

Клинические рекомендации

Множественная миелома

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: C90.0

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения:

Разработчики клинических рекомендаций:

- Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России"
- Некоммерческое партнерство содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга "Национальное гематологическое общество"
- Региональная общественная организация "Общество онкогематологов"

Оглавление

Список сокращений	5
Термины и определения	11
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	12
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	12
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	12
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ..	12
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	12
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ..	12
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	15
1.7 Множественная миелома, осложненная почечной недостаточностью.	15
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	18
2.1 Жалобы и анамнез.....	19
2.2 Физикальное обследование.....	19
2.3 Лабораторные диагностические исследования	19
2.4 Инструментальные диагностические исследования	23
2.5 Иные диагностические исследования.....	24
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	25
3.1 Показания к началу терапии и определение стратегии лечения	25
3.2 Лечение пациентов с впервые диагностированной ММ – не кандидатов на ВДХТ с ауто-ТГСК (старше 65 лет).....	26
3.3 Лечение пациентов с впервые диагностированной ММ, кандидатов на ВДХТ с последующей ауто-ТГСК	30
3.3.1 Индукционный этап терапии	31

3.3.2 Трансплантационный этап	32
3.3.3 Этап консолидирующего лечения	34
3.4 Лечение рецидивов ММ.....	36
3.4.1 Лечение рецидива ММ, не отягощенного двойной рефрактерностью.....	37
3.4.2 Лечение рецидива ММ, отягощенного двойной рефрактерностью	43
3.5 Лечение больных множественной миеломой с почечной недостаточностью	47
3.6 Сопроводительная терапия	49
3.7 Определение эффективности лечения	50
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	51
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	52
6. Организация оказания медицинской помощи.....	53
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	56
Критерии оценки качества медицинской помощи	58
Список литературы	60
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	83
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	85
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	88
Приложение А3.1 Схемы лекарственного лечения множественной миеломы.....	88
Приложение А3.2 Коррекция дозы леналидомида** в зависимости от клиренса креатинина.....	99
Приложение А3.3 Выполнение трансплантации аутологичных стволовых клеток крови при множественной миеломе.....	100
Приложение А3.4 Инструментальные и лабораторные методы исследования на различных этапах терапии множественной миеломы	125

Приложение А3.5 Препараты, улучшающие метаболизм костной ткани у больных множественной миеломой	136
Приложение А3.6 Профилактика и лечение тошноты и рвоты	141
Приложение А3.7 Профилактика язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки на фоне терапии глюкокортикостероидами.....	150
Приложение А3.8 Нутритивная терапия.....	153
Приложение А3.9 Профилактика, диагностика и лечение геморрагических осложнений при множественной миеломе.....	157
Приложение А3.10 Обеспечение сосудистого доступа	161
Приложение А3.11 Сопроводительная терапия при введении моноклональных антител	174
Приложение А3.12 Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений	179
Приложение А3.13 Применение компонентов донорской крови у гематологических пациентов	191
Приложение А3.14 Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений	212
Приложение А3.15 Лечение вирусных инфекций	236
Приложение А3.16 Профилактика инфекционных осложнений	239
Приложение А 3.17 Инфузионная терапия	241
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	245
Приложение В. Информация для пациентов	247
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	248
Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG	248

Список сокращений

A. baumannii – *Acinetobacter baumannii*

BBD – режим иммунохимиотерапии, включающий бендамустин**, бортезомиб** и дексаметазон**

beta-cross laps – образующийся в результате деградации коллагена I типа C-терминальный белковый фрагмент, маркер резорбции костной ткани

BP – режим иммунохимиотерапии, включающий бендамустин** и преднизолон**

BRD – режим иммунохимиотерапии, включающий бендамустин**, леналидомид** и дексаметазон**

C. albicans – *Candida albicans*

C. difficile – *Clostridioides difficile*

C. pneumonia – *Chlamydia pneumonia*

CD – режим иммунохимиотерапии, включающий циклофосфамид** и преднизолон**

CIM – carbapenem inactivation method

CMV – cytomegalovirus/цитомегаловирус

CRAB – совокупность органных повреждений при симптоматической множественной миеломе: гиперкальциемия, дисфункция почек, анемия, повреждения костей

CVD – режим иммунохимиотерапии, включающий циклофосфамид**, бортезомиб** и дексаметазон**

Dara-Rd – режим иммунохимиотерапии, включающий даратумумаб**, леналидомид** и дексаметазон**

Dara-VD – режим иммунохимиотерапии, включающий даратумумаб**, бортезомиб** и дексаметазон**

Dara-VMP – режим иммунохимиотерапии, включающий даратумумаб**, мелфалан**, бортезомиб** и преднизолон**

DCEP – режим химиотерапии, включающий циклофосфамид**, #этопозид**, #цисплатин** и дексаметазон**

DNAP – режим химиотерапии, включающий #цисплатин**, цитарабин**, дексаметазон**

E. coli – *Escherichia coli*

E. faecalis – *Enterococcus faecalis*

E. faecium – *Enterococcus faecium*

EBV – Epstein-Barr virus/ вирус Эпштейн-Барр

EloRd – режим иммунохимиотерапии, включающий элотузумаб**, леналидомид** и дексаметазон**

EloPd – режим иммунохимиотерапии, включающий элотузумаб**, помалидомид и дексаметазон**

HHV-6 – Human herpes virus 6/вирус герпеса 6 типа

HSV – Herpes simplex virus/ вирус простого герпеса

HT – гидрокситриптамиин (серотонин)

HZV – Herpes zoster virus/ вирус герпеса зостер

Ig – иммуноглобулин

IMWG – Международная группа по изучению множественной миеломы

IsaPd - режим иммунохимиотерапии, включающий изатуксимаб, помалидомид и дексаметазон**

ISS – международная система стадирования (International Staging System – ISS)

IxaRd – режим иммунохимиотерапии, включающий иксазомиб**, леналидомид** и дексаметазон**

K. pneumonia – *Klebsiella pneumonia*

KPC – *Klebsiella pneumonia carbapenemase*

KRd – режим иммунохимиотерапии, включающий карфилзомиб**, леналидомид** и дексаметазон**

L. monocytogenes – *Listeria monocytogenes*

L. pneumophila – *Legionella pneumophila*

M. pneumonia – *Mycoplasma pneumonia*

MASCC – Международная ассоциация по поддерживающему лечению в онкологии

mCIM – modified carbapenem inactivation method

MP – режим химиотерапии, включающий мелфалан** и преднизолон**

MPR – режим иммунохимиотерапии, включающий мелфалан**, леналидомид** и преднизолон**

NDM – New Delhi metallo- β -lactamase

NK-1 – нейрокинин-1

OPG - остеопротегерин

OXA-48 – oxacillinase-48

P. jirovecii – *Pneumocystis jirovecii*

PAD – режим иммунохимиотерапии, включающий доксорубицин**, бортезомиб** и дексаметазон**

Pom + dex – режим иммунохимиотерапии, включающий помалидомид и дексаметазон**

RAD – режим иммунохимиотерапии, включающий леналидомид**, доксорубицин** и дексаметазон**

RANK - рецептор-активатор ядерного транскрипционного фактора NF-κB

RANKL – лиганд рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора NF-κB

RCD – режим иммунохимиотерапии, включающий леналидомид**, циклофосфамид** и дексаметазон**

RCP – режим иммунохимиотерапии, включающий леналидомид**, циклофосфамид** и преднизолон**

Rd – режим иммунохимиотерапии, включающий леналидомид** и дексаметазон**

RD – режим иммунохимиотерапии, включающий леналидомид** и дексаметазон**

R-ISS – пересмотренная (revised) международная система стадирования

S. aureus – *Staphylococcus aureus*

S. maltophilia – *Stenotrophomonas maltophilia*

VBAP – режим химиотерапии, включающий винкристин**, кармустин**, доксорубицин** и преднизолон**

VBMCP (M2) – режим химиотерапии, включающий винкристин**, кармустин**, мелфалан**, циклофосфамид** и преднизолон**

VCD – режим иммунохимиотерапии, включающий циклофосфамид**, бортезомиб** и дексаметазон**

VCP – режим иммунохимиотерапии, включающий бортезомиб**, циклофосфамид** и преднизолон**

VD – режим иммунохимиотерапии, включающий бортезомиб** и дексаметазон**

VD-PACE – режим иммунохимиотерапии, включающий бортезомиб**, #цисплатин**, доксорубицин**, циклофосфамид** и #этопозид**

Vel + PLD – режим иммунохимиотерапии, включающий бортезомиб** и пегилированный липосомальный доксорубицин**

VMCP – режим иммунохимиотерапии, включающий винкристин**, мелфалан**, циклофосфамид** и преднизолон**

VMP – режим иммунохимиотерапии, включающий мелфалан**, бортезомиб** и преднизолон**

VRD – режим иммунохимиотерапии, включающий леналидомид**, бортезомиб** и дексаметазон**

ABK – антагонисты витамина K

АВТ – абдоминальные венозные тромбозы

аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром

АПТ – абсолютный прирост тромбоцитов

АТ III – антитромбин III

Ауто-ТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

БЛРС – β -лактамазы расширенного спектра

ББП – выживаемость без прогрессирования

ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин

ВДП – выживаемость до прогрессии

ВДХТ – высокодозная химиотерапия

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПВ – верхняя полая вена

ВПГ – вирус простого герпеса

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ВЯВ – внутренняя яремная вена

ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения

ГКС – глюкокортикостероиды

Г-КСФ** – рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ГСК – гемопоэтические стволовые клетки

ДВС-синдром – синдром диссеминированного свертывания крови

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДПИД – дезоксипиридинолин, продукт деградации коллагена, специфический маркер резорбции кости

ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

ИПП - ингибиторы протонной помпы

ИТ – инфузионная терапия

ИТП – иммунная тромбоцитопения

Kd – режим иммунохимиотерапии, включающий карфилзомиб** и дексаметазон**

КАИК – катетер-ассоциированная инфекция крови

КАС – катетер-ассоциированный стеноз
КАТ – катетер-ассоциированный тромбоз
КОЕ – колониеобразующая единица
КТ – компьютерная томография
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
МГНЗ – моноклональная гаммапатия неопределенного значения
МЕ – международная единица
ММ – множественная миелома
МНО – международное нормализованное отношение
МОБ – минимальная остаточная болезнь
МПК – минимальная подавляющая концентрация
МРТ – магнитно-резонансная томография\
НМГ – низкомолекулярные гепарины
НПВ – нижняя полая вена
НФГ – нефракционированный гепарин
НХЛ – неходжкинская лимфома
ОВ – общая выживаемость
ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия
п/к – подкожно
ПВ – протромбиновое время
ПИЦВК – периферически имплантируемый центральный венозный катетер
ПК – плазматические клетки
ПО – противоопухолевый ответ
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты
ПР – полная ремиссия
ПХТ – полихимиотерапия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РЕ – расчетные единицы
РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»
СЗП – свежезамороженная плазма
СКТ – спиральная компьютерная томография
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СЛЦ – свободные легкие цепи (иммуноглобулинов)

СМЖ – спинномозговая жидкость

СПТ – скорректированный прирост тромбоцитов

СР – режим химиотерапии, включающий циклофосфамид** и преднизолон**

ТВ – тромбиновое время

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ТМА – тромботическая микроангиопатия

ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ХТ – химиотерапия

ЦВД – центральное венозное давление

ЦВК – центральный венозный катетер

ЦНС – центральная нервная система

ЧР – частичная ремиссия

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭСК – эритроцитсодержащие компоненты крови

ЭТ – эссенциальная тромбоцитемия

ЭФГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭхоКГ – эхокардиография

****** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

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

Термины и определения

Множественная миелома – В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Согласно последней версии классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2017 г. термин «множественная миелома» заменен на термин «плазмноклеточная миелома» – заболевание, характеризующееся мультифокальной пролиферацией неопластических плазматических клеток, ассоциированное с секрецией моноклонального иммуноглобулина.

Плазматическая клетка – конечный этап дифференцировки В-лимфоцита. Функциональная активность – участие в формировании гуморального иммунитета, продукция антител.

Моноклональный иммуноглобулин – иммуноглобулин одного класса, который синтезируется в избыточном количестве опухолевой плазматической клеткой. Структура иммуноглобулина при этом не нарушена, но синтез иммуноглобулина или отдельных компонентов превосходит уровень физиологической потребности.

Моноклональная гаммапатия – состояние, характеризующиеся присутствием иммуноглобулина одного класса.

М-градиент – узкая, четко очерченная полоса на электрофореграмме, которую образуют моноклональные иммуноглобулины.

Ремиссия – период течения заболевания, который характеризуется значительным ослаблением или полным исчезновением симптомов заболевания, в том числе по данным выполненных лабораторных и инструментальных методов исследования.

Рецидив – возврат клиники заболевания, в том числе и по данным лабораторных и инструментальных методов исследований.

Общая выживаемость – рассчитывается от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последней явки пациента.

Выживаемость без прогрессирования – рассчитывается от даты начала лечения до прогрессирования болезни или смерти от любой причины.

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Множественная миелома (ММ) или плазмоклеточная миелома (в редакции ВОЗ 2017 г.) – это В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки (ПК), продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [1].

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

Патогенетически решающим фактом является длительная, хроническая антигенная стимуляция после вирусных инфекций или других хронических заболеваний, длительного воздействия токсических веществ и радиации [2–5]. В результате длительной серии генетических событий формируется патологический клон В-клеток, способных к дифференцировке до ПК, но продуцирующих нефункциональный иммуноглобулин. Биологические и клинические особенности ММ связаны с генетическими aberrациями, такими как перестройка локусов генов тяжелой цепи иммуноглобулина (IGH), а также хромосомные делеции, мутации соматических генов и хромосомная гипердиплоидия с участием нечетного числа хромосом. Наличие значительного количества различных генетических нарушений обуславливает высокую вариабельность течения болезни [2,6–8].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Заболеваемость ММ составляет приблизительно 1 % среди всех злокачественных опухолей и до 10–15 % всех опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. Заболевают преимущественно люди старшей возрастной группы. Средний возраст вновь заболевших – ≈70 лет, распространенность заболевания среди населения моложе 40 лет не превышает 2 %. В России в 2017 г. заболеваемость ММ составила 2,78 на 100 тыс. населения, впервые было диагностировано 4 075 случаев, умерли 2587 пациентов [9].

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

C90.0 – множественная миелома

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Среди плазмоклеточных опухолей в настоящее время выделяют [10]:

- моноклональную гаммапатию неясного генеза (не Ig-M тип);
- моноклональную гаммапатию неясного генеза с вовлечением легких цепей;
- плазмоклеточную (множественную) миелому;
- варианты плазмоклеточной миеломы: вялотекущую (асимптоматическую) миелому, несекретирующую миелому и плазмоклеточный лейкоз;
- плазмоцитому.

Множественная миелома классифицируется по стадиям и по факторам риска.

Распространенной системой стадирования является классификация В. Durie и S. Salmon, предложенная в 1975 г. (табл. 1) [11], которая была заменена на международную систему стадирования (International Staging System – ISS) [12], пересмотренную в 2014 г. [13].

Таблица 1. Стадирование ММ по системе В. Durie, S. Salmon

Стадия	Признаки	Клеточная масса, $10^{12}/м^2$
I	Совокупность следующих признаков: 1. Уровень гемоглобина >10 г/дл 2. Нормальный уровень кальция сыворотки 3. Рентгенологически нормальная структура костей или одиночный очаг поражения 4. Низкий уровень М-протеина: а) IgG <50 г/л; б) IgA <30 г/л Белок Бенс-Джонса <4 г/сут	$<0,6$ (низкая)
II	Показатели, не соответствующие ни I, ни III стадиям	$0,6-1,2$ (средняя)
III	Один или более из следующих признаков: • Уровень гемоглобина $<8,5$ г/дл • Уровень кальция сыворотки превышает нормальные значения • Множественные поражения костей (>3 литических очагов) • Высокий уровень М-протеина: ○ IgG >70 г/л; ○ IgA >50 г/л • Белок Бенс-Джонса >12 г/сут	$>1,2$ (высокая)

Дополнительным признаком, определяющим подстадию, является состояние функции почек:

- А – нормальная (креатинин сыворотки <170 мкмоль/л или 2 г/дл).
- В – сниженная (креатинин сыворотки ≥ 170 мкмоль/л или 2 г/дл).

Классификация ISS основана на важном прогностическом значении сочетания β 2-микроглобулина и альбумина сыворотки крови (табл. 2) [12].

Таблица 2. Стадирование множественной миеломы по системе ISS

Стадия	Показатели	Медиана ОБ, мес
I	β 2-микроглобулин сыворотки $<3,5$ мг/л Альбумин $\geq 3,5$ г/дл	62
II	β 2-микроглобулин сыворотки $<3,5$ мг/л Альбумин $<3,5$ г/дл или β 2-микроглобулин сыворотки $3,5-5,5$ мг/л	44
III	β 2-микроглобулин $\geq 5,5$ мг/л	29

В 2014 г. ISS была пересмотрена (revised ISS; R-ISS). Кроме показателей β 2-микроглобулина и альбумина сыворотки R-ISS учитывает наличие неблагоприятных хромосомных аномалий и высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (табл. 3) [13].

Таблица 3. Пересмотренная международная система стадирования ММ

Прогностический фактор	Критерии
Стадии ISS I II III	β 2-микроглобулин сыворотки $<3,5$ мг/л, альбумин $\geq 3,5$ г/дл Критерии не соответствуют I или III стадиям β 2-микроглобулин $\geq 5,5$ мг/л
Цитогенетические аномалии по FISH Высокий риск Стандартный риск	Наличие del 17p и/или транслокации t(4;14) и/или транслокации t(14;16) Отсутствие цитогенетических аномалий высокого риска
ЛДГ Норма Высокий уровень	ЛДГ сыворотки ниже верхней границы нормального уровня ЛДГ сыворотки выше верхней границы нормального уровня
Новая модель стратификационного риска ММ Стадии R-ISS I II III	ISS-стадия I, цитогенетические аномалии стандартного риска по FISH и нормальный уровень ЛДГ Критерии не соответствуют I или III стадиям R-ISS ISS стадия III и/или цитогенетические аномалии высокого риска по FISH или высокий уровень ЛДГ

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

Клинические проявления ММ чрезвычайно разнообразны, но в значительной мере определяются инфильтрацией костного мозга ПК и органными повреждениями. Клинические признаки ММ проявляются симптомами, обусловленными костными повреждениями (боли в костях, переломы костей скелета, компрессия спинного мозга, радикулярные боли), гиперкальциемией (полиурия, полидипсия, тошнота, рвота), почечной недостаточностью (тошнота, рвота, недомогание, слабость), амилоидозом (периферическая нейропатия, отеки, органомегалия), инфильтрацией миеломными клетками костного мозга (анемия, геморрагический синдром), снижением уровня нормальных иммуноглобулинов (частые инфекции, пневмонии), криоглобулинемией (синдром Рейно, акроцианоз), синдромом гипервязкости (одышка, транзиторные ишемические атаки, тромбоз глубоких вен, кровоизлияния в сетчатку глаза, тромбоз центральной вены сетчатки или ее ветвей, носовые кровотечения) [10].

Длительность заболевания до появления первых клинических симптомов может составлять от нескольких месяцев до $\geq 2-3$ лет.

1.7 Множественная миелома, осложненная почечной недостаточностью.

Основная причина поражения почек при множественной миеломе – поражение структур нефрона моноклональными легкими цепями. Наиболее часто развивается миеломная нефропатия (33-57% от всех причин почечной недостаточности), реже AL-амилоидоз (21%) и болезнь отложения легких цепей (22%).

Миеломная нефропатия (цилиндр-нефропатия, cast-nephropathy) – морфологический вариант поражения почек при ММ, характеризующийся образованием белковых цилиндров в дистальном отделе канальцев, развитием тубулоинтерстициального воспаления и фиброза.

Критерии миеломной нефропатии:

- креатинин >177 мкмоль/л (2 мг/дл) или СКФ <40 мл/мин;
- высокий уровень секреции СЛЦ иммуноглобулинов сыворотки (более 500 мг/л);
- при иммуноэлектрофорезе мочи преобладает белок Бенс-Джонса (протеинурия переполнения, канальцевая).

Миеломная нефропатия – основная причина острого почечного повреждения при ММ. Повреждение почек усиливается при воздействии таких факторов как гиперкальциемия, дегидратация, применение аминогликозидов, нестероидных

противовоспалительных препаратов, внутривенном введении контрастных веществ. Для диагностики острого почечного повреждения рекомендовано использовать критерии RIFLE или AKIN (табл. 4).

Таблица 4. Диагностика острого почечного повреждения (критерии RIFLE и AKIN)

Критерии по креатинину и СКФ		Критерии по темпу диуреза
RIFLE	AKIN	RIFLE и AKIN
Стадия R (риск) Увеличение концентрации креатинина $\geq 50\%$ или снижение СКФ $> 25\%$ от исходного значения	Стадия I Увеличение концентрации креатинина $\geq 50\%$ или более 0,3 мг/дл (26,4 мкмоль/л) от исходного значения	менее 0,5 мл/кг/час в течение 6 часов
Стадия I (повреждение) Увеличение концентрации креатинина $\geq 100\%$ или снижение СКФ $> 50\%$ от исходного значения	Стадия II Увеличение концентрации креатинина $\geq 100\%$ от исходного значения	менее 0,5 мл/кг/час в течение 12 часов
Стадия F (недостаточность) Увеличение концентрации креатинина $\geq 200\%$ или снижение СКФ $> 75\%$ от исходного значения или содержание креатинина в сыворотке более 4 мг/дл (≥ 354 мкмоль/л) с быстрым повышением более 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л)	Стадия III Увеличение концентрации креатинина $\geq 200\%$ от исходного значения или содержание креатинина в сыворотке более 4 мг/дл (≥ 354 мкмоль/л) с быстрым повышением более 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л) или необходимость заместительной почечной терапии	менее 0,3 мл/кг/час в течение 24 часов или анурия в течение 12 часов
Стадия L (утрата) Полная утрата функции почек (необходимость заместительной почечной		

Критерии по креатинину и СКФ		Критерии по темпу диуреза
RIFLE	AKIN	RIFLE и AKIN
терапии) более 4-х недель		
Стадия Е (конечная стадия заболевания почек) Необходимость заместительной почечной терапии более 3-х мес.		

У пациентов со стабильной функцией почек стадию хронической болезни почек определяют на основании скорости клубочковой фильтрации, определяемой по формулам MDRD или CKD-EPI (табл. 5).

Таблица 5. Классификация хронической болезни почек

Стадия	Характеристика	СКФ мл/мин/1,73 м ²
1	Поражение почек с нормальной или повышенной СКФ	≥90
2	Минимальное снижение СКФ	60-89
3	Умеренное снижение СКФ	30-59
4	Выраженное снижение СКФ	15-29
5	Почечная недостаточность	<15 или диализ

Острое почечное повреждение вследствие миеломной нефропатии является показанием к немедленному началу специфической терапии, поскольку улучшение функции почек возможно только при редукции опухоли. Следует использовать терапевтические схемы, которые позволяют достигнуть быстрого и максимального гематологического и почечного ответов. При необходимости терапию проводят одновременно с гемодиализом или перитонеальным диализом, при этом все препараты вводятся в полных дозах после сеанса гемодиализа или в междиализные дни.

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

Критерии установления диагноза/состояния:

Тлеющая (асимптоматическая) ММ должна удовлетворять двум критериям:

- 1. Моноклональный протеин в сыворотке крови ≥ 30 г/л и/или 500 мг в суточном анализе мочи и/или 10–59 % клональных ПК в костном мозге.*
- 2. Отсутствие органических повреждений (CRAB – см. симптоматическую ММ), в том числе отсутствие признаков поражения костей (что подтверждено данными магнитно-резонансной томографии или позитронно-эмиссионной/компьютерной томографии (ПЭТ/КТ), или спиральной компьютерной томографии костей в низкодозовом режиме) и отсутствие амилоидоза.*

Симптоматическая ММ должна удовлетворять трем критериям:

- 1. Присутствие в костном мозге ≥ 10 % клональных ПК или наличие подтвержденной биопсией костной/экстрамедуллярной плазмоцитомы и 1 или несколько обозначенных ниже симптомов, обусловленных ММ:*
 - а) гиперкальциемия: уровень кальция в сыворотке крови > 11 мг/дл ($> 2,75$ ммоль/л);*
 - б) дисфункция почек: уровень креатинина в сыворотке крови > 2 мг/дл (> 173 ммоль/л), клиренс креатинина < 40 мл/мин;*
 - в) анемия: нормохромная нормоцитарная, уровень гемоглобина на 2 г/дл (20 г/л) меньше нижней границы нормы или < 10 г/дл (< 100 г/л);*
 - г) 1 или более остеолитических очагов, в том числе подтвержденных данными рентгенографии костей, спиральной компьютерной томографии или ПЭТ/КТ;*
 - д) количество клональных плазмочитов в костном мозге > 60 %;*
 - е) ненормальное соотношение свободных легких цепей (СЛЦ): ≥ 100 или $\leq 0,01$;*
 - ж) более 1 очага поражения костного мозга, выявленного при магнитно-резонансной томографии костей.*
- 2. Другие симптомы: гипервязкость, амилоидоз, частые бактериальные инфекции (> 2 эпизодов в течение 12 мес).*

Для несекретирующей миеломы характерно выявление в пунктате костного мозга ≥ 10 % ПК, а также признаков CRAB-синдрома. Моноклонального протеина нет ни в сыворотке крови, ни в моче, что подтверждают результаты иммунофиксации. Увеличение СЛЦ отмечается у 2/3 пациентов с несекретирующей ММ.

2.1 Жалобы и анамнез

- У всех пациентов с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном приеме **рекомендуется** тщательный сбор жалоб и анамнеза при заболеваниях органов кроветворения и крови для верификации диагноза [1,14,15].

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

2.2 Физикальное обследование

- У всех пациентов с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнение визуального осмотра терапевтического, пальпации терапевтической и аускультации терапевтической, определение общего состояния по шкале ECOG, а также осмотр миндалин и полости рта для уточнения распространенности и тяжести течения заболевания [1,14,15].

