенту с установленным МДС с клинико-лабораторной картиной гемолитической анемии выполнена проба Кумбса	3	B
8	Пациенту с цитопеническим синдромом при подозрении на МДС или с установленным МДС выполнено исследование гормонов щитовидной железы	3	B
9	Пациенту при подозрении на МДС, а также пациенту с установленным МДС в процессе терапии выполнено цитологическое исследование КМ	5	C
10	Пациенту при подозрении на МДС, а также пациенту с установленным МДС выполнено цитохимическое исследование клеток красного ряда с берлинской лазурью	5	C
11	Пациенту при диагностике МДС выполнено цитогенетическое исследование КМ	4	C
12	Пациенту при подозрении на МДС выполнено гистологическое исследование КМ (трепанобиопсия)	4	C
13	Пациенту с подозрением на МДС выполнено УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства, УЗИ щитовидной железы, УЗИ органов малого таза у женщин и предстательной железы у мужчин	5	C
14	Пациенту с подозрением на МДС выполнена рентгенография или КТ органов грудной клетки.	5	C
15	Пациенту с подозрением на МДС выполнена КТ или МРТ головы	5	C
16	Пациенту с подозрением на МДС выполнена ЭГДС	5	C
17	Пациенту с подозрением на МДС из группы низкого риска выполнена колоноскопия	5	C
18	Пациенту при подозрении на МДС, а также пациенту с установленным МДС в процессе терапии выполнена ЭКГ	5	C
19	Пациенту с верифицированным МДС низкого или промежуточного-1 риска по IPSS с ЭПО <500 Ед/мл с частотой трансфузий концентрата эритроцитов <2 проведена терапия ЭПСП	2	B

20	Пациенту с МДС из группы низкого и промежуточного-1 риска по шкале IPSS и пациенту с МДС из группы низкого и промежуточного риска по шкале IPSS-R с гипоплазией кроветворения, нормальным кариотипом, аномалиями хорошего или промежуточного риска, за исключением 7q-, iso(17q), проведена ИСТ	2	B
21	Пациенту с МДС из группы низкого и промежуточного-1 риска по шкале IPSS и пациенту с МДС из группы очень низкого, низкого и промежуточного риска по шкале IPSS-R; либо пациенту с МДС-кандидату на проведение алло-ТГСК после трансфузии 10–20 доз донорских эритроцитов, при повышении сывороточного ферритина более 1000–нг/мл проведена хелаторная терапия	2	B
22	Пациенту с МДС в возрасте <60–65 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний из группы промежуточного-1 риска при наличии неблагоприятных аномалий кариотипа, или из группы промежуточного-2 или высокого риска по шкале IPSS, или из группы промежуточного, высокого и очень высокого риска по шкале IPSS-R, а также пациенту с МДС, моложе 40–50 лет, без избытка бластов из группы промежуточного-1 риска по шкале IPSS и промежуточного риска по шкале IPSS-R, резистентному к проводимой терапии, с выраженной зависимостью от трансфузий компонентами крови проведено HLA-типирование и принято решение вопроса о возможности алло-ТГСК	5	C
23	Пациенту с МДС из группы промежуточного-2 и высокого риска по шкале IPSS и пациенту с МДС из группы промежуточного, высокого и очень высокого риска по шкале IPSS-R проведена ХТ или терапия гипометилирующими препаратами	4	C

Список литературы

1. Кохно А.В. et al. Миелодиспластические синдромы и апластическая анемия // Программное лечение заболеваний крови, под ред. Савченко В.Г. 2012. P. 83–150.
2. Ширин А.Д., Френкель М.А. Миелодиспластические синдромы // Клиническая онкогематология: руководство для врачей. Под ред. Волковой М.А.. 2-е изд., перераб. и доп. 2007. P. 502–551.
3. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2015 Update on diagnosis, risk-stratification and management. // Am. J. Hematol. 2015. Vol. 90, № 9. P. 831–841.
4. Malcovati L. et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. // Blood. 2013. Vol. 122, № 17. P. 2943–2964.
5. Greenberg P.L. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic syndromes. 2019.
6. Goldberg S.L. et al. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28, № 17. P. 2847–2852.
7. Swerdlow S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. International Agency for Research on Cancer, 2008. 439 p.
8. 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.
9. Valent P. et al. Proposed minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes (MDS) and potential pre-MDS conditions // Oncotarget. Impact Journals, LLC, 2017. Vol. 8, № 43.
10. Gregg X.T., Reddy V., Prchal J.T. Copper deficiency masquerading as myelodysplastic syndrome. // Blood. 2002. Vol. 100, № 4. P. 1493–1495.
11. Irving J.A. et al. Element of caution: a case of reversible cytopenias associated with excessive zinc supplementation. // CMAJ. 2003. Vol. 169, № 2. P. 129–131.
12. Amin H.M. et al. Having a higher blast percentage in circulation than bone marrow: Clinical implications in myelodysplastic syndrome and acute lymphoid and myeloid leukemias // Leukemia. Nature Publishing Group, 2005. Vol. 19, № 9. P. 1567–1572.
13. Hellström-Lindberg E. et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. // Br. J. Haematol. 1997. Vol. 99, № 2. P. 344–351.
14. Seguier J. et al. Autoimmune diseases in myelodysplastic syndrome favors patients

survival: A case control study and literature review. // Autoimmun. Rev. 2019. Vol. 18, № 1. P. 36–42.

15. Wang H. et al. Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome // Blood. 2002. Vol. 100, № 12. P. 3897–3902.
16. Yoshida Y. et al. Co-occurrence of monoclonal gammopathy and myelodysplasia: a retrospective study of fourteen cases. // Int. J. Hematol. 2014. Vol. 99, № 6. P. 721–725.
17. Mufti G.J. et al. Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes I. SERUM IMMUNOGLOBULINS AND AUTOANTIBODIES // Br. J. Haematol. 1986. Vol. 63, № 1. P. 143–147.
18. De Hollanda A. et al. Systemic and immune manifestations in myelodysplasia: A multicenter retrospective study // Arthritis Care Res. 2011. Vol. 63, № 8. P. 1188–1194.
19. Wolach O., Stone R. Autoimmunity and Inflammation in Myelodysplastic Syndromes // Acta Haematol. 2016. Vol. 136, № 2. P. 108–117.
20. Yarali N. et al. Parvovirus B19 infection reminiscent of myelodysplastic syndrome in three children with chronic hemolytic anemia // Pediatr. Hematol. Oncol. Taylor and Francis Inc., 2000. Vol. 17, № 6. P. 475–482.
21. Wajcman H., Moradkhani K. Abnormal haemoglobins: Detection & characterization // Indian Journal of Medical Research. 2011. Vol. 134, № 10. P. 538–546.
22. Fong T. et al. Copper deficiency: An important consideration in the differential diagnosis of myelodysplastic syndrome // Haematologica. 2007. Vol. 92, № 10. P. 1429–1430.
23. Thakral B., Saluja K., Eldibany M. Zinc-induced copper deficiency: a diagnostic pitfall of myelodysplastic syndrome. // Pathology. 2014. Vol. 46, № 3. P. 246–248.
24. Dorgalaleh A. et al. Effect of thyroid dysfunctions on blood cell count and red blood cell indice. // Iran. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2013. Vol. 3, № 2. P. 73–77.
25. Bennett J.M., Orazi A. Diagnostic criteria to distinguish hypocellular acute myeloid leukemia from hypocellular myelodysplastic syndromes and aplastic anemia: Recommendations for a standardized approach // Haematologica. 2009. Vol. 94, № 2. P. 264–268.
26. Goasguen J.E. et al. Quality control initiative on the evaluation of the dysmegakaryopoiesis in myeloid neoplasms: Difficulties in the assessment of dysplasia. // Leuk. Res. 2016. Vol. 45. P. 75–81.
27. Mufti G.J. et al. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. //

Haematologica. 2008. Vol. 93, № 11. P. 1712–1717.

28. Patnaik M.M., Tefferi A. Refractory anemia with ring sideroblasts and RARS with thrombocytosis. // Am. J. Hematol. 2015. Vol. 90, № 6. P. 549–559.
29. Della Porta M.G. et al. Mitochondrial Ferritin Expression and Clonality of Hematopoiesis in Patients with Refractory Anemia with Ringed Sideroblasts. // Blood. 2005. Vol. 106, № 11. P. 3444.
30. Greenberg P.L. et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes // Blood. 2012. Vol. 120, № 12. P. 2454–2465.
31. Gupta R. et al. Myelodysplastic syndrome with isolated deletion of chromosome 20q: an indolent disease with minimal morphological dysplasia and frequent thrombocytopenic presentation. // Br. J. Haematol. 2007. Vol. 139, № 2. P. 265–268.
32. Gyan E., Dreyfus F., Fenaux P. Refractory thrombocytopenia and neutropenia: a diagnostic challenge. // Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis. 2015. Vol. 7, № 1. P. e2015018.
33. Mallo M. et al. Impact of adjunct cytogenetic abnormalities for prognostic stratification in patients with myelodysplastic syndrome and deletion 5q. // Leukemia. 2011. Vol. 25, № 1. P. 110–120.
34. Olney H.J., Le Beau M.M. Evaluation of recurring cytogenetic abnormalities in the treatment of myelodysplastic syndromes. // Leuk. Res. 2007. Vol. 31, № 4. P. 427–434.
35. Rogers H.J. et al. Complex or monosomal karyotype and not blast percentage is associated with poor survival in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2): a Bone Marrow Pathology Group study. // Haematologica. 2014. Vol. 99, № 5. P. 821–829.
36. Schanz J. et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for MDS and oligoblastic AML after MDS // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30, № 8. P. 820–829.
37. Steensma D.P. et al. Clonal cytogenetic abnormalities in bone marrow specimens without clear morphologic evidence of dysplasia: a form fruste of myelodysplasia? // Leuk. Res. 2003. Vol. 27, № 3. P. 235–242.
38. Paulsson K., Johansson B. Trisomy 8 as the sole chromosomal aberration in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. // Pathol. Biol. (Paris). 2007. Vol. 55, № 1. P. 37–48.
39. Bigoni R. et al. Multilineage involvement in the 5q- syndrome: a fluorescent in situ hybridization study on bone marrow smears. // Haematologica. 2001. Vol. 86, № 4. P. 375–381.
40. Fu B. et al. Bone marrow fibrosis in patients with primary myelodysplastic syndromes has prognostic value using current therapies and new risk stratification systems. // Mod. Pathol.

2014. Vol. 27, № 5. P. 681–689.

41. Huang T.C. et al. Comparison of hypoplastic myelodysplastic syndrome (MDS) with normo-/hypercellular MDS by International Prognostic Scoring System, cytogenetic and genetic studies // Leukemia. Nature Publishing Group, 2008. Vol. 22, № 3. P. 544–550.
42. Maschek H. et al. Myelofibrosis in primary myelodysplastic syndromes: a retrospective study of 352 patients. // Eur. J. Haematol. 1992. Vol. 48, № 4. P. 208–214.
43. Orazi A. Histopathology in the diagnosis and classification of acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndromes, and myelodysplastic/myeloproliferative diseases // Pathobiology. 2007. Vol. 74, № 2. P. 97–114.
44. Yue G. et al. Hypocellularity in myelodysplastic syndrome is an independent factor which predicts a favorable outcome. // Leuk. Res. 2008. Vol. 32, № 4. P. 553–558.
45. Della Porta M.G. et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27, № 5. P. 754–762.
46. Orazi A. et al. Hypoplastic myelodysplastic syndromes can be distinguished from acquired aplastic anemia by CD34 and PCNA immunostaining of bone marrow biopsy specimens. // Am. J. Clin. Pathol. 1997. Vol. 107, № 3. P. 268–274.
47. Verburgh E. et al. Additional prognostic value of bone marrow histology in patients subclassified according to the International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes. // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21, № 2. P. 273–282.
48. Alhan C. et al. High flow cytometric scores identify adverse prognostic subgroups within the revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. // Br. J. Haematol. 2014. Vol. 167, № 1. P. 100–109.
49. Alhan C. et al. Absence of aberrant myeloid progenitors by flow cytometry is associated with favorable response to azacitidine in higher risk myelodysplastic syndromes // Cytom. Part B - Clin. Cytom. Wiley-Liss Inc., 2014. Vol. 86, № 3. P. 207–215.
50. Bardet V. et al. Multicentric study underlining the interest of adding CD5, CD7 and CD56 expression assessment to the flow cytometric Ogata score in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. // Haematologica. 2015. Vol. 100, № 4. P. 472–478.
51. Porta M.G.D. et al. Multicenter validation of a reproducible flow cytometric score for the diagnosis of low-grade myelodysplastic syndromes: Results of a European LeukemiaNET study // Haematologica. 2012. Vol. 97, № 8. P. 1209–1217.
52. Della Porta M.G. et al. Prognostic significance of reproducible immunophenotypic markers of marrow dysplasia. // Haematologica. 2014. Vol. 99, № 1. P. e8-10.

53. Kern W. et al. Clinical utility of multiparameter flow cytometry in the diagnosis of 1013 patients with suspected myelodysplastic syndrome: correlation to cytomorphology, cytogenetics, and clinical data. // Cancer. 2010. Vol. 116, № 19. P. 4549–4563.
54. Haferlach T. et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes // Leukemia. 2014. Vol. 28, № 2. P. 241–247.
55. Malcovati L. et al. SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts // Blood. American Society of Hematology, 2015. Vol. 126, № 2. P. 233–241.
56. Mallo M. et al. Response to lenalidomide in myelodysplastic syndromes with del(5q): influence of cytogenetics and mutations. // Br. J. Haematol. 2013. Vol. 162, № 1. P. 74–86.
57. Ingram W. et al. The JAK2 V617F mutation identifies a subgroup of MDS patients with isolated deletion 5q and a proliferative bone marrow. // Leukemia. 2006. Vol. 20, № 7. P. 1319–1321.
58. Malcovati L., Rumi E., Cazzola M. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms // Haematologica. Ferrata Storti Foundation, 2014. Vol. 99, № 11. P. 1650–1652.
59. Savage S.A., Walsh M.F. Myelodysplastic Syndrome, Acute Myeloid Leukemia, and Cancer Surveillance in Fanconi Anemia // Hematology/Oncology Clinics of North America. W.B. Saunders, 2018. Vol. 32, № 4. P. 657–668.
60. Della Porta M.G. et al. Predictive factors for the outcome of allogeneic transplantation in patients with myelodysplastic syndrome stratified according to the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R). // Blood. 2014. P. 2333–2342.
61. Аксельрод Б.А. et al. Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови // Гематология и трансфузиология. 2018. Vol. 63, № 4. P. 372–435.
62. Bruzzone M.G. et al. CT and MRI of brain tumors // Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2012. Vol. 56, № 2. P. 112–137.
63. Greenberg P. et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. // Blood. 1997. Vol. 89, № 6. P. 2079–2088.
64. Malcovati L. et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). // Haematologica. 2011. Vol. 96, № 10. P. 1433–1440.
65. Cheson B.D. et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. // Blood. 2006. Vol. 108, № 2. P. 419–425.

66. Hoeks M.P.A. et al. Impact of red blood cell transfusion strategies in haemato-oncological patients: a systematic review and meta-analysis. // Br. J. Haematol. 2017. Vol. 178, № 1. P. 137–151.
67. Rose C. et al. Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM (Groupe Francophone des Myélodysplasies). // Leuk. Res. 2010. Vol. 34, № 7. P. 864–870.
68. Neukirchen J. et al. Improved survival in MDS patients receiving iron chelation therapy - a matched pair analysis of 188 patients from the Düsseldorf MDS registry. // Leuk. Res. 2012. Vol. 36, № 8. P. 1067–1070.
69. Neukirchen J. et al. The impact of iron chelation therapy on clinical outcomes in realworld lower-risk patients with myelodysplastic syndromes (MDS): results from the Dusseldorf registry. // Haematologica. 2012. Vol. 97, № Supp.1. P. Abstract 144.
70. Komrokji R.S. et al. Impact of iron chelation therapy on overall survival and AML transformation in lower risk MDS patients treated at the Moftt Cancer Center. // Blood. 2011. Vol. 118. P. Abstract 2776.
71. Zeidan A.M. et al. Deferasirox therapy is associated with reduced mortality risk in a medicare population with myelodysplastic syndromes // J. Comp. Eff. Res. Future Medicine Ltd., 2015. Vol. 4, № 4. P. 327–340.
72. Delforge M. et al. Adequate iron chelation therapy for at least six months improves survival in transfusion-dependent patients with lower risk myelodysplastic syndromes. // Leuk. Res. 2014. Vol. 38, № 5. P. 557–563.
73. Lyons R.M. et al. Relationship Between Chelation and Clinical Outcomes in 600 Lower-Risk MDS Patients: Registry Analysis At 36 Months // Blood (ASH Annu. Meet. Abstr. 2012. Vol. 120, № 21. P. Abstract 1350.
74. Remacha Á.F. et al. Evolution of iron overload in patients with low-risk myelodysplastic syndrome: iron chelation therapy and organ complications. // Ann. Hematol. 2015. Vol. 94, № 5. P. 779–787.
75. Park S. et al. Clinical effectiveness and safety of erythropoietin-stimulating agents for the treatment of low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome: a systematic literature review. // Br. J. Haematol. 2019. Vol. 184, № 2. P. 134–160.
76. Platzbecker U. et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes // Leukemia. Nature Publishing Group, 2017. Vol. 31, № 9. P. 1944–1950.
77. Park S. et al. Efficacy and safety of darbepoetin alpha in patients with myelodysplastic syndromes: a systematic review and meta-analysis // Br. J. Haematol. Blackwell Publishing

Ltd, 2016. Vol. 174, № 5. P. 730–747.