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

Комментарий: при осмотре необходимо оценить общее состояние пациента по шкале ECOG (см. приложение Г1), а также осмотреть миндалины и полость рта; пальпация должна включать в себя пальпацию доступных групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** для уточнения состояния пациента, выработки адекватной терапевтической тактики и/или (в случае ранее проведенной терапии) при развитии нежелательных явлений лечения выполнить следующие лабораторные исследования:
 - Общий (клинический) анализ крови развернутый с определением уровней гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов, СОЭ [1,15,16];
 - общий (клинический) анализ мочи [1,15,16];
 - определение количества белка в суточной моче [1,15,16];
 - анализ крови биохимический общетерапевтический (общий белок, альбумин, ЛДГ, мочевины, креатинин, билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, кальций, калий) [1,15,16];
 - коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза) с включением следующих параметров: протромбин, международное нормализованное отношение,

активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III, плазминоген [1,15–17].

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

- Всем пациентам с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** определить клиренс креатинина и скорость клубочковой фильтрации расчетным методом по формулам СКD-EPI или MDRD для уточнения состояния функции почек и определения необходимости модификации терапии или доз препаратов при наличии почечной недостаточности и/или определения показаний к назначению гемодиализа [1,15,16].

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

Комментарий: *рекомендации по коррекции дозы леналидомида** в зависимости от функции почек – см. приложение А3.2.*

- Всем пациентам с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** для уточнения активности основного заболевания или для оценки ответа на терапию выполнить следующие обследования:

- определить соотношение белковых фракций в крови (кроме пациентов с несекретирующей, вялотекущей миеломой и миеломой легких цепей) и моче методом электрофореза с количественным определением моноклонального и поликлональных иммуноглобулинов [1,15,16,18,19];

- определить $\beta 2$ -микроглобулин при диагностике ММ для стадирования согласно современной классификации [1,15,16,18,19];

- исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови и суточной моче методом иммунофиксации с количественным определением уровня М-градиента [1,15,16,19].

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

Комментарий: *характерным для ММ является увеличение содержания общего белка в сыворотке крови. При электрофорезе белков сыворотки крови М-градиент определяется у 80 % пациентов ММ в виде характерного пика, при иммунофиксации – у 93 %. Физические особенности парапротеинов лежат в основе синдрома гипервязкости, вероятность которого возрастает с увеличением содержания парапротеинов в плазме крови.*

Нередко у пациентов с ММ выявляется экскреция патологического белка с мочой. Эти случаи относят к миеломе Бенс-Джонса. Для скрининга мочевого протеина (необходим сбор мочи в течение 24 ч) также используют электрофорез и иммунофиксацию.

На основании уровня парапротеинов определяются стадия ММ (см. раздел 1.5. Классификация ММ), а также глубина ответа на ММ (см. раздел 3.5. Определение эффективности лечения).

Иммунофиксацию необходимо выполнять, даже если при электрофорезе крови характерный пик не выявлялся. Она проводится с целью уточнения моноклональной природы М-градиента, обнаруженного в ходе электрофореза белковых фракций, и его типирования (определения, какие типы тяжелых и легких цепей входят в его состав).

- Всем пациентам с несекретирующей, олигосекретирующей, вялотекущей миеломой и миеломой легких цепей, а также при диализзависимой почечной недостаточности, при подозрении на заболевание, при первичном или повторном приеме по поводу выявленного заболевания, при контрольных обследованиях и подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** определение содержания СЛЦ каппа и лямбда в крови для уточнения активности основного заболевания или для оценки ответа на терапию [1,15,16,20].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарий: включение метода определения СЛЦ иммуноглобулинов в сыворотке крови в план обследования пациентов с предполагаемой моноклональной гаммапатией позволяет увеличить диагностическую чувствительность имеющихся методов определения парапротеина, а также проводить мониторинг пациентов с несекретирующей ММ.

Анализ СЛЦ иммуноглобулинов у пациентов с ММ приобретает особое значение в прогнозировании ремиссии, поскольку противоопухолевый ответ по результатам их определения наступает раньше по сравнению с результатами стандартных иммунохимических исследований.

- Всем пациентам с подозрением на ММ или ММ, выявленной при первичном или повторном приеме по поводу выявленного заболевания, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** определение основных групп крови по АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактора), определение фенотипа антигенов эритроцитов для возможности выполнения гемотрансфузии при наличии показаний до, во время или после терапии [1].

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

- Всем пациентам с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме по поводу выявленного заболевания, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови; определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови с целью уточнения необходимости терапии или профилактики реактивации вирусного гепатита [1].

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

- Всем пациентам с подозрением на ММ или выявленной ММ при подозрении на заболевание при первичном или повторном приеме по поводу выявленного заболевания, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусам иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) и ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови для уточнения необходимости одновременного проведения противоопухолевой и антиретровирусной терапии [1].

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

- Всем пациентам с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнить получение цитологического препарата КМ путем пункции (стеральная пункция), цитологическое (миелограмма) и при необходимости исследование биологического материала (костный мозг) методом проточной цитофлуориметрии для подтверждения и формулирования диагноза [21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- Всем пациентам с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном приеме, а также для оценки костномозгового кроветворения перед сбором СКК или при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнить получение гистологического препарата костного мозга (КМ) (трепанобиопсию) и патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга (при необходимости с применением иммуногистохимических методов) для подтверждения и формулирования диагноза. [21].

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

- Всем пациентам с впервые выявленной ММ, а также при 1 и 2-м рецидивах **рекомендуется** выполнить цитогенетическое исследование ПК (кариотипирование и молекулярно-цитогенетическое исследование FISH-метод) для выявления наиболее

прогностически важных цитогенетических аномалий: t(4;14), t(14;16), t(6;14), del 17p13, t(11;14), del13, плоидности и изменений хромосомы 1 [13].

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

Комментарий: мутации t(4;14), t(14;16) и del17p включены в пересмотренную систему стадирования ММ R-ISS как относящиеся к высокому риску, поэтому они должны оцениваться у всех пациентов ММ при установлении диагноза.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам при установке диагноза ММ/перед началом терапии, при оценке эффекта терапии, а также при подозрении на рецидив заболевания **рекомендуется** выполнить КТ всех отделов позвоночника, грудной клетки, таза (предпочтение отдается низкодозной КТ всего скелета) для уточнения наличия и распространенности поражения костей, выявления костных и экстрамедуллярных плазмочитом с определением их размеров [1,22].

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

- Всем пациентам при установке диагноза ММ или непосредственно перед началом терапии, а также при подозрении на рецидив заболевания при невозможности выполнить КТ/низкодозную КТ костей скелета **рекомендуется** выполнить рентгенологическое исследование костей: рентгенографию (включая череп, грудную клетку, все отделы позвоночника, таз, плечевые и бедренные кости) для уточнения наличия и распространенности поражения костей [1].

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

- Всем пациентам при установке диагноза ММ перед началом терапии, при оценке эффекта терапии, а также при подозрении на рецидив заболевания в качестве альтернативы КТ всего скелета для уточнения наличия и распространенности поражения костей, выявления костных и экстрамедуллярных плазмочитом с определением их размеров рекомендуется выполнить ПЭТ/КТ [23].

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

Комментарий: при планировании этапа высокодозного лечения с поддержкой аутологичными гемопоэтическими стволовыми клетками (ауто-ТГСК) динамика опухолевого процесса по данным ПЭТ/КТ имеет прогностическое значение.

- Всем пациентам с подозрением на тлеющую миелому или на солитарную плазмочитому, а также при подозрении на компрессию спинного мозга (для визуализации оболочек спинного мозга) **рекомендуется** выполнение магнитно-резонансной томографии всех отделов позвоночника и таза [1].

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

• Всем пациентам с верифицированной ММ перед началом терапии **рекомендуется** для своевременного выявления сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем, определения необходимости профилактики или лечения соответствующей коморбидности выполнить следующие исследования [1]:

- электрокардиографию;
- эхокардиографию (по показаниям);
- ультразвуковую доплерографию сосудов (артерий и вен) нижних конечностей (по показаниям);
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости (по показаниям);
- рентгенографию или КТ органов грудной клетки;
- эзофагогастродуоденоскопию (по показаниям).

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

• Всем пациентам с верифицированной ММ с коморбидностью, которая может повлиять на выбор программы противоопухолевого лечения, перед началом терапии **рекомендуется** консультация соответствующего врача-специалиста (врач-кардиолог, врач-невропатолог, врач-оториноларинголога, врач-нефролог и др.) [1].

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

2.5 Иные диагностические исследования

Не применяются.

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

Назначение и применение лекарственных препаратов, указанных в клинических рекомендациях, направлено на обеспечение пациента клинически эффективной и безопасной медицинской помощью, в связи с чем их назначение и применение в конкретной клинической ситуации определяется в соответствии с инструкциями по применению конкретных лекарственных препаратов с реализацией представленных в инструкции мер предосторожности при их применении, также возможна коррекция доз с учетом состояния пациента.

3.1 Показания к началу терапии и определение стратегии лечения

- Пациентам с тлеющей (бессимптомной) миеломой специфическая терапия не рекомендуется [24].

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

- Пациентам с симптоматической ММ **рекомендуется** начало специфической противоопухолевой терапии [24].

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

Комментарий: тактика ведения пациентов моложе 65 лет и пожилых пациентов отличается. Для лечения «первичных» пациентов моложе 65 лет с ММ без серьезной сопутствующей патологии в программу лечения включают высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с трансплантацией ауто-ТГСК. Пациентам старше 65 лет или молодым лицам с клинически значимыми сопутствующими заболеваниями следует рекомендовать комбинации на основе новых лекарственных препаратов без этапа ВДХТ с ауто-ТГСК.

При выборе схемы индукционной терапии необходимо также учитывать сопутствующие заболевания пациента и осложнения ММ. При наличии клинически значимой кардиальной патологии целесообразно исключить из терапии антрациклины.

Для лечения пациентов с почечной недостаточностью терапией выбора являются бортезомибсодержащие режимы с высокими дозами дексаметазона**. При наличии жизнеугрожающих состояний (клинически значимое кровотечение, некомпенсированный сахарный диабет тяжелого течения) противоопухолевая терапия проводится сразу после купирования указанных осложнений.

3.2 Лечение пациентов с впервые диагностированной ММ – не кандидатов на ВДХТ с ауто-ТГСК (старше 65 лет)

- Пациентам с впервые диагностированной ММ – не кандидатам на ВДХТ с ауто-ТГСК – **рекомендуется** лечение одной из программ с включением бортезомиба** – VMP, VD, VCD (описание режимов – см. приложение А3.1.) [25].

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

Комментарий: в рандомизированном исследовании VISTA проведено сравнение эффективности комбинации мелфалана** и преднизолона** (MP) и комбинации бортезомиба** с мелфаланом** и преднизолоном** (VMP) у пациентов с впервые диагностированной ММ [26]. Значительное преимущество схемы VMP по сравнению с MP, включая общую эффективность, частоту полных ремиссий (ПР), время до прогрессирования (ВДП), общую выживаемость (ОВ), позволило рассматривать схему VMP в качестве современной стандартной терапии 1-й линии пациентов с ММ, которым не планируется проведение ВДХТ с ауто-ТГСК. Продолжительность лечения по схеме VMP должна составлять не менее 9 циклов.

В двух рандомизированных исследованиях III фазы было показано, что еженедельное введение бортезомиба** вместо введения препарата 2 раза в неделю не снижает эффективности лечения, но позволяет значительно уменьшить частоту развития периферической полинейропатии [27,28]. Программу VMP с введением бортезомиба** 1 раз в неделю рекомендуется использовать у пожилых пациентов ММ как предпочтительную.

С целью уменьшения побочных эффектов бортезомиба** при появлении признаков токсичности необходима своевременная редукция дозы препарата. Кроме того, подкожное введение бортезомиба** вместо внутривенного существенно снижает частоту развития нежелательных явлений.

Высокоэффективным методом ведения «первичных» пациентов ММ является сочетание бортезомиба** с дексаметазоном** (VD) [29].

Поддерживающая терапия бортезомибом** увеличивает частоту ПР, выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ВДП. Поскольку убедительных данных об увеличении ОВ нет, согласно рекомендациям ESMO поддерживающая терапия у пожилых пациентов не рекомендуется [15].

- Пациентам с впервые диагностированной ММ – не кандидатам на ВДХТ с ауто-ТГСК – в качестве альтернативной опции, а также при наличии противопоказаний к применению бортезомиба** **рекомендуется** проведение терапии комбинациями с

включением леналидомида** (Rd, MPR) (описание режимов – см. приложение А3.1.) [25,30].

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

Комментарий: в рандомизированном исследовании FIRST [31,32] показано, что длительная непрерывная терапия по схеме Rd улучшает ВБП по сравнению с фиксированным числом курсов Rd длительностью 18 мес. Так, в группе пациентов, получавших терапию Rd непрерывно, медиана ВБП составила 26 мес, а показатель 4-летней ВБП – 33 %, в то время как при лечении Rd-18 эти показатели равнялись 21 мес. и 14 % соответственно. При этом в группе пациентов, получавших длительно схему Rd и достигших ПР или очень хорошей частичной ремиссии (ОХЧР), 4-летняя ВБП составила 75 %.

В двух проспективных рандомизированных исследованиях изучали эффективность трехпрепаратной схемы мелфалан**/преднизолон**/леналидомид** (MPR) по сравнению со схемой мелфалан**/преднизолон** (MP) [33]. Преимущество ВБП было отмечено в случае применения MPR с последующим длительным назначением леналидомида** (схема MPR-R). Однако различий в показателях ОБ достигнуто не было.

- Пациентам с впервые диагностированной ММ – не кандидатам на ВДХТ с ауто-ТГСК – в качестве альтернативной опции рекомендуется добавление даратумумаба** к программе Rd [34].

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

Комментарий: в крупном рандомизированном исследовании III фазы изучалась эффективность добавления анти-CD38 моноклонального антитела даратумумаба** к комбинации леналидомида** и дексаметазона** (Rd) у пациентов с впервые диагностированной ММ – не кандидатов на ауто-ТГСК. При медиане наблюдения 49,7 мес. медиана ВБП в группе DRd еще не была достигнута и составила 34,4 месяца в группе Rd (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,43-0,67; $P < 0.0001$). Расчетная частота ВБП к 48 месяцам составила 60,2% в группе DRd и 38,2% в группе Rd. У пациентов с высоким цитогенетическим риском медиана ВБП составила 45,3 месяца в группе DRd и 29,6 месяца в группе Rd (ОР 0,57; 95 % ДИ 0,33–1,00). Общий ответ в группе DRd составил 93%, а в контрольной группе – 82 %, при этом полный и более глубокий ответ на терапию достигался значительно чаще в группе больных, получавших терапию Dara-Rd (51 и 29 % соответственно), а также частота достижения МОБ-негативности при пороге чувствительности 10–5 была более чем в 3 раза выше в группе DRd (31 и 10 %

соответственно). У пациентов с высоким цитогенетическим риском частота МОБ-негативности была в 10 раз выше в группе DRd (23 % и 2 % соответственно).

- Пациентам с впервые диагностированной ММ – не кандидатам на ВДХТ с ауто-ТГСК – в качестве альтернативной опции **рекомендуется** добавление даратумумаба** к программе VMP (описание режимов – см. приложение А3.1.) [35].

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

Комментарий: в крупном рандомизированном исследовании III фазы изучали эффективность добавления анти-CD38 моноклонального антитела даратумумаба** к комбинации бортезомиба**, мелфалана** и преднизолона** (VMP) у пациентов с впервые диагностированной ММ – не кандидатов на ауто-ТГСК. При медиане наблюдения 27,8 мес. 30-месячная ВБП в группе DVMP составила 60 %, а в группе VMP медиана ВБП была достигнута и составила 19,1 мес. (различия были статистически достоверны, $p < 0,0001$). Общий ответ в группе DVMP составил 91 %, а в контрольной группе – 74 %, при этом полный и более глубокий ответ на терапию достигался значительно чаще в группе даратумумаба** (45 и 25 % соответственно), а также частота достижения МОБ-негативности при пороге чувствительности 10–5 была более чем в 3 раза выше в группе DVMP (27 и 7 % соответственно).

Добавление даратумумаба** к режиму VMP не приводило к повышению токсичности: частота отмены терапии была в 2 раза ниже в группе даратумумаба** (5 % при применении DVMP и 10 % при применении VMP). Инфузионные реакции, обусловленные введением даратумумаба**, отмечались у 27,7 % пациентов и развивались в основном во время 1-го введения препарата.

- Пациентам старше 65 лет с впервые диагностированной ММ – не кандидатам на ВДХТ с ауто-ТГСК – в качестве индукционной терапии **рекомендуется** комбинированная терапия, включающая бортезомиб**, леналидомид** и дексаметазон**. [36,37]

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

Комментарий: По данным международного рандомизированного исследования III фазы SWOG S0777 (N=523) по сравнению эффективности комбинации леналидомид**+бортезомиб**+дексаметазон** и леналидомид**+дексаметазон** (группа контроля) у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой не подлежащих ауто-ТГСК, терапия RVd оказывала положительное влияние на такие показатели, как ВБП, ОВ и частота общего ответа.

Результаты исследования продемонстрировали статистически значимое улучшение ВБП в группе пациентов, получавших схему RVd. Продолжительность ВБП при

лечении комбинацией *RVd* по сравнению с группой контроля составила 41 мес vs. 29 мес, соответственно ($p = 0,003$). Общй ответ в группе *RVd* составил 90,2% против 78,8% в группе пациентов, получавших *Rd* (отношение рисков, 0,528; $P = 0,006$ [ITT]; отношение рисков, 0,38; $p = 0,001$). Общая выживаемость в группе *RVd* не достигнута, а в группе контроля – 69 мес. ($p = 0,0114$). Медиана длительности ответа составила 50 мес. в группе *RVd* и 39 мес. в группе *Rd* ($p = 0,0175$).

- Пациентам старше 65 лет с впервые диагностированной ММ – не кандидатам на ВДХТ с ауто-ТГСК, которым не могут быть назначены бортезомиб** и леналидомид**, рекомендуется проведение терапии комбинацией бендамустина** и преднизолона** (ВР) (описание режимов – см. приложение А3.1.) [15].

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

Комментарий: основанием для использования этой программы стали результаты рандомизированного исследования по сравнению ее эффективности с традиционной ранее терапией по схеме МР. В исследовании показаны более высокая частота ПР и более длительная медиана времени до неудач лечения при использовании ВР, но при этом не выявлено улучшения ОВ.

- Пациентам, имеющим по крайней мере 1 неблагоприятный фактор (возраст ≥ 75 лет, сопутствующие заболевания с нарушением функции органов), рекомендуется соответствующая редукция доз препаратов (табл. 6) [1].

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

Таблица 6. Рекомендации по снижению доз препаратов у пожилых пациентов ММ

Лекарственный препарат	Уровень дозы		
	0	1	2
Бортезомиб**	1,3 мг/м ² дни: 1, 4, 8, 11-й каждые 3 нед	1,3 мг/м ² 1 раз в неделю дни: 1, 8, 15, 22-й каждые 5 нед	1,0 мг/м ² 1 раз в неделю дни: 1, 8, 15, 22-й каждые 5 нед
Леналидомид** (с дексаметазоном**)	25 мг в день дни: 1–21-й каждые 4 нед	15 мг в день дни: 1–21-й каждые 4 нед	10 мг в день дни: 1–21-й каждые 4 нед
Дексаметазон**	40 мг в день дни: 1, 8, 15, 22-й каждые 4 нед	20 мг в день дни: 1, 8, 15, 22-й каждые 4 нед	10 мг в день дни: 1, 8, 15, 22-й каждые 4 нед

Лекарственный препарат	Уровень дозы		
	0	1	2
Мелфалан**	0,25 мг/кг или 9 мг/м ² дни: 1–4-й каждые 4–6 нед	0,18 мг/кг или 7,5 мг/м ² дни: 1–4-й каждые 4–6 нед	0,13 мг/кг или 5 мг/м ² дни: 1–4-й каждые 4–6 нед
Преднизолон**	60 мг/м ² 1–4-й дни	30 мг/м ² 1–4-й дни	15 мг/м ² 1–4-й дни
Циклофосфамид**	100 мг в день дни: 1–21-й каждые 4 нед	50 мг в день дни: 1–21-й каждые 4 нед	50 мг через день дни: 1–21-й каждые 4 нед

- Пациентам старше 75 лет с неудовлетворительным физическим состоянием, тяжелой сопутствующей патологией **рекомендуется** терапия комбинацией мелфалана** с преднизолоном** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [1].

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

3.3 Лечение пациентов с впервые диагностированной ММ, кандидатов на ВДХТ с последующей ауто-ТГСК

- Пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний **рекомендуется** проведение высокодозной консолидации, включающей 1 или 2 трансплантации ауто-ТГСК [38,39].

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

Комментарий: Возрастные ограничения обусловлены тем, что у пожилых пациентов возрастает риск трансплантатассоциированной летальности. Особенно это важно для возрастной категории старше 70 лет, при которой указанный риск может достигать 8 %. Миеломная нефропатия (включая диализзависимую почечную недостаточность) не является противопоказанием для выполнения ВДХТ с последующей ауто-ТГСК. Пациент может быть направлен в трансплантационный центр, располагающий возможностью проведения гемодиализа. Подробная информация об основных этапах ауто-ТГСК при ММ, ее эффективности и необходимой сопроводительной терапии представлена в приложениях А3.3, А3.4, А3.6–А3.10, А3.12–А3.17.

3.3.1 Индукционный этап терапии

- Пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, которым планируется консолидация ауто-ТГСК, в качестве индукционной терапии **рекомендуется** применять один из следующих режимов терапии (описание режимов – см. приложение А3.1.) [40,41]:

- Бортезомиб**/циклофосфамид**/дексаметазон** (VCD)
- Бортезомиб**/доксорубицин**/дексаметазон** (PAD)
- Бортезомиб**/дексаметазон** (VD).

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

Комментарий: *триплеты, включающие бортезомиб**, считаются самыми эффективными режимами, так как имеют большую эффективность, чем VD. Во всех представленных схемах оптимальным является подкожное введение бортезомиба**.*

- Пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, которым планируется консолидация ауто-ТГСК, в качестве индукционной терапии **рекомендуется** комбинированная терапия, включающая бортезомиб**, леналидомид ** и дексаметазон**. [42,43]

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

Комментарий: *Результаты исследования PETHEMA GEM2012 подтвердили эффективность применения RVD в качестве индукционной терапии у пациентов с ВДММ, подлежащих ауто-ТГСК. Все пациенты, включенные в исследование, получали RVD в качестве индукции ремиссии с последующими однократной или тандемной ауто-ТГСК. Частота общего ответа ЧР после индукции составила 83,4%, а частота ПР – 33,4 %. После проведения ауто-ТГСК и консолидации, частота ПР увеличилась до 50%, МОБ-негативность констатирована в 65,9% случаев.*

*Исследование IFM 2009 представляло собой рандомизированное контролируемое открытое многоцентровое исследование III фазы, включавшее 700 пациентов с ВДММ, подлежащих ауто-ТГСК. Пациенты получали индукционную терапию, включавшую леналидомид**, бортезомиб** и дексаметазон** с последующей ауто-ТГСК в одной группе и без таковой в другой. Из числа пациентов в группе RVD + ауто-ТГСК (n = 350), доля, достигших ответа $\geq$ ОХЧР, составила 88 %; ПР - 59 %. В группе пациентов, получивших RVD без последующей трансплантации, данные показатели составили 77% и 48%, соответственно. Медиана ВБП была значительно выше при RVD + ауто-ТГСК (50*

месяцев) по сравнению с RVD без ауто-ТГСК (36 месяцев; $p < 0,001$).

У пациентов, которым показана ауто-ТГСК, мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется проводить после 4 циклов терапии по схеме RVD.

• Пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, которым планируется выполнение ауто-ТГСК, при недостаточном ответе на индукционную терапию бортезомибсодержащими режимами (не достигнута по крайней мере ЧР после 4–6 циклов) **рекомендуется** применять 2-ю линию терапии одним из следующих леналидомидсодержащих режимов терапии (описание режимов – см. приложение А3.1) [25,44–46]:

- Леналидомид**/дексаметазон** (RD/Rd)
- Леналидомид**/бортезомиб**/дексаметазон** (VRD)
- Леналидомид**/доксорубин**/дексаметазон** (RAD)
- Леналидомид**/циклофосфамид**/дексаметазон** (RCD)
- Леналидомид**/циклофосфамид**/преднизолон** (RCP).

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

Комментарий: количество курсов индукционной терапии определяется противоопухолевым ответом на лечение и согласовывается с трансплантационным центром. Поскольку леналидомид** обладает миелосупрессивным эффектом, мобилизацию и сбор ауто-ТГСК целесообразно выполнять после 4-го леналидомидсодержащего курса.

• Пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, которым планируется консолидация ауто-ТГСК, в качестве индукционной терапии **не рекомендуется** применять схемы терапии, включающие мелфалан** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [1,47].

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

Комментарий: мелфалан** обладает миелосупрессивным эффектом, что может оказывать негативное влияние на мобилизацию ауто-ГСК.

3.3.2 Трансплантационный этап

• Пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, достигшим ПР или ЧР после индукционной терапии, **рекомендуется** выполнение мобилизации и сбора ГСК крови под лабораторным контролем количества стволовых

кроветворных клеток в периферической крови и аферезном продукте методом проточной цитометрии для последующего выполнения ауто-ТГСК [1,38,39].

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

Комментарий: наиболее часто используемым режимом мобилизации является сочетание химиотерапевтических препаратов (чаще всего циклофосфида** в дозе 2–4 г/м² с последующим назначением #Г-КСФ** и рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (#Г-КСФ**) подкожно в дозе 5 мкг/кг/сут [48]. #Г-КСФ** может также применяться в монорежиме на фоне стабильного состояния кроветворения (подкожно в дозе 10 мкг/кг/сут до афереза) [49]. При недостаточной эффективности мобилизации или при проведении ее повторно возможно включение в режим препарата плериксафор – 0,24 мг/кг/сут подкожно за 6–11 ч до афереза, возможно применение плериксафора в течение 2–4 дней подряд (до 7 дней непрерывного применения).

При наличии возможности рекомендуется собирать ауто-ГСК в количестве, достаточном для выполнения двух трансплантаций.

Поскольку леналидомид** обладает миелосупрессивным эффектом, в случае применения в индукционном этапе леналидомидсодержащей терапии мобилизацию и сбор ауто-ГСК целесообразно выполнять после 4-го леналидомидсодержащего курса.

- Пациентам с впервые выявленной ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, достигшим ПР или частичной ремиссии (ЧР) после индукционной терапии, в случае успешного сбора ГСК крови **рекомендуется** выполнение ВДХТ мелфаланом** и последующей трансплантации ауто-ГСК [38,39].