78. Hellström-Lindberg E. et al. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. // Blood. 1998. Vol. 92, № 1. P. 68–75.
79. Jädersten M. et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26, № 21. P. 3607–3613.
80. Park S. et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: The GFM experience // Blood. American Society of Hematology, 2008. Vol. 111, № 2. P. 574–582.
81. Greenberg P.L. et al. A randomized controlled trial of romiplostim in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome receiving decitabine. // Leuk. Lymphoma. 2013. Vol. 54, № 2. P. 321–328.
82. Kantarjian H. et al. Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28, № 3. P. 437–444.
83. Kantarjian H.M. et al. Phase 2 study of romiplostim in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome receiving azacitidine therapy. // Blood. 2010. Vol. 116, № 17. P. 3163–3170.
84. Sekeres M.A. et al. Subcutaneous or intravenous administration of romiplostim in thrombocytopenic patients with lower risk myelodysplastic syndromes. // Cancer. 2011. Vol. 117, № 5. P. 992–1000.
85. Giagounidis A. et al. Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. // Cancer. 2014. Vol. 120, № 12. P. 1838–1846.
86. Oliva E.N. et al. Eltrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia of Low and Intermediate-1 IPSS Risk Myelodysplastic Syndromes: Interim Results on Efficacy, Safety and Quality of Life of an International, Multicenter Prospective, Randomized, Trial // Blood. 2015. Vol. 126, № 23.
87. Oliva E.N. et al. Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. // Lancet. Haematol. 2017. Vol. 4, № 3. P. e127–e136.
88. Khan M. et al. Efficacy and Safety of Eltrombopag for Treatment of Patients with Myelodysplastic Syndromes after Hypomethylating-Agent Failure: A Phase 2 Clinical Trial // Blood. 2015. Vol. 126, № 23.

89. Mittelman M. et al. Eltrombopag for advanced myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia and severe thrombocytopenia (ASPIRE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. // Lancet. Haematol. 2018. Vol. 5, № 1. P. e34–e43.
90. Stahl M. et al. Use of Immunosuppressive therapy for management of myelodysplastic syndromes: a systematic review and meta-analysis. // Haematologica. 2019.
91. List A. et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355, № 14. P. 1456–1465.
92. Fenaux P. et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study // Lancet Oncol. 2009. Vol. 10, № 3. P. 223–232.
93. Kantarjlan H. et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: Results of a phase III randomized study // Cancer. 2006. Vol. 106, № 8. P. 1794–1803.
94. Silverman L.R. et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: A study of the cancer and leukemia group B // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20, № 10. P. 2429–2440.
95. Kantarjian H. et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia // Blood. 2007. Vol. 109, № 1. P. 52–57.
96. Pan T. et al. Addition of histone deacetylase inhibitors does not improve prognosis in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia compared with hypomethylating agents alone: A systematic review and meta-analysis of seven prospective cohort studies // Leuk. Res. Elsevier Ltd, 2018. Vol. 71. P. 13–24.
97. Ye L. et al. Decitabine priming prior to low-dose chemotherapy improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes-RAEB: a retrospective analysis vs. chemotherapy alone // J. Cancer Res. Clin. Oncol. Springer Verlag, 2017. Vol. 143, № 5. P. 873–882.
98. Ye X.-N. et al. Epigenetic priming with decitabine followed by low-dose idarubicin/cytarabine has an increased anti-leukemic effect compared to traditional chemotherapy in high-risk myeloid neoplasms. // Leuk. Lymphoma. 2016. Vol. 57, № 6. P. 1311–1318.
99. Кохно А.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Протокол сочетанного применения гипометилирующих препаратов с низкодозной полихимиотерапией у больных МДС из группы высокого риска, ОМЛ из МДС, МДС/ОМЛ после апластической анемии, МДС/ОМЛ после лучевой и цитостатической терапии по поводу другого заболеван // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. НМИЦ Гематологии. Под ред. В.Г. Савченко. 2018. Р. 829–840.

100. Visani G. et al. Low dose Ara-C for myelodysplastic syndromes: Is it still a current therapy? // Leukemia and Lymphoma. 2004. Vol. 45, № 8. P. 1531–1538.
101. Estey E.H. et al. Comparison of idarubicin + ara-C-, fludarabine + ara-C-, and topotecan + ara-C-based regimens in treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anemia with excess blasts in transformation, or refractory anemia with excess blasts. // Blood. 2001. Vol. 98, № 13. P. 3575–3583.
102. Robak T. et al. Efficacy and toxicity of low-dose melphalan in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia. // Neoplasma. 2003. Vol. 50, № 3. P. 172–175.
103. Omoto E. et al. Low-dose melphalan for treatment of high-risk myelodysplastic syndromes. // Leukemia. 1996. Vol. 10, № 4. P. 609–614.
104. Oliansky D.M. et al. The Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Therapy of Myelodysplastic Syndromes: An Evidence-Based Review // Biology of Blood and Marrow Transplantation. Elsevier Inc., 2009. Vol. 15, № 2. P. 137–172.
105. Sorror 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.
106. Hilarius D.L. et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in daily clinical practice: a community hospital-based study. // Support. Care Cancer. 2012. Vol. 20, № 1. P. 107–117.
107. Belay Y., Yirdaw K., Enawgaw B. Tumor Lysis Syndrome in Patients with Hematological Malignancies // Journal of Oncology. Hindawi Limited, 2017. Vol. 2017.
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. Heinz W.J. et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO) // Annals of Hematology. Springer Verlag, 2017. Vol. 96, № 11. P. 1775–1792.
110. Loth K. et al. Infectious Complications Associated with the Use of Antithymocyte Globulin in Reduced Intensity Allogeneic Transplants // Antithymocyte Globul. Reduc. Intensity Allogeneic Transplants. Chemother. 2012. Vol. 2012, № 4. P. 106.
111. Alkharabsheh O.A. et al. Frequency of venous thrombotic events in patients with myelodysplastic syndrome and 5q deletion syndrome during lenalidomide therapy. // Ann.

Hematol. 2019. Vol. 98, № 2. P. 331–337.
112. Stanworth S.J. et al. Platelet refractoriness--practical approaches and ongoing dilemmas in patient management. // Br. J. Haematol. 2015. Vol. 171, № 3. P. 297–305.
113. Weisdorf S.A. et al. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. // Transplantation. 1987. Vol. 43, № 6. P. 833–838.
114. Arends J. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // Clin. Nutr. Churchill Livingstone, 2017. Vol. 36, № 1. P. 11–48.
115. Bennardello F. et al. The prevention of adverse reactions to transfusions in patients with haemoglobinopathies: A proposed algorithm // Blood Transfus. 2013. Vol. 11, № 3. P. 377–384.
116. Bourgeois E. et al. Role of splenectomy in the treatment of myelodysplastic syndromes with peripheral thrombocytopenia: a report on six cases. // Leukemia. 2001. Vol. 15, № 6. P. 950–953.
117. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.
118. European Physical and Rehabilitation Medicine Bodies Alliance. White book on physical and rehabilitation medicine in Europe (3th Edition): Chaper 1: Definition an conceps of PRM // Eur. J. Phys. Rehabil. Med. 2018. Vol. 54, № 2. P. 156–165.
119. Porta M. Della et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome // Haematologica. 2011. Vol. 96, № 3. P. 441–449.
120. 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.
121. 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.
122. Ettinger D.S. et al. Antiemesis. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 1.2021. 2020.
123. 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.
124. 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.

125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.

136. Воробьев А.И. et al. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия // Гематология и трансфузиология. 2016. Vol. 61, № 3. P. 116–122.
137. Пантелеев М.А. et al. Практическая коагулология. 2010. 192 p.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. Hayward C.P.M. How I investigate for bleeding disorders // International Journal of Laboratory Hematology. Blackwell Publishing Ltd, 2018. Vol. 40. P. 6–14.
142. 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.
143. Мамонов В.Е. Неотложная нейрохирургия внутричерепных кровоизлияний у пациентов гематологического стационара // Гематология и трансфузиология. 2020. Vol. 65, № S1. P. 174–175.
144. Чернуха Г.Е. Аномальные маточные кровотечения репродуктивного периода // Гинекология: национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Г.М. Савельевой. Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. P. 170–175.
145. Доброхотова Ю.Э. et al. Аномальные маточные кровотечения: алгоритмы ведения, методы терапии // РМЖ. Мать и дитя. 2020. Vol. 3, № 1. P. 55–60.
146. 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.
147. Охмат В.А. et al. Инфекционные осложнения у взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами на разных этапах химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009. // Онкогематология. 2017. Vol. 12, № 3. P. 31–40.
148. 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.
149. 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.

150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. 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.

161. 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.
162. 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.
163. Титова В.Б., Беляева Н.М. Вирусный гепатит В у иммуносупрессивных пациентов с онкологическими заболеваниями: патогенез, ведение и профилактика // Инфекционные болезни. 2014. Vol. 12, № 3. P. 51–60.
164. Papatheodoridis G. et al. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection // Journal of Hepatology. Elsevier B.V., 2012. Vol. 57, № 1. P. 167–185.
165. Coppola N. et al. Reactivation of overt and occult hepatitis B infection in various immunosuppressive settings // J. Med. Virol. J Med Virol, 2011. Vol. 83, № 11. P. 1909–1916.
166. Sanchez M.J. et al. Successful use of entecavir for a severe case of reactivation of hepatitis B virus following polychemotherapy containing rituximab q // J. Hepatol. Vol. 51. P. 1091–1096.
167. Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosuppressive therapies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation // Blood. American Society of Hematology, 2009. Vol. 113, № 14. P. 3147–3153.
168. Firpi R.J., Nelson D.R. Management of viral hepatitis in hematologic malignancies // Blood Rev. 2008. Vol. 22, № 3. P. 117–126.
169. Ennishi D. et al. Monitoring serum hepatitis C virus (HCV) RNA in patients with HCV-infected CD20-positive B-cell lymphoma undergoing rituximab combination chemotherapy // Am. J. Hematol. John Wiley & Sons, Ltd, 2008. Vol. 83, № 1. P. 59–62.
170. Roche B., Samuel D. The difficulties of managing severe hepatitis B virus reactivation // Liver Int. Liver Int, 2011. Vol. 31, № SUPPL. 1. P. 104–110.
171. Baumeister M.A. et al. Hepatitis B virus e antigen specific epitopes and limitations of commercial anti-HBe immunoassays // J. Med. Virol. John Wiley & Sons, Ltd, 2000. Vol. 60, № 3. P. 256–263.
172. Torres H.A., Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer // Nature Reviews Clinical Oncology. Nat Rev Clin Oncol, 2012. Vol. 9, № 3.

P. 156–166.

173. Rupp D., Bartenschlager R. Targets for antiviral therapy of hepatitis C // Semin. Liver Dis. Thieme Medical Publishers, Inc., 2014. Vol. 34, № 1. P. 9–21.

174. Singer M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) // JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association, 2016. Vol. 315, № 8. P. 801–810.

175. 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. P. 278–288.

176. 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 p.

177. Когония Л.М. et al. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных. // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018. P. 617–635.

178. Fallon M. et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. // Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 2018. Vol. 29, № Suppl 4. P. iv166–iv191.

179. Авыдов О.С. et al. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли // Российский журнал боли. 2018. Vol. 4. P. 5–40.

180. Prieto J.M. et al. Psychiatric morbidity and impact on hospital length of stay among hematologic cancer patients receiving stem-cell transplantation // J. Clin. Oncol. J Clin Oncol, 2002. Vol. 20, № 7. P. 1907–1917.

181. Mitchell A.J. et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: A meta-analysis of 94 interview-based studies // Lancet Oncol. Lancet Oncol, 2011. Vol. 12, № 2. P. 160–174.

182. 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.

183. 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.

184. 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.
185. 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.
186. Криволапов Ю.А. Технические аспекты выполнения трепанобиопсий костного мозга. Клиническая онкогематология 2014; 7:290—295 // Клиническая онкогематология. 2014. Vol. 7. P. 290–295.
187. 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.
188. 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.
189. 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.
190. 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.
191. Zerati A.E. et al. Totally implantable venous catheters : history , implantation technique and complications. // J Vasc Bras. 2017. Vol. 16, № 2. P. 128–139.
192. 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.
193. 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 Yayinevi, 2015. Vol. 32, № 1. P. 51–57.
194. 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.
195. Hamilton H. Central Venous Catheters / ed. Bodenham A.R. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2009.
196. Biffi R. Introduction and Overview of PICC History // Peripherally Inserted Central Venous Catheters. Milano: Springer Milan, 2014. P. 1–6.

197. Linenberger M.L. Catheter-related thrombosis: risks, diagnosis, and management. // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2006. Vol. 4, № 9. P. 889–901.
198. 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.
199. Цепенщинков Л.., Лядов В.К. Периферически имплантируемый центральный венозный катетер: обзор литераутры. // Клиническая онкогематология. 2014. Vol. 7, № 2. P. 220–228.
200. Linder L.E. et al. Material thrombogenicity in central venous catheterization: a comparison between soft, antebrachial catheters of silicone elastomer and polyurethane. // JPEN. J. Parenter. Enteral Nutr. 1984. Vol. 8, № 4. P. 399–406.
201. Watters V.A., Grant J.P. Use of Electrocardiogram to Position Right Atrial Catheters During Surgery // Ann. Surg. Vol. 225, № 2. P. 165–171.
202. 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.
203. 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.
204. Червонцева А.М. Повреждение сосудистого эндотелия в процессе лечения острых миелоидных лейкозов. 2008.
205. Багирова Н.С. Инфекции, связанные с внутрисосудистыми устройствами: терминология, диагностика, профилактика и терапия // Злокачественные опухоли. 2014. № 3. P. 164–171.
206. 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.
207. 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.
208. 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. P. 333–358.
209. 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. P. 7–21.
210. Roze des Ordons A.L. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with acute

myelogenous leukemia admitted to intensive care: A case-control study // BMC Cancer. 2010. Vol. 10. P. 516.

211. Schellongowski P. et al. Prognostic factors for intensive care unit admission, intensive care outcome, and post-intensive care survival in patients with de novo acute myeloid leukemia: a single center experience // Haematologica. 2011. Vol. 96, № 2. P. 231–237.
212. Lengliné E. et al. Intensive care unit management of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia with no organ failure // Leuk. Lymphoma. Leuk Lymphoma, 2012. Vol. 53, № 7. P. 1352–1359.
213. Jackson K. et al. Outcomes and prognostic factors for patients with acute myeloid leukemia admitted to the intensive care unit // Leuk. Lymphoma. Leuk Lymphoma, 2013. Vol. 55, № April. P. 1–8.
214. Pohlen M. et al. Patients with acute myeloid leukemia admitted to intensive care units: Outcome analysis and risk prediction // PLoS One. Public Library of Science, 2016. Vol. 11, № 8.
215. Halpern A.B. et al. Association of risk factors, mortality, and care costs of adults with acute myeloid leukemia with admission to the intensive care unit // JAMA Oncol. American Medical Association, 2017. Vol. 3, № 3. P. 374–381.
216. Воробьев А.И. et al. Критические состояния при гемобластозах (типичные формы и выживаемость в условиях отделения реанимации). // Терапевтический архив. 1993. Vol. 65, № 7. P. 3–6.
217. Галстян Г.М., Городецкий В.М. Опыт работы отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ГНЦ МЗиСР РФ // Клиническая онкогематология. 2011. Vol. 4, № 1. P. 75–78.
218. Lamia B. et al. Changes in severity and organ failure scores as prognostic factors in onco-hematological malignancy patients admitted to the ICU // Intensive Care Med. Intensive Care Med, 2006. Vol. 32, № 10. P. 1560–1568.
219. Evison J.M. et al. Intensive care unit admission in patients with haematological disease: incidence, outcome and prognostic factors. 2001.
220. Silfvast T. et al. Multiple organ failure and outcome of critically ill patients with haematological malignancy // Acta Anaesthesiol. Scand. Acta Anaesthesiol Scand, 2003. Vol. 47, № 3. P. 301–306.
221. Benoit D.D. et al. Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication // Crit. Care Med. Crit Care Med, 2003. Vol. 31, № 1. P. 104–112.
222. Medić M.G. et al. Hematologic malignancies in the medical intensive care unit – Outcomes

and prognostic factors // Hematology. Maney Publishing, 2015. Vol. 20, № 5. P. 247–253.
223. Ahmed T. et al. Outcomes and changes in code status of patients with acute myeloid leukemia undergoing induction chemotherapy who were transferred to the intensive care unit // Leuk. Res. Elsevier Ltd, 2017. Vol. 62. P. 51–55.
224. Wohlfarth P. et al. Prognostic factors, long-term survival, and outcome of cancer patients receiving chemotherapy in the intensive care unit // Ann. Hematol. Springer Verlag, 2014. Vol. 93, № 10. P. 1629–1636.
225. Fan E., Brodie D., Slutsky A.S. Acute Respiratory Distress Syndrome // JAMA. American Medical Association, 2018. Vol. 319, № 7. P. 698.
226. Young P. et al. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: The SPLIT randomized clinical trial // JAMA - J. Am. Med. Assoc. American Medical Association, 2015. Vol. 314, № 16. P. 1701–1710.
227. Hoorn E.J. Intravenous fluids: balancing solutions // Journal of Nephrology. Springer New York LLC, 2017. Vol. 30, № 4. P. 485–492.
228. Карагюлян С.Р. et al. Технические сложности выполнения спленэктомии при заболеваниях системы крови // Клиническая онкогематология. 2017. Vol. 10, № 1. P. 101–107.
229. Habermalz B. et al. Laparoscopic splenectomy: The clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) // Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. Surg Endosc, 2008. Vol. 22, № 4. P. 821–848.
230. Протоколы трансплантации аллогенных гепомоэтических стволовых клеток. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2020. 320 p.
231. Gratwohl A. The EBMT risk score // Bone Marrow Transplantation. Nature Publishing Group, 2012. Vol. 47, № 6. P. 749–756.

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

1. **Афанасьев Б.В.,** профессор, д.м.н., заслуженный врач РФ, директор Клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, заведующий гематологии, трансфузиологии и трансплантологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский

университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, член Национального гематологического общества, член ЕВМТ.

2. **Байков В.В.,** д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии, заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, член Российского общества патологоанатомов, член Национального общества онкогематологов, член Европейского общества патологов (ESP), член Европейско-Американской ассоциации гематопатологов.
3. **Грицаев С.В.,** д.м.н., главный научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, член Национального гематологического общества.
4. **Двирнык В.Н.,** к.м.н., заведующая централизованной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, член Национального гематологического общества.
5. **Дудина Г.А.,** к.м.н., старший научный сотрудник ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», член Национального гематологического общества.
6. **Ковригина А.М.**, д.м.н., профессор, заведующий лаборатории ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, член Российского общества патологоанатомов, член Национального общества онкогематологов, член Европейского общества патологов (ESP), член Европейско-Американской ассоциации гематопатологов.
7. **Константинова Т.С.,** к.м.н., заведующий Областным гематологическим центром Свердловской областной клинической больницы № 1, член Национального гематологического общества.
8. **Кохно А.В.,** к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, член Национального гематологического общества.
9. **Кузьмина Л.А.,** к.м.н., заведующий отделения высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, член Национального гематологического общества.
10. **Морозова Е.В.,** к.м.н., руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии НИИ ДОГиТ им Р.М. Горбачевой , доцент кафедры гематологии,

трансфузиологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Минздрава России, член Национального гематологического общества.

11. **Обухова Т.Н.,** к.м.н., заведующий научно-клинической лаборатории кариологии ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, член Национального гематологического общества.
12. **Паровичникова Е.Н.,** д.м.н., руководитель научно-клинического отдела высокодозной химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, член Национального гематологического общества, эксперт Европейской группы по изучению острых лимфобластных лейкозов взрослых (EWGAALL).
13. **Савченко В.Г.**, академик, профессор, д.м.н., генеральный директор ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, председатель Наблюдательного совета Национального гематологического общества, член ASH.
14. **Самойлова О.С.,** к.м.н., заведующий гематологическим отделением ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», член Национального гематологического общества.
15. **Семочкин С.В.,** д.м.н., руководитель Университетской клиники гематологии, профессор кафедры онкологии гематологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский национальный медицинский исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Национального гематологического общества, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член Национального общества онкологов и гематологов, член EACR.
16. **Троицкая В.В.,** к.м.н., заведующий научно-клиническим отделением химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, член Национального гематологического общества.
17. **Шатохин Ю.В.,** д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС Ростовского государственного медицинского университета, член Национального гематологического общества.
18. **Ширин А.Д.,** к.м.н., старший научный ФГБУ «Российский онкологический научный центр» им. Н.Н. Блохина Минздрава России, член Национального гематологического общества, член Национального общества онкологов и гематологов.

Блок по организации медицинской помощи:

19. **Геворкян Т.Г.**, заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», главный специалист-онколог Московской области.

20. **Иванов С.А.,** д.м.н., проф. РАН, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
21. **Невольских А.А.**, д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
22. **Хайлова Ж.В.**, к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Блок по трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

23. **Дроков М.Ю.,** к.м.н., руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
24. **Васильева В.А.,** к.м.н., заведующая отделением иммунохимиотерапии с дневным стационаром для больных после ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
25. **Власова Ю.Ю.,** к.м.н., зав. отделением транспантации 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
26. **Гапонова Т.В.,** 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
27. **Зарицкий А.Ю.,** д.м.н, профессор, директор института гематологии, ФГБУ НМИЦ им В.А. Алмазова
28. **Зюзгин И.С.,** заведующий отделением гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
29. **Капорская Т.С.,** к.м.н., зав. отделением гематологии с блоком трансплантации костного мозга ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница»
30. **Климко Н.Н.,** д.м.н, профессор заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии СЗГМУ им.И.И. Мечникова.
31. **Клясова Г.А.** д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
32. **Кулагин А.Д.,** 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,
33. **Минаева Н.В.,** зам. директора по лечебной работе ФГБУН КНИИ ГПК ФМБА России

34. **Моисеев И.С.**, 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
35. **Моторин Д.В.,** к.м.н., врач-гематолог отделения онкогематологии №2, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
36. **Петрова Г.Д.,** 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,
37. **Попова М.О.,** к.м.н., доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
38. **Эстрина М.А.,** 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: авторы не имеют конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-гематологи;
- врачи-онкологи;
- врачи-терапевты;
- врачи-анестезиологи-реаниматологи;
- врач-клинические фармакологи.

Рейтинговая схема для оценки уровня достоверности доказательств

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 (КИ) с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные КИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных КИ, 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

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

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных КИ с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные КИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных КИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе 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

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

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	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)
C	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 валидизации рекомендаций

Методы валидизации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методики валидизации 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.

Предварительная версия рекомендаций представлялась и обсуждалась на заседании Экспертного совета по гематологии и научных конференциях Национального гематологического общества.

Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специалистами профильных Федеральных центров РФ и практическими врачами.

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.

Последние изменения и окончательная редакция данных рекомендаций были рассмотрены и утверждены на заседании мультидисциплинарного Экспертного совета по гематологии в апреле 2018 г.

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает Минздрав России на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

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. Варианты курсов индукции и консолидации

Программа индукции/ консолидации	Препараты
7+3(1)	#Цитарабин** 100 мг/м^2 в/в 2 раза в сутки в 1–7 дни • #Даунорубицин** 60 мг/м^2 в/в 1 раз в день в 1–3 дни или • #Митоксантрон** 10 мг/м^2 в/в 1 раз в день в 1–3 дни или • #Идарубицин** 12 мг/м^2 в/в 1 раз в день в 1–3 дни
7+3(2)	#Цитарабин** 200 мг/м^2 в/в круглосуточно в 1–7 дни • #Даунорубицин** 60 мг/м^2 в/в 1 раз в день в 3–5 дни или • #Митоксантрон** 10 мг/м^2 в/в 1 раз в день в 3–5 дни или • #Идарубицин** 12 мг/м^2 в/в 1 раз в день в 3–5 дни
Азацитидин**	Азацитидин** 75 мг/м^2 7 дней, п/к 1 раз в день, интервал 21 день
Децитабин	Децитабин 20 мг/м^2 в/в 5 дней, интервал каждые 28–35 дней
Aza-Ida-Ara-C	Азацитидин** 75 мг/м^2 п/к 1 раз в день, в 1–3 дни #Идарубицин** 3 мг/м^2 в/в струйно, 1 раз в день, в 4–10 дни #Цитарабин** 10 мг/м^2 п/к 2 раза в сутки, в 4–17 дни
Dac-Ida-Ara-C	Децитабин 20 мг/м^2 в/в 1 раз в день, 1–3 дни #Идарубицин** 3 мг/м^2 в/в струйно, 1 раз в день, в 4–10 дни #Цитарабин** 10 мг/м^2 п/к 2 раза в сутки, в 4–17 дни
Малые дозы #Цитарабина**	#Цитарабин** 10 мг/м^2 п/к 2 раза в сутки 28 дней

Варианты курсов поддерживающего лечения

Программа	Препарат
5 + 6-МП (2)	#Цитарабин** 100 мг/м^2 в/в 2 раза в день в 1–5 дни, или 50 мг/м^2 подкожно 2 раза в день в 1–5 дни #Меркаптопурин** 60 мг/м^2 в сутки в 2 приема внутрь в 1–2 дни
Азацитидин**	Азацитидин** 75 мг/м^2 7 дней, п/к интервал 21–35 день

Децитабин	Децитабин 20 мг/м^2, 5 дней, в/в, интервал 28–35 дней
Aza-Ara-C	Азацитидин** 75 мг/м^2 п/к 1 раз в день, в 1–3 дни #Цитарабин** 10 мг/м^2 п/к 2 раза в сутки с 4-го по 10–17 дни
Dac-Ara-C	Децитабин 20 мг/м^2 в/в 1 раз в день, в 1–3 дни #Цитарабин** 10 мг/м^2 п/к 2 раза в сутки с 4-го по 10–17 дни
Малые дозы #Цитарабина**	#Цитарабин** 10 мг/м^2 п/к 2 раза в сутки 21–28 дней

Приложение А3.2. Рекомендации по назначению ЭПСП

Препараты	**Стартовые дозы ЭПСП**	**При отсутствии эффекта* через 6–8 недель удваивают дозу ЭПСП и/или добавляют Г-КСФ 300 мкг в неделю**
#Эпоэтин альфа**	150 ед./кг 3 раза в неделю 40000 ед. 1 раз в неделю	300 ед./кг 3 раза в неделю 60000 ед. 1 раз в неделю
#Эпоэтин бета**	150 ед./кг 3 раза в неделю 30000 ед. 1 раз в неделю	300 ед./кг 3 раза в неделю 60000 ед. 1 раз в неделю
#Дарбэпоэтин альфа**	150 мкг (2,25 мкг/кг) 1 раз в неделю 500 мкг (6,75 мкг/кг) 1 раз в 3 недели	300 мкг (4,5 мкг/кг) 1 раз в неделю Дозу не увеличивают

**Нет повышения уровня Hb ≥10 г/л и/или снижения зависимости от гемотрансфузий.*

Приложение А3.3. 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 [186]

- 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 B_{12} 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 гемопоэтический 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 приготовление отпечатков трепанобиоптата.

Показания к выполнению биопсийного исследования костного мозга (трепанобиопсии) [186]

- 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 плазмоклеточноые 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 [186]

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 [186]

- 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 [186]

- 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 выполнение стернальной пункции.
- Анафилактические реакции (на анестетики).

При выполнении стернальной 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 стернальные 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 [187].

Выполнение одностороннего биопсийного исследования подвздошной кости считался достаточным в большинстве случаев при множественной миеломе и хронических миелопролиферативных 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 (стернальной пункции) [186]

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 стернальной 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 [186]

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. Внутрь 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 хладоэлемент на 10-15мин 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 А3.4. Обеспечение сосудистого доступа

Обеспечение сосудистого доступа является неотъемлемой составляющей частью современной химиотерапии онкогематологических больных. Через центральный венозный катетер (ЦВК) вводятся химиотерапевтические препараты, корригируются 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 [188], 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 [189]. 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 х 10^9/л, у ряда пациентов достичь этого порогового уровня не удается 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 х 10^9/л.

Плазменная концентрация фибриногена ассоциируется с геморрагическими осложнениями при установке ЦВК: она значимо ниже у больных с геморрагическими осложнениями, чем без осложнений [190].

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 ярёмной, 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 [191]. 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, врастая в окружающие ткани, фиксирует катетер в туннеле и препятствует распространению инфекции [192].

Туннелируемый тип катетера предпочтительнее нетуннелируемого, особенно при необходимости проведения массивной инфузионной терапии в течение более 3 недель, особенно у онкогематологических пациентов [193].

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 [194].

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 устанавливают 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 [195][196]. 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 допплеровском 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% [197,198]. 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 [199]. 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 [200]. 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 [201]. 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 [202]. 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 яремной вены слева меньше чем правая [203], что особенно важно при диагностике катетерассоциированного стеноза (КАС).

Катетер-ассоциированый 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 [204].

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 [205].

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 трахебронхиальный 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 м 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 агиосканирование
- 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 ранение артерии [206].

Использование ультразвукового сопровождения даже при установке ЦВК при тромбоцитопении менее $20x10^9$/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 прилежит к поверхности кожи, нет мышц, которые бы могли затруднить визуализацию [207]. 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, желательно 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 допплеровском 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 $20x10^9$/л из расчета 1 ед. или $0,6x10^{11}$ клеток на 10 кг массы тела либо 1 терапевтическая доза ($2x10^{11}$ клеток) на 1 $м^2$ поверхности тела.

Трансфузии криопреципитата выполняют при снижении концентрации фибриногена плазмы <1,5 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 [208]:

- FVIII: доза (МЕ) = масса тела (кг) х (требуемая активность (не менее 70%) – базальная активность) х 0,5,
- FIX: доза (МЕ) = масса тела (кг) х (требуемая активность (не менее 70%) – базальная активность).

При применении противоингибиторного коагулянтного комплекса дозу препарата рассчитывают исходя из потребности в 50-100 МЕ/кг [209] 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 х 10^9/л, у ряда пациентов достичь этого порогового уровня не удается 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 Тауролока.

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 х 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 не 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 А3.5. 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 свежезамороженная 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 ситуаций 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 клинико-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 K;
3. скрининг аллоиммунных антител с использованием не менее 3 образцов тест-эритроцитов;
4. определение антигенов эритроцитов C, c, E, e. При совпадении результатов определения антигенов эритроцитов C, c, E, e, K, проведенных дважды в организации, осуществляющей клиническое использование донорской крови и ее компонентов, антигены эритроцитов C, c, E, e, K 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 K. При плановых трансфузиях ЭСК дополнительно учитывают совместимость донора и реципиента по антигенам эритроцитов C, c, E, e, C^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

<u>Показания к переливанию ЭСК</u>

- 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.

<u>Показания к ЭСК при острой анемии вследствие массивной кровопотери</u>

- 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 $10x10^9$/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-$30x10^9$/л и ниже, а перед люмбальной пункцией или объемной операцией пороговый уровень тромбоцитов повышается до $50x10^9$/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 $50x10^9$/л, поскольку ОПЛ характеризуется тяжелым геморрагическим синдромом и избыточным активированным фибринолизом; у беременных пациенток с другими опухолевыми гематологическими заболеваниями пороговый уровень тромбоцитов составляет $30x10^9$/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 10×10^9/л	При синдроме повышенного потребления тромбоцитов* данный порог необходимо повысить
Установка ЦВК	Менее 30×10^9/л	-
Люмбальная пункция	Менее 50×10^9/л	-

Объемные операции и малообъемные инвазивные вмешательства	Менее 50×10^9/л	Помимо профилактической трансфузии, необходимо резервирование концентрата тромбоцитов для проведения операции. Доза определяется массой тела пациента, а количество трансфузий — объемом операции
Беременные	Менее 30×10^9/л	-
Пациенты с ОПЛ	Менее 50×10^9/л	-
ДВС-синдром	Менее 50×10^9/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 50-70х10^9 тромбоцитов на 10 кг массы тела реципиента или 200-250х10^9 тромбоцитов на 1м^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 10х10^9/л от исходного уровня. Для стандартизации оценки эффективности трансфузий скорректированный прирост тромбоцитов рассчитывается по формуле и выражается в расчетных единицах (РЕ):

СПТ = (АПТ х площадь поверхности тела, $м^2$) / количество перелитых тромбоцитов х 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 непрямых 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 х 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
Пострансфузионная артериальная гипотония (HTR, от	Сосудистая реакция, обусловленная выбросом брадикинина	Симптоматическая терапия, в тяжелых случаях — применение вазопрессоров	

post-transfusion hypotension)			
Гипертермическая (фебрильная) негемолитическая реакция (FNHTR, от febrile non-hemolytic transfusion reaction)	Секреция цитокинов иммунокомпетентными клетками, сопровождающаяся повышением температуры тела реципиента выше 38°С	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 (AHTR, от acute hemolytic transfusion reaction)	Иммунная реакция: наличие у реципиента антител к аллоантигенам эритроцитов донора (АВО, 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 температурного		Обязательные: определение в сыворотке свободного гемоглобина, билирубина; анализ

	режима или сроков хранения, несоблюдения правил подготовки к переливанию, смешивания с гипотоническим или гипертоническим растворами		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
Пострансфузионная пурпура (PTP, от post-transfusion purpura)	Образование антител к тромбоцитам или лейкоцитам (анти-HLA, анти-HPA) 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-HPA) 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°С, другие незначительные симптомы, без долгосрочных патологических последствий. Не требует терапевтического вмешательства
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		
I. Аллергические реакции (крапивница, бронхоспазм, отек Квинке, анафилактический шок и др.) в зависимости от степени тяжести		
Аллергические реакции легкой степени	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно

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
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 *соотнести* потенциальные *риск и* и ожидаемую *пользу*). Уменьшение скорости трансфузии.
I. Однократная гипертермическая фебрильная негемолитическая реакция (ФНР) в анамнезе		
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		
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
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 *соотнести* потенциальные *риск и* и ожидаемую *пользу*). 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		
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
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, свежезамороженная 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 адгезии на твердой	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

	фазе / в лимфоцитотоксическом тесте	
	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 *соотнести* потенциальные *риск и* и ожидаемую *пользу*).
	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

- Неиммуные:

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 ≥ 65г/л:

- Альбумин 5% - (500мл – 1000мл) в среднем 800 мл;
- Раствор натрия хлорида 0,9% в среднем 800 мл (500 – 1000 мл).

<u>Методические аспекты проведения ПА при тромбоцитопении, рефрактерной к трансфузиям концентрата тромбоцитов:</u>

1. При наличии глубокой тромбоцитопении (≤ $20x10^9$/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 ≥ 50г/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 + р-ром 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 ≥ 65г/л
   - СЗП – в среднем 500 мл (500-1000 мл);
   - Альбумин 5% 200 – 300мл (10-15 г);
   - 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 ≤ 55г/л:

- СЗП – в среднем 800 мл (500 – 1000 мл);
- Альбумин 5% 200-300 мл (10-15 г);
- Раствор натрия хлорида 0,9% – в среднем 500 мл (500-1000 мл).