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

Комментарий: пациенты, достигшие ПР или ОЧХР (см. раздел 7 данных рекомендаций) после индукционной терапии, должны рассматриваться в качестве кандидатов на выполнение ауто-ТГСК, поскольку именно в этих случаях возможно достижение максимального эффекта от консолидации высокодозным мелфаланом** (200 мг/м²) [50] и значительного увеличения выживаемости пациентов без признаков прогрессирования заболевания.

Интервал от мобилизации до начала предтрансплантационного кондиционирования должен составлять от 2 до 4 нед. При выраженном нарушении функции почек (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин), не требующем проведения гемодиализа, а также пациентам старшего возраста (65–70 лет)

целесообразно снижать дозу мелфалана** до 140 мг/м². Для пациентов, находящихся на программном гемодиализе, рекомендуемая доза мелфалана** составляет 140 мг/м². Гемодиализ проводится в –4-й, –2-й (перед введением мелфалана**) и в 0-й день (перед трансфузией лейкоконцентрата).

- Для пациентов с ММ, которым была выполнена ВДХТ и ауто-ТГСК, через 100 дней после проведения ВДХТ и ауто-ТГСК **рекомендуется** иммунофенотипирование биологического материала (пунктата КМ) для выявления маркеров минимальной остаточной болезни при гемобластозах [51].

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

3.3.3 Этап консолидирующего лечения

- Для пациентов ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний после выполнения ВДХТ и ауто-ТГСК **рекомендуется** проведение консолидирующей терапии для повышения качества противоопухолевого ответа, достигнутого на предыдущих этапах лечения [52–55].

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

Комментарий: консолидирующую терапию целесообразно начинать через 3 мес. после ауто-ТГСК, после получения результатов контрольного обследования, подтвердившего отсутствие прогрессии заболевания. Консолидирующая терапия включает в себя проведение 2–3 курсов (например, VCD, VRD). Одним из вариантов консолидирующего лечения у пациентов, у которых было собрано достаточное количество ГСК, может рассматриваться 2-я (тандемная) ауто-ТГСК. Вопрос о необходимости проведения консолидации решается в трансплантационном центре.

3.3.4 Этап поддерживающей терапии

В настоящее время рядом крупных многоцентровых исследований показано значение поддерживающей терапии, назначаемой после 1-й или 2-й ауто-ТГСК. При этом в качестве терапевтических препаратов рассматриваются бортезомиб** в дозе 1,3 мг/м² каждые 2 нед. в течение 2 лет или до прогрессии и леналидомид** в дозе 10–15 мг/сут в течение 1–2 лет или до прогрессии. Исследовательские центры представляют убедительные данные по увеличению показателей ВБП, ВДП и ОВ.

- Для пациентов ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний, ответивших на индукционную терапию бортезомибом** (достигнута по крайней мере ЧР после 4–6 циклов бортезомибсодержащей терапии), после выполнения ВДХТ, одной или тандемной

ауто-ТГСК и консолидирующей терапии (если она проводилась) **рекомендуется** проведение поддерживающей терапии бортезомибом** в дозе 1,3 мг/м² каждые 2 нед в течение 2 лет или до прогрессии с целью подавления пролиферации остаточного клона опухолевых клеток и предупреждения рецидива заболевания [56].

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

Комментарий: согласно IMWG поддерживающая терапия бортезомибом** целесообразна только в случаях достижения ответа на препарат на этапе индукции, однако длительное применение препарата после ауто-ТГСК (в течение 2 лет) потребует редукции дозы препарата у 1/3 пациентов. Группа HOVON показала, что поддерживающая терапия бортезомибом** после ауто-ТГСК эффективна у пациентов с del17p.

- Для пациентов ММ в возрасте до 65 лет, а также пациентам 65–70 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний после выполнения ВДХТ, одной или тандемной ауто-ТГСК и консолидирующей терапии (если она проводилась), **рекомендуется** проведение поддерживающей терапии леналидомидом** в дозе 10–15 мг/сут в течение 1–2 лет или до прогрессии с целью подавления пролиферации остаточного клона опухолевых клеток и предупреждения рецидива заболевания [57–59].

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

Комментарий: роль поддерживающей терапии леналидомидом** после ауто-ТГСК оценена в 3 крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях. Во всех исследованиях медиана длительности поддерживающей терапии леналидомидом** составила 1–2 года.

При оценке эффективности поддерживающей терапии леналидомидом** по сравнению с плацебо были показаны удвоение ВБП, снижение риска прогрессирования заболевания на 50 %, а исследование CALGB 100104 подтвердило улучшение показателей ОВ. Поддерживающая терапия леналидомидом** сопровождается удовлетворительной переносимостью с умеренной гематологической токсичностью без увеличения случаев нейротоксических, тромботических и инфекционных осложнений. Однако вероятность возникновения вторых опухолей на фоне длительного приема леналидомида** заставляет врачей и пациентов взвешивать достоинства поддерживающей терапии леналидомидом** по отношению к низкому, но все же имеющему значение риску вторых опухолей. В метаанализе всех рандомизированных исследований, сравнивающих леналидомидом** с плацебо, который был представлен на конгрессе ASCO 2016, М. Attal и соавт. показали, что использование поддерживающей терапии леналидомидом** после

ауто-ТГСК имело 2,5-летнее преимущество над плацебо, и это преимущество превышало риск развития вторых опухолей.

После ауто-ТГСК поддерживающую терапию рекомендуется назначать через 90–100 дней после переливания стволовых клеток. Предварительно проводится обследование пациента для подтверждения сохраняющегося противоопухолевого ответа и отсутствия прогрессирования заболевания.

В центрах, где есть возможность проводить иммунофенотипирование или секвенирование нового поколения клеток костного мозга, целесообразно выполнять мониторинг МОБ у пациентов, достигших ПР. Возможно, именно результаты МОБ повлияют на тактику посттрансплантационной терапии.

3.4 Лечение рецидивов ММ

Рецидивы при ММ неизбежно наступают у большинства пациентов. Выбор программы лечения рецидивов зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений, сопровождавших первоначальную терапию. При поздних рецидивах (спустя 12 мес. после окончания предшествующего лечения) возможно возобновление первичной терапии. При ранних рецидивах и рефрактерной ММ необходима смена программы лечения с включением препаратов с другим механизмом действия. Повторную ВДХТ с ауто-ТГСК при рецидиве целесообразно проводить только в тех случаях, когда ремиссия после первой ауто-ТГСК продолжалась 2–3 года.

- Для пациентов ММ с иммунохимическим рецидивом или прогрессией ММ, когда отмечается медленное нарастание уровня моноклонального белка при отсутствии клинических симптомов, **рекомендуется** выжидательная тактика до появления показаний к противорецидивной терапии (появление CRAB-симптомов, быстрого нарастания М-градиента – см. следующую рекомендацию) [1].

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

- Пациентам с признаками клинического рецидива, а также при быстром нарастании парапротеина (удвоение содержания М-градиента в течение 2 мес.) **рекомендуется** противорецидивная терапия [1].

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

Комментарий: признаками клинического рецидива являются CRAB-симптомы:

- Гиперкальциемия (содержание кальция крови $>2,75$ ммоль/л)
- Почечная недостаточность, объясняемая миеломой
- Анемия (гемоглобин <100 г/л)

- Костные поражения (литические повреждения или остеопороз с компрессионными переломами)

3.4.1 Лечение рецидива ММ, не отягощенного двойной рефрактерностью

Выбор терапии рецидива зависит от эффективности предшествующей линии терапии, клинических особенностей пациента (наличие полинейропатии или почечной недостаточности, тромбозы в анамнезе и др.), а также от предпочтений и опыта центра и лечащего врача. У пациентов, у которых не развилась рефрактерность к бортезомибу** и леналидомиду**, могут применяться следующие варианты лечения (описание режимов – см. приложение А3.1.) [60–64]:

- Бортесомибсодержащие** режимы
- Леналидомидсодержащие** режимы
- Комбинация бортезомиба**, леналидомида** и дексаметазона**
- Комбинация карфилзомиба**, леналидомида** и дексаметазона**
- Комбинация иксазомиба**, леналидомида** и дексаметазона**
- Комбинация даратумумаба**, леналидомида** и дексаметазона**
- Комбинация даратумумаба**, бортезомиба** и дексаметазона**
- Комбинация элутузумаба**, леналидомида** и дексаметазона**

Для лечения ММ с полинейропатией следует отдавать предпочтение схемам на основе леналидомида**, в то время как у пациентов с тромбозами в анамнезе, а также почечной недостаточностью больше подходят программы на основе бортезомиба**. У пациентов ММ с почечной недостаточностью также используют программы на основе бендамустина**, карфилзомиба**. При агрессивном рецидиве целесообразно использование схем, включающих одновременно бортезомиб** и леналидомид**.

- Пациентам с рецидивом ММ, которым показана противомиеломная терапия и у которых не развилась рефрактерность к бортезомибу**, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** терапия с включением в схему лечения бортезомиба** в сочетании с дексаметазоном** и/или цитостатическими препаратами (описание режимов – см. приложение А3.1.) [60–62].

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

Комментарий: результаты крупного рандомизированного исследования APEx выявили более высокую эффективность бортезомиба** (43 %) по сравнению с дексаметазоном** в высокой дозе (18 %), а также улучшение показателей ВДП и ОВ. Добавление дексаметазона** к терапии бортезомибом** (VD) улучшает результаты на 12–18 %. Программа VD считается одним из стандартов лечения рецидивов/рефрактерной ММ.

*В рандомизированном исследовании III фазы ММУ-3021 было показано, что у пациентов с рецидивами ММ бортезомиб**, вводимый подкожно, не уступает по эффективности бортезомибу**, вводимому внутривенно (в/в), и позволяет достичь такого же уровня ВДП и ОВ. Более того, при подкожном введении бортезомиба** значительно реже, чем при в/в введении препарата, развивались нежелательные явления, в том числе периферическая полинейропатия. Таким образом, подкожное введение бортезомиба** следует рассматривать как стандартный метод введения препарата у всех пациентов с ММ.*

*Комбинация бортезомиба** с циклофосфамидом** и дексаметазоном** (VCD, CVD) эффективна у 75–82 % пациентов с рецидивами ММ, обладает умеренно выраженной токсичностью и может быть использована для проведения терапии этих пациентов. Для лечения рецидивов ММ также применяют другие программы с включением бортезомиба** (VMP, PAD, Vel-PLD).*

*Практическое значение имеет вопрос об эффективности повторного использования бортезомиба**. По данным проспективного исследования, возобновление лечения бортезомибом** эффективно у 40 % пациентов. Результаты одного из ретроспективных исследований показали, что у пациентов, ранее эффективно леченных бортезомибом**, в 63 % случаев возобновление лечения этим препаратом позволило получить противоопухолевый ответ (55 % пациентов получали дексаметазон**). При этом медиана ВДП достигла 9,3 мес, ОВ – 1,7 года. Эффективность повторного лечения бортезомибом** зависела от длительности интервала без лечения после первоначальной терапии этим препаратом. У пациентов с интервалом без лечения после предшествующего лечения этим препаратом >6 мес. общая эффективность составила 76,9 %, у пациентов с интервалом без лечения ≤6 мес. – 38,1 %.*

- Пациентам с рецидивом ММ, которым показана противомиеломная терапия и у которых не развилась рефрактерность к леналидомиду**, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** терапия с включением в схему лечения леналидомида** в сочетании с дексаметазоном** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [60].

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

Комментарий: *в двух крупных рандомизированных исследованиях III фазы показано, что сочетание леналидомида** с дексаметазоном** существенно превышает по эффективности лечение дексаметазоном** в высокой дозе. Общая эффективность терапии леналидомидом** и дексаметазоном** составила 61 и 60,6 %, а дексаметазоном** – 19,9 и 24 %. ПР и почти ПР при лечении леналидомидом** и*

дексаметазоном** получены у 24 % пациентов. Медиана ВДП при лечении леналидомидом** и дексаметазоном** составила 11,2 мес. (при лечении дексаметазоном** – 4,7 мес.). Медиана ОВ составила соответственно 35 и 31 мес.

Существуют данные, указывающие на то, что использование леналидомидом** с дексаметазоном** при первом рецидиве более эффективно, чем их применение после многократных курсов терапии спасения. Частота ПР и ОХЧР существенно выше при использовании леналидомидом** и дексаметазона** в качестве терапии 2-й линии, чем при назначении этой программы в качестве терапии 3-й и последующих линий терапии (39,8 % по сравнению с 27,7 %). Медиана ОВ также существенно продолжительнее, когда леналидомидом** с дексаметазоном** применяли при первом рецидиве, по сравнению с ситуациями, когда данную комбинацию использовали после 2-й и более линий химиотерапии (42 мес. по сравнению с 35,8 мес.).

В клиническом исследовании VISTA было показано, что при развитии рецидива после 1-й линии лечения по схеме VMP эффективность программ на основе леналидомидом** выше (73 %) по сравнению с бортезомибсодержащей терапией (41 %).

Перед началом терапии леналидомидом** необходимо оценить функцию почек и провести соответствующую коррекцию дозы препарата (см. приложение А3.2.).

При лечении леналидомидом** пациентов ММ с почечной недостаточностью необходим тщательный контроль за показателями крови из-за более часто развивающейся миелосупрессии в процессе лечения, чем при нормальной функции почек.

Для уменьшения частоты развития тромбозов при лечении леналидомидом** и дексаметазоном** необходима антикоагулянтная профилактика. Пациентам со стандартным риском венозной тромбоэмболии назначают низкие дозы ацетилсалициловой кислоты** (80–100 мг). При более высоком риске тромбозов, особенно у обездвиженных пациентов, лиц, имеющих тромбозы или тромбоэмболии в анамнезе, или у пациентов, получающих эритропоэтин**, следует рассмотреть возможность использования профилактической дозы низкомолекулярного гепарина**.

В соответствии с накопленным клиническим опытом для улучшения переносимости терапии рекомендуют проводить соответствующую коррекцию дозы дексаметазона** в зависимости от возраста пациентов.

- Пациентам с рецидивом ММ, которым показана противомиеломная терапия и у которых не развилась рефрактерность к бортезому** и леналидомиду**, при агрессивном течении рецидива в качестве одной из возможных опций может быть

рекомендована терапия с включением в схему лечения бортезомиба**, леналидомида** и дексаметазона** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [64].

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

- Пациентам с рецидивом ММ, которым показана противомиеломная терапия и у которых не развилась рефрактерность к бортезомибу** и леналидомиду**, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** терапия с применением комбинированной схемы лечения карфилзомиба**, леналидомида** и дексаметазона** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [65].

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

Комментарий: в крупном рандомизированном исследовании III фазы ASPIRE было показано, что добавление карфилзомиба** к сочетанию леналидомида** и дексаметазона** значительно улучшает ВБП и ОВ у пациентов с рецидивами ММ. Медиана ВБП составила 26,3 мес. в группе пациентов, получавших карфилзомиб** и 17,6 мес. у пациентов, получавших только леналидомид** с дексаметазоном**; медиана ОВ – 48,3 мес. против 40,4 мес. соответственно. Частота ремиссий также была значительно выше в группе пациентов, получавших карфилзомиб**, и составила 87,1 % (по сравнению с 66,7 % в контрольной группе), а частота ПР составила 31,8 % (9,3 % в контрольной группе). Частота периферической нейропатии была практически одинаковой в обеих группах. Другие негематологические осложнения 3–4-й степени встречались чаще при лечении карфилзомибом** и включали одышку (2,8 и 1,8 % соответственно), сердечную недостаточность (3,8 и 1,8 % соответственно) и гипертензию (4,3 и 1,8 %). Лечение по схеме KRd рекомендуется при агрессивном течении рецидива, и его продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

- Пациентам с рецидивом ММ, которым показана противомиеломная терапия и у которых не развилась рефрактерность к бортезомибу** и леналидомиду**, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** терапия применением комбинированной схемы лечения карфилзомиба** и дексаметазона** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [65].

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

Комментарий: в исследовании III фазы ENDEAVOR было показано, что применение комбинации карфилзомиба** с дексаметазоном** в 2 раза увеличивает ВБП по сравнению с комбинацией бортезомиба** с дексаметазоном** в этой группе пациентов (18,7 мес. против 9,4 мес.); увеличение ОВ при применении карфилзомиба** также было значимым (47,6 мес. против 40,0 мес.). Частота нежелательных явлений 3–4-й степени в

группе карфилзомиба** была выше по сравнению с группой бортезомиба**: гипертензия встречалась у 8,9 и 2,6 % пациентов соответственно, одышка – у 5,6 и 2,2 %, сердечная недостаточность – у 4,8 и 1,8 %, острая почечная недостаточность – у 4,1 и 2,6 %. При этом следует обратить внимание на то, что в группе лечения карфилзомибом** частота периферической полинейропатии 2-й степени и более была значительно ниже (6 %), чем в группе пациентов, получавших бортезомиб** (32 %).

- Пациентам с рецидивом ММ, которым показана противомиеломная терапия и у которых не развилась рефрактерность к бортезомибу** и леналидомиду**, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** терапия с включением в схему лечения иксазомиба**, леналидомида** и дексаметазона** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [66].

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

Комментарий: результаты крупного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования TOURMALINE-MM1 выявили, что добавление иксазомиба** к комбинации леналидомида** с дексаметазоном** увеличивает ВБП у пациентов с рецидивами и рефрактерной ММ по сравнению с контрольной группой. Медианы ВБП составили 20,6 и 14,7 мес. соответственно. Общая эффективность лечения была выше в группе иксазомиба** (78 %), чем в группе плацебо (72 %). ПР в группе иксазомиба** достигли 12 % пациентов, в группе плацебо – 7 %. Переносимость комбинации иксазомиба** с леналидомидом** и дексаметазоном** была удовлетворительной. Частота серьезных нежелательных явлений в обеих группах была схожей. Тромбоцитопения 3 и 4-й степени чаще встречалась в группе иксазомиба** (19 %), чем в группе плацебо (9 %). Частота развития периферической нейропатии составила 27 % в группе иксазомиба** и 22 % в группе плацебо (нейропатия 3-й степени наблюдалась у 2 % пациентов в каждой группе).

По фармакокинетике и фармакодинамике иксазомиб** отличается от бортезомиба** лучшим проникновением в ткани и более высокой биологической активностью. Фармакокинетика иксазомиба** была сходной у пациентов с нормальной функцией почек и при нарушении функции почек легкой или умеренной степени (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин). Фармакокинетика также была сходной у пациентов с нормальной функцией печени и при нарушении функции печени легкой степени. При умеренном и тяжелом нарушении функции печени и почек требуется снижение начальной дозы с 4 до 3 мг.

- Пациентам с рецидивом ММ, которым показана противомиеломная терапия и у которых не развилась рефрактерность к леналидомиду**, в качестве одной из возможных

опций **рекомендуется** терапия с включением в схему лечения даратумумаба**, леналидомида** и дексаметазона** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [60,63].

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

Комментарий: *эффективность комбинации анти-CD38 моноклонального антитела даратумумаба** с леналидомидом** и дексаметазоном** у пациентов с рецидивирующей ММ, получивших по крайней мере одну предшествующую линию терапии, была продемонстрирована в крупном рандомизированном исследовании III фазы POLLUX. В исследуемой группе (DRd) достоверно чаще достигались ответы на терапию (93 %), чем в контрольной группе (Rd) (76 %), более чем в 2 раза чаще достигались как минимум ПР (57 % против 23 %) и в 6 раз больше пациентов достигали МОБ-негативности при пороге чувствительности 10–5 (30 % против 5 %). Медиана ВВП составила 44,5 мес. в группе DRd и 17,5 мес. в группе Rd.*

*Добавление даратумумаба** к режиму Rd не приводило к повышению токсичности: частота отмены терапии была сопоставима в обеих группах (15% в каждой из групп). Профиль безопасности комбинации DRd соответствовал описанному в предшествовавших исследованиях даратумумаба** и леналидомида** с низкими дозами дексаметазона**.*

- Пациентам с рецидивом ММ, которым показана противомиеломная терапия и у которых не развилась рефрактерность к бортезомибу**, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** терапия с включением в схему лечения даратумумаба**, бортезомиба** и дексаметазона** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [60].

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

Комментарий: *эффективность добавления даратумумаба** к комбинации бортезомиба** с дексаметазоном** у пациентов с рецидивирующей ММ, получивших по крайней мере одну предшествующую линию терапии, была оценена в крупном рандомизированном исследовании III фазы CASTOR. В исследуемой группе (DVd) достоверно чаще достигались ответы на терапию (85 %), чем в контрольной группе (Vd) (63 %), в 3 раза больше пациентов достигали как минимум ПР (30 % против 10 %) и в 7 раз больше пациентов достигали МОБ-негативности при пороге чувствительности 10–5 (14 % против 2 %). Медиана ВВП составила 16,7 мес. в группе DVd и 7,1 мес. в группе Vd, а при применении сразу в первом рецидиве – 27,0 мес. в группе DVd и 7,9 мес. в группе Vd. Добавление даратумумаба** к режиму Vd не приводило к повышению токсичности: частота отмены терапии была сопоставима в обеих группах (10 % при применении DVd и 9 % при применении Vd). Профиль безопасности комбинации DVd соответствовал*

описанному в предшествовавших исследованиях даратумумаба** и бортезомиба** с дексаметазоном**.

- Пациентам с рецидивом ММ, которым показана противомиеломная терапия и у которых не развилась рефрактерность к леналидомиду**, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** терапия с включением в схему лечения элутузумаба**, леналидомида** и дексаметазона** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [67]

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

Комментарий: эффективность анти-SLAMF7 моноклонального антитела элутузумаба** была показана в рандомизированном исследовании III фазы ELOQUENT-2, в котором сравнивали элутузумаб** и плацебо в комбинации с леналидомидом** и дексаметазоном** у пациентов с рецидивами и рефрактерной ММ. В исследование включали пациентов без документированной рефрактерности к леналидомиду**. Общая эффективность в группе, получавшей элутузумаб**, составила 79 %, в группе без элутузумаба** – 66 %; медианы ВВП – 19,4 и 14,9 мес. соответственно. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3 и 4-й степени в обеих группах были лимфоцитопения, нейтропения, пневмония и утомляемость. Инфузионные реакции (в большинстве случаев 1 и 2-й степени) развились у 10 % пациентов, получавших элутузумаб**.

Следует отметить, что отличительными чертами иммуноонкологических препаратов являются отсроченный эффект и его длительное сохранение. Поэтому необходимо оценивать не только медиану, но и отдаленные результаты лечения. На сегодняшний день доступны данные 4-летнего наблюдения пациентов из исследования ELOQUENT-2. В группе элутузумаба** почти вдвое большее число пациентов все еще находилось на лечении (17 % по сравнению с 9 %). Преимущество в ВВП сохранялось в течение 4 лет наблюдения: число пациентов без прогрессии составило 21 % в группе элутузумаба** и 14 % в контрольной группе (относительное улучшение на 50 %). Время до начала следующей терапии отличалось на 12 мес. в пользу пациентов, получавших элутузумаб** (33 и 21 мес. соответственно).

3.4.2 Лечение рецидива ММ, отягощенного двойной рефрактерностью

- Пациентам с рецидивом ММ, которые раньше получали терапию ингибиторами протеасом и леналидомидом**, и у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** терапия с включением в схему лечения помалидомида и дексаметазона** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [68].

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

Комментарий: в крупном рандомизированном исследовании III фазы MM-003 участвовали 445 пациентов с рецидивами и рефрактерной ММ, у большинства из которых (75 %) отмечалась резистентность к бортезомибу** и леналидомиду**. В этом исследовании проведено сравнение эффективности комбинации помалидомида с дексаметазоном** в низкой дозе и только дексаметазона** в высокой дозе. До включения в исследование пациенты получили от 2 до 17 линий терапии (медиана 5). Общая эффективность лечения помалидомидом и дексаметазоном** была значительно выше (31 %), чем при использовании дексаметазона** в высокой дозе (10 %). Также показано улучшение показателей выживаемости при использовании сочетания препаратов по сравнению с лечением дексаметазоном** в высокой дозе. При медиане наблюдения 15,4 мес. медианы ВБП составили 4 и 1,9 мес, ОВ – 13,1 и 8,1 мес. соответственно. Улучшение ОВ при лечении помалидомидом и дексаметазоном** в низкой дозе было значительным, несмотря на то, что ко времени проведения анализа 50 % пациентов, рандомизированных для получения дексаметазона**, уже получали помалидомид. У пациентов, достигших минимального ответа на терапию, включающую помалидомид, ОВ составила 17,2 мес, при достижении частичного ответа – 19,9 мес.

Помалидомид метаболизируется в печени, и в отличие от леналидомида** только 2 % неизмененного препарата выводится с мочой. У пациентов с любой степенью почечной недостаточности не требуется изменения дозы помалидомида. В дни гемодиализа препарат следует принимать после выполнения процедуры.

Применение помалидомида требует профилактики тромботических осложнений. При наличии хотя бы одного фактора риска развития венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений рекомендуется антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами.

Терапию помалидомидом в сочетании с низкими дозами дексаметазона** рекомендуется проводить до прогрессирования заболевания. При достижении плато ответа следует рассмотреть возможность снижения дозы дексаметазона** для улучшения переносимости длительного лечения.

- Пациентам с рецидивом ММ, которые ранее получали терапию ингибиторами протеасом и леналидомидом** и у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** монотерапия даратумумабом** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [69,70].

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

Комментарий: эффективность монотерапии даратумумабом** была показана в двух клинических исследованиях SIRIUS и GEN501. По объединенным данным этих исследований, общая эффективность лечения даратумумабом** у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной к ингибиторам протеасом и иммуномодулирующим препаратам ММ, получивших массивную терапию, составила 31 %, медиана длительности сохранения ответа на терапию – 7,5 мес, медиана ОВ – 20,1 мес. При достижении стабилизации заболевания или минимального клинического ответа отмечено повышение показателя ОВ до 18 мес; 36,5 % пациентов оставались живы в течение 3 лет после начала терапии даратумумабом**. Переносимость даратумумаба** была удовлетворительной. Среди нежелательных явлений 3-й степени и выше наиболее частыми были анемия (17,6 %), тромбоцитопения (14,2 %) и нейтропения (10,1 %). Инфузионные реакции развились у 48 % пациентов, в большинстве случаев 1–2-й степени. С целью снижения риска возникновения инфузионных реакций все пациенты должны получать премедикацию примерно за 1 ч до каждой инфузии даратумумаба**: кортикостероиды (в/в), жаропонижающий препарат (энтерально), антигистаминный препарат (в/в или энтерально).

- Пациентам с рецидивом ММ, которые раньше получали терапию ингибиторами протеасом и леналидомидом** и у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** монотерапия карфилзомибом** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [65].