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 А3.6. Лечение гематологического пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии

У пациентов с гематологическими заболеваниями на этапах диагностики, лечения, наблюдения могут развиваться различные критические состояния вследствие разнообразных причин. Одна из наиболее частых причин, приводящих к этому – цитопения, которая возникает в результате опухолевой инфильтрации костного мозга или по причине проводимой химиотерапии, и может осложниться тяжелой инфекцией (пневмония, сепсис и др.) или жизнеугрожающими кровотечениями. Также при лечении впервые диагностированного онкогематологического заболевания может развиться синдром массивного лизиса опухоли, сопровождающейся острой почечной недостаточностью (ОПН), метаболическими нарушениями, острой дыхательной недостаточностью (ОДН). Для лечения этих критических состояний и поддержания жизнеобеспечения требуется перевод пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Интенсивная терапия критических состояний, возникших у пациентов с онкогематологическими заболеваниями во время химиотерапии (ХТ), – это нередко единственный путь к их излечению, в ней нуждается почти четверть больных с гемобластозами, без нее невозможно полноценно реализовать индукционную химиотерапию у больных с жизнеугрожающими состояниями.

Необходимость создания специализированных ОРИТ для гематологических пациентов обусловлена как высокой частотой развития критических осложнений во время индукционных курсов ХТ, так и успешным лечением этих осложнений и последующей благоприятной долгосрочной перспективой при достижении ремиссии заболевания. Наличие критических синдромов и жизнеугрожающих состояний не является противопоказанием для проведения ХТ. Так, от 15% до 47% больных онкогематологическими заболеваниями нуждаются в переводе в ОРИТ во время лечения (таб. 1).

Таблица 1. Потребность в переводе в ОРИТ пациентов с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ)

Источник	Доля пациентов, переведенных в ОРИТ (%)
Roze des Ordons A. и соавт., 2010 [210]	13%
Schellongowski P. и соавт., 2011 [211]	15,6%
Lengline E. и соавт., 2012 [212]	47,6%
Jackson K. и соавт., 2013 [213]	16,4%
Pohlen M. и соавт., 2016 [214]	13%
Halpern A. и соавт., 2017 [215]	26,1%

В ряде исследований (табл. 2) определены основные жизнеугрожающие синдромы, при которых требуется перевод больных гемобластозами в ОРИТ: ОДН в 30–51% случаев, сепсис и СШ в 8 – 42%, острая патология ЦНС - в 7 – 17%, кровотечения - в 1 – 22%, ОПН - в 3,2 – 5%. Медиана пребывания в ОРИТ обычно составляет от 3 до 13 суток (0-97). Жизнеугрожающие состояния у этих больных развиваются преимущественно в начале лечения, а стоимость лечения от 2 до 20 раз выше по сравнению со стоимостью лечения пациентов в ОРИТ без онкогематологических заболеваний.

Таблица 2. Причины перевода в ОРИТ пациентов с гемобластозами

Источник	Причины перевода в ОРИТ

	ОДН, %	Сепсис, СШ, %	Острая патология ЦНС, %	Нарушение ритма сердца, %	ОПН, %	Кровотечения, %	Прочее, %
Воробьев А.И. и соавт., 1993 [216]	43	16	н/д*	н/д	5	16	20
Галстян Г.М. и соавт., 2011 [217]	30	22	7	11	н/д	н/д	30
Lamia E. и соавт., 2006 [218]	51	36	13	н/д	н/д	н/д	н/д
Evison K. и соавт., 2001 [219]	31	19	8	10	н/д	1	31
Silfvast D. и соавт., 2003 [220]	50	23	10	10	н/д	н/д	7
Benoit F. и соавт., 2003 [221]	39,5	18,5	17	13	н/д	2	10
Schellongowski P. и соавт., 2011 [211]	50	8	н/д	3,2	3,2	22	н/д
Grgić M. и соавт., 2014 [222]	45	37	5	н/д	н/д	н/д	13
Jackson K. и соавт., 2014 [213]	47	42	н/д	н/д	н/д	7,2	н/д
Ahmed T. и соавт., 2017 [223]	88	17	н/д	18	8,5	2,1	н/д

* н/д – нет данных.

Нередки иные причины перевода в ОРИТ гематологических пациентов – внезапно резвившиеся судороги в результате острой надпочечниковой недостаточности и гипонатриемии, отек головного мозга, судорожный синдром в результате инфекции центральной нервной системы (ЦНС), удлинение электрической систолы сердца и развитие желудочковой тахикардии по типу «torsades-de-puantes» и др.

Для лечения жизнеугрожающих осложнений у гематологических пациентов в ОРИТ чаще всего используют следующие методы поддержания жизнеобеспечения: ИВЛ у 50 –

66% больных; вазопрессорная терапия у 8 – 75,6% больных, заместительная почечная терапия у 3,2 – 61% больных (таб. 3).

Таблица 3. Потребность в различных методиках жизнеобеспечения у пациентов с с онкогематологическими заболеваниями

Источник	ИВЛ, %	Заместительная почечная терапия, %	Вазопрессоры, %
Jackson K. и соавт., 2014 [213]	60	15,7	67,5
Roze des Ordons A. и соавт., 2010 [210]	66	47,8	75,6
Wohlfarth P. и соавт., 2014 [224]	61	61	39
Schellongowski P.и соавт., 2010 [211]	50	3,2	8
Ahmed T. и соавт., 2017 [223]	85	30	62

В тоже время, именно проведение интенсивной терапии в сочетании с программным лечением (в том числе, химиотерапией), несмотря на критические синдромы, в дальнейшем дает возможность достичь ремиссии гематологического заболевания, а не просто пережить критическое состояние.

Показания к переводу в ОРИТ у гематологических пациентов

Критическими синдромами, требующими перевода в ОРИТ являются: сепсис, септический шок (СШ), ОДН, ОПН, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому или геморрагическому типу, синдром массивного лизиса опухоли, жизнеугрожающее нарушение сердечного ритма, массивное желудочно-кишечное кровотечение.

Диагноз *сепсиса* устанавливается согласно критериям, которые приняты на 3 медународной конференции по согласованию определения сепсиса и СШ. Сепсисом считается жизнеугрожающее состояние с дисфункцией органов и систем в результате дизрегуляторного ответа организма на инфекционный процесс. В качестве диагностического критерия используют шкалу тяжести больных SOFA. Резкое повышение

по шкале SOFA более чем на 2 балла по сравнению с предыдущим состоянием больного вместе с предполагаемым инфекционным процессом являются необходимыми критериями для установления диагноза сепсиса.

Диагноз СШ устанавливаливают при выявлении сепсиса, который протекает с органной дисфункцией, а именно с оценкой в более чем 2 балла по шкале SOFA и артериальной гипотензией, которая сохраняется после инфузии 2000 мл кристаллоидных растворов, и требует для своей коррекции введения инотропных и/или вазопрессорных препаратов, с повышением концентрации лактата артериальной крови более 2,0 ммоль/л.

ОДН устанваливается при наличии следующих критериев (одного или нескольких): тахипноэ (число дыханий в покое более 30 в 1 мин), артериальная гипоксемия (парциальное давление кислорода в артериальной крови ниже 60 мм рт.ст. при дыхании воздухом или снижение PaO_2/FiO_2 менее 300); гиперкапния (повышение парциального давления углекислого газа в артериальной крови выше 50 мм рт.ст.) [225]. Для уточнения характера повреждения легких необходимо провести КТ исследования органов грудной клетки. Это необходимо как для наблюдения за динамикой так и для определения сегмента, где будет выполняться бронхоальвеолярный лаваж.

Для *ОНМК* типично внезапное появление очаговой неврологической симптоматики и/или общемозговых нарушений (угнетение сознания, головная боль, тошнота и/или рвота). Диагноз ОНМК подтверждается при проведении магнитно-резонансной томографии и/или компьютерной томографии головного мозга (по показаниям с контрастированием), по результатам которых выставляется вариант ОНМК: ишемический или геморрагический.

ОПН принято считать повышение сывороточной концентрации креатинина более 200 мкмоль/л в двух последовательных исследованиях в течение 12часов и/или олигурию (диурез менее 0,5 мл/кг/час) за тот же промежуток времени.

К *жизнеугрожающими нарушениями сердечного ритма* относят желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий, сопровождающуюся снижением среднего артериального давления ниже 65 мм рт.ст. или систолического артериального давления ниже 80 мм рт.ст., атриовентрикулярную блокаду III степени.

При массивных желудочно-кишечных кровотечениях требуется перевод больных в ОРИТ для стабилизации состояния и проведения экстренных эндоскопических исследований.

Задачи врача – реаниматолога

При поступлении в ОРИТ гематологического пациента врач – реаниматолог решает несколько задач:

- диагностика и установление этиологической причины развития жизнеугрожающего состояния (осмотр, опрос, анамнез, клинико-лабораторные и инструментальные методы);
- манипуляции, направленные на обеспечение сосудистого доступа (установка центрального венозного катетера, периферических венозных доступов), поддержание проходимости дыхательных путей (установка воздуховода, интубация трахеи), инвазивного мониторинга показателей гемодинамики (установка артериального катетера), декомпрессия желудка, катетеризация мочевого пузыря;
- стабилизация состояния пациента с применением методик протезирования жизненно-важных органов (ИВЛ, вазопрессорная поддержка, заместительная почечная терапия);
- проведение сопроводительной терапии, которая включает в себя антибиотическую (как противогрибковую, так и противовирусную) терапию, инфузионную, гемостатическую терапию, нутритивную поддержку и др.
- контроль лабораторных и витальных показателей пациента;
- организация консультаций специалистов при необходимости;
- выполнение диагностических и лечебных манипуляций и исследований (проведение спиннномозговой/люмбальной пункции, наложение дилятационной трахеостомы и/или гастростомы).

Алгоритм действия врача при поступлении гематологического пациента в ОРИТ

Перечень основных диагностических исследований (лабораторные):

- Общий (клинический) анализ крови развернутый;
- Анализ крови биохимический (мочевина, креатинин, билирубин (в том числе по фракциям), мочевая кислота, панкреатическая аимлаза, амилаза, липаза, альбумин, АЛТ/АСТ, КФК/КФК-МВ, глюкоза, калий, натрий, кальций ионизированный, хлор);
- Коагулограмма; (АЧТВ, протромбин по Квику, тромбиновое время, фибриноген, антитромбин III);
- Общий анализ мочи;
- Тромбоэластография;
- Микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность (вена/катетер);
- Микробиологическое (культуральное) исследование мочи на бактериальные патогены;

- Микробиологическое (культуральное) исследование кала на аэробные и факультативно – анаэробные микроорганизмы;
- Микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости (на пневмоцисты, грибы, бактериальные патогены);
- Микроскопическое исследование лаважной жидкости;
- Цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости;
- Микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (подсчет цитоза);
- Микробиологическое (культуральное) исследование спинномозговой жидкости на криптококк (Cryptococcus neoformans);
- Определение ДНК вирусов простого герпеса, вируса герпеса 6 типа, цитомегалловируса и Эпштена-Барр (HSV–1,2; HHV – 6; CMV, EBV) в крови, спинномозговой и лаважной жидкости;
- Определение антител (IgG и IgM) к Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophilia, Chlamydia pneumoniae в крови;
- Антиген Legionella pneumophilia в моче.

Перечень основных диагностических исследований (инструментальные):

- Компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, головного мозга (с контрастным усилением);
- Магнитно-резонансная томография головного мозга (с контрастным усиленеием);
- Фибробронхосокпия с выполнением бронхоальвеолярного лаважа;
- Эзофагогастродуоденоскпия (диагностическая и/или лечебная);
- Колоноскопия (диагностическая и/или лечебная);
- Ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей;
- Электрокардиография;
- Эхокардиография;
- Электроэнцефалограмма;
- Измерение центрального венозного давления;
- Инвазивный мониторинг гемодинамики;
- Прикроватный мониторинг (артериальное давление, ЧСС, SpO2, ЧД);

Манипуляции направленные на обеспечение жизнеподдержания, контроля состояния пациента:

- Катетеризация центральной (подключичной, яремной) вены;
- Установка катетера для проведения заместительной почечной терапии, плазмафереза и лейкоцитафереза;
- Установка артериального катетера для инвазивного мониторинга артериального давления и параметров оксигенации;
- Интубация трахеи, установка трахеостомы;
- Выполнение дилятационной трахеостомии;
- Дренирование плевральной полости;
- Пункция и дренирование перикарда;
- Установка мочевого катетера, желудочного зонда;

Основные методики жизнеобеспечения:

- Для оксигенотерапии используются носовые катетеры, маска, маска с резервуаром, высокопоточные носовые канюли;
- Механическая вентиляция легких: неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ), ИВЛ;
- Плазмаферез и лейкоцитаферез;
- Заместительная почечная терапия (гемодиафильтрация и гемодиализ);

Консультации специалистов: невропатолога, кардиолога, эндокринолога, хирурга и др. по показаниям

Перечень основных медикаментозных препаратов, использующих в ОРИТ у пациентов с гематологическими заболеваниями.

- Антибактериальные, противогрибковые, противовирусные препараты (с примерной суточной дозировкой без перерасчета на вес и без поправок на скорость клубочковой фильтрации), внутривенные формы:
- меропенем 3 гр/сут, имипенем/циластатин 2000 мг/сут, дорипенем 1500 мг/сут полимиксин В 150 мг/сут, ванкомицин 2 гр/сут, линезолид 1200 мг/сут, даптомицин 500 мг/сут, амикацин 1500 мг, цефтазидим/авиабактам 5 гр/сут, тигециклин 100 мг/сут, метронидазол 1500 мг/сут, триметоприм/сульфаметаксозол (20 мг триметоприма на 1 кг), анидулафунгин 200 мг/сут, вориконазол 600 мг/сут, амфотерицин В (липосомальный комплекс) 350 мг/сут, ацикловир 750 мг/сут, ганцикловир 250 мг/сут, эритромицин 300 мг/сут (как прокинетическое средство).

- Вазоактивные препараты (дозировка и скорость введения широко варьирует в зависимости от клинической ситуации), внутривенные формы:
- норадреналин, адреналин, добутамин, допамин, фенилэфрин, атропин.
- Антиаритмические препараты, внутривенные формы:
- амиодарон, лидокаин 10%, новокаинамид, метопролол, атропин.
- Препараты, влияющие на нейромышечное проведение, седативные и противосудорожные, антипсихотические внутривенные формы:
- пипекурония бромид, цис-атракуриум, мидазолам, диазепам, феназепам, галоперидол, пропофол, кетамин, габапентин, левитерацитам, вальпроевая кислота.
- Анальгетики:
- трансдермальная форма фентанила, в/в раствор фентнила, промедола, трамадола. Нефопам, парацетамол, кетанол.
- Инфузионная терапия и парентеральное питание:
- изотонический раствор натрия хлорида, сбалансированные кристаллоидные растворы (рингер-лактат, стерофундин), вольювен, раствор глюкозы 5% и 20%. Смеси для парентерального питания (3 в 1): оликлиномель N7, нутрифлекс140/80, кабивен центральный и периферический.
- Антигистаминные и противорвотные препараты, внутривенные формы: блокаторы Н1 – первого поколения (дифенгидрамин), супрастин, метоклопрамид, ондансетрон.
- Прочие препараты, применяющиеся у гематологических пациентов, находящихся в ОРИТ, внутривенные формы:
- фуросемид, маннитол, натрия гидрокарбонат, дексаметазон, метилпреднизолон, преднизолон, тиамин, цианкобаламин, витамин К1, пиридоксин, инсулин, транексамовая кислота, растворы солей кальция и калия.
- Цитостатики, иммунодепрессанты, иммуноглобулины и иная специфическая и сопроводительная терапия основного гематологического заболевания по клиническим показаниям в период пребывания пациента в ОРИТ.

Также у гематологических пациентов в ОРИТ производятся заместительные гемокомпонентные трансфузии при наличии показаний:

- трансфузия эритроцитсодержащих компонентов крови обычно проводится при снижении концентрации гемоглобина менее 60 г/л (у больных среднего возраста и без сопутствующей сердечной патологии; при наличии сердечно-сосудистой патологии и в пожилом возрасте трансфузии эритроцитсодержащих компонентов

крови проводится при более высокой концентрации гемоглобина в крови, по клиническим показаниям);

- концентрат тромбоцитов в ОРИТ используется как с лечебной целью, так и с профилактической; обычно трансфузии концентрата тромбоцитов проводят при снижении концентрации тромбоцитов менее $20x10^9$/л;
- показанием к трансфузии криопреципитата является снижение концентрации фибриногена менее 1,0 г/л при отсутствии геморрагического синдрома или при снижении менее 2,0 г/л при наличии геморрагического синдрома;
- трансфузию свежезамороженной плазмы (СЗП) производят при массивных кровотечениях в зависимости от клинико-лабораторных показателей.

Приложение А3.7. Инфузионная терапия у гематологических пациентов

Особое место в сопроводительной терапии пациентов с онкогематологическими заболеваниями занимает инфузионная терапия (ИТ). Она используется почти у всех пациентов, находящихся на стационарном лечении. Однако некорректное ее применение может приводить к тяжелым осложнениям. Инфузионные растворы должны рассматриваться как лекарственные препараты со своими показаниями и противопоказаниями. Необходим обоснованный выбор типа раствора, его количества и темпа введения. Несмотря на накопленный опыт использования ИТ (первое сообщение о применении внутривенной инфузии раствора солей у больных холерой появилось почти 200 лет назад), концепции и схемы ИТ продолжают развиваться.

ИТ в гематологии используется для решения таких задач, как создание гемоделюции и форсированного диуреза для профилактики синдрома лизиса опухоли, возмещение жидкостных потерь в результате диареи, лихорадки, сепсиса, кровотечения, депонирования в полостях организма и коррекция электролитных расстройств.