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

- Пациентам с рецидивом ММ, которые раньше получали терапию ингибиторами протеасом и леналидомидом**, и у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** терапия с включением в схему лечения элутузумаба**, помалидомида и дексаметазона** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [71]

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

Комментарий: в открытом, рандомизированном, многоцентровом исследовании II фазы ELOQUENT-3 (117 пациентов), оценивалась клиническая польза и безопасность комбинированного лечения EPd по сравнению с Pd у пациентов с рецидивами и рефрактерной ММ. При добавлении элутузумаба** к Pd существенно улучшаются показатели ВБП по сравнению с Pd. Медиана ВБП составила 10,3 и 4,7 месяцев в группах, получавших EloPd или Pd, соответственно. При применении схемы EloPd показано увеличение частоты ответа (53%) по сравнению с применением только Pd (26%).

- Пациентам с рецидивом ММ, которые ранее получали терапию ингибиторами протеасом и леналидомидом** и у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии, в качестве одной из возможных опций рекомендуется терапия, включающая изатуксимаб, помалидомид и дексаметазон** (описание режимов – см. приложение А3.1.) [72]

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

Комментарий: в крупном международном рандомизированном исследовании III фазы ICARIA-MM изучена эффективность добавления анти-CD38 моноклонального антитела изатуксимаб к комбинации помалидомид и дексаметазон. В исследовании участвовало 307 пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, ранее получивших как минимум два режима терапии, включая применение леналидомид и ингибиторов протеасом. У большинства пациентов (72 %) отмечалась резистентность к ингибиторам протеасом и леналидомиду** и у 94 % больных резистентность к леналидомиду**. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 11,5 месяца в группе изатуксимаб, помалидомид, дексаметазон** и 6,5 месяца в группе помалидомид, дексаметазон** ($p=0,001$). Частота общего ответа в группе изатуксимаб-Pd составила 60 % vs 35 % в группе Pd ($p<0.0001$).

- Отдельным пациентам с рецидивом ММ, которым не могут быть назначены современные таргетные препараты, в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** традиционная противомиеломная полихимиотерапия (режим VMVP, режим M2, режимы DНAP, DСЕР, VD-PACE; описание режимов – см. приложение А3.1.) [1].

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

- Пациентам с рецидивом ММ старше 80 лет и/или с плохим физическим состоянием с паллиативной целью **рекомендуется** терапия циклофосфамидом** по 50 мг внутрь ежедневно или через день в сочетании с преднизолоном** по 30 мг через день или дексаметазоном** по 20 мг внутрь 1 раз в неделю (описание режимов – см. приложение А3.1.) [1].

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

- Пациентам с ММ с цитопенией в качестве одной из возможных опций **рекомендуется** монотерапия дексаметазоном** в высоких дозах (описание режимов – см. приложение А3.1.) – 4 цикла, либо до восстановления показателей крови [1].

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

- Пациентам с ММ с неконтролируемым болевым синдромом, при угрозах патологического перелома или при компрессии спинного мозга **рекомендуется** рассмотреть применение дистанционной лучевой терапии с паллиативной целью [73,74].

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

Комментарий: режим лучевой терапии определяется клинической ситуацией, соматическим состоянием пациента: разовая очаговая доза 8 Гр однократно или разовая очаговая доза 2,0–3,0 Гр до суммарной очаговой дозы 10–30 Гр. При планировании ВДХТ с последующей ауто-ТГСК объем лучевой терапии должен быть ограничен с учетом необходимости проведения сбора стволовых клеток.

3.5 Лечение больных множественной миеломой с почечной недостаточностью

Индукционная терапия больных с почечной недостаточностью.

- Пациентам с ММ, осложненной миеломной нефропатией **рекомендуется** проведение противоопухолевой терапии, включающей бортезомиб**. [40,41].

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

Комментарий: бортезомиб-содержащие схемы остаются основными в лечении пациентов с миеломной нефропатией. Для пациентов с сохраненной водовыделительной функцией показана гидратация в объеме 3 л/сутки или 2 л/м² в сутки. Следует начинать терапию бортезомибом** в стандартной дозе 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11 дни 3-недельного цикла. Подкожное введение бортезомиба** имеет такую же эффективность, как и внутривенное. Рекомендуемая высокая доза дексаметазона** – 40 мг/день (20 мг для пациентов старше 75 лет) применяется в первом цикле терапии в режиме 4 дня введения - 4 дня пауза; затем – соответственно протоколу лечения, т. е. суммарная доза дексаметазона** во время 1-го курса составляет 320 мг. Добавление третьего препарата к VD может быть эффективным. У пациентов, подходящих для ауто-ТГСК, бортезомиб** можно назначать в комбинации циклофосфамидом** и дексаметазоном**.

- Пациентам с ММ, осложненной миеломной нефропатией (особенно у диализ-зависимых пациентов) **рекомендуется** оценивать гематологический ответ после каждого курса терапии, при этом показатели секреции СЛЦ иммуноглобулинов должны снижаться после каждого курса. При отсутствии положительной динамики содержания СЛЦ, непереносимости бортезомиба** необходима смена программы лечения – переход на II линию терапии [40,44].

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

- Пациентам с ММ, осложненной миеломной нефропатией **рекомендуется** проведение противоопухолевой терапии, включающей леналидомид** в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами в зависимости от предшествующей эффективности лечения, наличия осложнений в виде периферической полинейропатии, агрессивности заболевания. При этом доза леналидомида** должна корректироваться в зависимости от клиренса креатинина [60–62].

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

*Комментарий: Леналидомид** также может назначаться пациентам с тяжелой, в том числе диализ-зависимой почечной недостаточностью, в этих случаях должен проводиться тщательный мониторинг гематологической токсичности. Высокодозная химиотерапия с последующей аутоТГСК выполнима у больных ММ с почечной недостаточностью; доза мелфалана** должна быть ограничена 140 мг/м².*

- Пациентам с ММ, осложненной миеломной нефропатией, для лечения рецидивирующей/рефрактерной ММ с почечной недостаточностью **рекомендуется** применять следующие противоопухолевые препараты: бортезомиб**, леналидомид**, иксазомиб**, карфилзомиб**, элутузумаб**, помалидомид, даратумумаб**, изатуксимаб согласно представленным в приложении А 3.1 схемам терапии. [63,64,67,72,75,76]

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Выбор терапии рецидива зависит от эффективности предшествующей линии терапии, клинических особенностей пациента (наличие полинейропатии, тромбозы в анамнезе и др.), а также от предпочтений и опыта центра и лечащего врача. Могут применяться следующие варианты лечения (описание режимов – см. приложение А3.1.) [63,64,67,72]:

- *Бортезомибсодержащие** режимы*
- *Леналидомидсодержащие** режимы*
- *Комбинация бортезомиба**, леналидомида** и дексаметазона***
- *Комбинация карфилзомиба**, леналидомида** и дексаметазона***
- *Комбинация иксазомиба**, леналидомида** и дексаметазона***
- *Комбинация даратумумаба**, леналидомида** и дексаметазона***
- *Комбинация даратумумаба**, бортезомиба** и дексаметазона***
- *Комбинация элутузумаба**, леналидомида** и дексаметазона***
- *Комбинация помалидомида и дексаметазона***
- *Комбинация элутузумаба**, помалидомида и дексаметазона***
- *Комбинация изатуксимаба, помалидомида и дексаметазона***

*Карфилзомиб** не требует модификации дозы и показывает похожие результаты у пациентов с почечной недостаточностью: уровень доказательности А - у пациентов с клиренсом креатинина ≥ 15 мл/мин и В - у пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин. Иксазомиб** назначают в дозе 4 мг 1 раз в неделю при СКФ >30 мл/мин. Препарат может быть использован и при СКФ <30 мл/мин в стартовой дозе 3 мг.*

- Пациентам с ММ, осложненной миеломной нефропатией, **рекомендуется** проводить дополнительные методы обследования [77]:
- определение кислотно-щелочного состояния (наличие и степень выраженности метаболического ацидоза);
- исследование характера протеинурии (для миеломной нефропатии характерен канальцевый тип протеинурии; при клубочковой и смешанной протеинурии необходимо исключить наличие амилоидоза почек или болезнь депозитов легких цепей).

Комментарий: к общим рекомендациям по лечению ММ с почечной недостаточностью относятся:

- коррекция дегидратации, исключение диуретиков;
- исключение нефротоксичных препаратов;
- коррекция электролитных нарушений и кислотно-щелочного состояния.

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

- Пациентам с ММ, осложненной миеломной нефропатией, **рекомендуется** оценивать эффективность терапии с учетом критериев почечного ответа (табл. 7).

Таблица 7. Критерии почечного ответа на противомиеломную терапию (IMWG) [77]

Почечный ответ	Исходная СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	СКФ после терапии (мл/мин/1,73 м ²)
Полный ответ	<50	≥ 60
Частичный ответ	<15	30-59
Минимальный ответ	<15	15-29

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

3.6 Сопроводительная терапия

- Пациентам с ММ, получающим эметогенную терапию, **рекомендуется** профилактика тошноты и рвоты в соответствии с существующими профильными рекомендациями [78] .

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

- Пациентам с ММ, у которых выявляется уровень иммуноглобулина G <5 г/л и отмечаются рецидивирующие бактериальные инфекции, **рекомендовано** при наличии возможности проведение постоянной заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином для снижения риска инфекционных осложнений [79,80].

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

Обезболивание

- Пациентам с ММ при возникновении острого или хронического болевого синдрома **рекомендуется** уточнение этиологии боли; при выявлении очага воспаления – проведение необходимых мероприятий по лечению очага воспаления согласно соответствующим клиническим рекомендациям (включая при необходимости хирургическое лечение); при исключении инфекционно-воспалительной природы болевого синдрома рекомендуется проведение обезболивающей терапии согласно существующим протоколам обезболивания (см. соответствующие клинические рекомендации по хронической боли, клинические рекомендации по анестезиологии), в том числе по показаниям – с применением наркотических и психотропных лекарственных препаратов с учетом возможных противопоказаний, связанных с цитопенией, иными клиническими ситуациями [81].

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

Диетотерапия

Не применяется

3.7 Определение эффективности лечения

- Пациентам, завершившим запланированное лечение по поводу ММ, **рекомендуется** оценка эффекта лечения согласно международным критериям, предложенным в 2006 г. и модифицированным в 2011 и 2016 гг. (см. раздел 7 данных рекомендаций) [82–84].

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

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 ММ на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лекарственного лечения **рекомендуется** комплексная реабилитация [85].

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

Комментарий: специальных методов реабилитации при ММ не существует. Реабилитация пациентов с ММ должна носить комплексный характер, охватывая медицинские и социально-психологические аспекты адаптации пациента к нормальной жизни. Объем медицинской реабилитации разрабатывается индивидуально для каждого пациента врачом-реабилитологом при участии врача-гематолога и зависит от течения и проявлений заболевания (нарушения мобильности в связи с патологическими переломами, анемический синдром, болевой синдром, нарушения питания и др.) и проведенных вмешательств (ТГСК, гемодиализ). Кроме того, программа реабилитации должна учитывать социальные и психологические проблемы пациента и требует кроме медицинской помощи обязательного участия социальных работников и психологов. Реабилитация при возникновении осложнений в течение заболевания и лечения проводится в рамках соответствующих нозологий.

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

Методов профилактики ММ в настоящее время не существует, поскольку неизвестен этиологический(е) фактор(ы), ведущий(е) к развитию заболевания.

- Всем пациентам с ММ на протяжении всей жизни, как в период лечения, так и вне лечения ММ, **рекомендуется** диспансерное наблюдение у гематолога [1].

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

Комментарий: контроль за течением заболевания и эффективностью терапии должен выполняться регулярно врачом-гематологом или врачом-онкологом по месту жительства пациента. В процессе проводимой терапии иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи следует выполнять каждые 2–3 мес. У пациентов олиго- или несекретирующей ММ следует проводить исследование свободных легких цепей иммуноглобулинов. После окончания лечения иммунохимические исследования крови и мочи выполняют каждые 3 мес. Исследование костного мозга рекомендуется только для подтверждения ПР и оценки эффективности лечения при несекретирующей ММ при невозможности исследовать СЛЦ иммуноглобулинов. Рентгенография костей выполняется по клиническим показаниям.

- Пациентам, которым проводилось/проводится лечение с включением препарата леналидомид, **рекомендуется** проведение плановых скрининговых обследований из-за повышенного риска развития вторых опухолей [86].

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

6. Организация оказания медицинской помощи

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

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

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-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 пациента ММ или подозрении на него врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной 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 пациентам с гематологическими заболеваниями для установления диагноза и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

При выявлении ММ или подозрении на него в ходе оказания скорой медицинской помощи пациента переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам 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 пациентам с ММ, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает профилактику, диагностику, лечение гематологических заболеваний, требующих использования специальных методов и сложных уникальных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с ММ, 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 пациента.

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

Показания для плановой госпитализации:

Наличие диагноза симптоматическая множественная миелома для выполнения:

1. планового курса специфической терапии, включающей химиотерапевтические препараты, таргетные препараты биологического механизма действия, требующей круглосуточного наблюдения за пациентом (в том числе при наличии тяжелой коморбидности, цитопенического синдрома),
2. курса высокодозной химиотерапии,
3. трансплантации аутологичных (аллогенных) стволовых гемопоэтических клеток,
4. мобилизации и сбора аутологичных стволовых гемопоэтических клеток крови,
5. эксфузии аутологичного костного мозга для последующей трансплантации.

Показания для экстренной госпитализации:

Наличие диагноза симптоматическая множественная миелома, осложненная:

1. острым почечным повреждением вследствие миеломной нефропатии,
2. тяжелым оссалгическим синдромом (в том числе с угрозой переломов, повреждения позвоночника, сдавления спинного мозга),
3. тромботическими / геморрагическими осложнениями на фоне специфической терапии,
4. тяжелыми инфекционными осложнениями на фоне специфической терапии,
5. кардиальной патологией на фоне специфической терапии,
6. глубокой цитопенией.

Показания к выписке пациента из стационара:

1. Завершение курса специфической терапии.
2. Купирование осложнений, возникших на фоне специфической терапии

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

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

Оценка эффективности лечения множественной миеломы

Оценка эффективности лечения ММ проводится согласно международным критериям, предложенным в 2006 г. и модифицированным в 2011 и 2016 гг. [82–84]. При оценке любое исследование нужно провести не менее 2 раз для подтверждения результатов.

Оценка эффекта по уровню моноклонального белка в сыворотке крови и моче применима для пациентов с «измеряемой» болезнью. Заболевание считают «измеряемым» при концентрации М-протеина в сыворотке ≥ 10 г/л или в суточной моче ≥ 200 г. При отсутствии моноклонального белка в сыворотке крови и моче по данным электрофореза и иммунофиксации (несекретирующей миеломе), но при его выявлении, «измеряемым» считают уровень «вовлеченных» СЛЦ иммуноглобулинов ≥ 100 мг/л. Соотношение к/λ СЛЦ иммуноглобулинов также должно быть аномальным.

Нормальное соотношение к/λ СЛЦ иммуноглобулинов составляет 0,26–1,65. У пациентов с почечной недостаточностью нормальным соотношением к/λ СЛЦ иммуноглобулинов считается 0,37–3,1.

Полный ответ (полная ремиссия) (ПО/ПР): диагностируется при отсутствии парапротеина в сыворотке и моче по данным иммунофиксации. Количество плазматических клеток в миелограмме должно быть $< 5\%$. Мягкотканые плазмочитомы при ПР отсутствуют.

При миеломе, «измеряемой» только по уровню СЛЦ иммуноглобулинов, для оценки эффекта используется метод определения уровня СЛЦ (методом нефелометрии) иммуноглобулинов. Для установления ПР необходимо нормальное соотношение СЛЦ иммуноглобулинов к/λ (0,26–1,65).

Строгий полный ответ (строгая ПО/ПР): ПР при нормальном соотношении СЛЦ иммуноглобулинов и отсутствии клональных плазматических клеток в костном мозге по данным иммуногистохимического или иммунофлуоресцентного методов.

Очень хороший частичный ответ (очень хорошая частичная ремиссия) (ОХЧР): М-протеин в сыворотке крови и моче определяется только при иммунофиксации, но не при электрофорезе или отмечается снижение уровня М-протеина в сыворотке на $\geq 90\%$, а М-протеина в моче до уровня < 100 мг/сут. Для болезни, «измеряемой» только по уровню

СЛЦ иммуноглобулинов, требуется снижение отношения уровня «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ иммуноглобулинов на 90 % и более.

Частичный ответ (частичная ремиссия) (ЧО/ЧР): уровень М-градиента в сыворотке должен уменьшиться на ≥ 50 %, а в моче на ≥ 90 %, или абсолютное количество М-протеина в моче должно быть < 200 мг/сут. Размеры мягкотканых плазмочитом должны уменьшиться на ≥ 50 %. При миеломе, «измеряемой» только по уровню СЛЦ иммуноглобулинов, частичный ответ устанавливается при снижении разницы уровня «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ иммуноглобулинов на 50 %.

Стабилизация: несоответствие показателей критериям ПР, ОХЧР, ЧР или прогрессирования миеломы.

Прогрессия заболевания: повышение уровня М-градиента на ≥ 25 % от наименьшего достигнутого уровня в сыворотке (увеличение на ≥ 5 г/л), в моче (увеличение на ≥ 200 мг/сут). Для пациентов с «неизмеряемой» болезнью стандартными иммунохимическими методами, но «измеряемой» только по уровню СЛЦ иммуноглобулинов, прогрессирование устанавливается при увеличении разницы между «вовлеченными» и «невовлеченными» СЛЦ иммуноглобулинов на 100 мг/л. Также о прогрессировании свидетельствуют увеличение числа плазматических клеток в костном мозге (не менее 10 %), появление новых очагов в костях или увеличение размеров ранее определяемых, появление мягкотканых плазмочитом или увеличение их размеров, гиперкальциемия (скорректированный уровень кальция сыворотки $> 11,5$ мг/дл или $2,75$ ммоль/л), которую можно связать с плазмочиточной пролиферацией.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Пациенту с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый с определением уровней гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов	5	C
2	Пациенту с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнен общий (клинический) анализ мочи	5	C
3	Пациенту с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнен биохимический анализ крови с определением показателей ЛДГ, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, билирубина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, кальция, калия	5	C
4	Пациенту с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнено определение соотношения белковых фракций в крови и моче методом электрофореза	5	C
5	Пациенту с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном или повторном приеме, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания выполнено исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови и моче методом иммунофиксации с количественным определением уровня М-градиента (и $\beta 2$-микроглобулина при диагностике)	5	C
6	Пациенту с подозрением на ММ или выявленной ММ при первичном приеме, при подозрении на рецидив заболевания выполнено патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга (при необходимости с применением иммуногистохимических методов) для подтверждения и формулирования диагноза	2	B
7	Пациенту при установке диагноза ММ перед началом терапии, при оценке эффекта терапии, а также при подозрении на рецидив заболевания выполнена КТ всех отделов позвоночника, грудной клетки, таза (предпочтение отдается низкодозной КТ всего скелета) или рентгенологическое исследование костей (включая череп, грудную клетку, все отделы позвоночника, таз, плечевые и бедренные кости)	5	C

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
8	Пациенту с симптоматической ММ начато проведение специфической противомиеломной терапии	5	С
9	Пациенту с признаками клинического рецидива, а также при быстром нарастании парапротеина (удвоение содержания М-градиента в течение 2 мес.) начато проведение противорецидивной терапии	5	С
10	Пациенту, завершившему запланированное лечение по поводу ММ, выполнена оценка эффекта лечения согласно международным критериям, предложенным в 2006 г. и модифицированным в 2016 г.	5	С

Список литературы

1. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. Множественная миелома. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. / ed. Поддубной И.В., Савченко В.Г. Москва, 2018. 213–241 p.
2. Furukawa Y., Kikuchi J. Molecular pathogenesis of multiple myeloma. // *Int. J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 20, № 3. P. 413–422.
3. Lewis E.B. Leukemia, Multiple Myeloma, and Aplastic Anemia in American Radiologists // *Science* (80-.). 1963. Vol. 142, № 3598. P. 1492–1494.
4. Linet M.S., Harlow S.D., McLaughlin J.K. A case-control study of multiple myeloma in whites: chronic antigenic stimulation, occupation, and drug use. // *Cancer Res.* 1987. Vol. 47, № 11. P. 2978–2981.
5. Hallek M., Bergsagel P.L., Anderson K.C. Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. // *Blood.* 1998. Vol. 91, № 1. P. 3–21.
6. Kuehl W.M., Bergsagel P.L. Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor. // *J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 122, № 10. P. 3456–3463.
7. Morgan G.J., Walker B.A., Davies F.E. The genetic architecture of multiple myeloma. // *Nat. Rev. Cancer.* 2012. Vol. 12, № 5. P. 335–348.
8. Fonseca R. et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: Spotlight review // *Leukemia.* Nature Publishing Group, 2009. Vol. 23, № 12. P. 2210–2221.
9. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). / ed. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. P. 250.
10. Бессмельцев С.С. Множественная миелома // *Вестник гематологии.* 2014. Vol. 10, № 3. P. 6–39.
11. Durie B.G.M., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival // *Cancer.* 1975. Vol. 36, № 3. P. 842–854.
12. Greipp P.R. et al. International staging system for multiple myeloma // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23, № 15. P. 3412–3420.
13. Palumbo A. et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report

- from international myeloma working group // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2015. Vol. 33, № 26. P. 2863–2869.
14. Kyle R.A., Rajkumar S. V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. // Leukemia. 2009. Vol. 23, № 1. P. 3–9.
 15. Moreau P. et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 2017. Vol. 28, № suppl_4. P. iv52–iv61.
 16. Rajkumar S.V. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma // The Lancet Oncology. Lancet Publishing Group, 2014. Vol. 15, № 12. P. e538–e548.
 17. Coppola A. et al. Bleeding and thrombosis in multiple myeloma and related plasma cell disorders. // Semin. Thromb. Hemost. 2011. Vol. 37, № 8. P. 929–945.
 18. Tripathy S. The role of serum protein electrophoresis in the detection of multiple myeloma: An experience of a corporate hospital // J. Clin. Diagnostic Res. 2012. Vol. 6, № 9. P. 1458–1461.
 19. Misra A. et al. Old but Still Relevant: High Resolution Electrophoresis and Immunofixation in Multiple Myeloma // Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. Springer India, 2016. Vol. 32, № 1. P. 10–17.
 20. Любимова Н.В. et al. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в диагностике и прогнозе множественной миеломы. // Альманах клинической медицины. 2017. Vol. 45, № 2. P. 102–108.
 21. Julie D. et al. Comparison of Bone marrow Aspirate and Bone marrow Biopsy in the workup of Patients with Multiple Myeloma // Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. Elsevier BV, 2015. Vol. 15. P. e117.
 22. Pianko M.J. et al. Whole-body low-dose computed tomography and advanced imaging techniques for multiple myeloma bone disease // Clinical Cancer Research. American Association for Cancer Research Inc., 2014. Vol. 20, № 23. P. 5888–5897.
 23. Cavo M. et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group // The Lancet Oncology. Lancet Publishing Group, 2017. Vol. 18, № 4. P. e206–e217.
 24. Mateos M.-V., San Miguel J. V. Smoldering multiple myeloma // Hematol. Oncol. 2015. Vol. 33. P. 33–37.
 25. Zou Y. et al. Bortezomib and lenalidomide as front-line therapy for multiple myeloma. //

- Leuk. Lymphoma. 2014. Vol. 55, № 9. P. 2024–2031.
26. Mateos M.V. et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: Updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28, № 13. P. 2259–2266.
 27. Bringhen S. et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. // Blood. 2010. Vol. 116, № 23. P. 4745–4753.
 28. Takezako N. et al. The Efficacy and Safety of Weekly Bortezomib Containing VMP Followed By Bortezomib Maintenance Therapy in Unfit or Frail Multiple Myeloma Patients // Blood. 2016. Vol. 128, № 22.
 29. Jagannath S. et al. Extended follow-up of a phase 2 trial of bortezomib alone and in combination with dexamethasone for the frontline treatment of multiple myeloma. // Br. J. Haematol. 2009. Vol. 146, № 6. P. 619–626.
 30. Weisel K. et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. // Leuk. Lymphoma. 2017. Vol. 58, № 1. P. 153–161.
 31. Benboubker L. et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma // N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society, 2014. Vol. 371, № 10. P. 906–917.
 32. Facon T. et al. Updated Overall Survival (OS) Analysis of the FIRST Study: Lenalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone (Rd) Continuous vs Melphalan, Prednisone, and Thalidomide (MPT) in Patients (Pts) With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) // Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. Elsevier BV, 2015. Vol. 15. P. e134.
 33. Palumbo A. et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366, № 19. P. 1759–1769.
 34. Facon T. et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma // N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society, 2019. Vol. 380, № 22. P. 2104–2115.
 35. Mateos M. V. et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma // N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society, 2018. Vol. 378, № 6. P. 518–528.
 36. Durie B.G.M. et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and

- dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT) // *Blood Cancer J. Springer Nature*, 2020. Vol. 10, № 5.
37. Durie B.G.M. et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial // *Lancet*. Lancet Publishing Group, 2017. Vol. 389, № 10068. P. 519–527.
 38. Su B. et al. A meta-analysis of autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents // *Leuk. Lymphoma*. Taylor and Francis Ltd, 2018.
 39. Dhakal B. et al. Autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agent induction a systematic review and meta-analysis // *JAMA Oncol*. American Medical Association, 2018. Vol. 4, № 3. P. 343–350.
 40. Nooka A.K. et al. Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients // *Cancer*. 2013. Vol. 119, № 23. P. 4119–4128.
 41. Leiba M. et al. Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone (VCD) versus Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTD) -based regimens as induction therapies in newly diagnosed transplant eligible patients with multiple myeloma: A meta-analysis // *Br. J. Haematol*. Blackwell Publishing Ltd, 2014. Vol. 166, № 5. P. 702–710.
 42. Attal M. et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma // *N. Engl. J. Med*. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS), 2017. Vol. 376, № 14. P. 1311–1320.
 43. Rosiñol L. et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma // *Blood*. American Society of Hematology, 2019. Vol. 134, № 16. P. 1337–1345.
 44. Tuchman S.A., Chao N.J., Gasparetto C.G. Lenalidomide before and after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma // *Advances in Hematology*. 2012. Vol. 2012.
 45. Knop S. et al. Lenalidomide, adriamycin, and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: A report from the German Myeloma Study Group DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom) // *Blood*. 2009. Vol. 113, № 18. P. 4137–4143.
 46. Reece D.E. et al. Phase I-II trial of oral cyclophosphamide, prednisone and lenalidomide for the treatment of patients with relapsed and refractory multiple myeloma // *Br. J.*

- Haematol. Blackwell Publishing Ltd, 2015. Vol. 168, № 1. P. 46–54.
47. Fung H.C., Nathan S., Maciejewski J.J. Induction chemotherapy before autologous stem cell transplantation for symptomatic plasma cell myeloma - does it matter? // Clin. Pharmacol. 2010. Vol. 2. P. 71–75.
 48. Tuchman S.A. et al. Cyclophosphamide-based hematopoietic stem cell mobilization before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma // J. Clin. Apher. Wiley-Liss Inc., 2015. Vol. 30, № 3. P. 176–182.
 49. Hosing C. Hematopoietic stem cell mobilization with G-CSF // Methods Mol. Biol. Humana Press Inc., 2012. Vol. 904. P. 37–47.
 50. Sivaraj D. et al. High-dose BCNU/Melphalan conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma // Bone Marrow Transplant. Nature Publishing Group, 2018. Vol. 53, № 1. P. 34–38.
 51. Oliva S. et al. Minimal residual disease after transplantation or lenalidomidebased consolidation in myeloma patients: A prospective analysis // Oncotarget. Impact Journals LLC, 2017. Vol. 8, № 4. P. 5924–5935.
 52. Sonneveld P. et al. Consolidation followed by maintenance vs. maintenance alone in newly diagnosed, transplant eligible multiple myeloma: a randomized phase 3 study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM TRIAL) // EHA 23 Proceedings. 2018. P. Abstract S108.
 53. Roussel M. et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: A phase II study by the Intergroupe Francophone du Myélome // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2014. Vol. 32, № 25. P. 2712–2717.
 54. Naumann-Winter F. et al. First-line tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation versus single high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, a systematic review of controlled studies. // Cochrane database Syst. Rev. 2012. Vol. 10. P. CD004626.
 55. Nathwani N., Larsen J.T., Kapoor P. Consolidation and Maintenance Therapies for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents // Current Hematologic Malignancy Reports. Current Science Inc., 2016. Vol. 11, № 2. P. 127–136.
 56. Sonneveld P. et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30, № 24. P. 2946–2955.