Виды инфузионных растворов

Кристаллоиды и коллоиды – два основных типа растворов, которые используются для ИТ в медицине. Кристаллоиды – это растворы солей и глюкозы, которые могут легко премещаться за пределы сосудистого русла посредством диффузии в отличие от коллоидов, представляющие собой растворы крупных молекул (гидроксиэтилкрахмала (ГЭК), альбумина), благодаря которым после инфузии преимущественно остаются в русле и увеличивают коллоидно-осмотическое давление, тем самым удерживая жидкость в просвете сосуда. Однако коллоидные растворы (в частности растворы ГЭК первого и

второго поколения) обладают более широким спектром побочных эффектов: нефротоксичность, способность вызывать гипокоагуляцию. Поэтому высокая способность удерживать жидкость в сосудистом русле в сочетании с потенциальной опасностью у коллоидов против низкой коллоидно-осмотической способности и относительной безопасности кристаллоидов являются предметом спора в выборе наилучшего типа раствора для инфузии. Но коллоиды и кристаллоиды не являются взаимоисключающими растворами, а используются в различных клинических ситуациях. Преимущественно для поддерживающей ИТ и при коррекции *дегидратации* в результате потери жидкости с перспирацией, лихорадкой, диареей, когда обезвоживаются все жидкостные пространства организма (сосудистое русло, интерстиций, внутриклеточная жидкость) используют сбалансированные кристаллоидные растворы. В экстренных ситуациях, например при массивном кровотечении (*гиповолемия*), когда требуется быстрое восполнение объема циркулирующей крови для поддержания гемодинамики и, соответственно, доставки кислорода тканям, используют комбинацию коллоидных и кристаллоидных растворов.

Изотонический 0,9% раствор натрия хлорида (0,9% NaCl), который исторически принято было называть физиологическим, таковым не является. Это связано с его высокой концентрацией ионов натрия 154 ммоль/л и хлорида 154 ммоль/л, что выше, чем в плазме здорового человека (см. таб. 1), и с отсутствием буфера. Поэтому инфузия изотонического раствора хлорида натрия может привести к гиперхлоремическому метаболическому ацидозу с развитием хлорид-индуцированного спазма почечных капилляров с последующей острой почечной недостаточностью [226][226][226][226][226][1].

Введение 1000 мл 0,9% натрия хлорида увеличивает объем плазмы на 275 мл, а интерстициальной жидкости на 875 мл, суммарно 1100 мл (на 100 мл больше за счет диффузии воды из внутриклеточного пространства в интерстиций под действием концентрационного градиента, который создается ионами Na). Принимая во внимание побочные эффекты, следует избегать использования 0,9% NaCl для ИТ и применять его в качестве растворителя для фармакологических препаратов.

Сбалансированные кристаллоидные растворы (Стерофундин, Плазмалит, Рингер-лактат (таб.1)) обладают меньшим количеством побочных эффектов за счет снижения концентрации ионов натрия и добавления буфера в раствор, что частично решает проблемы периферических отеков: низкая концентрация ионов натрия в растворе не создает градиент для диффузии воды из внутриклеточного пространства, как это происходит при использовании 0,9% натрия хлорида, а находящийся в растворе буфер предотвращает развитие ацидоза. Однако раствор Рингер-лактата является гипоосмолярным – 256 ммоль/л, что делает его непригодным для использования у пациентов с отеком головного мозга. В

настоящее время раствор Рингер-лактата успешно применяется для коррекции гипернатриемии, инфузионной терапии во время лечения сепсиса, панкреатита и др.

Следует помнить, что у пациентов с циркуляторным шоком (тканевой гипоксией) и с заболеваниями печени лактат из раствора не будет метаболизироваться в анаэробных условиях до бикарбоната, что может приводить к гиперлактатаемии. Следует ограничивать проведение ИТ раствором Рингер-лактата у пациентов с циркуляторным шоком. Необходимо с осторожностью использовать раствор Рингер – Лактата для разведения эритроцитарной массы, так как находящийся в растворе кальций может связать цитрат (антикоагулянт для компонентов крови) и вызвать образование сгустков крови в пакете с компонентами крови.

Современные растворы, такие как *Стерофундин, Плазмалит* и др., содержат в себе меньшую концентрацию кальция за счет добавления ионов магния, а в качестве буфера – ацетат. Таким образом, у этих растворов также имеется ряд преимуществ перед изотоническим раствором натрия и раствором Рингер-лактат: более низкая концентрация хлорида уменьшает риск развития гиперхлоремического ацидоза, а применение ацетата в качестве буфера дает возможность применять эти растворы у больных с печеночной недостаточностью и циркуляторным шоком без риска ятрогенной гиперлактатемии. Эти растворы также подходят для проведения регидратации при снижении объема жидкости при диареи, рвоте, лихорадке.

Не рекомендуется использование изотонического раствора натрия хлорида у пациентов с гиперкалиемией и почечной недостаточностью (например, при синдроме лизиса опухоли) вместо сбалансированных кристаллоидных растворов, несмотря на наличие в составе последних ионов калия, так как ацидоз, возникающий при использовании 0,9% раствора натрия хлорида, может усугубить гиперкалиемию за счет трансклеточного сдвига калия, который происходит для поддержания электронейтральности плазмы во время ацидоза. Введение же сбалансированного кристаллоидного инфузионного раствора с концентрацией калия 4 ммоль/л больному с гиперкалиемией будет уменьшать концентрацию калия в сторону значения концентрации калия в вводимом растворе.

Растворы глюкозы в настоящее время для инфузионной терапии практически не применяются. Это связано как с побочными эффектами – гипергликемия и повышение концентрации лактата крови, так и с низкой волемической активностью 5% раствора глюкозы: при инфузии 1000 мл 5% раствора глюкозы только 100 мл остается в сосудистом русле, объем жидкости в интерстициальном пространстве увеличивается на 250 мл, 650 мл раствора перемещается во внутриклеточное пространство.

Таблица 1. Кристаллоидные растворы

Компоненты	**Плазма**	**0,9% NaCl**	**Рингер-лактат**	**Плазмалит**
Натрий (ммоль/л)	135-145	154	130	140
Хлорид (ммоль/л)	98-106	154	109	98
Калий (ммоль/л)	3,5-5,0	-	4	5
Кальций (мг/дл)	3,0-4,5	-	4	-
Магний (ммоль/л)	0,7-1,2	-	-	3
Буфер (ммоль/л)	HCO^-_3 (22-28)	-	Лактат (28)	Ацетат (27) Глюканат (23)
Осмолярность (мОсм/л)	290	308	273	295

Показания к проведению инфузионной терапии

Основными показаниями для инфузионной терапии у пацментов с онкогематологическими заболеваниями (лейкозы, лимфомы) являются:

- Дегидратация, причинами которой могут быть диарея, перспирация (вследствие лихорадки), рвота, алиментарная недостаточность.
- Гиповолемия или дефицит объема циркулирующей крови (например, при кровотечении у гематологических пациентов).
- Проведение форсированного диуреза для профилактики синдрома лизиса опухоли.
- Проведение терапевтической гемоделюции (для лечения ишемических и тромботических осложнений).
- Коррекция электролитных нарушений.
- Дезинтоксикационная терапия.

Выбор инфузионных растворов [227]

Сбалансированные полиэлектролитные растворы применяются для коррекции дегидратации, форсированного диуреза, терапевтической гемоделюции.

Коллоидные растворы (такие как раствор альбумина), используются в сочетании с кристаллоидными для коррекции гиповолемии. Допустимо использовать только кристаллоидные растворы для коррекции гиповолемии легкой степени.

Для разведения лекарственных препаратов используется 0,9% раствор натрия хлорида, что исключает выпадения солей кальция в приготовленном растворе.

Объем инфузионной терапии определяется клиническими показаниями.

Алгоритм действия врача

1. Определение показаний для инфузионная терапии.
2. Выбор инфузионного раствора в зависимости от показаний.
3. Оценка волемического статуса пациента (оценка частоты сердечных сокращений, артериального давления, тургора кожи, влажности слизистых, темпа диуреза и др.). Центральное венозное давление (ЦВД) не является единственным показателем волемического статуса больного и часто может не отражать истинное состояние. Так, у больного с легочной гипертензией и гиповолемией ЦВД может превышать нормальные значения.
4. Обеспечение сосудистого доступа. Проведение инфузионной терапии и оценка ее эффекта (частота сердечных сокращений, артериальное давление, тургор кожи, влажность слизистых, темп диуреза и др.).

Приложение А3.8. Парентеральное питание у гематологических пациентов

Химиотерапевтическое лечение гематологических пациентов ассоциировано с развитием цитостатического поражения эпителия желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с тяжёлым эмитическим синдромом, который часто делает невозможным проведение традиционного перорального или энтерального питания и приводят к тяжелым метаболическим нарушениям и выраженной мальобсорбции. При развитии жизнеугрожающих состояний проведение перорального питания иногда технически не выполнимо. Потребность же в нутритивной поддержке в период лечения гематологических заболеваний, особенно гемобластозов, возрастает. Это связано с катаболическими процессами, активированными опухолевыми цитокинами, системным воспалительным ответом с лихорадкой. Таким образом, развивается истощение организма, связанное с одной стороны с повышенными потребностями в энергии на фоне опухолевого процесса и с другой стороны, ассоциированные с лечением поражения ЖКТ, ограничивают поступление питательных веществ в организм больного.

Дефицит питания на разных стадиях лечения гематологических заболеваний (например, индукционноя химиотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови (ТГСК)) негативно сказывается на исходах лечения. Так, пациенты с острым

миелоидным лейкозом с признаками нутритивного дефицита характеризуются более длительной госпитализацией во время индукции ремиссии и имеют более низкую 12 – месячную общую выживаемость в сравнении с больными без признаков истощения, 39 дней и 31 день, 58,3% и 89,9% ($p<0.05$) соответственно. Пациенты с острым лимфобластным лейкозом с дефицитом массы тела также находятся в стационаре дольше во время индукции ремиссии по сравнению с больными в нормальном метаболическом статусе.

Для предотвращения негативных эффектов гипотрофии больных, при невозможности перорального или энтерального питания альтернативным источником питательных веществ остается парентеральное питание (ПП) – введение нутриентов внутривенно (минуя ЖКТ).

Пациенты после ТГСК могут испытывать алиментарную нутритивную недостаточность в связи с прекращением приема пищи при наличии выраженного болевого синдрома слизистой полости рта (мукозит) или развитием реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) с поражением кишки и выраженным диарейным синдромом. В этих случаях пероральное и энтеральное питание противопоказано или затруднено и ПП является основным источником доставки нутриентов. Аналогичные изменения и показания к ПП могут так же наблюдаться при проведении химиотерапии и иммуносупрессивной терапии, в период миелотоксического агаранулоцитоза или гранулоцитопении при развитии язвенно-некротического стоматита или некротической энтеропатии.

Однако необходимо помнить о негативных аспектах парентерального питания: ассоциированные с ПП поражения печени, желчного пузыря (холестаз) и атрофия кишечника, катетер–ассоциированные инфекционные осложнения и гипергликемия – лишь немногие из них.

Гипергликемия у больных после ТГСК связана с развитием ассоциированного с трансплантацией сахарного диабета, инфекционных осложнений, а двухлетняя безрецидивная выживаемость больных с нормогликемией в раннем посттрансплантационном периоде выше чем у больных с гипергликемией. При введении нутриентов парентерально снижается стимуляция островков Лангерганса поджелудочной железы так как не вырабатывается инкретин (глюкагон-подобный пептид-1), который стимулирует выработку инсулина при пероральном питании, что ведет к развитию гипергликемии при ПП. Сам по себе стресс во время критического состояния за счет катехоламинов вызывает резистентность периферических тканей к инсулину и увеличивает продукцию глюкозы печенью. Дефицит витамина D и применение глюкокортикостероидных препаратов также вносят свой вклад в развитие гипергликемии у больных после ТГСК. Для коррекции гипергликемии ассоциированной с парентеральным

питанием, используется постоянна инфузия инсулина с регулярным контролем концентрации глюкозы и последующей коррекцией скорости введения инсулина.

Другим, потенциально опасным для жизни, осложнением ПП является рефидинг-синдром. Это метаболические нарушения, которые возникают вскоре после возобновления питания у длительно (более 3 суток) голодавшего пациента. Так как истощенный пациент испытывает потребность в нутриентах для поддержания функционирования жизненно важных органов, в том числе головного мозга, то по мере истощения гликогена печени активно начинает мобилизироваться жировая ткань с последующим кетогенезом для восполнения пула нутриентов. Развивается кето-ацидоз, который опосредует транклеточный сдвиг ионов калия наружу клетки, при чем его общие запасы в организме истощены предшествующим голоданием. При возобновлении питания кетоацидоз регрессирует в связи с поступлением глюкозы, которая вместе с вырабатывающимся инсулином вызывает обратный ток ионов калия внутри клетки, вызывая гипокалиемию и жизнеугрожающие аритмии. Следовательно, начало ПП должно быть постепенным, с увеличивающейся скоростью инфузии и под контролем электролитного состава крови. Помимо гипогликемии у больных, требующих начала парентерального питания, часто наблюдается истощение запасов магния, что требует своевременного восполнения во время начала ПП.

Проведение длительного парентерального питания требует регулярного контроля функции печени (концентрация трансаминаз, липидный профиль, коагулограмма), водно-электролитного баланса и креатинина, концентрации лактата, который может повышаться вследствие синдрома Вернике (дефицит витамина В1). Гипокоагуляция может развиваться в связи с алиментарной недостаточностью витамина К, восполнение которого также необходимо при проведении парентерального питания .

Длительность периода ПП увеличивает риск развития вышеуказанных осложнений. Возврат к энтеральному (пероральному) питанию возможен после регресса причин, которые потребовали начать ПП. Возобновление перорального питания производят постепенно параллельно с уменьшением объема вводимого парентерального питания, но без потерь в калорийности суточной диеты.

Компоненты парентерального питания

Основными питательными веществами для ПП являются белки, жиры и углеводы. В одном грамме белка или углеводов, содержится 4 ккал, жиры наиболее энергоемкие носители и содержат в одном грамме 9 ккал. Их смеси в различных пропорциях используются для осуществления нутритивной поддержки. В настоящее время наиболее

распространена схема введения в следующей пропорции: белки 10-15%, жиры 40-45%, углеводы 40-55%, что в отличии от схемы с доминантным введением глюкозы помогает избежать тяжелую гипергликемию и гиперпродукцию углекислого газа.

Ежедневная потребность в водорастворимых и жирорастворимых витаминах, микроэлементах также восполняется при помощи внутривенного введения вместе с ПП. Для этих целей применяются адъювантные (во флаконах по 10-20 мл) комплексы витаминов и микроэлементов с учетом суточной потребности, которые могут добавляться непосредственно в питательные среды. Как правило комплекс жирорастворимых витаминов (A,D,E,K1) добавляется в жировую эмульсию, а во флаконы с аминокислотами и углеводами вводятся адъюванты с микроэлементами (Se, Zn, Fe, Cu, Cr, I, F, Mn, Mo) и водорастворимыми витаминами, однако существуют препараты с сочетанием водо- и жирорасторимых витаминов.

ПП может быть как полным, то есть обеспечивать все энергетические и нутритивные потребности пациента, так и неполным (смешанным), когда потребность в питании удовлетворяется как пероральным, так и парентеральным питанием, например во время восстановления после перерыва в приеме пищи.

Существует две схемы парентерального питания:

– «модульная», «раздельная» или «флаконная», когда рассчитываются потребности и отдельно вводятся растворы аминокислот («Аминоплазмаль», «Аминовен» и др.) глюкоза 10% или 20% и жировая эмульсия («Интралипид», «Липофундин» 10% и 20%; и др.).

– «все в одном» или «три в одном» - это вариант, когда все необходимые нутриенты в стандартном соотношении вводятся из одного пакета. До начала инфузии растворы аминокислот, глюкозы и жировая эмульсия разделены перегородками. Перед началом инфузии медицинский персонал разрывает перегородки в пакете, не нарушая его внешнюю целостность. Таким образом данная методика уменьшает риск инфицирования за счет уменьшения количества инфузионных линий и процедур с отдельными флаконами, сокращается временные затраты медицинского персонала, поэтому является преимущественной в использовании. Препараты «три в одном» («Кабивен периферический ицентральный», «Оликлиномель», «Нутрифлекс Липид 70/180» и др.) различаются между собой по соотношению компонентов, что может быть учтено при назначении этих смесей больным с имеющимися метаболическими нарушениями. Соотношение глюкоза/липиды 55/45% у препарата «Кабивен центральный», 62/38% - «Оликлиномель №7». Не следует назначать больным с сахарным диабетом питание с относительно большим содержанием глюкозы.

Методика проведения ПП:

- круглосуточная, преимущественно используется в круглосуточных стационарах и лучше переносится пациентами, так как суточный объем поступает постепенно и равномерно;
- продленная инфузия (18-20 часов);
- циклический режим (8-12 часов) для стационаров с дневным пребыванием или для домашнего применения.

Принятие решения о начале ПП.

Перед началом ПП необходимо убедиться, что причины, побуждающие начать нутритивную поддержку, не могут быть устранены в первые сутки. К ним относятся: рвота, как побочный эффект химиотерапии; умеренный болевой синдром при мукозите, который может быть устранен анальгетической терапией; диарея, не связанная с некротической энтеропатией, или РТПХ с поражением кишечника. Перед началом ПП должны быть предприняты попытки медикаментозной коррекции данных состояний с целью возобновления перорального приема пищи. Следующим этапом следует оценить возможность начала энтерального (зондового) питания, например, у больных в отделении реанимации и интенсивной терапии в условиях искусственной вентиляции легких (ИВЛ). При отсутствии альтернатив и наличии показаний начинают ПП, предварительно оценив метаболический статус пациента (определение индекса массы тела, оценка жидкости в плевральных, перитонеальной полостях, отечного синдрома с целью определения истинного веса без учета избыточной жидкости в организме) и определив исходные показатели общего белка, альбумина, липидного профиля, электролитный состав крови, концентрацию глюкозы, функции почек и печени. На основании этого рассчитывается суточная потребность в калориях из расчета 25-30 ккал/кг (вес без учета жидкости в полостях)/ сутки. Более точно потребность в калориях можно рассчитать с учетом потери массы тела и суточным азотистым балансом (см. табл.1).