57. McCarthy P.L. et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366, № 19. P. 1770–1781.
58. Attal M. et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366, № 19. P. 1782–1791.
59. Palumbo A. et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371, № 10. P. 895–905.
60. Beurden-Tan C.H.Y.V. et al. Systematic literature review and network meta-analysis of treatment outcomes in relapsed and/or refractory multiple myeloma // Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology, 2017. Vol. 35, № 12. P. 1312–1319.
61. Knopf K.B. et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of bortezomib re-treatment in patients with multiple myeloma. // Clin. Lymphoma. Myeloma Leuk. 2014. Vol. 14, № 5. P. 380–388.
62. Scott K. et al. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. // Cochrane database Syst. Rev. 2016. Vol. 4. P. CD010816.
63. Dimopoulos M.A. et al. A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis // Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk. Elsevier Inc., 2018. Vol. 18, № 3. P. 163-173.e6.
64. Anderson K.C. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (MM): Encouraging outcomes and tolerability in a phase II study // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27, № 15 (Suppl.). P. Abstract 8536.
65. Shah C. et al. Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: Systematic review and meta-analysis of 14 trials // Oncotarget. Impact Journals LLC, 2018. Vol. 9, № 34. P. 23704–23717.
66. Moreau P. et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 374, № 17. P. 1621–1634.
67. Dimopoulos M.A. et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial // Cancer. John Wiley and Sons Inc., 2018. Vol. 124, № 20. P. 4032–4043.
68. Miguel J.S. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): A randomised, open-label, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2013. Vol. 14, № 11. P. 1055–1066.
69. Lokhorst H.M. et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple

- Myeloma. // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373, № 13. P. 1207–1219.
70. Lonial S. et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): An open-label, randomised, phase 2 trial // Lancet. Lancet Publishing Group, 2016. Vol. 387, № 10027. P. 1551–1560.
 71. Dimopoulos M.A. et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma // N. Engl. J. Med. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS), 2018. Vol. 379, № 19. P. 1811–1822.
 72. Attal M. et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study // Lancet. Lancet Publishing Group, 2019. Vol. 394, № 10214. P. 2096–2107.
 73. Tsang R.W. et al. Radiation Therapy for Solitary Plasmacytoma and Multiple Myeloma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2018. Vol. 101, № 4. P. 794–808.
 74. Mark D. et al. Local Radiation Therapy for Palliation in Patients With Multiple Myeloma of the Spine. // Front. Oncol. 2019. Vol. 9. P. 601.
 75. Dimopoulos M.A. et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial // Lancet Oncol. Lancet Publishing Group, 2017. Vol. 18, № 10. P. 1327–1337.
 76. Sonneveld P., Broijl A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma // Haematologica. Ferrata Storti Foundation, 2016. Vol. 101, № 4. P. 396–406.
 77. Dimopoulos M.A. et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: A consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group // Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology, 2010. Vol. 28, № 33. P. 4976–4984.
 78. Снеговой А. В., Абрамов М. Е., Бяхов М. Ю., Владимирова Л. Ю., Возный Э. К., Гладков О. А., Когония Л. М., Кононенко И. Б., Копп М. В., Королева И. А., Ларионова В. Б., Личиницер М. Р., Поддубная И. В. П.В.В. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. // Практические рекомендации. 2016.
 79. Compagno N. et al. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia // Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A., 2014. Vol. 5, № DEC.

80. Константинова Т.С., Клясова Г.А., Капланов К.Д. Лечение и профилактика инфекционных осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. / ed. Поддубная И.В., Савченко В.Г. Москва, 2018. 289–311 р.
81. Абузарова Г.Р. et al. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России., 2016. 94 р.
82. Durie B.G.M. et al. International uniform response criteria for multiple myeloma // Leukemia. Nature Publishing Group, 2006. Vol. 20, № 9. P. 1467–1473.
83. Rajkumar S.V. et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1 // Blood. 2011. Vol. 117, № 18. P. 4691–4695.
84. Kumar S. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma // The Lancet Oncology. Lancet Publishing Group, 2016. Vol. 17, № 8. P. e328–e346.
85. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.
86. Jones J.R. et al. Second malignancies in the context of lenalidomide treatment: an analysis of 2732 myeloma patients enrolled to the Myeloma XI trial // Blood Cancer J. 2016. Vol. 6, № 12. P. e506.
87. Rajkumar S.V. et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial // Lancet Oncol. Lancet Publishing Group, 2010. Vol. 11, № 1. P. 29–37.
88. Punke A.P., Waddell J.A., Solimando D.A. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone (RVD) regimen for multiple myeloma // Hosp. Pharm. SAGE Publications Ltd, 2017. Vol. 52, № 1. P. 27–32.
89. Dadacaridou M. et al. Dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide and cisplatin (DCEP) for relapsed or refractory multiple myeloma patients. // J. BUON. Vol. 12, № 1. P. 41–44.
90. Lakshman A. et al. Efficacy of VDT PACE-like regimens in treatment of relapsed/refractory multiple myeloma // Am. J. Hematol. 2018. Vol. 93, № 2. P. 179–186.
91. Krause D.S. et al. CD34: Structure, biology, and clinical utility // Blood. American

- Society of Hematology, 1996. Vol. 87, № 1. P. 1–13.
92. Giralt S. et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: Consensus guidelines and recommendations // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. Elsevier, 2014. Vol. 20, № 3. P. 295–308.
 93. Stiff P.J. et al. Transplanted CD34 + Cell Dose Is Associated with Long-Term Platelet Count Recovery following Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma or Multiple Myeloma // *Biol. Blood Marrow Transplant*. Biol Blood Marrow Transplant, 2011. Vol. 17, № 8. P. 1146–1153.
 94. Passos-Coelho J.L. et al. Predictive factors for peripheral-blood progenitor-cell collections using a single large-volume leukapheresis after cyclophosphamide and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor mobilization // *J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology*, 1995. Vol. 13, № 3. P. 705–714.
 95. Hohaus S. et al. Successful autografting following myeloablative conditioning therapy with blood stem cells mobilized by chemotherapy plus rhG-CSF. // *Exp. Hematol*. 1993. Vol. 21, № 4. P. 508–514.
 96. Покровская О.С., Менделеева Л.П., Гальцева И.В., Варламова Е.Ю., Капланская И.Б., Воробьев И.А., Грецов Е.М., Калинин Н.Н., Варламова С.В., Клясова Г.А., Тихонова Л.Ю. С.В.Г. Мобилизация гемопоэтических клеток крови у больных миеломной болезнью // *Проблемы гематологии и переливания*. 2003. P. 55–56.
 97. Olivieri A. et al. Proposed definition of “poor mobilizer” in lymphoma and multiple myeloma: An analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo ItalianoTrapianto di Midollo Osseo // *Bone Marrow Transplant*. Bone Marrow Transplant, 2012. Vol. 47, № 3. P. 342–351.
 98. Yang B.B., Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim // *Clinical Pharmacokinetics*. Clin Pharmacokinet, 2011. Vol. 50, № 5. P. 295–306.
 99. Costa L.J. et al. Pegfilgrastim-versus filgrastim-based autologous hematopoietic stem cell mobilization in the setting of preemptive use of plerixafor: Efficacy and cost analysis // *Transfusion*. Transfusion, 2012. Vol. 52, № 11. P. 2375–2381.
 100. Dale D.C. et al. A systematic literature review of the efficacy, effectiveness, and safety of filgrastim // *Supportive Care in Cancer*. Springer Verlag, 2018. Vol. 26, № 1. P. 7–20.
 101. Smith T.J. et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American society of clinical oncology clinical practice guideline update // *J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology*, 2015. Vol. 33, № 28. P. 3199–3212.
 102. Bilgin Y.M., De Greef G.E. Plerixafor for stem cell mobilization: The current status //

- Current Opinion in Hematology. Lippincott Williams and Wilkins, 2016. Vol. 23, № 1. P. 67–71.
103. Бабенцкая Д.В., Моторин Д.В., Петров А.В., Алексеева Ю.А. З.А.Ю. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток препаратами циклофосфамид и цитарабин в сочетании с колониестимулирующим фактором у больных множественной миеломой, кандидатов для проведения трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток // Гематология и трансфузиология. 2017. № 62(4). P. 180-187.
 104. Покровская О.С. Кроветворная ткань и стромальное микроокружение в процессе интенсивной терапии и мобилизации гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой: Автореф. дис.канд.мед.наук. 2011. Vol. 153. 29 p.
 105. Афанасьева О.И., Воинов В.А. Г.Ю.С. Экстракорпоральная гемокоррекция: терминология, языковые соответствия. СПб, 2016. P. 7–15.
 106. Ikeda K. et al. Adverse Events Associated With Infusion of Hematopoietic Stem Cell Products: A Prospective and Multicenter Surveillance Study // Transfusion Medicine Reviews. W.B. Saunders, 2018. Vol. 32, № 3. P. 186–194.
 107. Sutherland D.R. et al. The ISHAGE guidelines for CD34+ cell determination by flow cytometry // Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research. J Hematother, 1996. Vol. 5, № 3. P. 213–226.
 108. Attal M. et al. A Prospective, Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 335, № 2. P. 91–97.
 109. Femand J.-P. et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23, № 36. P. 9227–9233.
 110. Attal M. et al. Single versus Double Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma // N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society, 2003. Vol. 349, № 26. P. 2495–2502.
 111. Attal M. et al. Autologous Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of New Drugs: A Phase III Study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial) // Blood. 2015. Vol. 126, № 23. P. 391–391.
 112. Gay F. et al. Autologous transplant vs oral chemotherapy and lenalidomide in newly diagnosed young myeloma patients: a pooled analysis // Leukemia. 2017. Vol. 31, № 8. P.

- 1727–1734.
113. Auner H.W. et al. Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: Comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma // *Ann. Hematol.* Ann Hematol, 2002. Vol. 81, № 7. P. 374–377.
 114. Gil L., Styczynski J., Komarnicki M. Infectious complication in 314 patients after high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: Risk factors analysis and outcome // *Infection.* Infection, 2007. Vol. 35, № 6. P. 421–427.
 115. Eleutherakis-Papaiakovou E. et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of neutropenic fever in patients undergoing autologous stem-cell transplantation: Results of a single institution, randomized phase 2 trial // *Am. J. Hematol.* Am J Hematol, 2010. Vol. 85, № 11. P. 863–867.
 116. Neumann S. et al. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DG // *Annals of Hematology.* Ann Hematol, 2013. Vol. 92, № 4. P. 433–442.
 117. Moghnieh R. et al. Bacteraemia post-autologous haematopoietic stem cell transplantation in the absence of antibacterial prophylaxis: a decade's experience from Lebanon // *Infection.* Urban und Vogel GmbH, 2018. Vol. 46, № 6.
 118. Клясова Г.А. et al. Эмпирическая антимикробная терапия у больных острыми лейкозами: итоги многоцентрового исследования // *Терапевтический архив.* 1998. Vol. 70, № 7. P. 15–21.
 119. Lyubimova N. V. et al. Free light chains of immunoglobulins in the diagnosis and prognosis of multiple myeloma // *Alm. Clin. Med.* Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), 2017. Vol. 45, № 2. P. 102–108.
 120. Bailly C. et al. PET Imaging for Initial Staging and Therapy Assessment in Multiple Myeloma Patients // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18, № 2. P. 445.
 121. Bartel T.B. et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. // *Blood.* 2009. Vol. 114, № 10. P. 2068–2076.
 122. Meignan M., Hutchings M., Schwartz L.H. Imaging in Lymphoma: The Key Role of Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography // *Oncologist.* Wiley, 2015. Vol. 20, № 8. P. 890–895.

123. Moreau P. et al. Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* Oxford University Press, 2013. Vol. 24, № SUPPL.6.
124. Haznedar R. et al. Value of 18 F-fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography/computed tomography in predicting survival in multiple myeloma // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* Springer Verlag, 2011. Vol. 38, № 6. P. 1046–1053.
125. Latifoltojar A. et al. Whole body magnetic resonance imaging in newly diagnosed multiple myeloma: early changes in lesional signal fat fraction predict disease response // *Br. J. Haematol.* Blackwell Publishing Ltd, 2017. Vol. 176, № 2. P. 222–233.
126. Usmani S.Z. et al. Prognostic implications of serial 18-fluoro-deoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy 3 // *Blood.* 2013. Vol. 121, № 10. P. 1819–1823.
127. Stetler-Stevenson M. et al. Consensus guidelines for myeloma minimal residual disease sample staining and data acquisition // *Cytom. Part B - Clin. Cytom.* 2016.
128. Goyal S., Singh U.R., Rusia U. Comparative evaluation of bone marrow aspirate with trephine biopsy in hematological disorders and determination of optimum trephine length in lymphoma infiltration // *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* Catholic University in Rome, 2014. Vol. 6, № 1. P. 2014002.
129. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата деносумаб (ЛП-000871) - Министерство здравоохранения России, 21 с.
130. Raje N. et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study // *Lancet Oncol.* Lancet Publishing Group, 2018. Vol. 19, № 3. P. 370–381.
131. Burkiewicz J.S., Scarpace S.L., Bruce S.P. Denosumab in Osteoporosis and Oncology New Drug Developments // *Ann. Pharmacother.* I. 2009. Vol. 43. P. 1445.
132. Lacy M.Q. et al. Mayo Clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma // *Mayo Clin. Proc.* Elsevier Ltd, 2006. Vol. 81, № 8. P. 1047–1053.
133. Terpos E. et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: Recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network // *Annals of Oncology.* Ann Oncol, 2009. Vol. 20, № 8. P. 1303–1317.
134. Anderson K. et al. Role of bone-modifying agents in multiple myeloma: American society of clinical oncology clinical practice guideline update // *J. Clin. Oncol.* American Society of Clinical Oncology, 2018. Vol. 36, № 8. P. 812–818.

135. Crockett J.C. et al. New knowledge on critical osteoclast formation and activation pathways from study of rare genetic diseases of osteoclasts: Focus on the RANK/RANKL axis // *Osteoporosis International*. Osteoporos Int, 2011. Vol. 22, № 1. P. 1–20.
136. Mikami S. et al. Invasion and metastasis of renal cell carcinoma // *Medical Molecular Morphology*. Springer-Verlag Tokyo, 2014. Vol. 47, № 2. P. 63–67.
137. Terpos E. et al. International myeloma working group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease // *J. Clin. Oncol.* American Society of Clinical Oncology, 2013. Vol. 31, № 18. P. 2347–2357.
138. Morgan G.J. et al. Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on bone disease in patients with multiple myeloma: The Medical Research Council Myeloma IX Trial // *Blood*. Blood, 2012. Vol. 119, № 23. P. 5374–5383.
139. Berenson J.R. et al. Efficacy of Pamidronate in Reducing Skeletal Events in Patients with Advanced Multiple Myeloma // *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society, 1996. Vol. 334, № 8. P. 488–493.
140. Morgan G.J. et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): A randomised controlled trial // *Lancet*. Lancet, 2010. Vol. 376, № 9757. P. 1989–1999.
141. Rosen L.S. et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: A randomized, double-blind, multicenter, comparative trial // *Cancer*. Cancer, 2003. Vol. 98, № 8. P. 1735–1744.
142. Anastasilakis A.D. et al. RANKL inhibition for the management of patients with benign metabolic bone disorders // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. Expert Opin Investig Drugs, 2009. Vol. 18, № 8. P. 1085–1102.
143. Santini D. et al. Expression pattern of receptor activator of NFκB (RANK) in a series of primary solid tumors and related bone metastases // *J. Cell. Physiol.* J Cell Physiol, 2011. Vol. 226, № 3. P. 780–784.
144. Casimiro S. et al. RANKL/RANK/MMP-1 Molecular Triad Contributes to the Metastatic Phenotype of Breast and Prostate Cancer Cells In Vitro // *PLoS One*. PLoS One, 2013. Vol. 8, № 5.
145. Delmas P.D. Clinical Potential of RANKL Inhibition for the Management of Postmenopausal Osteoporosis and Other Metabolic Bone Diseases // *Journal of Clinical Densitometry*. J Clin Densitom, 2008. Vol. 11, № 2. P. 325–338.
146. Sattler A.M. et al. Novel Aspects on RANK Ligand and Osteoprotegerin in Osteoporosis

- and Vascular Disease // *Calcif. Tissue Int.* 2004. Vol. 74, № 1. P. 103–106.
147. Boyce B.F., Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. NIH Public Access, 2008. Vol. 473, № 2. P. 139–146.
 148. Timotheadou E. et al. Evaluation of the Prognostic Value of RANK, OPG, and RANKL mRNA Expression in Early Breast Cancer Patients Treated with Anthracycline-Based Adjuvant Chemotherapy // *Transl. Oncol.* Neoplasia Press, Inc., 2017. Vol. 10, № 4. P. 589–598.
 149. Zamagni E. et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation // *Blood*. Blood, 2011. Vol. 118, № 23. P. 5989–5995.
 150. Hesketh P.J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. // *N. Engl. J. Med.* N Engl J Med, 2008. Vol. 358, № 23. P. 2482–2494.
 151. DeVita V.T., Chu E. A history of cancer chemotherapy. // *Cancer Res.* Cancer Res, 2008. Vol. 68, № 21. P. 8643–8653.
 152. 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.
 153. Bountra C. et al. Towards understanding the aetiology and pathophysiology of the emetic reflex: novel approaches to antiemetic drugs. // *Oncology*. Oncology, 1996. Vol. 53 Suppl 1. P. 102–109.
 154. Mitchelson F. Pharmacological agents affecting emesis. A review (Part I). // *Drugs*. Drugs, 1992. Vol. 43, № 3. P. 295–315.
 155. Berger M.J. et al. Antiemesis, version 2.2017 featured updates to the NCCN guidelines // *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. Harborside Press, 2017. Vol. 15, № 7. P. 883–893.
 156. Leslie R.A. Neuroactive substances in the dorsal vagal complex of the medulla oblongata: nucleus of the tractus solitarius, area postrema, and dorsal motor nucleus of the vagus. // *Neurochem. Int.* Neurochem Int, 1985. Vol. 7, № 2. P. 191–211.
 157. Patel P. et al. Aprepitant and fosaprepitant drug interactions: a systematic review. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* Br J Clin Pharmacol, 2017. Vol. 83, № 10. P. 2148–2162.
 158. 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.

159. 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.
160. 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.
161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. Lanas A., Chan F.K.L. Peptic ulcer disease. // Lancet (London, England). Lancet, 2017. Vol. 390, № 10094. P. 613–624.
168. 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.
169. Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В., Нехаев И.В. Х.А.Ж.. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных // RUSSCO. 2017. P. 524–532.
170. Virizuela J.A. et al. Nutritional support and parenteral nutrition in cancer patients: an expert consensus report // Clin. Transl. Oncol. Springer-Verlag Italia s.r.l., 2018. Vol. 20,

№ 5. P. 619–629.

171. Бесова Н.С., Борисова Т.Н., Ларионова В.Б., Лейдерман И.Н., Обухова О.А., Попова Т.С., Салтанов А.И., Сельчук В.Ю., Снеговой А.В., Ткачев С.И., Тюляндин С.А. Ш.А.И. Клинические рекомендации по нутритивной поддержке при химиотерапии и/или лучевой терапии. 2014.
172. Arends J. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // Clin. Nutr. Churchill Livingstone, 2017. Vol. 36, № 1. P. 11–48.
173. Cambolor-Álvarez M. et al. Soporte nutricional y nutrición parenteral en el paciente oncológico: informe de consenso de un grupo de expertos // Nutr. Hosp. ARAN Ediciones, 2018. Vol. 35, № 1.
174. Baiu I., Spain D.A. Parenteral Nutrition // JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association, 2019. Vol. 321, № 21. P. 2142.
175. Дементьева И.И., Морозов Ю.А., Чарная М.А. Патология системы гемостаза / ed. Алексина В.А. Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2013. 288 p.
176. Зозуля Н.И. Диагностика и лечение ингибиторной формы гемофилии. Москва, 2010. 260 p.
177. 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.
178. 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.
179. 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.
180. Zerati A.E. et al. Totally implantable venous catheters : history , implantation technique and complications. // J Vasc Bras. 2017. Vol. 16, № 2. P. 128–139.
181. 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.
182. Yeral M. et al. Tunnelled central venous catheter-related problems in the early phase of haematopoietic stem cell transplantation and effects on transplant outcome. // Turkish J. Haematol. Off. J. Turkish Soc. Haematol. Galenos Yayınevi, 2015. Vol. 32, № 1. P. 51–57.
183. 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.
184. Hamilton H. Central Venous Catheters / ed. Bodenham A.R. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2009.
 185. Biffi R. Introduction and Overview of PICC History // Peripherally Inserted Central Venous Catheters. Milano: Springer Milan, 2014. P. 1–6.
 186. Linenberger M.L. Catheter-related thrombosis: risks, diagnosis, and management. // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2006. Vol. 4, № 9. P. 889–901.
 187. 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.
 188. Цепенщиков Л., Лядов В.К. Периферически имплантируемый центральный венозный катетер: обзор литературы. // Клиническая онкогематология. 2014. Vol. 7, № 2. P. 220–228.
 189. 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.
 190. Watters V.A., Grant J.P. Use of Electrocardiogram to Position Right Atrial Catheters During Surgery // Ann. Surg. Vol. 225, № 2. P. 165–171.
 191. 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.
 192. 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.
 193. Червонцева А.М. Повреждение сосудистого эндотелия в процессе лечения острых миелоидных лейкозов. 2008.
 194. Багирова Н.С. Инфекции, связанные с внутрисосудистыми устройствами: терминология, диагностика, профилактика и терапия // Злокачественные опухоли. 2014. № 3. P. 164–171.
 195. 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.
 196. 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.

197. Tordoir J. et al. EBPG on Vascular Access // *Nephrol. Dial. Transplant.* Oxford University Press, 2007. Vol. 22, № Supplement 2. P. ii88–ii117.
198. Roca-Tey R. Permanent Arteriovenous Fistula or Catheter Dialysis for Heart Failure Patients // *J. Vasc. Access.* SAGE PublicationsSage UK: London, England, 2016. Vol. 17, № 1_suppl. P. 23–29.
199. Aksoy S. et al. Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: A systematic review and meta-analysis // *Leuk. Lymphoma.* Leuk Lymphoma, 2009. Vol. 50, № 3. P. 357–365.
200. Hua Q., Zhu Y., Liu H. Severe and fatal adverse events risk associated with rituximab addition to b-cell non-hodgkin's lymphoma (B-NHL) chemotherapy: A meta-analysis // *J. Chemother.* 2015.
201. Ren Y.R. et al. Rituximab treatment strategy for patients with diffuse large B-cell lymphoma after first-line therapy: A systematic review and meta-analysis // *Chin. Med. J. (Engl).* Chinese Medical Association, 2015. Vol. 128, № 3. P. 378–383.
202. Hoering A. et al. End points and statistical considerations in immuno-oncology trials: Impact on multiple myeloma // *Future Oncology.* Future Medicine Ltd., 2017. Vol. 13, № 13. P. 1181–1193.
203. Hirayama F. Current understanding of allergic transfusion reactions: Incidence, pathogenesis, laboratory tests, prevention and treatment // *British Journal of Haematology.* Br J Haematol, 2013. Vol. 160, № 4. P. 434–444.
204. Lonial S. et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30, № 16. P. 1953–1959.
205. Dimopoulos M.A. et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma // *N. Engl. J. Med.* New England Journal of Medicine (NEJM/MMS), 2016. Vol. 375, № 14. P. 1319–1331.
206. Boyle E.M. et al. Daratumumab and dexamethasone is safe and effective for triple refractory myeloma patients: final results of the IFM 2014-04 (Etoile du Nord) trial // *Br. J. Haematol.* Blackwell Publishing Ltd, 2019. Vol. 187, № 3. P. 319–327.
207. Baldo B.A., Baldo B.A. Monoclonal Antibodies Approved for Cancer Therapy // *Safety of Biologics Therapy.* Springer International Publishing, 2016. P. 57–140.
208. Van De Donk N.W.C.J. et al. Clinical efficacy and management of monoclonal antibodies targeting CD38 and SLAMF7 in multiple myeloma // *Blood.* American Society of Hematology, 2016. Vol. 127, № 6. P. 681–695.