Показания для проведения ПП [114]*:*

1. Невозможность проведения перорального или энтерального питания более 72 часов;
2. Тяжелая белково-энергетическая недостаточность (индекс массы тела менее 19 кг/м^2), которая не может быть полностью корригирована пероральным или энтеральным питанием;
3. Кишечная недостаточность или тяжелая диарея (> 500 мл/сут более 3 суток);

4. Реакция трансплантат против хозяина с поражением кишечника с признаками тяжелой энтеропатии (диарея, кровоточивость);
5. Тяжелый мукозит (с прекращением перорального питания);
6. Тяжелый панкреатит;
7. Кишечная непроходимость;
8. Гастростаз или обструкция пилорического отдела желудка;
9. Критические состояния (шок, острая дыхательная недостаточность, проведение ИВЛ), когда невозможно проводить парентеральное питание;
10. Наружный свищ тонкой кишки.

У гематологических пациентов чаще всего начало ПП связано с развитием тяжелой диареи, тяжелой РТПХ с поражением кишечника, мукозитом.

Противопоказания для ПП[114]:

1. Возможность полноценного восполнения нутритивного дефицита перорально или энтерально;
2. Терминальное состояние пациента (относительное противопоказание);
3. Рекомендуется воздержаться в первые 48 часов после развития септического шока от парентерального питания.

Наличие острой почечной недостаточности у больных не может быть противопоказанием для проведения парентерального питания.

Осложнения проведения ПП:

1. Осложнения связанные с катетеризацией центральных вен:
   - Инфекционные;
   - Тромботические;
   - Геморрагические;
   - Воздушная эмболия;
   - Пневмоторакс.
2. Метаболические осложнения:
   - Гипергликемия;
   - Водно-электролитные нарушения;
   - Гипертриглицеридемия;
   - Повышения концентрации азота мочевины;
   - Повышение активности печеночных трансаминаз.
3. Дисфункция органов пищеварительной системы:

- Холестаз, холецистит;
- Гипотрофия стенки кишечника;
- Жировой стеатоз печени;
- Острый панкреатит (особенно в случае с сочетанием с врожденной гипертриглицеридемией)

4. Аллергические реакции на компоненты парентерального питания.

5. Образование преципитатов (солей) в случае несовместимых инфузий с ПП.

6. Токсические эффекты витаминных комплексов (аккумуляция жирорастворимых витаминов A,D,E,K).

7. Синдром возобновления питания или рефидинг-синдром.

Алгоритм действия врача [114]:

1. *Сосудистый доступ.* После принятия решения о начала ПП с учетом показаний и противопоказаний решается вопрос об обеспечении сосудистого доступа *(см. Приложение «Сосудистый доступ у гематологических пациентов»),* который устанавливается врачом-реаниматологом. При планировании ПП более 5 дней рекомендуется установка центрального венозного катетера. При проведении ПП менее 5 дней, при наличии смесей для парентерального питания с осмолярностью менее 900мОсмоль/л, возможно использование периферического сосудистого доступа.

2. *Рассчитывается требуемая суточная калорийность* в зависимости от степени катаболизма (см. табл 1):

Таблица 1. Расчет энергетических потребностей в зависимости от степени катаболизма.

Недостаточность питания	Потеря массы тела (за последние 3 мес.)	Потери азота, г/сут (Азотистый баланс)	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	**Потребность энергии в сутки, ккал/кг**
Нет	< 2%	0-6	>65	>35	**20 – 25**
Легкая	2-5%	6-12	65-55	35-30	**25 – 30**
Средняя	6-10%	6-12	55-45	30-25	**25 – 35**
Тяжелая	<10 %	>12	<45	<25	**30 – 45**

Азотистый баланс (АБ) можно рассчитать по формуле:

АБ = введенный белок (г)/6,25 – азот мочи (г) -4 9внепочечные потери.

3. *Расчет скорости введения*. После определения суточной потребности в калориях производится расчет скорости введения. Например, больному массой 70 кг при легкой степени недостаточности питания (потеря массы тела менее 5% за последние 3 месяца, АБ от 6 до 12 г/сут) требуется от 25 до 30 ккал/кг/сут или от 1750 до 2100 ккал. В стандартных смесях для ПП («Кабивен центральный», «Оликлиномель N7», «Нутрифлекс липид 70/180») содержится в среднем 2000 ккал в полном объеме смеси. Данный расчет выполнен преднамеренно, чтобы один пакет «три в одном» удовлетворял энергетическим потребностям большинства больных и что удобно для ежесуточной смены инфузионной линии. Скорость введения в данном случае равняется объем (в мл)/24, выраженной в мл/час.

4. *Начало введения ПП в первые сутки*. При нахождении больного в круглосуточном стационаре ПП вводится непрерывно в течении 24 часов. В первые сутки вводят 50% объема от требуемой пациенту калорийности с увеличением на 25% в последующие 2 суток. Для нутритивной поддержки больных в дневных стационарах возможен циклический режим: введение 8-12 часов (не более 50% объема от требуемой пациенту калорийности). Производители парентерального питания также рекомендуют постепенно увеличивать скорость до целевой в первые 30 минут введения ПП.

5. *Контроль возможных осложнений* осуществляется лечащим врачом. Оценивается реакция на введение парентеральной смеси как в первые минуты на наличие анафилактической реакции, так и в последующие часы и дни на наличие прочих аллергических реакций. Необходим ежедневный осмотр растворов и инфузионных линий на предмет образования преципитатов. Своевременный контроль лабораторных анализов (см. ниже), позволяет предотвращать и корректировать метаболические осложнения ПП. Необходимо в течение первых 48 часов дважды фиксировать ЭКГ и контролировать электролиты крови с целью предотвращения рефидинг-синдрома.

6. *Включение в схему питания адъювантных витаминных комплексов*. С целью дифференцировки причины развития аллергической реакции, витаминные комплексы следует добавлять не ранее, чем через 48 часов после начала ПП.

7. *Оценка эффективности ПП*. Врачом после начала ПП проводится оценка его эффективности и диагностика возможных осложнений. Эффективность оценивается с учетом анализа прироста массы тела, оптимальным считается увеличение массы за 7 дней на 0,5 – 1 кг при изначально умеренном или тяжелом дефиците. Также еженедельно оцениваются ИМТ, расчет азотистого баланса, концентрация альбумина и общего белка. При уменьшении степени катаболизма (см. табл. 1) производится перерасчёт суточной потребности больного в калориях.

8.Лабораторные исследования во время проведения ПП:

- Концентрация глюкозы – 2 – 4 р/сут;
- Электролитный состав крови – 1 р/сут;
- Биохимический анализ крови (дважды в неделю) с исследованием концентрации печеночных трансаминаз, общий белок, альбумин, триглицериды, липаза, амилаза;
- Контроль концентрации витаминов *(тиамин)* и микроэлементов *(калий, натрий, кальций, хлориды магний)* при длительном парентеральном питании (более 1 месяца).

9.Регулярные обследования во время проведения ПП:

- Суточный баланс жидкости – ежедневно;
- Динамика массы тела – ежедневно (стремительная прибавка в весе, более 2 кг в неделю, вероятнее всего связана с задержкой жидкости);
- Азотистый баланс и оценка трофического статуса (ИМТ) – один раз в неделю.

10. *Завершение ПП.* После разрешения причин, потребовавших проведения ПП, скорость инфузии питательной смеси уменьшается на количество калорий, употребляемых пациентом перорально.

При возникновении любых аллергических реакций необходимо прекратить ввдение препарата. В случае развития уртикарной сыпи обосновано применение антигистаминных препаратов, таких как дифенгидрамин, супрастин, тавегил. При развитии анафилактического шока первым вводится адреналин и инфузионная нагрузка с последующим введением дексаметазона или преднизолона.

Особые указания

Противопоказано одновременное введение цефтриаксона и смесей ПП из-за риска образования цефтриаксон-кальциевой соли. Описаны случаи образования преципитата фосфата кальция при проведении ПП. Дестабилизация липидной эмульсии может быть вызвана введением иных препаратов в камеру с парентеральным питанием. Дестабилизация липидов и образование преципитатов может вести к нарушению микроциркуляции, что проявляется развитием острой дыхательной недостаточности, неврологическими нарушениями. В данном случае необходимо остановить проведение ПП.

При выполнении анализа на свободный гемоглобин (методом измерения оптической плотности), необходимо прекратить введение жировой эмульсии минимум за 6 часов до набора пробы крови с целью исключения ошибок определения концентрации свободного гемоглобина плазмы.

Приложение А3.9. Спленэктомия у пациентов с гематологическими заболеваниями

Спленэктомия – наиболее частое оперативное вмешательство в гематологической хирургии [228].

Основные показания к спленэктомии [228]*:*

- идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (иммунная тромбоцитопения);
- гемолитическая анемия (врожденная и приобретенная формы);
- лимфопролиферативные заболевания (лейкозы и лимфомы) с преимущественным поражением селезенки;
- резидуальная спленомегалия (остаточная спленомегалия или остаточное очаговое поражение селезенки при достижении ремиссии лимфом);
- обширный инфаркт селезенки, угроза разрыва селезенки;
- абсцессы селезенки;
- вторичные цитопении (нейтропения, тромбоцитопения);
- диагностическая спленэктомия при спленомегалии и/или очаговом поражении селезенки неуточненного генеза;
- этап иммуносупрессивной терапии при апластической анемии, миелодиспластическом синдроме (МДС) и апластических синдромах.

Выбор доступа (лапароскопический или лапаротомный) определяется размерами селезенки, топографо-анатомическими соотношениями с другими органами, наличием выраженных сращений с окружающими органами и тканями (прорастание опухоли селезенки).

Лапароскопический доступ к селезенке позволяет снизить количество интра- и послеоперационных осложнений, уменьшить выраженность послеоперационной боли, сократить сроки госпитализации, улучшить косметический результат и повысить качество жизни пациентов [228].

Факторы, осложняющие выполнение спленэктомии лапароскопическим доступом: портальная гипертензия, периспленит, большие размеры селезенки, наличие предшествующих операций [228].

Предоперационное обследование:

Лабораторные исследования [228]*:*

- клинический анализ крови с определением количества тромбоцитов, в том числе и в окрашенном мазке крови по Фонио;
- общий анализ мочи;

- биохимический анализ крови: общий белок, альбумин, глобулин, мочевая кислота, мочевина, креатинин, билирубин непрямой, билирубин прямой, калий, натрий, кальций, хлор, щелочная фосфатаза, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ГГТ, железо, глюкоза;
- коагулограмма: АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, антитромбин III, протеин С (по показаниям), протеин S (по показаниям), агрегация тромбоцитов (по показаниям и при приеме антиагрегантных препаратов), волчаночный антикоагулянт (по показаниям);
- определение группы крови, резус-фактора с фенотипом;
- подбор трансфузионных сред (индивидуальный подбор трансфузионных сред при наличии показаний);
- исследования крови на наличие гепатитов, сифилиса, ВИЧ (HBsAg, анти-HCV, ВИЧ, определение антигена/антител комбинированным тестом, сифилис (метод РМП, ИФА), ПЦР ДНК ВГВ (при положительном HBsAg), ПЦР РНК ВГС (при положительном анти-HCV).

Инструментальные исследования[228]*:*

- ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и малого таза: при выявлении сопутствующей патологии, требующей хирургического лечения (желчно-каменная болезнь, гинекологическая патология, грыжи передней брюшной стенки) целесообразно проведение сочетанного оперативного вмешательства;
- эзофагодуоденоскопия (ЭГДС) (при наличии показаний - выполнение биопсии и комплексного исследования биоптата (цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое, молекулярное, бактериологическое, цитогенетическое и т.д.), а так же уреазного теста на Helicobacter Pylori);
- колоноскопия (при наличии показаний - выполнение биопсии и комплексного исследования боптата~~та~~ (цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое, молекулярное, бактериологическое, цитогенетическое и т.д.);
- компьютерная томография (КТ) грудной клетки;
- КТ брюшной полости с пероральным и болюсным контрастным усилением и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости для исключения сопутствующей, в том числе онкологической патологии и выявления добавочных селезенок.

Консультации специалистов:

- гинеколог (у женщин);
- анестезиолог-реаниматолог;
- эндокринолог (при наличии сопутствующей патологии);
- кардиолог (при наличии сопутствующей патологии);
- невролог (при наличии сопутствующей патологии);
- проктолог (при наличии сопутствующей патологии);
- уролог (при наличии сопутствующей патологии).

Спленэктомия

Планирование спленэктомии [228]

Гематолог определяет показания к спленэктомии.

Возможность и сроки выполнения оперативного вмешательства, необходимые мероприятия по подготовке к операции, а также тактика ведения больного до и после оперативного вмешательства должны определяться совместно гематологом, хирургом, анестезиологом-реаниматологом и трансфузиологом.

Целесообразна вакцинация против *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis и Haemophilus influenzae* при отсутствии противопоказаний как минимум за 2 недели до оперативного вмешательства.

Подготовка к спленэктомии [228]

Трансфузионная тактика:

При глубокой анемии показана трансфузия эритроцитсодержащих компонентов крови (ЭСК) с целевым уровнем Hb более 80 г/л. При невозможности компенсации анемии (острый гемолиз, трудности подбора ЭСК) выполнение спленэктомии возможно при более низких показателях гемоглобина.

Глубокая тромбоцитопения менее $20x10^9$/л не является противопоказанием для выполнения спленэктомии.

При первичной иммунной тромбоциопении до спленэктомии с целью повышения количества тромбоцитов возможно проведение пульс-терапии глюкокортикостероидами (ГКС), внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ), агонистами тромбопоэтина (ромиплостим).

При тромбоцитопении вследствие костно-мозговой недостаточности (апластическая анемия, МДС, первичный миелофиброз и т.д.) – трансфузии концентрата тромбоцитов целесообразно проводить в день оперативного вмешательства до интубации, интраоперациионно и при необходимости – в послеоперационном периоде. Количество

переливаемых доз тромбоцитов зависит от показателей гемограммы, наличия геморрагического синдрома и инфекционного процесса, а так же от основного гематологического заболевания.

Для обеспечения гемостаза достаточным является количество тромбоцитов более $50x10^9$/л. При таких показателях гемограммы трансфузии концентрата тромбоцитов обычно не проводятся, за исключением массивного интраоперационного кровотечения.

При дефиците плазменных факторов (протромбин, фибриноген, антитромбин III) рекомендуется проведение трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП), криопреципитата.

При дефиците витамин К-зависимых факторов (протромбин, факторы VII, IX, X, протеины С и S) рекомендуется предоперационная терапия препаратом витамина К с выполнением повторного коагулогического исследования.

Профилактика тромботических осложнений:

Эластическая компрессия нижних конечностей (эластичные бинты или чулки) проводится утром в день выполнения оперативного вмешательства.

Рекомендуется назначение НМГ в профилактических дозах у пациентов с повышенным риском развития периоперационных тромботических осложнений.

Накануне в вечернее время проводится очистительная клизма.

Премедикация накануне вечером по назначению анестезиолога.

Интраоперационное ведение [228]*:*

Оперативное вмешательство выполняется в условиях комбинированной эндотрахеальной анестезии. На протяжении всей операции требуется глубокий уровень нейромышечного блока, что предусматривает проведение мониторинга нейромышечного проведения врачом-анестезиологом.

Более 80% оперируемых пациентов имеют исходные нарушения в системе гемостаза. Наиболее тяжелые отклонения требуют предоперационной подготовки компонентами крови, у остальных коррекция гемостаза выполняется непосредственно во время оперативного вмешательства.

Часто во время выполнения спленэктомии проводятся трансфузии компонентов крови (ЭСК, концентрат тромбоцитов, СЗП, криопреципитат). Объем трансфузионной терапии зависит от особенностей заболевания и течения интраоперационного периода. При глубокой тромбоцитопении (количество тромбоцитов $< 20x10^9$/л) целесообразна трансфузия концентрата тромбоцитов до начала операции и интраоперационно в зависимости от выраженности геморрагического синдрома. При иммунной тромбоцитопении трансфузия концентрата тромбоцитов рутинно не применяется, ее

проведение возможно только при выраженном интраоперационном геморрагическом синдроме (целесообразно сочетание с эптакогом альфа активированным).

Для пациентов без глубокой цитопении (гемоглобин более 80 г/л, количество тромбоцитов более $50x10^9$/л) и тяжелых коагуляционных нарушений все вышеперечисленные компоненты крови необходимо иметь в резерве.

При выполнении спленэктомии при любом гематологическом заболевании, вне зависимости от исходных показателей гемограммы и коагулограммы, целесообразно так же иметь в арсенале концентраты факторов свертывания крови: эптаког альфа активированный (rFVIIa) и концентрат протромбинового комплекса (факторы II, VII, IX, X или II, IX,X).

Для обеспечения интраоперационного гемостаза необходим мониторинг основных параметров коагулограммы, по возможности с одновременным использованием интегральных методов исследования системы гемостаза (тромбоэластография, ротационная тромбоэластометрия).

За час до начала оперативного вмешательства вводится антибактериальный препарат широкого спектра действия. Возможные варианты: цефазолин 2 г ± метронидазол 0,5 г, цефуроксим 1,5 г ± метронидазол 0,5 г амоксициллин/клавуланат 1,2 г, амоксициллин/сульбактам 3 г, эртапенем 1 г при коллонизации резистентными микроорганизмами. При аллергии к бета-лактамам: клиндамицин 0,9 г.