209. Tinegate H. et al. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force // *Br. J. Haematol. Br J Haematol*, 2012. Vol. 159, № 2. P. 143–153.
210. Taniwaki M. et al. Elotuzumab for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma, with special reference to its modes of action and SLAMF7 signaling // *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases. Universita Cattolica del Sacro Cuore*, 2018. Vol. 10, № 1. P. 2018014.
211. Gentili S., Lonial S. Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: New Therapeutic Strategies // *Hematology/Oncology Clinics of North America*. W.B. Saunders, 2014. Vol. 28, № 5. P. 861–890.
212. Sato K., Kohgo Y. Infusion reactions // *Gan To Kagaku Ryoho. Clin J Oncol Nurs*, 2008. Vol. 35, № 10. P. 1671–1674.
213. 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.
214. Sanfilippo K.M. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with non-Hodgkin lymphoma // *Thromb. Res. Elsevier Ltd*, 2016. Vol. 143. P. 86–90.
215. De Stefano V. et al. Haemostatic alterations induced by treatment with asparaginases and clinical consequences // *Thrombosis and Haemostasis. Schattauer GmbH*, 2015. Vol. 113, № 2. P. 247–261.
216. Воробьев А.И. et al. Острая массивная кровопотеря. Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2001. 200 p.
217. 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.
218. 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.
219. Talamo G.P. et al. Hypercoagulable states in patients with multiple myeloma can affect the thalidomide-associated venous thromboembolism // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2009. Vol. 20, № 5. P. 337–339.
220. Kristinsson S.Y. Thrombosis in multiple myeloma. // *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program. Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2010. Vol. 2010. P.

- 437–444.
221. Lekovic D., Miljic P., Mihaljevic B. Increased risk of venous thromboembolism in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma // *Thromb. Res.* 2010. Vol. 126, № 6. P. 477–480.
 222. Zangari M. et al. Low venous thromboembolic risk with bortezomib in multiple myeloma and potential protective effect with thalidomide/lenalidomide-based therapy: Review of data from phase 3 trials and studies of novel combination regimens // *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk.* Elsevier Inc., 2011. Vol. 11, № 2. P. 228–236.
 223. Ranta S. et al. Antithrombin deficiency after prolonged asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia // *Blood Coagul. Fibrinolysis. Blood Coagul Fibrinolysis*, 2013. Vol. 24, № 7. P. 749–756.
 224. Rozen L. et al. Different profile of thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukaemia treated with native or pegylated asparaginase: A cohort study // *Pediatr. Blood Cancer.* John Wiley and Sons Inc., 2017. Vol. 64, № 2. P. 294–301.
 225. Lauw M.N. et al. Venous thromboembolism in adults treated for acute lymphoblastic leukaemia: Effect of fresh frozen plasma supplementation // *Thromb. Haemost. Thromb Haemost*, 2013. Vol. 109, № 4. P. 633–642.
 226. Caruso V. et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients // *Blood.* American Society of Hematology, 2006. Vol. 108, № 7. P. 2216–2222.
 227. Mizrahi T. et al. ABO Group as a Thrombotic Risk Factor in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* Lippincott Williams and Wilkins, 2015. Vol. 37, № 5. P. e328–e332.
 228. Merlen C. et al. L-Asparaginase lowers plasma antithrombin and mannan-binding-lectin levels: Impact on thrombotic and infectious events in children with acute lymphoblastic leukemia // *Pediatr. Blood Cancer.* John Wiley and Sons Inc., 2015. Vol. 62, № 8. P. 1381–1387.
 229. Akselrod B.A. et al. Clinical guidelines for red blood cell transfusion // *Gematologiya i Transfusiologiya. Izdatel'stvo Meditsina*, 2018. Vol. 63, № 4. P. 372–435.
 230. Kelsey P. et al. Guidelines for the use of platelet transfusions // *Br. J. Haematol.* 2003. Vol. 122, № 1. P. 10–23.
 231. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. Москва: Медицина, 1988. 528 p.
 232. Estcourt L. et al. Prophylactic platelet transfusion for prevention of bleeding in patients

- with haematological disorders after chemotherapy and stem cell transplantation // Cochrane Database Syst. Rev. Wiley, 2012. № 5.
233. Stanworth S.J. et al. Platelet transfusion prophylaxis for patients with haematological malignancies: where to now? // Br. J. Haematol. John Wiley & Sons, Ltd, 2005. Vol. 131, № 5. P. 588–595.
 234. Stanworth S.J. et al. A No-Prophylaxis Platelet-Transfusion Strategy for Hematologic Cancers // N. Engl. J. Med. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS), 2013. Vol. 368, № 19. P. 1771–1780.
 235. Kaufman R.M. et al. Platelet transfusion: A clinical practice guideline from the AABB // Annals of Internal Medicine. American College of Physicians, 2015. Vol. 162, № 3. P. 205–213.
 236. Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 02.04.2013 N 183н // Российская газета - Федеральный выпуск № 190(6166).
 237. Савченко В.Г., Михайлова К.Е.А. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови.
 238. Tinmouth A.T., Freedman J. Prophylactic platelet transfusions: Which dose is the best dose? A review of the literature // Transfus. Med. Rev. W.B. Saunders, 2003. Vol. 17, № 3. P. 181–193.
 239. Chen C.-Y. et al. Clinical and Microbiological Characteristics of Perianal Infections in Adult Patients with Acute Leukemia // PLoS One / ed. Heimesaat M.M. Public Library of Science, 2013. Vol. 8, № 4. P. e60624.
 240. Vogel J.D. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Anorectal Abscess, Fistula-in-Ano, and Rectovaginal Fistula // Diseases of the Colon and Rectum. Lippincott Williams and Wilkins, 2016. Vol. 59, № 12. P. 1117–1133.
 241. Morcos B. et al. Contemporary management of perianal conditions in febrile neutropenic patients // Eur. J. Surg. Oncol. Eur J Surg Oncol, 2013. Vol. 39, № 4. P. 404–407.
 242. 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.
 243. Jones E.M., MacGowan A.P. Antimicrobial chemotherapy of human infection due to *Listeria monocytogenes* // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. Springer-Verlag, 1995. Vol. 14, № 3. P. 165–175.
 244. Rodríguez-Baño J. et al. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due

- to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish society of infectious diseases and clinical microbiology // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. Elsevier Doyma*, 2015. Vol. 33, № 5. P. 337.e1-337.e21.
245. Plumb A.A. et al. Perianal Sepsis in Hematologic Malignancy: MR Imaging Appearances and Distinction from Cryptoglandular Infection in Immunocompetent Patients // *Radiology. Radiological Society of North America Inc.*, 2015. Vol. 276, № 1. P. 147–155.
 246. Ashkar C. et al. Perianal sepsis in neutropaenic patients with haematological malignancies: the role of magnetic resonance imaging and surgery // *ANZ J. Surg.* Blackwell Publishing, 2020. Vol. 90, № 9. P. 1642–1646.
 247. Solmaz S. et al. Anorectal complications during neutropenic period in patients with hematologic diseases // *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis. Universita Cattolica del Sacro Cuore*, 2016. Vol. 8, № 1.
 248. Shtyrkova S. V. et al. PERIANAL INFECTIOUS COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH GRANULOCYTOPENIA AND HAEMATOLOGICAL MALIGNANCIES // *Koloproktologia. Russian Association of Coloproctology*, 2020. Vol. 19, № 4. P. 10–31.
 249. Grewal H. et al. Anorectal disease in neutropenic leukemic patients - Operative vs. nonoperative management // *Dis. Colon Rectum. Springer-Verlag*, 1994. Vol. 37, № 11. P. 1095–1099.
 250. 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.
 251. Клясова Г.А. Инфекции при гемобластозах и депрессиях кроветворения: клиника, диагностика и лечение. 2009.
 252. Okhmat V.A. et al. Infections on different chemotherapy cycles in adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated with ALL-2009 protocol // *Oncogematologiya. ABV-Press Publishing House*, 2017. Vol. 12, № 3. P. 31–40.
 253. Averbuch D. et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: Summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia // *Haematologica. Ferrata Storti Foundation*, 2013. Vol. 98, № 12. P. 1826–1835.
 254. Chang H. et al. Clinical Features and Recurrence Pattern of Perianal Abscess in Patients with Acute Myeloid Leukemia // *Acta Haematol. S. Karger AG*, 2017. Vol. 138, № 1. P. 10–13.
 255. Савченко В.Г. и др. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний

- системы крови. Москва: Практика, 2018. 1008 p.
256. 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.
 257. 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.
 258. Bagirova N.S. INFECTIONS ASSOCIATED WITH INTRAVASCULAR DEVICES: TERMINOLOGY, DIAGNOSIS, PREVENTION AND THERAPY // *Malig. tumours*. Fond Oncoprogress, 2015. Vol. 0, № 3. P. 164.
 259. Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // *Am. J. Clin. Oncol.* 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–655.

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

1. **Менделеева Лариса Павловна** – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России по научной работе и инновациям, член Национального гематологического общества, член Российского профессионального общества онкогематологов.
2. **Вотякова Ольга Михайловна** – к.м.н., с.н.с. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Национального гематологического общества, член Российского профессионального общества онкогематологов.
3. **Соловьев Максим Валерьевич** - к.м.н., заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Национального гематологического общества.
4. **Рехтина Ирина Германовна** – д.м.н., зав. отделением химиотерапии плазмоклеточных дискразий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член Национального гематологического общества, член Ассоциации нефрологов.
5. **Семочкин Сергей Вячеславович** - д.м.н., г.н.с. отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, член Национального гематологического общества, Российского общества онкогематологов и European Association for Cancer Research (EACR)
6. **Османов Евгений Александрович**, д.м.н., профессор, зав. отделом гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава Росси, член правления Национального гематологического общества.
7. **Поддубная Ирина Владимировна** – академик РАН, заслуженный деятель образования РФ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии и паллиативной медицины, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, председатель Российского профессионального общества онкогематологов.
8. **Поспелова Татьяна Ивановна** - д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО

Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, член Национального гематологического общества

9. **Гривцова Людмила Юрьевна** – к.м.н., к.б.н., зав. отделом лабораторной медицины МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, член Ассоциации онкологов России и Российской Ассоциации терапевтических радиационных онкологов.

10. **Фалалеева Наталья Александровна** – д.м.н., зав. отделением противоопухолевого лекарственного лечения МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, член Ассоциации онкологов России и Российской Ассоциации терапевтических радиационных онкологов.

11. **Байков Вадим Валентинович** – д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии, заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов.

12. **Ковригина Алла Михайловна** – д.б.н., профессор кафедры патологической анатомии, цитологии и молекулярной патологии Института повышения квалификации ФМБА РФ, заведующая патологоанатомическим отделением «НМИЦ гематологии» Минздрава России, член президиума Российского общества патологоанатомов, член правления Российского общества онкогематологов.

13. **Невольских Алексей Алексеевич** – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

14. **Иванов Сергей Анатольевич** – профессор РАН, д.м.н., директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

15. **Хайлова Жанна Владимировна** – кандидат медицинских наук, заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

16. **Геворкян Тигран Гагикович** - заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

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

Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором $>0,3$;

Поиск в электронных базах данных

Базы данных, использованных для сбора/селекции доказательств:

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

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл. А2.1. – А2.3.).

В настоящих клинических рекомендациях приведены уровни доказательности рекомендаций в соответствии с проектом методических рекомендаций по оценке достоверности доказательств и убедительности рекомендаций ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России.

В соответствии с данным проектом рекомендаций отдельным общепринятым методикам диагностики на основании консенсуса экспертов придан уровень GPP (сложившаяся клиническая практика).

Таблица А2.1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа

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

Таблица А2.2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований 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

Таблица А2.3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

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

Методология валидации рекомендаций

Методы валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание методики валидации рекомендаций

Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специалистами профильных Федеральных центров России и практическими врачами. Проект клинических рекомендаций был рассмотрен на совещаниях рабочей группы в 2019–2020 гг., на Форуме экспертов по вопросам диагностики и лечения злокачественных лимфопролиферативных заболеваний «Лимфорум», ежегодной Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы 2020», а также в рамках IV Конгресса гематологов России.

Порядок обновления клинических рекомендаций

Актуализация проводится не реже чем один раз в три года или ранее с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов, страдающих ММ. Решение об обновлении принимает Минздрав России на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими 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 Схемы лекарственного лечения множественной миеломы

Схемы лечения первичных пациентов, не являющихся кандидатами на трансплантацию

VMP

- 1–4-й курсы:
 - Мелфалан** 9 мг/м² внутрь, дни 1–4-й
 - Преднизолон** 60 мг/м² внутрь, дни 1–4-й
 - Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32-йЛечение возобновляется на 43-й день.
- 5–9-й курсы:
 - Мелфалан** 9 мг/м² внутрь, дни 1–4-й
 - Преднизолон** 60 мг/м² внутрь, дни 1–4-й
 - Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 8, 22, 29-йЛечение возобновляется на 43-й день.
- Альтернативный вариант:
 - Мелфалан** 9 мг/м² внутрь, дни 1–4-й
 - Преднизолон** 60 мг/м² внутрь, дни 1–4-й
 - Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 8, 15, 22-йЛечение возобновляется на 36-й день.
Проводят 9 курсов
- Модифицированный вариант:
 - Мелфалан** 9 мг/м² внутрь, дни 1–4-й
 - Преднизолон** 60 мг/м² внутрь, дни 1–4-й
 - Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32-йПроводят 1 курс, затем начиная с 43-го дня 8 курсов в следующем режиме:
 - Мелфалан** 9 мг/м² внутрь, дни 1–4-й
 - Преднизолон** 60 мг/м² внутрь, дни 1–4-й
 - Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 8, 22, 29-йЛечение возобновляется на 36-й день.

Dara-VMP

- Даратумумаб** 16 мг/кг в/в
-1 раз в неделю в 1–6-ю недели (всего 6 доз)
-1 раз в 3 недели в 7–54-ю недели (всего 16 доз)
-1 раз в 4 недели с 55-й недели до прогрессии
- Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к
-2 раза в неделю на 1, 2, 4 и 5-й неделях первого шестинедельного цикла (цикл 1, 8 доз)
-далее 1 раз в неделю на 1, 2, 4 и 5-й неделях следующие 8 шестинедельных циклов (циклы 2–9, 4 дозы на цикл)
- Мелфалан** 9 мг/м² и преднизолон** 60 мг/м² энтерально в дни 1-4-й 9 шестинедельных циклов (циклы 1–9)

VD

- 1–4-й курсы:
 - Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11-й
 - Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1-4 и 9-12 (циклы 1, 2) и дни 1-4 (циклы 3, 4)
Лечение возобновляется на 22-й день.
- 5–8-й курсы:
 - Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11-й
 - Дексаметазон** 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5-й
Лечение возобновляется на 22-й день.

VCP (для пациентов с ММ старше 75 лет)

- Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 8, 15, 22-й
- Преднизолон** 30 мг/м² внутрь, дни 1–4-й
- Циклофосфамид** 50 мг внутрь, дни 1–21-й
Лечение возобновляется на 36-й день.
Проводят 8–9 курсов

Rd [87]

- Леналидомид** 25 мг внутрь, дни 1–21-й
- Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22-й
Лечение возобновляется на 29-й день. Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

Dara-Rd

- Даратумумаб** 16 мг/кг в/в
-1 раз в неделю в 1–8-ю недели (всего 8 доз)
-1 раз в 2 недели в 9–24-ю недели (всего 8 доз)
-1 раз в 4 недели с 25-й недели до прогрессирования
- Леналидомид** по 25 мг внутрь в дни 1–21-й повторяющихся 4-недельных циклов
- Дексаметазон** по 40 мг 1 раз в неделю

MPR

- Мелфалан** 0,18 мг/кг внутрь, дни 1–4-й
- Преднизолон** 2 мг/кг внутрь, дни 1–4-й
- Леналидомид** 10 мг внутрь, дни 1–21-й

Лечение возобновляется на 29-й день.

После 9 курсов продолжается терапия леналидомидом** в монорежиме в дозе 10 мг/сут с 1-го по 21-й дни 28-дневного цикла.

VRD [36,37]

- Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8 и 11 дни каждого 21-дневного или 28-дневного цикла.
- Леналидомид** 25 мг внутрь, с 1 по 14 день каждого 21-дневного цикла, или с 1 по 21 день каждого 28-дневного цикла лечения.
- Дексаметазон** 20 мг в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 или 40 мг с 1 по 4 и с 9 по 12 день каждого цикла.

Лечение возобновляется на 22-й или 29-й день, соответственно.

Рекомендуется до 8 последовательных 21-дневных или 6 последовательных 28-дневных циклов.

MP (7-дневная)

- Мелфалан** 8–10 мг внутрь, дни 1–7-й
- Преднизолон** 60 мг внутрь, дни 1–7-й

Лечение возобновляется на 43-й день.

Проводят до достижения фазы плато.

МР (4-дневная)

- Мелфалан** 9 мг/м² внутрь, дни 1–4-й
- Преднизолон** 100 мг внутрь, дни 1–4-й

Лечение возобновляется на 43-й день.

Проводят до достижения фазы плато.

СР

- Циклофосфамид** 200 мг в/м ежедневно или 400 мг в/м через день под контролем показателей крови. Прервать при нейтрофилах $<1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитах $<75 \times 10^9/\text{л}$.

Средняя суммарная доза составляет 6–8 г.

- Преднизолон** 40–60 мг/м² внутрь, дни 1–7-й

Лечение возобновляется на 21–28-й день после восстановления показателей крови.

ВР

- Бендамустин** 100–150 мг/м² в/в в дни 1, 2-й
- Преднизолон** 60 мг/м² внутрь в дни 1–7-й

Лечение возобновляется на 29-й день.

Монотерапия дексаметазоном**

- Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1–4-й, 9–12-й, 17–20-й

Лечение возобновляется на 29–35-й день

Схемы индукционной терапии первичных пациентов – кандидатов на аутологичную трансплантацию

PAD

- Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11-й
- Доксорубицин** 9 мг/м² в виде постоянной инфузии или ежедневно болюсно, дни 1–4-й
- Дексаметазон** 40 мг в/в капельно или внутрь, 1 цикл – дни 1–4-й и 8–11-й, далее – дни 1–4-й

Лечение возобновляется на 22-й день.

VCD

- Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11-й
- Циклофосфамид** 400 мг/м², в/в капельно, дни 1, 8-й или 200 мг в/в капельно, дни 1, 4, 8, 11-й или 50 мг внутрь, дни 1–14-й

- Дексаметазон** 40 мг в/в капельно или внутрь, 1 цикл – дни 1–4-й и 8–11-й, далее – дни 1–4-й или 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й

Лечение возобновляется на 22-й день.

VRD [42,43]

- Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8 и 11-й дни.
- Леналидомид** 25 мг внутрь, с 1 по 14 день.
- Дексаметазон** 20 мг в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 каждого цикла.

Лечение возобновляется на 22-й день.

Схемы лечения рецидивов

Монотерапия бортезомибом**

- 1–8-й курсы:
 - Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11-й
 Лечение возобновляется на 22-й день.
- 9–11-й курсы:
 - Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 8, 15, 22-й
 Лечение возобновляется на 36-й день.

Vel + PLD

- Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11-й
 - Доксорубицин** (пегилированный, липосомальный) 30 мг/м² в/в, день 4-й
- Лечение возобновляется на 22-й день.
- Проводят 8 курсов.

VCD с непрерывным приемом циклофосфамида**

- 1–8-й курсы:
 - Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11-й
 - Циклофосфамид** 50 мг внутрь, дни 1–21-й
 - Дексаметазон** 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й
 Лечение возобновляется на 22-й день.
- 9–11-й курсы:
 - Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 8, 15, 22-й
 - Циклофосфамид** 50 мг внутрь, дни 1–35-й
 - Дексаметазон** 20 мг внутрь, дни 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23-й
 Лечение возобновляется на 36-й день.

CVD

- Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11-й
- Циклофосфамид** 500 мг внутрь, дни 1, 8, 15-й
- Дексаметазон** 20 мг внутрь, дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й

Лечение возобновляется на 22-й день.

Проводят 9 курсов.

RD

- Леналидомид** 25 мг внутрь, дни 1–21-й
- Дексаметазон** 40 мг внутрь, 1–4-й циклы – дни 1–4-й, 9–12-й, 17–20-й, далее – только дни 1–4-й

Лечение возобновляется на 29-й день.

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

RD модифицированный

- Леналидомид** 25 мг внутрь, дни 1–21-й
- Дексаметазон** 40 мг внутрь, 1–4-й циклы – дни 1–4-й, 15–18-й, далее – только дни 1, 8, 15, 22-й

Лечение возобновляется на 29-й день.

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

Rd

- Леналидомид** 25 мг внутрь, дни 1–21-й
- Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22-й

Лечение возобновляется на 29-й день.

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

VRd [88]

- Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11-й
- Леналидомид** 25 мг внутрь, дни 1–14-й
- Дексаметазон** 40 мг внутрь или в/в, дни 1, 8, 15-й

Лечение возобновляется на 22-й день.

RAD

- Леналидомид** 25 мг внутрь, дни 1–21-й
 - Доксорубицин** 9 мг/м² в виде постоянной инфузии или ежедневно болюсно, дни 1–4-й
 - Дексаметазон** 40 мг в/в или внутрь в дни 1–4-й, 17–20-й
- Лечение возобновляется на 29-й день.

RCD

- Леналидомид** 25 мг внутрь, дни 1–21-й
 - Циклофосфамид** 500 мг внутрь в дни 1, 8, 15, 21-й
 - Дексаметазон** 20 мг в/в или внутрь в дни 1–4-й, 8–11-й
- Лечение возобновляется на 29-й день.

RCP

- Леналидомид** 25 мг внутрь, дни 1–21-й
 - Циклофосфамид** 300 мг/м² внутрь в дни 1, 8, 15-й
 - Преднизолон** 100 мг внутрь через день
- Лечение возобновляется на 29-й день.

BP

- Бендамустин** 100 мг/м² в/в, дни 1, 2-й
 - Преднизолон** 1 мг/кг внутрь, дни 1–4-й
- Лечение возобновляется на 29-й день.

BBD

- Бендамустин** 70 мг/м² в/в, дни 1, 4-й
 - Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11-й
 - Дексаметазон** 20 мг внутрь в дни 1, 4, 8, 11-й
- Лечение возобновляется на 29-й день.

BRD

- Бендамустин** 75 мг/м² в/в, дни 1, 2-й
 - Леналидомид** 10 мг внутрь, дни 1–21-й
 - Дексаметазон** 40 мг внутрь или в/в, дни 1, 8, 15, 22-й
- Лечение возобновляется на 29-й день.

Kd [75]

- Карфилзомиб** 56 мг/м² в/в, дни 1, 2, 8, 9, 15, 16-й (20 мг/м² в дни 1, 2-й 1-го цикла)
- Дексаметазон** 20 мг в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23-й

Лечение возобновляется на 29-й день.

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

KRd

- Карфилзомиб** 20 мг/м² в/в, дни 1, 2-й, далее в дозе 27 мг/м², дни 8, 9, 15, 16-й только в 1-м цикле, в дозе 27 мг/м² в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16-й в циклах 2–12, начиная с цикла 13-го в дозе 27 мг/м² в дни 1, 2, 15, 16-й.
- Леналидомид** 25 мг внутрь, дни 1–21-й
- Дексаметазон** 40 мг внутрь или в/в, дни 1, 8, 15, 22-й

Лечение возобновляется на 29-й день.

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

IxaRd

- Иксазомиб** 4 мг внутрь, дни 1, 8, 15-й
- Леналидомид** 25 мг внутрь, дни 1–21-й
- Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22-й

Лечение возобновляется на 29-й день.

EloRd

- Элотузумаб** 10 мг/кг в/в, дни 1, 8, 15, 22-й в 1 и 2-м циклах. Дни 1, 15-й – в последующих циклах
- Леналидомид** 25 мг внутрь, дни 1–21-й
- Дексаметазон** 40 мг внутрь или в/в дни 1, 8, 15, 22-й.

Лечение возобновляется на 29-й день.

Dara-VD

- Даратумумаб** 16 мг/кг в/в
- 1 раз в неделю в 1–9-ю недели (всего 9 доз)
- 1 раз в 3 недели в 10–24-ю недели (всего 5 доз)

-1 раз в 4 недели с 25-й недели до прогрессии

- Бортезомиб** 1,3 мг/м² п/к в 1, 4, 8, 11-й дни повторяющихся 3-недельных циклов в течение 8 циклов
- Дексаметазон** 20 мг энтерально в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й дни на протяжении 8 циклов терапии бортезомибом**

Dara-Rd

- Даратумумаб** 16 мг/кг в/в
- 1 раз в неделю в 1–8-ю недели (всего 8 доз)
- 1 раз в 2 недели в 9–24-ю недели (всего 8 доз)
- 1 раз в 4 недели с 25-й недели до прогрессирования
- Леналидомид** по 25 мг энтерально в дни 1–21-й повторяющихся 4-недельных циклов
- Дексаметазон** по 40 мг 1 раз в неделю

Даратумумаб (монотерапия):

- Даратумумаб** 16 мг/кг в/в
- 1 раз в неделю в 1–8-ю недели (всего 8 доз)
- 1 раз в 2 недели в 9–24-ю недели (всего 8 доз)
- 1 раз в 4 недели с 25-й недели

Далее до прогрессирования или до развития непереносимости.

Pom+dex

- Помалидомид 4 мг внутрь, дни 1–21-й
 - Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22-й
- Лечение возобновляется на 29-й день.

Карфилзомиб (монотерапия)**

- Карфилзомиб** 20 мг/м² в/в, дни 1, 2, 8, 9, 15, 16-й – 1-й цикл, 27 мг/м² в дни 1, 2, 8, 9, 15, 16-й – последующие циклы.

Лечение возобновляется на 29-й день.

Лечение продолжают до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

EloPd

- Элотузумаб** 10 мг/кг в/в, дни 1, 8, 15, 22-й в 1 и 2-м циклах. Дни 1, 15-й – в последующих циклах
 - Помалидомид 4 мг внутрь, дни 1–21-й
 - Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22-й
- Лечение возобновляется на 29-й день.

IsaPd

- Изатуксимаб** 10 мг/кг в/в, дни 1, 8, 15, 22-й в 1-м цикле. Дни 1, 15-й – в последующих циклах
 - Помалидомид 4 мг внутрь, дни 1–21-й
 - Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1, 8, 15, 22-й
- Лечение возобновляется на 29-й день.

VMCP

- Винкристин** 1 мг/м² в/в, день 1-й
 - Мелфалан** 6 мг/м² внутрь, дни 1–4-й
 - Циклофосфамид** 125 мг/м² в/в, дни 1–4-й
 - Преднизолон** 60 мг/м² внутрь, дни 1–4-й
- Лечение возобновляется на 22–29-й день.

VBAР

- Винкристин** 1 мг/м² в/в, день 1-й
 - Кармустин** 30 мг/м² в/в, день 1-й (может быть заменен на ломустин** 80 мг/сут внутрь)
 - Доксорубицин** 30 мг/м² в/в, день 1-й
 - Преднизолон** 60 мг/м² внутрь, дни 1–4-й
- Лечение возобновляется на 22–29-й день.

VBMCP (M2)

- Винкристин** 1,2 мг/м² в/в, день 1-й
- Кармустин** 30 мг/м² в/в, день 1-й (может быть заменен на ломустин** 80 мг/сут внутрь)
- Мелфалан** 8 мг/м² внутрь, дни 1–4-й

- Циклофосфамид** 400 мг/м² в/в, день 1-й
- Преднизолон** 40 мг/м² внутрь, дни 1–7-й

Лечение возобновляется на 36–43-й день.

CD

- Циклофосфамид** 600 мг/м² в/в, дни 1–4-й
- Дексаметазон** 40 мг внутрь, дни 1–4-й

Лечение возобновляется на 29-й день

DCEP [89]

- Дексаметазон** 40 мг в/в, дни 1–4-й
- Циклофосфамид** 400 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 1–4-й
- #Этопозид** 40 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 1–4-й
- #Цисплатин** 15 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 1–4-й (доза снижается при почечной недостаточности)
- #Г-КСФ** в дозировке согласно инструкции по применению препарата, с 5-го дня до восстановления уровня нейтрофилов

Лечение возобновляется на 29-й день или откладывается на 5–10 дней по клиническим показаниям.

VD-PACE [90]

- Бортезомиб** 1,3 мг/м² в/в струйно, дни 1, 4, 8, 11-й
- Дексаметазон** 40 мг в/в или внутрь, дни 1–4-й
- #Цисплатин** 10 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 4–7-й
- Доксорубицин** 10 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 4–7-й
- Циклофосфамид** 400 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 4–7-й
- #Этопозид** 40 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, дни 4–7-й
- Г-КСФ** при снижении числа лейкоцитов $<1 \times 10^9/\text{л}$ до восстановления уровня нейтрофилов

Лечение возобновляется при полном восстановлении показателей крови на 29–36-й дни.

Приложение А3.2 Коррекция дозы леналидомида в зависимости от клиренса креатинина**

Клиренс креатинина (КК), мл/мин	Доза леналидомида**
≥ 50	25 мг 1 раз в день
$30 \leq \text{КК} < 50$	10 мг 1 раз в день
$\text{КК} < 30$	15 мг через день
$\text{КК} < 15$ (требуется гемодиализ)	5 мг 1 раз в день (в дни гемодиализа после процедуры гемодиализа)

Приложение А3.3 Выполнение трансплантации аутологичных стволовых клеток крови при множественной миеломе

Мобилизация и сбор гемопоэтических стволовых клеток крови

Мобилизация – резкое увеличение количества гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в периферической крови под воздействием ростовых факторов.

Разработано несколько схем мобилизации ГСК, используемых в онкогематологии, в каждой из которых применяется Г-КСФ.

3.3.1 Алгоритм принятия решения перед мобилизацией ГСК

- оценка статуса больного (наличие показаний для трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), стандартное обследование для исключения факторов, препятствующих проведению высокодозного лечения, коморбидность, согласие больного, изучение предшествующей терапии - количество курсов и сроки окончания лечения, использование лучевой терапии)
- оценка статуса болезни - глубина противоопухолевого ответа, наличие ремиссии, сроки ее достижения;
- оценка состояния кроветворения (патологоанатомическое исследование биопсийного материала костного мозга) позволит выявить угнетение ростков кроветворения, а также инфильтрацию костного мозга опухолевыми клетками)

Наиболее доступным иммунологическим маркером кроветворных предшественников является экспрессия антигена CD34. Эта молекула присутствует как на наиболее примитивных стволовых клетках, так и на дифференцированных предшественниках, однако на зрелых гемопоэтических клетках экспрессии CD34 нет.

Именно суммарный пул CD34+ клеток определяет сроки восстановления кроветворения после трансплантации [91,92]. Неоднократно предпринимались попытки установить количество CD34+ клеток, необходимое для быстрого и успешного восстановления гемопоэза после трансплантации [92–95].

В настоящее время принято считать, что минимальным количеством клеток, необходимым для проведения одной аутологичной трансплантации, является 2×10^6 CD34+ клеток/кг веса больного, а оптимальным количеством – значение $3 - 5 \times 10^6$ CD34+ клеток/кг. В некоторых работах представлено, что при использовании трансплантата, содержащего более 5×10^6 CD34+клеток/кг, отмечается меньшая длительность нейтропении и тромбоцитопении.

3.3.2 Факторы риска неэффективной мобилизации ГСК

Несмотря на совершенствование методик и появление новых препаратов, неудача мобилизации ГСК остается проблемой для пациентов с онкогематологическими заболеваниями [96]. Группа итальянских исследователей GITMO определила критерии доказанного и вероятного риска неудачи мобилизации ГСК у больных ММ и НХЛ.

К факторам доказанного риска неудачи относятся два параметра: если показатели циркулирующих в крови CD34+ не достигают 20 клеток в 1 мкл. на 4-6-й дни после старта Г-КСФ** или же заготовлено менее 2×10^6 CD34+ клеток/кг за 3 лейкофереза.

Критериями вероятного риска неудачи мобилизации ГСК является наличие предшествующей неэффективной мобилизации ГСК; длительной ХТ или лучевой терапии, использование мелфалана**, леналидомида** на предыдущих этапах лечения; продвинутая фаза болезни, потребовавшая проведения как минимум двух линий ХТ. Клеточность костного мозга менее 30% на момент мобилизации и возраст старше 65 лет также являются факторами риска неэффективной мобилизации [97].

В случае недостаточного количества заготовленных ГСК обсуждается вопрос об эскалации дозы ростового фактора, проведении повторной мобилизации по другой схеме, эксфузии костного мозга.

Цель мобилизации – заготовка адекватного количества CD34+клеток, достаточного для выполнения одной или двух трансплантаций.

Далее представлена подробная характеристика препаратов, стимулирующих выброс ГСК в периферическую кровь.

3.3.3 Препараты, используемые для мобилизации ГСК.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ**) – гликопротеин, ускоряющий пролиферацию гранулоцитарных клеток-предшественников нейтрофильного ростка костного мозга, дифференцировку в направлении зрелых нейтрофилов и их выход из костного мозга в периферическую кровь. Применение Г-КСФ** как после курса химиотерапии (ХТ), так и независимо от нее, приводит к мобилизации в периферическую кровь клеток-предшественниц гемопоэза.

Г-КСФ** значительно увеличивает число нейтрофилов в периферической крови уже в первые 24 часа после введения. После окончания применения Г-КСФ** число нейтрофилов в периферической крови снижается на 50% в течение 1-2 дней и возвращается к нормальным значениям в течение 1-7 дней.

Изучение фармакокинетики Г-КСФ** показало, что препарат быстро выводится из организма, что требует применения многократных инъекций. С целью пролонгации действия разработана иммобилизованная на полиэтиленгликоле (ПЭГ) форма Г-КСФ**. В

иммобилизованном препарате ПЭГ присоединяется ковалентной связью к N-концевому пептиду молекулы, увеличивая ее размер, что приводит к замедлению почечного клиренса. Время циркуляции в крови пэгилированной формы увеличивается с 3,5 ч. до 42ч. После одной инъекции препарата высокий уровень нейтрофилов поддерживается в крови в течение 9 дней [98].

- **Режим дозирования Г-КСФ** для мобилизации СКК**

Г-КСФ** вводится в дозе 5 или 10 мкг/кг/сутки подкожно в зависимости от режима мобилизации ГСК. Пэгилированный Г-КСФ** вводится однократно в дозе 12 мг подкожно [99].

- **Особые указания при применении Г-КСФ****

На фоне терапии Г-КСФ** отмечается увеличение размеров селезенки. Во время клинических исследований у 31% больных с тяжелой хронической нейтропенией пальпаторно обнаруживалась спленомегалия. При рентгенографии увеличение селезенки выявлялось вскоре после назначения Г-КСФ** и далее имело тенденцию к стабилизации. Установлено, что уменьшение дозы препарата останавливало спленомегалию; спленэктомия потребовалась 3% больных. Необходимо регулярно контролировать размеры селезенки при проведении мобилизации ГСК.

Эффективность и безопасность Г-КСФ** у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или печени не изучена, поэтому при использовании препарата у данной категории больных нужно соблюдать осторожность [100].

- **Побочные эффекты Г-КСФ****

Нежелательные явления после назначения встречаются в 30% случаев, как у пациентов, так и у здоровых доноров.

Наиболее частые осложнения: боли в костях, головные боли, общая слабость. Реже встречаются миалгии, тревога, бессонница, гипергидроз, лихорадка, тошнота, кожные реакции в месте введения [101].

Оссалгии связаны с изменением метаболизма костной ткани под действием Г-КСФ**. Боли могут быть интенсивными, пульсирующего характера, чаще локализованы в позвоночнике, костях таза. Выраженный болевой синдром в костях во время мобилизации ГСК требует адекватной аналгезии.

Плериксафор – селективный обратимый антагонист хемокинового рецептора CXCR4. Он блокирует CXCR4 за счет связывания с фактором SDF-1 α , в результате чего ГСК «отрывается» от стромы костного мозга и выходит в периферическую кровь.

Считается, что индуцированный плериксафором лейкоцитоз и увеличение количества циркулирующих гемопоэтических прогениторных клеток является результатом нарушения связи между CXCR4 и его лигандом, которое приводит к появлению в системном кровотоке как зрелых, так и полипотентных клеток. CD34+ клетки, мобилизованные с помощью плериксафора, являются функциональными и способными к приживлению, с долгосрочным потенциалом восстановления популяции [102].

Плериксафор применяется для усиления мобилизации гемопоэтических стволовых клеток в периферический кровоток с целью их сбора и последующей ауто-ТГСК пациентам с лимфомой и множественной миеломой в сочетании с Г-КСФ**.

- **Режим дозирования плериксафора**

Рекомендованная доза плериксафора составляет 0,24 мг/кг/сут. Препарат вводят подкожно за 6-11 ч до начала афереза после предварительной 4-дневной терапии Г-КСФ**. В клинических исследованиях препарат обычно использовался в течение 2-4 дней подряд (до 7 дней непрерывного применения).

У пациентов с нарушением функции почек при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 50 мл/мин дозу плериксафора следует уменьшить на 1/3 до 0,16 мг/кг/сут. Клинические данные по применению скорректированной дозы препарата ограничены. Имеющийся опыт клинического применения плериксафора не позволяет дать рекомендаций по дозированию препарата при СКФ менее 20 мл/мин.

- **Особые указания при применении плериксафора**

Тромбоцитопения.

Тромбоцитопения является известным осложнением афереза и наблюдается у пациентов, получающих как Г-КСФ**, так и плериксафор.

Вазовагальные реакции

После подкожной инъекции препарата могут отмечаться вазовагальные реакции, ортостатическая гипотензия и/или синкопе.

Спленомегалия

В клинических исследованиях влияние плериксафора на размер селезенки специально не оценивалось. Учитывая, что использование Г-КСФ** может провоцировать спленомегалию, а также сочетанное применение плериксафора и Г-КСФ, необходимо регулярно контролировать размеры селезенки.

- **Побочные эффекты плериксафора**

Наиболее частые осложнения: скелетно-мышечная боль, головные боли, головокружение, бессонница, общая слабость, диарея, тошнота. Также встречаются метеоризм, запор, сухость во рту, гипергидроз, кожные реакции в месте введения.

3.3.4 Режимы мобилизации ГСК

В настоящее время в онкогематологии широкое распространение получили следующие режимы мобилизации ГСК:

1. Г-КСФ** в монорежиме
2. Г-КСФ** после миелосупрессивной химиотерапии (ХТ + Г-КСФ**)
3. Г-КСФ** в сочетании с плериксафором

• Г-КСФ** в монорежиме

Данный режим также называют «мобилизация на стабильном состоянии кроветворения», так как у пациента не развивается миелотоксический агранулоцитоз (МТА).

Показания

- Мобилизация ГСК у больных множественной миеломой;
- Мобилизация ГСК у пациентов, проведение которым режима «ХТ+ Г-КСФ**» не является безопасным (при наличии коморбидности, кардиальной патологии, диализ-зависимой почечной недостаточности);
- Повторная мобилизация после неудачи первой мобилизации ГСК схемами, включающими миелосупрессивные препараты.
- **Схема мобилизации ГСК**

Г-КСФ** назначают в дозе 10 мкг/кг/сутки, вводят подкожно утром (или по 5 мкг 2 раза в сутки). Лейкаферез начинается на четвертый день введения Г-КСФ** при наличии адекватного количества CD34+ клеток в периферической крови. При их количестве более 10-20 клеток/мкл начинают сепарацию клеток. Если CD34+ в периферической крови менее 10 клеток/мкл, необходимо отказаться от лейкафереза и повторить подсчет клеток на следующий день. Число сеансов лейкафереза зависит от результатов сбора ГСК, для заготовки оптимального количества CD34+ клеток необходимо 2 - 4 процедуры (от 1 до 5). В заключительный день проведения лейкафереза Г-КСФ** не вводится (таблица А.3.1).

Таблица А3.1. Схема мобилизации ГСК «Г-КСФ в монорежиме»**

Дни	1	2	3	4	5	6
Г-КСФ, 10 мкг/кг	X	X	X	X	X	отмена
Лейкаферез				V	V	V

- **Г-КСФ** после миелосупрессивной химиотерапии**

Показания

- Мобилизация ГСК у пациентов с множественной миеломой

Схема мобилизации ГСК «ХТ + Г-КСФ**»

Миелосупрессивная ХТ стимулирует пролиферацию стволовых клеток и клеток-предшественниц, что приводит к увеличению выброса ГСК из костного мозга в кровь. Принцип данного режима мобилизации ГСК: пациенту вводится химиопрепарат (или несколько препаратов) согласно соответствующему протоколу лечения, а затем, после развития МТА, начинается стимуляция лейкопоэза Г-КСФ** в дозе 5 мг/кг/сут.

При условии восстановления лейкоцитов периферической крови и адекватного количества среди них CD34+ клеток начинаются процедуры сбора ГСК (как правило, на 6-8 день введения Г-КСФ**).

На рисунке А.3.1 представлен алгоритм определения показаний к проведению первого лейкофереза. Количество лейкоферезов зависит от результата сбора ГСК (от 1 до 5). В заключительный день проведения лейкофереза Г-КСФ** не вводится.

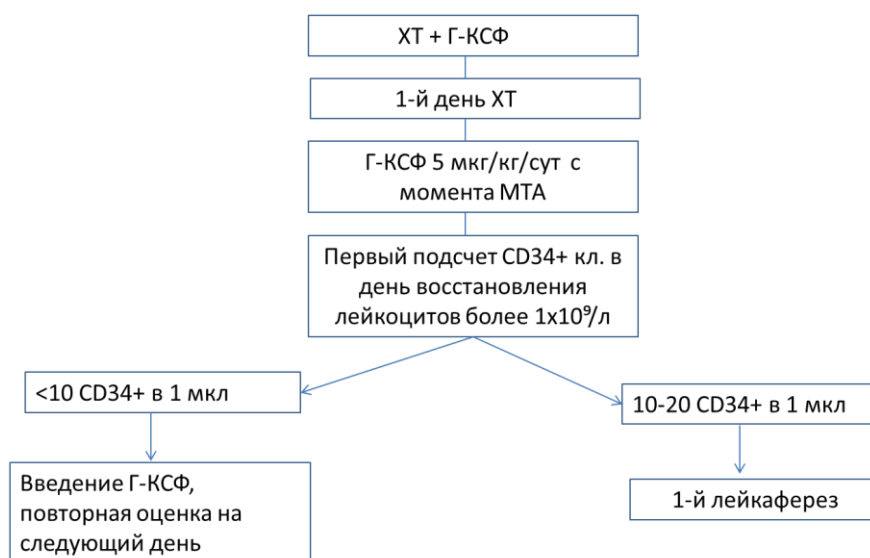


Рисунок А3.1. Алгоритм определения показаний к проведению первого лейкофереза при мобилизации ГСК в режиме «ХТ+ Г-КСФ». ХТ – химиотерапия, МТА – миелотоксический агранулоцитоз**

Данная схема мобилизации ГСК применяется в период индукции первой или второй ремиссии при ММ. При ММ чаще используется циклофосфамид**, также возможны схемы VD-PACE, DHAP, средние дозы цитарабина** (1,6 мг/м²) [103].

Если период МТА осложнился тяжелым инфекционным процессом и к моменту сбора ГСК сохраняются осложнения, угрожающие жизни, от лейкофереза следует воздержаться. Если состояние стабилизировано, мобилизация и сбор ГСК продолжаются.

По данным ретроспективного исследования, сравнивающего эффективность и переносимость высоких и промежуточных доз циклофосфида**, оказалось, что доза 4 г/м² является оптимальной. При использовании данной дозы удавалось собрать необходимое для двух трансплантаций количество CD34+ клеток, при этом тромбоцитопения была кратковременной, что способствовало меньшей потребности в заместительной трансфузионной терапии, по сравнению с применением высоких доз циклофосфида** [104].

Стандартная схема мобилизации ГСК при ММ, применяемая в настоящее время: циклофосфид** 4 г/м² + Г-КСФ** в дозе 5 мкг/кг/сут.

Ориентировочно через 7 дней после введения химиопрепарата отмечается развитие МТА, что является показанием для назначения Г-КСФ** в дозе 5 мкг/кг/сут. В случае если МТА не развивается, доза Г-КСФ** увеличивается до 10 мкг/кг/сут. На 6-8 день введения Г-КСФ** начинаются процедуры лейкофереза. Медиана даты первого сбора ГСК – 15 день после введения циклофосфида**.

• Г-КСФ** в сочетании с плериксафором

Показания

- Повторная мобилизация после неудачи первой мобилизации ГСК схемами, включающими миелосупрессивные препараты в сочетании с Г-КСФ** или применения Г-КСФ** в монорежиме у пациентов с лимфомами и ММ;
- Неудовлетворительные результаты текущей мобилизации у пациентов с лимфомами и ММ.

Неудовлетворительные результаты текущей мобилизации:

- а) количество CD34+ клеток в периферической крови в день предполагаемого первого лейкофереза менее 10 клеток/мкл (при планируемой одной аутооттрансплантации) и 10-20 клеток/мкл (при планируемой тандемной аутооттрансплантации);
- б) за первый лейкоферез заготовлено менее 30-50% от необходимого количества CD34+ клеток.

Схема мобилизации ГСК

Г-КСФ** назначают в дозе 10 мкг/кг/сутки, вводят подкожно утром. На четвертый день введения Г-КСФ** плериксафор назначается за 12 часов до лейкофереза в дозе 240 мкг/кг подкожно. По результатам лейкофереза решается вопрос о необходимости

повторного введения плериксафора (таблица А3.2). Возможно применение нескольких введений плериксафора.

Таблица А3.2. Схема мобилизации ГСК «Г-КСФ** + плериксафор»

Дни	1	2	3	4	5	6
Г-КСФ**, 10 мкг/кг	X	X	X	X	X	
Плериксафор, 240 мкг/кг				X	(X)	
Лейкаферез					V	V

• Сравнительная характеристика режимов мобилизации ГСК

Перспективных рандомизированных исследований, сравнивающих методы мобилизации (только ростовой фактор или сочетание Г-КСФ** с миелосупрессивной химиотерапией) на одном и том же контингенте больных не проводилось, а прямое сравнение различных исследований затруднено. В связи с этим оптимальный метод мобилизации ГСК определить невозможно.

У каждого режима мобилизации ГСК есть определенные преимущества и недостатки, поэтому существует индивидуальный подход в выборе лечебной схемы в каждой конкретной ситуации (таблица А3.3). Так, при использовании Г-КСФ** в монорежиме уменьшаются сроки госпитализации, не наблюдаются осложнения, характерные для периода МТА, нет потребности в трансфузионной терапии. Применение этого режима является относительно безопасным у больных с диализ-зависимой почечной недостаточностью, пациентов с кардиальной патологией.

Но у больных с длительным анамнезом лечения велика вероятность неудовлетворительного результата сбора ГСК. Использование режима «ХТ+ Г-КСФ**» часто позволяет заготовить адекватное количество клеток, однако сопряжено с развитием инфекционных и токсических осложнений в период МТА, требует назначения массивной сопроводительной терапии, что удлиняет сроки госпитализации.

Таблица А3.3. Сравнительная характеристика режимов мобилизации ГСК

Режим мобилизации	Преимущества	Недостатки
Г-КСФ** в монорежиме	Уменьшение сроков госпитализации, четко планируемые сроки лейкоферезов,	Неэффективна у предлеченных больных

Режим мобилизации	Преимущества	Недостатки
	отсутствие антибиотикотерапии, заместительной трансфузионной терапии	
ХТ+ Г-КСФ**	Высокая эффективность мобилизации	Цитопения Инфекционные осложнения Трансфузии компонентов крови Нет четкого планирования сроков лейкоферезов Небезопасна при коморбидности

ХТ – химиотерапия, ЛЛТ – локальная лучевая терапия

• Особенности сопроводительной терапии при мобилизации ГСК

*Г-КСФ** в монорежиме и Г-КСФ** в сочетании с пликсифором*

- Если есть сложности с доступом к периферическим венам, перед началом сбора ГСК устанавливается перфузионный катетер в центральную вену;
- С целью профилактики тромботических осложнений проводится введение низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин** 40 мг или эквивалент) в профилактической дозе подкожно один раз в сутки на фоне введения Г-КСФ** и в течение 2-3 суток после его отмены;
- Адекватное обезболивание при болевом синдроме в костях, вызванном введением Г-КСФ**. Предпочтение отдается наркотическим анальгетикам (тримеперидин** 10 мг в/в, трамадол** 100 мг в/в, фентанил** 25 мкг/час трансдермально), при отсутствии миелотоксического агранулоцитоза возможно использование нестероидных противовоспалительных препаратов.

*Режим «ХТ + Г-КСФ**»*

- Необходима установка центрального венозного катетера (ЦВК) для обеспечения сосудистого доступа. Если есть сложности с доступом к периферическим венам, перед началом сбора ГСК центральный катетер меняют на перфузионный;
- Круглосуточное введение гепарина** с целью профилактики тромботических осложнений. Начальная доза гепарина** 12 000 ЕД/сут., далее - под контролем АЧТВ (АЧТВ 1,5-2 нормы);
- Введение химиопрепаратов сопровождается массивной гидратацией из расчета 1,5-3 л/м², гипоурикемической терапией аллопуринолом** 400 - 600 мг/сут. (за исключением

схем, содержащих метотрексат**), диуретической терапией (фуросемид** 20 мг болюсно 3 р/сут);

- При наличии в схеме ХТ циклофосфамида** для защиты слизистой мочевого пузыря и мочевыводящих путей назначается месна** в дозе 2,4 г/м² круглосуточно в день введения цитостатика;
- Противосудорожная профилактика, если применяется бусульфан**, циклофосфамид** (карбамазепин** 200 мг+ диазепам** 10 мг);
- Противорвотная терапия по стандартным схемам (ондансетрон** 8 мг, метоклопрамид** 10 мг и тд.);
- Противоязвенная терапия по стандартным схемам (омепразол** 20 мг или ранитидин** 150 мг);
- Овариопротекция проводится женщинам фертильного возраста по показаниям.

• **Лейкаферез и криоконсервирование**

Лейкаферез – полуселективный метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на разделении плазмы и клеток крови под воздействием центробежной силы и выделении из крови фракции лейкоцитов [105].

Основным критерием, позволяющим прогнозировать успешный сбор ГСК, является содержание CD34+ клеток в периферической крови в день проведения предполагаемого первого лейкафереза. Если сбор ГСК начат рано, потребуются большее количество процедур, что приводит к увеличению финансовых и трудовых затрат. Кроме того, увеличение числа лейкаферезов приводит к возрастанию общего объема заготовленного продукта. Соответственно, применяется большее количество криопротектора (диметилсульфоксида – ДМСО), который при дальнейшем внутривенном введении во время ауто-ТГСК может вызывать побочные явления [106].

Оценивая число клеток-предшественников, следует уделить особое внимание методу количественного определения. Результаты проточного цитометрического анализа числа CD34+клеток различаются в зависимости от конкретной методологии, и следует с осторожностью относиться к рекомендациям по их числу, основанным на исследованиях, проведенных в других лабораториях.

В день первого предполагаемого сбора выполняется общий (клинический) анализ крови и подсчет CD34+ в крови методом проточной цитометрии.

Подсчет абсолютного количества CD34+ ГСК в крови проводится по формуле:

$$\text{Абсолютное содержание CD34+ клеток в крови (клеток/мкл)} = \\ \text{доля CD34+ клеток (\%)} \times \text{количество лейкоцитов (10}^9\text{/л)} \times 10$$

При содержании CD34+ клеток в периферической крови более 10-20 в 1 мкл. можно начинать первый лейкоферез.

Если абсолютное количество CD34+ клеток в крови более 20 в 1 мкл., высока вероятность заготовки трансплантата за 1-2 процедуры лейкофереза.

При обнаружении CD34+ клеток в крови в количестве 10-20 в 1 мкл. обычно необходимо 2-4 процедуры лейкофереза.

Если содержание CD34+ клеток менее 10 в 1 мкл., желательно воздержаться от сбора клеток в этот день и повторить анализ на следующий день.

При содержании CD34+ клеток менее 5 в 1 мкл. необходимо обсудить вопрос об отказе от продолжения мобилизации или же возможности применения плериксафора.

Процедура лейкофереза может осуществляться как в автоматическом, так и в полуавтоматическом режиме. При количестве лейкоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$ предпочтителен полуавтоматический режим для возможности ручной регулировки границы раздела сред.

Абсолютными противопоказаниями для проведения процедуры лейкофереза являются тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, угрожающие жизни состояния.

Примерами относительных противопоказаний может быть значимое снижение гемоглобина или тромбоцитов, что компенсируется трансфузионной поддержкой до процедуры. Непосредственно перед процедурой необходимо измерить артериальное давление, оценить общее состояние пациента, ознакомиться с результатами биохимического анализа крови и коагулограммы.