При кровопотере более 1500 мл рекомендовано повторное введение антибактериального препарата. Далее антибактериальная терапия проводится только при выявлении инфекционных осложнений.

Лапароскопическая спленэктомия

Техника выполнения вмешательства [229]

- Создание карбоксиперитонеума, установка первого троакара, осмотр брюшной полости.
- Позиционирование стола (положение пациента лежа на спине, позиция операционного стола: головной конец поднят на 30°, поворот направо на 20°).
- Установка троакаров в зависимости от размера селезенки (расположение: 1 – выше пупка, 2 – под мечевидным отростком грудины, 3, 4 – по окружности с центром ориентировочно в области ножки селезенки. «Угол атаки» по отношению к сосудам селезенки должен быть близок к 90°, что оптимально для их выделения).
- Мобилизация нижнего полюса селезенки
- Пересечение желудочно-селезеночной связки

- Пересечение сосудистой ножки селезенки
- Мобилизация верхнего полюса селезенки
- Извлечение селезенки из брюшной полости
- Гемостаз и дренирование.

Для безопасного выполнения лапароскопической спленэктомии целесообразно применение электролигирующего устройства LigaSure, позволяющего пересекать сосуды без применения клипатора.

Извлечение удаленной селезенки производят в контейнере. Возможно измельчение органа и извлечение из пупочного доступа. При необходимости извлечения целого органа для гистологического исследования применяют доступ по Пфанненштилю.

Спленэктомия лапаротомным доступом

Техника выполнения вмешательства [228]

- Срединный разрез от мечевидного отростка до пупка либо косой – в левом подреберье.
- Пересечение желудочно-селезеночной связки с лигированием сосудов.
- Рассечение селезеночно-диафрагмальной связки и мобилизация верхнего полюса селезенки
- Пересечение селезеночно-толстокишечной связки у нижнего полюса.
- Рассечение брюшины над сосудистой ножкой и перевязка сосудов селезенки in situ. Диссектором выделяют, раздельно лигируют и пересекают либо основной ствол артерии и вены, либо 2–3 ветви сосудов. Следует избегать контакта с хвостом поджелудочной железы.
- Разделение сращения наружной и задней поверхностей селезенки с париетальной брюшиной диафрагмы и боковой стенкой живота и удаление органа.
- Гемостаз, дренирование брюшной полости.

При больших размерах селезенки, перисплените и портальной гипертензии оперативное вмешательство может быть травматичным, возможна одномоментная массивная кровопотеря. Это необходимо предусмотреть при планировании и проведении анестезиологического пособия, используя трансфузиологические среды, аутогемотрансфузию с помощью аппарата Cell Saver. Чрезмерная тракция при выведении селезенки в лапаротомную рану может привести к надрыву хвоста поджелудочной железы, развитию кровотечения, послеоперационного панкреатита. При интраоперационной травме поджелудочной железы возможно применение аналогов соматостатина.

Дренаж в левое поддиафрагмальное пространство устанавливают при травме хвоста поджелудочной железы, так как возможно формирование панкреатической фистулы.

Необходим контроль активности амилазы в отделяемом по дренажу. При повышении активности амилазы дренирование продолжают до ее нормализации или прекращения поступления отделяемого.

Исследование удаленной селезенки, печени и лимфатического узла

При выполнении спленэктомии для всех гематологических больных необходимо выполнять краевую биопсию печени для гистологической верификации патологического процесса, а так же при выявлении увеличенных лимфатических узлов и биопсию лимфатического узла.

Во всех случаях проводят исследования селезенки, биоптата печени и лимфатического узла:

- гистологическое исследование;
- цитологическое исследование (отпечатки)

при показаниях в зависимости от гематологического диагноза исследования биоптатов селезенки, печени, лимфоузла дополнительно выполняются:

- иммуногистохимическое исследование;
- иммунофенотипическое исследование;
- цитогенетическое исследование;
- молекулярно-генетические / молекулярно-биологические исследования исследования: Т и В–клеточная клональность и другие (по показаниям);
- вирусологические исследования – ПЦР ДНК вируса гепатита В, ПЦР РНК вируса гепатита С, ПЦР ДНК вирусов группы герпеса (ВПГ, ВЭБ, ЦМВ и т.д.) (по показаниям).

Послеоперационный период [228]

Ежедневное наблюдение должно осуществляться совместно хирургом и гематологом. Обязательно наблюдение в условиях реанимационного отделения (палаты интенсивной терапии) в течение 2 часов после операции. Дальнейшее пребывание в реанимационном отделении зависит от возраста и соматического статуса пациента, объема кровопотери и наличия инфекционных осложнений.

Проводятся мероприятия, направленные на раннюю активизацию пациента. Через 2-4 часа разрешается сидеть и стоять у постели, при отсутствии диспептических явлений разрешен прием жидкостей per os, возобновление питания через 12-24 часа после операции.

В раннем послеоперационном периоде необходим контроль клинического анализа крови, коагулограммы и при необходимости проведение профилактической антикоагулянтной /антиагрегантной терапии.

При наличии рисков тромботических осложнений (ожирение, гемобластозы, аутоиммунный гемолиз) – возможно назначение антикоагулянтной терапии в первые сутки после операции. Решение о назначении антикоагулянтной терапии принимается индивидуально в каждом конкретном случае. При назначении антикоагулянтной терапии следует учитывать количество тромбоцитов, темп прироста тромбоцитов, показатели гемограммы, выраженность геморрагического синдрома. Доза НМГ рассчитывается в зависимости от массы тела.

Алгоритм действий при повышении температуры тела в раннем послеоперационном периоде после спленэктомии [228]

Наиболее вероятные причины гипертермии в послеоперационном периоде: послеоперационная пневмония, тромбоз вен портальной системы, поддиафрагмальный абсцесс.

Лабораторные исследования [228]*:*

- клинический анализ крови,
- коагулограмма (АЧТВ, ПВ, фибриноген),
- биохимический анализ крови: калий, натрий, кальций, хлор, СРБ, прокальцитонин (по показаниям);
- бактериологические исследования: посев крови на стерильность, посевы из нестерильных локусов (зев, прямая кишка);
- при подозрении на вирусную инфекцию – определение наличия антител к вирусам группы герпеса и репликации методом ПЦР ДНК/РНК вирусов в крови, бронхоальвеолярном лаваже, слюне, мочи, других средах.

Инструментальные исследования [228]*:*

- КТ грудной клетки,
- КТ брюшной полости
- УЗИ брюшной полости с допплерографией портальной системы

Вне зависимости от причины повышения температуры целесообразно проведение эмпирической противомикробной терапии, при выявлении инфекционного агента и

неэффективности антибактериальной терапии проводится коррекция антибактериальной терапии с учетом чувствительности к антибактериальным препаратам. При отсутствии эффекта от эмпирической антибактериальной терапии, через 3 дня рекомендуется провести дополнительные бактериологические исследования: бактериологическое исследование мазка из зева, из прямой кишки, посев крови, посев мочи, бронхоальвеолярный лаваж (по показаниям), назначение антибактериальной терапии с учетом чувствительности выделенной микрофлоры (см. Приложения по диагностике и лечению инфекционных осложнений, вызванных бактериями, грибами. вирусами у пациентов с гематологическими заболеваниями).

Для всех пациентов после спленэктомии при проведении антибактериальной терапии необходимо выбирать препараты, обладающие активностью против пневмококковой инфекции, вне зависимости от сроков развития инфекции.

При выявлении тромбоза воротной вены - проведение эффективной антикоагулянтной терапии, направленной на достижение реканализации тромба. Наиболее часто применяют: нефракционированный гепарин: непрерывная инфузия, начальная скорость 1000 ЕД/ч, дальнейшее титрование дозы с мониторингом АЧТВ (1,5-2 нормы) или терапия НМГ в лечебных дозах с контролем анти-Ха активности или тромбоэластографии для оценки эффекта по достижению требуемой гипокоагуляции. Необходимы контрольные исследования коагулограммы и УЗ-допплерография портальной системы в динамике.

При формировании жидкостных скоплений панкреатического характера целесообразно наружное дренирование под УЗ-наведением.

Критерии выписки из стационара [228]

Выписка из стационара производится при стабилизации состояния, отсутствия необходимости в круглосуточном хирургическом наблюдении и пособии, что определяется характером патологии, наличием или отсутствием осложнений и эффектом операции.

Необходим амбулаторный контроль гемограммы и продолжение профилактики тромботических осложнений при наличии показаний.

Показания к началу специфическая терапия гематологического заболевания определяется гематологом и начинается в сроки, установленные в соответствии с клиническими рекомендациями в зависимости от клинических показаний.

Ревакцинацию против *Streptococcus pneumoniae* рекомендуется проводить каждые 5 лет.

Приложение А3.10. Проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

1. Отбор пациентов для трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Показания для проведения алло-ТГСК [230]*:*

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 [230]:

- 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 HCT-CI (приложения Г3 и Г4).
- Оценка статуса кандидата в реципиенты согласно определению индекса Карновского и ECOG
- 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 $м^2$.
- 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 ≥ 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 [230]:

- Иммунодепрессивное состояние: нейтропения, лимфопения с концентрацией CD4+ ≤ 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 [230]*:*

- Общеклинический анализ крови с лейкоцитарной формулой[1].
- Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глобулин, общий холестерин, мочевая кислота, креатинин, мочевина, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТП, ЛДГ, ферритин)[2].
- Коагулограмма (АЧТВ, фибриноген, ПТИ по Квику, МНО)[3].
- Глюкоза венозной крови натощак[4].
- 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].

---

[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.

- Исследования по определению статуса основного заболевания[8]. Для пациентов с острыми лейкозами обязательна люмбальная пункция с интратекальным введением химиопрепаратов.
- 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, почек[12].
- ЭКГ[13].
- Трансторакальная ЭхоКГ[14].
- 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)

---

[8] Актуальность результатов исследований — 2 недели.

[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.

Алгоритм принятия решения о выполнении алло-ТГСК [230]:

Медицинская организация, в которой проводятся наблюдение и лечение пациента, выявившая у пациента медицинские показания к проведению трансплантации костного 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 [230]:

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 комиссии[1]. 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 [230]:

- Оценка статуса кандидата в доноры согласно определению индекса Карновского и ECOG-ВОЗ.
- 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 законадательством РФ.
- Адекватное психологическое состояние (юридическая дееспособность).
- Наличие HLA-типирования: для родственных — не менее чем по средне-низкому разрешению, для неродственных — по высокому разрешению. Окончательные требования к разрешению типирования остаются на усмотрение трансплатационного 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 [230]:

- Информация об инфекционном статусе. Перенесенных заболеваниях 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 основаниий ИМТ и/или концентрации альбумина в сыворотке крови).
- Оперативные вмешательства в анамнезе
- Предполагаемая трудная интубация трахеи (для доноров костного мозга)

Противопоказания для донорства [230]

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 [230]:

- инфекционные заболевания в стадии обострения;
- наличие в крови маркеров вируса иммунодефицита человека;
- болезнь Крейтцфельдта-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 [230]*:*

- 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 [230]:

- Общеклинический анализ крови (включая подсчет тромбоцитов)
- Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глобулин, общий холестерин, мочевая кислота, креатинин (расчет клиренса креатитнина — см. приложение 3), мочевина, 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 нестероиднымии противовоспалительными препаратами 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 антитимоцитарный 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 удлиняется в два раза.

Графалон (кроличий антитимоцитарный 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 удлиняется 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 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

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 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

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 пг/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 > 1х 10^9/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
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
	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 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 пг/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
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	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 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	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 > 1х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350пг/мл.

Таблица 5.1.1.11 – Flu180+Bu14 / 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	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 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 +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 / 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
	Треосульфан	14 г/кг	42 г/кг	С -5 дня по -3 день	В/в инфуия, 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 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 +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/кг2	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 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
	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
Кондиц ионирo	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 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 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 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 +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 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
	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
Кондиц ионирo	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 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 +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
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	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 > 1х 10^9/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 / 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.

	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 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.

Таблица 5.1.2.11 – Flu180+Bu8/ PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиц ионирo	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 х 10^9/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 / 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	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 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 +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
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	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 5.1.2.16 – 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	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 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
	Микофенолата 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 постепенное 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+Mel140 / 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 пг/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).

	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
	Треосульфан	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 постепенное 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
	Микофенолата 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.
	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 5.1.2.22 – 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* 109/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 5.1.2.23 – 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 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 5.2.2.24 – Flu180+Mel100/ 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.
	Микофенолата 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 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
	Микофенолата 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 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
	Микофенолата 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 РТПХ	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 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 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 +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
	Микофенолата 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 5.2.1.6 – 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 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 +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 / РТ-Су

	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 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 +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
	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 х 10^9/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл.

Таблица 5.2.1.10 – Flu180+Bu14 / 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	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
	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 5.2.1.11 – 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
	Треосульфан	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
	Микофенолата 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
	Микофенолата 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 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
	Микофенолата 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
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 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 5.2.2.4 – 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
	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 5.2.2.5 – 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
	Микофенолата 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/кг2	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 □ 109/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
	Микофенолата 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
Кондиционирование	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
	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 5.2.2.8 – Flu180+Bu8+Thio / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м^2	180 мг/м2	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 109/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 5.2.2.10 – 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

	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 > 1х 10^9/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 5.2.2.11 – 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
	Микофенолата 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	Циклофосфамид	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
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	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
	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	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
	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 5.2.2.16 – 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	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
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 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 5.2.2.18 – 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
	Треосульфан	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 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 5.2.2.19 – 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 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 3 г/сут).

Таблица 5.2.2.20 – 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

	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.
	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 5.2.2.21 – Flu180+Mel100/ 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 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.
	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).

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	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	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 5.3.1.5 – 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/м2	150 мг/м^2	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Треосульфан	12 г/м2	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
	Треосульфан	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 экранированиия 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.
	Микофенолата 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 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 5.3.1.14 – 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 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 3 г/сут).

4. Алло-ТГСК с использованием манипулированных трансплантатов (ex vivo Т-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	Треосульфан	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	Комплексная услуга TCRαβ/CD19 деплеция	–	–	0	-
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.					

Таблица 5.4.2. – Flu150+Treo42+Mel140 / TCRαβ-CD19

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Треосульфан	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 с	Комплексная услуга TCRαβ/CD19 деплеция	–	–	0	-
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.					

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
Профилакт ика 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	Комплексная услуга TCRαβ/CD19 деплеция	–	–	0	-
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					

	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				
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 3г/сут).
Ex vivo манипуляция с	CD34+ селекция (A18.05.017.004)	–	–	0	–

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Урсодезоксихолевая 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 вариантнов 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 соответсвии 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 соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-52 дня, в среднем 0,25 – 3 л/м^2			В/в инфузия
4	Раствор Рингера	В соответсвии 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 соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-52 дня, в среднем 0,25 – 3 л/м^2			В/в инфузия
6	4% хлорида калия (KCl)	В соответсвии с лабораторными показателями, в среднем 14-52 дня			В/в инфузия
7	25% сульфат магния (MgSO4)	В соответсвии 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	Палоносетрон	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 соответсвии 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

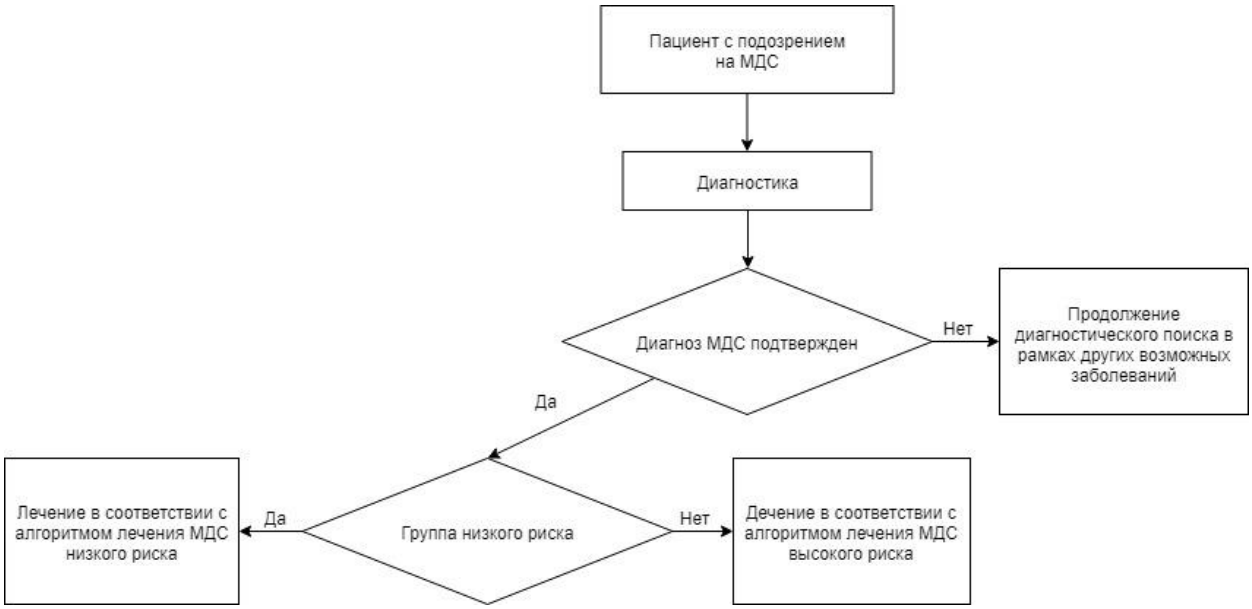
2	Диазепам (допускается, особенно при наличии судорожного синдрома в анамнезе)	10 мг	–	В дни введения ЦФ	В/в, на ночь
3	Левитирацетам	500 мг	–	За сутки до введения бусульфана, в дни приема бусульфана, день следующий после окончания приема бусульфана	Внутрь, по 250 мг 2 раза/сут
4	Левитирацетам	1000 мг	–	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 соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки; в/в, 1 раз в сутки
2	Лансопразол	30	–	В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки
3	Пантопразол	40	–	В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки

4	Рабепразол	20	–	В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки
5	Эзомепразол	20	–	В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь или в/в, 1 раз в сутки
6	Ранитидин	150	–	В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки, на ночь
7	Фамотидин	20	–	В соответсвии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки, на ночь
Наркотическая обезболивающая терапия					
1	Промедол	В соответсвии с клинической ситуацией			В/в
2	Трамадол	В соответсвии с клинической ситуацией			В/в
3	Фентанил	В соответсвии с клинической ситуацией			Трансдермально
4	Морфин	В соответсвии 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 циклофосфамида	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 циклофосфамида	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

Общий алгоритм ведения пациентов с подозрением на МДС

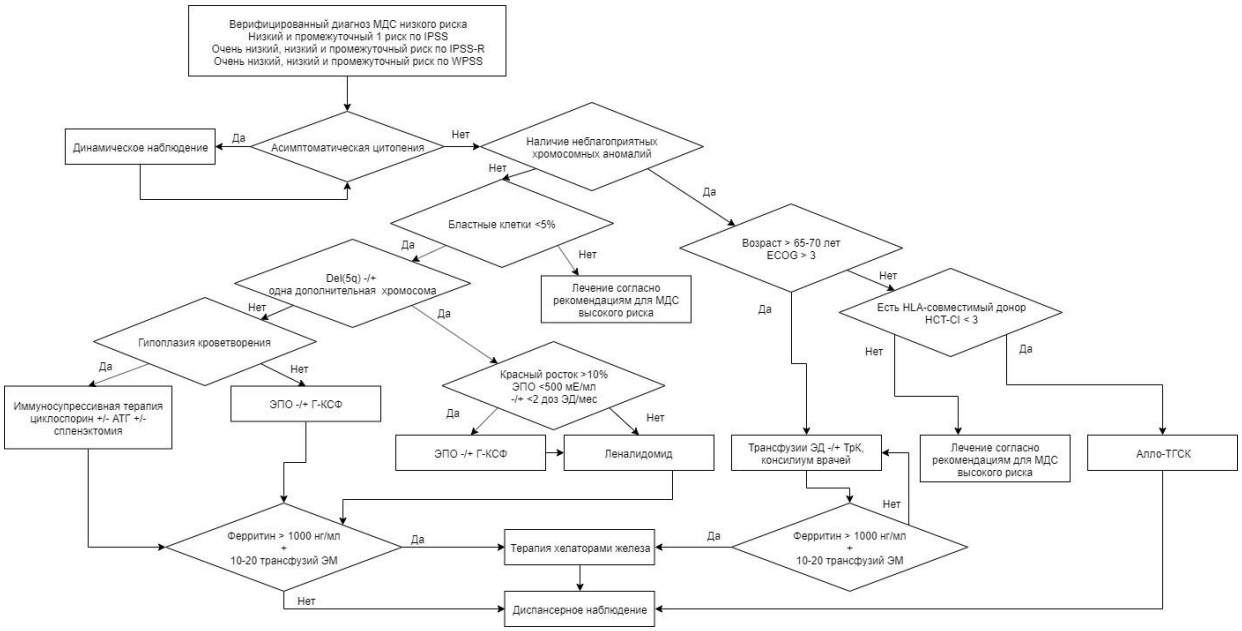


Алгоритм ведения пациентов МДС низкого риска:

– группы низкого и промежуточного-1 риска по шкале IPSS;

– группы очень низкого, низкого и промежуточного риска по шкале IPSS-R;

– группы очень низкого, низкого и промежуточного риска по шкале WPSS.

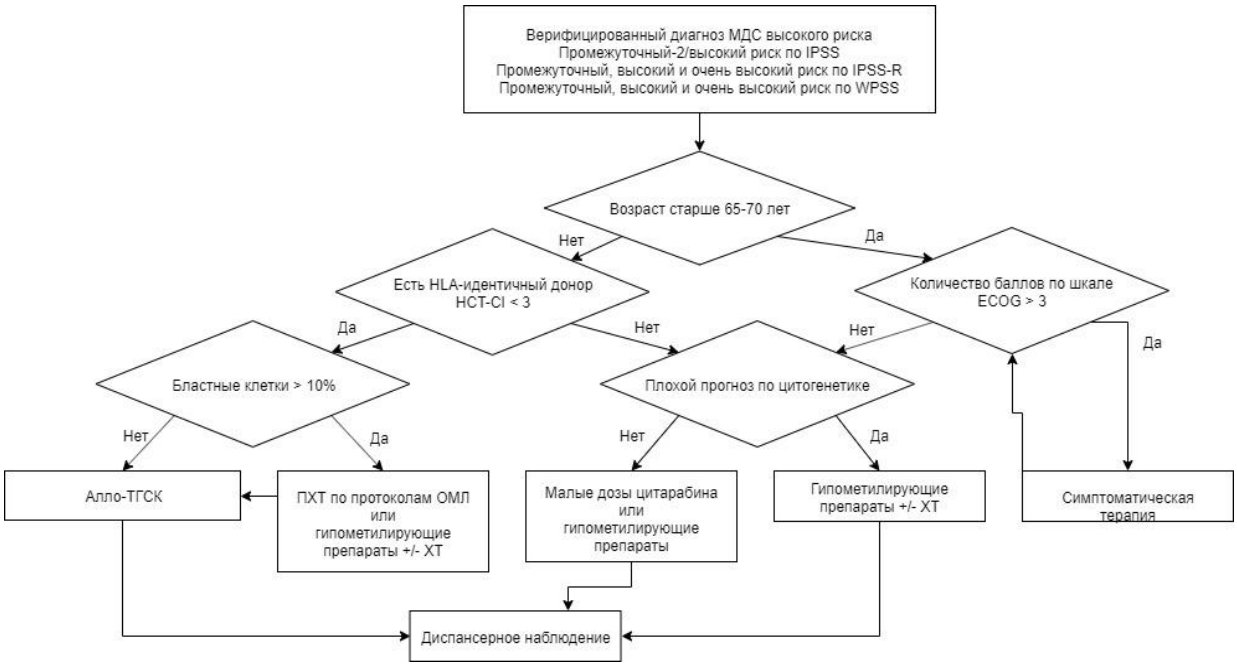


Алгоритм ведения пациентов МДС высокого риска:

– группы промежуточного-2 и высокого риска по шкале IPSS;

– группы промежуточного, высокого и очень высокого риска по шкале IPSS-R;

– группы промежуточного, высокого и очень высокого риска по шкале WPSS.



Приложение В. Информация для пациентов

Миелодиспластические синдромы (МДС) – это группа различных заболеваний костного мозга (КМ), проявляющихся в том, что КМ не вырабатывает достаточного количества здоровых клеток крови. МДС часто называют «болезнью недостаточности костного мозга». МДС страдают главным образом пожилые люди (возраст большинства пациентов превышает 65 лет), однако и среди лиц моложе 40 лет возможно выявление этого заболевания.

Основными признаками МДС является цитопения – это снижение количества эритроцитов и гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов; помимо низкого количества клеток крови, зрелые клетки крови, циркулирующие в системе кровообращения, могут неправильно функционировать из-за так называемой дисплазии. Несмотря на то, что МДС – это не синдром, а болезнь, и даже группа заболеваний, обозначение «синдром» до сих пор остается в силе.

Основными типами цитопений являются:

1. Анемия – сниженное содержание эритроцитов в 1 мкл крови, но чаще используют параметры гемоглобина:у пациентов проявлениями анемии являются бледность кожных покровов, слабость, повышенная утомляемость, сонливость, головокружение, сердцебиение, одышка, как в покое, так и при физической нагрузке. Для каждого пациента существует свое, пороговое значение гемоглобина, при котором начинают появляться и усиливаться данные симптомы, которые заставляют обратиться к врачу и в дальнейшем помогают оценивать состояние пациента.
2. Лейкопения – низкое содержание лейкоцитов в 1 мкл крови. Снижение показателей лейкоцитов и нейтрофилов, а также нарушение их функции не сказывается на общем самочувствии пациентов, однако приводит к увеличению частоты инфекционных осложнений.
3. Тромбоцитопения – низкое содержание тромбоцитов в 1 мкл крови; у пациентов с тромбоцитопенией нередко выявляется геморрагический синдром (появление на коже и слизистых красных пятен-геморрагий, кровоточивость десен, чаще во время проведения гигиенических процедур, кровотечения из носа, желудочно-кишечного тракта и т. д.). С учетом нарушенной функции тромбоцитов эти проявления могут быть при уровне тромбоцитов $>20\times10^9$/л, однако чаще они встречаются при показателях менее 20×10^9/л.

Для диагностики МДС необходимо выполнить исследование крови, КМ с определением особенностей кариотипа (определить – есть поломки хромосом или нет), а также провести полное терапевтическое обследование. Это поможет врачу подтвердить

наличие или отсутствие МДС, выяснить наличие сопутствующей патологии, а также выбрать тактику дальнейшей терапии.

В настоящее время существует много методов лечения МДС. Выбор зависит от варианта МДС, особенностей кроветворения, группы риска, возраста пациента, наличия и тяжести сопутствующей патологии, наличия подходящего по HLA-системе донора.

Решение о начале той или иной терапии, особенно о начале реализации программы трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, принимается врачом совместно с пациентом и его родственниками.

Адекватное выполнение пациентом назначений врача, своевременное соблюдение всех установленных правил позволяет получить максимально возможный результат.

Всем пациентам с МДС рекомендуется соблюдать предписания гематолога по лечению и не заниматься самолечением, исключить инсоляцию, посещение сауны /бани и физиотерапевтические процедуры. При наличии вредных условий труда желательна смена условий работы. К вредным условиям труда относятся:работа, связанная с тяжелым физическим и значительным нервно-психическим напряжением, воздействием токсических агентов, вибрации, пребыванием на высоте, обслуживанием движущихся механизмов, вождением транспортных средств, диспетчерские профессии и т. п.

Приложение Г1. Оценка эффективности терапии МДС

Эффективность терапии МДС должна оцениваться согласно критериям ответа на лечения Международной рабочей группы (IWG 2006) [3].

Оригинальное название: International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia [65]

Тип: другое – критерии оценки ответа на лечение

Назначение: оценка эффективности терапии МДС

Содержание и интерпретация:

Оценка эффективности терапии (IWG 2006) [3]

Вид ответа	Критерии
Полная ремиссия	КМ: 5% и менее бластных клеток с нормальным созреванием всех типов клеточных линий; возможна персистирующая дисплазия Периферическая кровь: Hb ≥110 г/л, тромбоциты ≥100×10^9/л, нейтрофилы ≥$1{,}0\times10^9$/л, бластные клетки 0%
Частичная ремиссия	Все критерии полной ремиссии соблюдаются за исключением того, что количество бластных клеток в КМ снизилось на 50% и более от исходного значения, но остается более 5%. Клеточность и морфология не актуальны
Костно-мозговая ремиссия	КМ: 5% и менее бластных клеток и их количество в процессе терапии снизилось на 50% и более от исходного значения Периферическая кровь: если наблюдается гематологическое улучшение, его следует добавлять к костно-мозговому ответу
Стабилизация	Отсутствие частичной ремиссии, но нет признаков прогрессирования в течение более 8 недель
Без эффекта	Летальный исход на фоне терапии или прогрессирование заболевания, характеризующиеся усугублением цитопении, увеличением количества бластных клеток в КМ или прогрессирование в более «продвинутый» морфологический вариант МДС по сравнению с тем вариантом, что был до терапии
Рецидив после полной или частичной ремиссии	Необходимо наличие хотя бы 1 из следующих признаков: – процент бластных клеток вернулся к исходному значению до лечения; – снижение на 50% и более от максимального количества гранулоцитов или тромбоцитов во время ремиссии/ответа;

	– снижение концентрации Hb на 15 г/л и более или присоединение трансфузионной зависимости.
Цитогенетический ответ	Полный: исчезновение хромосомных изменений и отсутствие новых Частичный: уменьшение количества клеток с хромосомными нарушениями минимум на 50%
Прогрессия заболевания	Для пациентов с количеством бластных клеток: – менее 5% – увеличение на 50% и более, т. е. более 5%; – 5–10% – увеличение на 50% и более, т. е. более 10%; – 10–20% – увеличение на 50% и более, т. е. более 20%; – 20–30% – увеличение на 50% и более, т. е. более 30%. Наличие любого из следующих признаков: – снижение количества гранулоцитов или тромбоцитов как минимум на 50% от максимального значения во время ремиссии/ответа; – снижение концентрации Hb на 20 г/л и более; – зависимость от трансфузионной терапии.
Гематологическое улучшение	Критерии ответа (ответ должен сохраняться не менее 8 недель)
Эритроидный ответ (исходно менее 110 г/л)	Повышение Hb на 15 г/л и более; Снижение абсолютного числа единиц переливаемой эритроцитной массы, по крайней мере, на 4 единицы в течение 8 недель, по сравнению с исходным числом переливаемых единиц за предшествующие 8 недель; При оценке интенсивности трансфузионной терапии необходимо учитывать трансфузии, выполненные при Hb ≤90 г/л
Тромбоцитарный ответ (исходно менее 100×10^9/л)	Абсолютное число тромбоцитов увеличивается $\geq30\times10^9$/л, при исходных значениях более 20×10^9/л; Увеличение с менее 20×10^9/л до более 20×10^9/л и минимум на 100%
Нейтрофильный ответ (исходно менее $1{,}0\times10^9$/л)	Увеличение на 100% и увеличение абсолютного числа нейтрофилов до более $0{,}5\times10^9$/л
Прогрессия или рецидив после гематологического улучшения	Доказательство хотя бы одного из следующих признаков: – снижение на 50% и более от максимального количества гранулоцитов или тромбоцитов; – снижение Hb на 15 г/л и более; – трансфузионная зависимость.

Приложение Г2. Шкала коморбидности для пациентов с МДС

Для прогнозирования влияния сопутствующих заболеваний на конечные результаты лечения у больных МДС необходимо оценивать коморбидность пациента по МДС-специфичному индексу коморбидности (MDS-CI) [119].

Оригинальное название: MDS comorbidity index

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка коморбидности

Содержание и интерпретация:

Шкала коморбидности для пациентов с МДС (MDS-CI)

Сопутствующие заболевания	Баллы
Болезни сердца аритмия заболевания клапанов ишемическая болезнь или инфаркт миокарда застойная сердечная недостаточность	2
Поражение печени средней и тяжелой степени цирроз фиброз персистирующая гипербилирубинемия >1,5×ВГН или АСТ/АЛТ >2,5×ВГН	1
Поражение легких тяжелой степени диффузная способность и/или объем форсированного выдоха за 1 с ≤65% или диспноэ в покое или необходимость в оксигенации	1
Болезни почек персистирующая креатининемия >2 мг/дл гемодиализ трансплантация	1
Солидная опухоль опухоль в анамнезе, за исключением немеланомного рака кожи	1

По сумме баллов, присвоенных каждому показателю, определяется прогностический вариант MDS-CI: низкий (0), промежуточный (1–2) и высокий (≥3 баллов). Последующее применение индекса коморбидности позволяет стратифицировать пациентов из группы низкого и промежуточного риска (но не высокого и очень высокого) на группы с разной выживаемостью. При прочих равных условиях высокое значение индекса MDS-CI как

увеличивает риск смерти от причин, не связанных с трансформацией в ОЛ (HR 2,46; p <0,001), так и уменьшает показатели ОВ в целом (HR 2,09; p <0,001).

Приложение Г3. Шкала коморбидности для пациентов, которым планируется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

У пациентов, которым планируется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, необходимо оценивать коморбидность пациента по индексу коморбидности ТГСК (HCT-CI) [105].

Оригинальное название: Hematopoietic cell transplantation comorbidity index

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка коморбидности

Содержание и интерпретация:

Шкала коморбидности для пациентов, которым планируется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (HSC-CI) [105]

Коморбидность	Баллы
Патология сердечно-сосудистой системы	
Мерцательная аритмия или трепетание, синдром слабости синусового узла или желудочковые аритмии	**1**
ИБС, застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда или ФВ ≤50%:	
Пороки сердца за исключением пролапса митрального клапана	**1** **3**
Патология дыхательной системы	
Объем форсированного выдоха за первую секунду ≤65% или одышка в покое или потребность в кислородной поддержке	**3**
Объем форсированного выдоха за первую секунду 66–80% или одышка при небольшой физической нагрузке	**2**
Патология ЖКТ	
Хронический гепатит, повышение билирубина до 1,5 норм или АЛТ/АСТ до 2,5 норм	**1**
Цирроз печени, билирубин >1,5 норм или АЛТ/АСТ >2,5 норм	**3**
Болезнь Крона или язвенный колит	**1**
Язвы ЖКТ, требующие лечения	**2**
Патология мочевыделительной системы	
Креатинин более 200 мкмоль/л, диализ или почечный трансплантат	**2**

Патология эндокринной системы	
Сахарный диабет, требующий лечения инсулином или пероральными препаратами	**1**
ИМТ более 35 кг/м^2	**1**
Патология соединительной ткани	
Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полимиозит, болезни соединительной ткани	**2**
Неврологический и психический статус	
Транзиторная ишемическая атака или цереброваскулярные "события"	**1**
Депрессия или тревога, требующие психиатрической консультации или лечения	**1**
Инфекционные осложнения	
Инфекции, требующие продолжения терапии после дня 0	**1**
Опухолевые заболевания в анамнезе	
Терапия солидных опухолей в анамнезе, за исключением не меланомы кожи	**3**

Приложение Г4. Шкала EBMT для расчета трансплантационного риска

Оценка трансплантационного риска проводится не более чем за 10 дней до начала предтрансплантационного кондиционирования [231].

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