Процедура сбора ГСК длится около 3-4 часов. Во время проведения лейкофереза при развитии гипокальцемии (проявляется парестезией губ, языка, кончиков пальцев) необходимо замедлить скорость возврата крови. Для профилактики цитратной реакции рекомендуется введение 10 мл 10% раствора кальция глюконата или 5 мл 10% раствора кальция хлорида на каждые 200 мл цитратного раствора при массе тела пациента <60 кг или на каждые 400 мл при массе тела > 70 кг.

Из полученного продукта берут пробу ГСК для определения содержания CD34+ клеток при помощи проточного цитофлуориметра. Существует множество рекомендуемых схем по подсчету CD34+ ГСК, наиболее известен ISHAGE-протокол (International Society of Hematotherapy and Graft Engineering) [107].

- **Криоконсервирование трансплантата**

Параллельно с подсчетом CD34+ клеток проводится фракционирование полученного продукта лейкофереза. Сначала маркируют полимерный двухкамерный

контейнер (первая камера - «плазма», вторая - «гемопозитические стволовые клетки»), переносят лейкоконцентрат в контейнер для ГСК в асептических условиях и проводят центрифугирование (2000 об/мин) в течение 15 мин.

Фракционирование проводят в асептических условиях, например, в условиях ламинарного шкафа биологической безопасности II класса. Далее осуществляется подсчет CD34⁺ клеток в полученном лейкоконцентрате. Получив долю CD34⁺ клеток от всех лейкоцитов в лейкоконцентрате, подсчитывают количество CD34⁺ клеток на 1 кг массы тела пациента.

Процесс криоконсервирования включает несколько этапов. Сначала проводят расчет необходимого количества раствора ДМСО, который нужно добавить к ГСК. Полученный биоматериал с криопротектором переносят в контейнер для криоконсервирования и тщательно удаляют пузыри воздуха.

Заморозку и хранение биоматериала производят в емкости с парами жидкого азота.

- **Обследование пациентов перед мобилизацией и сбором ГСК**

Перед началом мобилизации гемопозитических стволовых клеток необходимо определить фазу заболевания, оценить соматический статус пациента и состояние кроветворения. Для этого всем пациентам проводится рутинный комплекс обследования, включающий как лабораторные, так и инструментальные методы.

- **Общие методы обследования**

1. Общий (клинический) анализ крови развернутый.
2. Анализ крови биохимический общетерапевтический с обязательным определением: уровней общего белка, альбумина, креатинина, мочевого кислоты, калия, кальция, активности ЛДГ.
3. Общий анализ мочи.
4. Глюкоза крови.
5. Определение скорости клубочковой фильтрации.
6. Коагулограмма (протромбин, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III, плазминоген).
7. Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции с дальнейшим цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма).
8. Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга для оценки состояния кроветворения.

9. Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов для оценки состояния кроветворения и инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками.
10. Исследование биологического материала (костного мозга) методом проточной цитофлуориметрии для определения маркеров минимальной остаточной болезни.
11. Определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор), определение подгрупп и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy, определение фенотипа по антигенам С, с, Е, е, Сw, К, к и определение антиэритроцитарных антител, определение содержания антител к антигенам групп крови.
12. Исследование на маркеры вирусов гепатитов В и С, ВИЧ, RW.
13. Электрокардиограмма.
14. Эхокардиография.
15. Холтеровское мониторирование сердечного ритма – при выявлении нарушений ритма и проводимости на ЭКГ.
16. УЗИ брюшной полости (комплексное).
17. Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей - при необходимости.
18. Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией – при наличии диспепсических расстройств или язвенной болезни желудка/ двенадцатиперстной кишки в анамнезе.
19. МРТ головного мозга.
20. КТ органов грудной полости.
21. Люмбальная пункция с последующим цитологическим, комплексным иммунохимическим и иммунофенотипическим исследованием ликвора (цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости, исследование физических свойств спинномозговой жидкости, микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза), общий (клинический) анализ спинномозговой жидкости) при подозрении на вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы.
22. Осмотр гинеколога и УЗИ органов малого таза - для женщин.

3.3.5 Трансплантация аутологичных стволовых клеток крови

Важная роль современной программы лечения множественной миеломы отводится включению в протокол терапии молодых больных высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

Первые результаты успешного применения высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК для лечения больных ММ были опубликованы в 1996г. Attal M. и соавторами. В исследование было включено 200 ранее не получавших лечение больных в возрасте до 65 лет, которые были рандомизированы в момент установки диагноза на стандартную химиотерапию, либо на терапию включающую ауто-ТГСК. Частота общего противоопухолевого ответа у больных, получивших высокие дозы мелфалана**, составила 81% (в том числе ПР - 22%, ОХЧР - 16%) против 57% (ПР - 5%, ОХЧР - 16%) в группе больных, получавших стандартную химиотерапию ($p < 0,001$). Вероятность безрецидивной выживаемости (БРВ) в течение 5-ти лет составила 28% в группе с ауто-ТГСК и 10% в группе стандартной химиотерапии ($p = 0,01$). ОВ также была достоверно ($p = 0,03$) выше в группе с ауто-ТГСК и составила 52% против 12% у больных без таковой. Связанная с лечением смертность была одинаковой в обеих группах [108].

Исследование Femand JP с соавторами, опубликованное в 2005 г., продемонстрировало более высокие показатели ВБП больных, получивших ауто-ТГСК по сравнению с больными, леченными только стандартной химиотерапией. 190 больных ММ в возрасте от 55 до 65 лет, были рандомизированы на два рукава, один из которых включал только стандартные дозы химиопрепаратов (винкристин**, мелфалан**, циклофосфамид**, преднизолон**), а другой – кроме индукционных схем включал высокие дозы мелфалана** ($140-200 \text{ мг/м}^2$) и бусульфана** (16 мг/кг) с последующей ауто-ТГСК. При медиане наблюдения 120 мес. медиана продолжительности ВБП составила 25 мес. для больных с ауто-ТГСК против 19 мес. без таковой. Медиана ОВ составила 47 мес. для обеих групп больных [109].

В последующем появились данные об улучшении ОВ при выполнении тандемной ауто-ТГСК. Во французском исследовании (IFM94) 399 больных ММ были рандомизированы на одну или две ауто-ТГСК. Полный или очень хороший частичный ответ был достигнут у 42% больных в группе с одной ауто-ТГСК и у 50% в группе с двойной трансплантацией ($p = 0,10$). Вероятность ВБП в течение семи лет после установления диагноза составила 10% в группе с одной ауто-ТГСК и 20% в группе с двойной трансплантацией ($p = 0,03$). 7-летняя ОВ составила 21% в группе с одной ауто-ТГСК и 42% в группе с двойной трансплантацией ($p = 0,01$). Авторы делают вывод о том, что по сравнению с одной ауто-ТГСК, двойная трансплантация улучшает общую выживаемость больных ММ, особенно у тех, кто не достиг ОХЧР после первой трансплантации, увеличивая частоту достижения ПР заболевания [110].

Эффективность ауто-ТГСК изучалась и в эру новых лекарственных препаратов, широко применяемых в клинической практике в последнее десятилетие. В 2015 году были опубликованы результаты исследования по определению роли ауто-ТГСК у больных ММ, получавших до и после трансплантации новые лекарственные препараты. Французская рабочая группа по изучению ММ провела рандомизированное многоцентровое исследование, сравнившее эффективность 8 курсов RVD (леналидомид**+бортезомиб**+дексаметазон**) с 3 индукционными курсами RVD с последующей ауто-ТГСК (мелфалан 200 мг/м²) и назначением 2 курсов RVD с целью консолидации. Поддерживающее лечение леноалидомидом** (от 10 до 15 мг/сут.) проводилось больным в обеих группах в течение одного года. Таким образом, сравнивалась эффективность 3 курсов RVD против высокодозного мелфалана**. С ноября 2010 года по ноябрь 2012 года в исследование было включено 700 больных. В каждой группе больные были однотипны по возрасту, стадии заболевания и цитогенетическим изменениям. Первичной конечной точкой исследования была ВБП. Медиана наблюдения составила 39 месяцев. Завершили плановую терапию лишь 66% больных, остальные выбыли из исследования по причине прогрессии заболевания или нежелательных явлений. ВБП в течение 3-х лет составила 61% в группе с ауто-ТГСК и 48% в группе RVD ($p<0,0002$). Преимущество ауто-ТГСК было представлено во всех подгруппах, независимо от возраста ($\leq$ или $>$ 60 лет), пола, стадии ISS, стандартного или высокого цитогенетического риска, а также ответа после 3 первых курсов RVD. ОВ в течение трех лет оказалась одинаково высокой в обеих группах больных и составила 88%. Частота полных ремиссий была достоверно выше в группе с ауто-ТГСК по сравнению с группой RVD: 58% против 46%, соответственно ($p<0,01$). Исследователи пришли к заключению, что ауто-ТГСК остается необходимым методом лечения больных ММ моложе 65 лет [111].

Анализ объединенных данных двух исследований III фазы (GIMEMA-RV-MM-209 и EMN-441) по применению леноалидомида** в первой линии лечения больных ММ - кандидатов на высокодозную химиотерапию (ВХТ) с ауто-ТГСК, опубликованный в 2017 году, также доказал эффективность включения ауто-ТГСК в программу лечения молодых больных в эру новых лекарственных препаратов. В мета-анализ были включены данные о 529 больных с впервые диагностированной ММ, прошедшие этап индукционной терапии, включающей 4 курса Rd (леналидомид**+дексаметазон**), мобилизацию и сбор гемопоэтических стволовых клеток крови (циклофосфамид** + Г-КСФ**). Больные были рандомизированы в равном соотношении на выполнение двух ауто-ТГСК (мелфалан**

200 мг/м²) и проведение шести консолидирующих курсов с включением леналидомида** (MPR или CRD). Результаты исследования свидетельствуют об улучшении показателей БРВ и ОВ для больных, в программу лечения которых была включена ауто-ТГСК. В группе больных с тандемной ауто-ТГСК медиана БРВ была достоверно выше и составила 42 мес. против 24 мес. в группе больных без ауто-ТГСК ($p < 0,001$). Сравнение показателей 4-летней ОВ также выявило достоверное преимущество для группы больных с ауто-ТГСК - 84% против 70% в группе больных без высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК ($p < 0,001$). Дизайн исследования предусматривал возможность выполнения отложенной ауто-ТГСК для больных, рандомизированных на консолидирующую терапию, в случае развития рецидива заболевания. Таким образом, после развития рецидива заболевания при достижении общего противоопухолевого ответа могла быть выполнена ауто-ТГСК в качестве терапии спасения. Однако отложенная трансплантация была осуществлена только 53% ($n=93$) больных. Исследователи определили преимущество выполнения ауто-ТГСК в первой линии терапии путем сравнения показателей ОВ - в группе больных с ауто-ТГСК в первой линии лечения ОВ была выше, чем в группе больных с ауто-ТГСК, выполненной после рецидива [112]. Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали важность выполнения ауто-ТГСК для лечения больных ММ в эру применения новых лекарственных препаратов, определены сроки проведения интенсивных схем лечения – наиболее целесообразно выполнение ВХТ с ауто-ТГСК в первой линии терапии ММ при достижении общего противоопухолевого ответа.

- **Обследование пациентов перед ауто-ТГСК**

Перед выполнением трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток необходимо определить фазу заболевания, оценить соматический статус пациента и состояние кроветворения. Для этого всем пациентам проводится рутинный комплекс обследования, включающий как лабораторные, так и инструментальные методы.

- **Общие методы обследования**

1. Общий (клинический) анализ крови развернутый.
2. Анализ крови биохимический общетерапевтический с обязательным определением: уровней общего белка, альбумина, креатинина, мочевого кислоты, калия, кальция, активности ЛДГ.
3. Общий анализ мочи.
4. Глюкоза крови.
5. Определение скорости клубочковой фильтрации.

6. Коагулограмма (протромбин, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III, пламиноген).
7. Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции с дальнейшим цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма)
8. Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга для оценки кроветворения.
9. Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов для оценки состояния кроветворения и инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками.
10. Исследование биологического материала (костного мозга) методом проточной цитофлуориметрии для определения маркеров минимальной остаточной болезни.
11. Определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор), определение подгрупп и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy, определение фенотипа по антигенам С, с, Е, е, Сw, К, k и определение антиэритроцитарных антител, определение содержания антител к антигенам групп крови.
12. Исследование на маркеры вирусов гепатитов В и С, ВИЧ, RW, ЦМВ, ЭБВ, при возможности токсоплазмы.
13. Электрокардиограмма.
14. Эхокардиография.
15. Функция внешнего дыхания.
16. Холтеровское мониторирование сердечного ритма – при выявлении нарушений ритма и проводимости на ЭКГ.
17. УЗИ брюшной полости (комплексное).
18. Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей - при необходимости.
19. Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией – при наличии диспепсических расстройств или язвенной болезни желудка/ двенадцатиперстной кишки в анамнезе.
20. МРТ головного мозга, придаточных пазух носа с целью выявления скрытых очагов инфекций.
21. КТ органов грудной полости.
22. Люмбальная пункция с последующим цитологическим, комплексным иммунохимическим и иммунофенотипическим исследованием ликвора (цитологическое

исследование клеток спинномозговой жидкости, исследование физических свойств спинномозговой жидкости, микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза), общий (клинический) анализ спинномозговой жидкости) при подозрении на вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы.

23. Осмотр стоматолога.

24. Осмотр гинеколога и УЗИ органов малого таза - для женщин.

- **Режимы предтрансплантационной подготовки при ауто-ТГСК**

Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови включает в себя несколько этапов, среди которых различают мобилизацию и сбор ГСК, предтрансплантационную подготовку («кондиционирование» / введение химиопрепаратов в высоких дозах), инфузию ГСК в центральный венозный катетер, ранний посттрансплантационный период, характеризующийся высокой частотой развития инфекционных осложнений на фоне МТА.

Наиболее предпочтительный режим кондиционирования при множественной миеломе включает в себя высокие дозы мелфалана** (140-200 мг/м²). Схема введения и дозы представлены в таблице А3.4 и А3.4

Таблица А3.4. Схема предтрансплантационного кондиционирования мелфалан** 200 мг/м²

Препарат	Дни введения перед ауто-ТГСК	Разовая доза	Суточная доза	Курсовая доза	Особенности введения
Мелфалан **	-3, - 2 дни	100 мг/м ²	100 мг/м ²	200 мг/м ²	Вводится внутривенно в виде инфузии в течение 1ч

Больным с выраженным нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/минуту), а также больным на программном гемодиализе и больным старшего возраста (65-70 лет) целесообразно снижать дозу мелфалана** при предтрансплантационном кондиционировании до 140 мг/м².

Таблица А3.5 Схема предтрансплантационного кондиционирования мелфалан** 140 мг/м²

Препарат	Дни введения перед ауто-ТГСК	Разовая доза	Суточная доза	Курсовая доза	Особенности введения
Мелфалан **	-3, - 2 дни	70 мг/м ²	70 мг/м ²	140 мг/м ²	Вводится в/в в виде инфузии в течение 1 ч в 500 мл 0,9% NaCl

- **Инфузия аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.**

Инфузия гемопоэтических стволовых клеток осуществляется в центральный венозный катетер с соблюдением принципов асептики и антисептики.

Временной интервал после окончания химиотерапии до инфузии ГСК не менее 24ч.

Перед началом процедуры трансплантации врач обязан осмотреть криоконсервированные мешки, содержащие ГСК, убедиться в целостности упаковки и отсутствии повреждений, сравнить идентификационные данные, указанные на упаковке с данными пациента.

Для первого введения выбирают мешок с максимальной клеточностью. При манипуляциях с мешком запрещается использовать металлические предметы (зажимы, пинцеты и т.д.). При наличии нескольких пакетов криоконсервированных ГСК между инфузиями целесообразно делать перерывы. В ряде случаев допустимо введение ГСК в течение 2 дней (пожилые, ослабленные пациенты).

Криоконсервированные ГСК размораживают на водяной бане или программном размораживателе при температуре 37°C. После разморозки врач должен убедиться в том, что в мешке отсутствуют фрагменты льда или сгустки. После этого врач присоединяет мешок к системе для инфузии.

В ряде случаев перед введением лейкоконцентрата в центральный венозный катетер проводится премедикация, для которой используется тримеперидин** в стандартной дозировке.

Начальная скорость введения ГСК составляет 3-5 мл/мин (4-5 минут), после чего скорость можно увеличить до максимально возможной. Во время и после инфузий ГСК осуществляется мониторинг жизненно-важных показателей: АД, ЧСС, ЧД.

В случае развития гемолиза, инфузия следующего мешка приостанавливается до купирования осложнений.

После завершения инфузии ход ЦВК промывают физиологическим раствором.

Через 2 часа после завершения инфузии выполняют биохимическое исследование крови (оценка электролитов), оценивают цвет мочи для исключения гемолиза.

В истории болезни оформляется протокол операции, с указанием этапов введения ГСК, временных интервалов и состояния пациента.

На следующий день выполняется общий анализ мочи.

3.3.6 Сопроводительная терапия при ауто-ТГСК.

• Инфузионная терапия

С целью уменьшения токсичности кондиционирования и профилактики синдрома лизиса опухоли всем пациентам проводится инфузионная терапия.

Основные принципы инфузионной терапии во время ауто-ТГСК:

- Все инфузии проводятся в центральный венозный катетер.
- На этапе предтрансплантационного кондиционирования объем инфузионной терапии составляет 2-3 литра в сутки, после трансплантации объем инфузий должен составлять не менее 1,5 литров в сутки, водная нагрузка распределяется равномерно в течение суток. Чаще всего применяются кристаллоидные растворы: изотонический раствор хлорида натрия**, раствор 5% глюкозы**, раствор Рингера,** калия и магния аспарагинат**. Для коррекции ацидоза используют 5% раствор натрия гидрокарбоната**. В случае выраженной гипоальбуминемии, отечного синдрома безбелкового генеза применяются коллоидные растворы (5-20% растворы альбумина человеческого**).
- В состав солевого раствора, как правило, входят раствор 5% глюкозы** и 4% хлорида калия**. На этапе предтрансплантационного кондиционирования суточное количество 4% хлорида калия** составляет 120-150 мл, в дальнейшем доза титруется в зависимости от концентрации калия в крови. При значительной гипокалиемии, которая может быть обусловлена выраженной диареей, рвотой, применяется круглосуточное введение 4% раствора KCl**, скорость инфузии корректируется с учетом данных биохимического анализа крови.
- У пациентов на гемодиализе объем солевых растворов не должен превышать 1 литр в сутки, при этом хлорид калия** назначается только при развитии гипокалиемии.
- Для оценки состояния водного баланса, предотвращения объемной перегрузки следует ежедневно взвешивать пациента, контролировать центральное венозное давление, артериальное давление, диурез и баланс жидкости.
- При развитии фебрильной лихорадки объем инфузионной терапии должен быть увеличен до 3-4 литров в сутки под контролем водного баланса.

- Регулярный контроль электролитов (калия, натрия, кальция, хлора, магния) необходим для коррекции инфузионной терапии, при выраженной гипокальциемии, гипوماгнемии назначается внутривенное введение препаратов кальция, магния.
- Во время предтрансплантационного кондиционирования проводится гипоурикемическая терапия аллопуринолом** в суточной дозе 200 мг/м².
- Во время предтрансплантационного кондиционирования рекомендуется назначение мочегонных средств для форсированного диуреза (фуросемид** 20-60 мг/сут).

- **Профилактика тромбозов**

Введение химиотерапевтических препаратов в больших дозах перед ауто-ТГСК, наличие ЦВК являются факторами риска повышенного тромбообразования. С целью профилактики тромботических осложнений до начала предтрансплантационной подготовки назначается антикоагулянтная терапия. Проводится круглосуточное введение гепарина** через инфузомат в начальной дозе 12 000 ЕД/сут. В дальнейшем доза гепарина** корректируется в зависимости от показателей АЧТВ (рекомендовано поддержание АЧТВ в рамках 1,5-2 норм или 45-75 сек.), степени выраженности тромбоцитопении. На фоне терапии гепарином** в ранний посттрансплантационный период необходим регулярный контроль гемограммы, коагулограммы. При развитии геморрагического синдрома введение гепарина** приостанавливается. Гепарин** отменяют на +14 день после ауто-ТГСК.

При развитии тромботических осложнений в период восстановления показателей гемограммы используются низкомолекулярные гепарины - НМГ (эноксапарин натрия**, надропарин кальция, далтепарин натрия в соответствующих дозах). НМГ вводятся подкожно 1-2 раза в день. Правильность подбора дозы проверяется по анти-Ха активности, которую исследуют через 2-3 часа после введения препарата; она должна составлять 0,3-0,7 анти-Ха МЕ/мл. Больным с нарушением функции почек требуется коррекция дозы НМГ. Если СКФ менее 30 мл/мин, доза НМГ подбирается в соответствии с анти-Ха активностью в диапазоне 0,2-0,3 анти-Ха МЕ/мл.

При применении гепаринов может развиваться резистентность к ним, что чаще всего обусловлено дефицитом антитромбина III. Причиной дефицита антитромбина III являются его повышенное потребление, патология печени, длительная гепаринотерапия, действие лекарственных препаратов. Для коррекции дефицита антитромбина III используется свежемороженая плазма (СЗП) или концентрат антитромбина III.

- **Антимикробная терапия**

Выполнение высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови по данным различных авторов приводит к развитию инфекционных осложнений более чем у 90 % больных [113–117].

Основными факторами, определяющими развитие инфекций у иммунокомпрометированных больных, являются нейтропения (глубина, длительность и быстрота развития), нарушения клеточного и гуморального иммунитета, повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта, наличие центрального венозного катетера (ЦВК).

Наиболее высокая частота инфекционных осложнений наблюдается у больных с длительностью нейтропении от 10 дней и более [117].

Клинические проявления инфекционного процесса у этой категории пациентов, особенно в период нейтропении, крайне скудные. Ранее лихорадка неясной этиологии (повышение температуры тела без каких-либо других проявлений инфекции) являлась наиболее частым проявлением фебрильной нейтропении ($\approx 50\%$ случаев) [118].

Микробиологически и клинически доказанные инфекции встречались реже. К клинически доказанным инфекциям относят те, которые удастся верифицировать с помощью физикальных или инструментальных методов диагностики при отсутствии микробиологического подтверждения. Микробиологическим подтверждением наличия инфекции в период гранулоцитопении в большинстве случаев является выделение микроорганизмов из гемокультуры.

В последнее время возможности по диагностике инфекционных осложнений существенно расширились как за счет внедрения новых и совершенствования ранее используемых методов, так и сокращения времени исследования в микробиологии благодаря введению в лабораторную практику автоматических анализаторов и новых технологий для идентификации микроорганизмов.

В первые сутки, как правило, единственным симптомом бывает лишь повышение температуры, а информацию о бактериемии или пневмонии у больных с нейтропенией удастся получить не раньше, чем на второй день инфекционного эпизода. В связи с этим основным принципом терапии инфекционных осложнений у больных с фебрильной нейтропенией является эмпирический подход к назначению антибактериальных препаратов, когда их применяют при первых признаках инфекции, при лихорадке до идентификации возбудителей инфекции. В то же время эмпирический подход к назначению антибиотиков является относительным, поскольку выбор антимикробных

препаратов определяется ретроспективным анализом верифицированных возбудителей и их антибиотикочувствительностью.

Подробные сведения о тактике антибактериальной терапии и исследованиях, необходимых для верификации возбудителя представлены в приложениях А3.14 - А3.16.

- **Иммуноглобулин человеческий****

У пациентов после ауто-ТГСК развивается вторичный иммунодефицит. Для коррекции гипогаммаглобулинемии применяют препараты человеческого иммуноглобулина**. Человеческий иммуноглобулин**, восполняя дефицит антител, снижает риск развития инфекций у больных со вторичным иммунодефицитом.

До выхода больного из МТА рекомендовано введение препарата внутривенно капельно в дозе 0,4 г/кг еженедельно. При тяжелых бактериальных и вирусных инфекциях рекомендовано 0.4-1 г/кг ежедневно в течение 1-4 дней. Перед введением препарат следует согреть до комнатной температуры или температуры тела. Начальная скорость инфузии - 30 кап/мин (1.65 мл/мин), через 10 мин скорость увеличивают до 40 кап/мин (2.2 мл/мин).

- **Трансфузионная терапия**

В ранний посттрансплантационный период в связи с развитием анемии, тромбоцитопении, геморрагического синдрома пациентам требуется заместительная терапия компонентами крови. Чаще всего используются эритроцитная масса, тромбоконцентрат, СЗП

Показания к переливанию эритроцитсодержащих сред при ауто-ТГСК:

1. Пациентам при значимом снижении гемоглобина и наличии анемических жалоб рекомендованы заместительные трансфузии эритроцитов;
2. При активном кровотечении трансфузии эритроцитов показаны при уровне гемоглобина менее 70-90 г/л;
3. Пациентам с тяжелыми инфекционными осложнениями (сепсис, пневмония), кардиопатиями (ИБС, миокардит), субарахноидальным кровоизлиянием, больным старше 60 лет трансфузии эритроцитов рекомендованы при уровне гемоглобина менее 100 г/л;
4. Пациентам с хронической анемией трансфузии эритроцитов рекомендованы при уровне гемоглобина менее 60 г/л.

Показания к переливанию концентрата тромбоцитов при ауто-ТГСК:

1. Снижение тромбоцитов крови менее $20 \times 10^9/\text{л}$;
2. При необходимости выполнения диагностической люмбальной пункции, малоинвазивного вмешательства (эзофагогастродуоденоскопия, бронхоскопия)

трансфузия тромбоконцентрата показана при снижении тромбоцитов крови менее $50 \times 10^9/\text{л}$;

3. Наличие геморрагического синдрома – прямое показание к переливанию тромбоконцентрата независимо от лабораторных показателей.

СЗП является универсальным препаратом для восполнения дефицита факторов свертывания. Показания к применению СЗП при ауто-ТГСК:

1. Коррекция дефицита известного фактора свертывания, при отсутствии специфического концентрата фактора. Требуется переливание СЗП из расчета 10-15 мл/кг.
2. Коррекция геморрагического синдрома.

Основным показанием к применению криопреципитата при ауто-ТГСК является гипофибриногенемия (фибриноген менее 1 г/л).

Принимая во внимание тот факт, что пациенты с онкогематологическими заболеваниями нуждаются в многократных трансфузиях компонентов крови, с целью профилактики нежелательных реакций и посттрансфузионных осложнений рекомендовано использование компонентов крови со следующими характеристиками:

1. Лейкоредуцированные среды;
2. Облученные эритроциты и тромбоциты (гамма-излучение или рентгеновское излучение в дозе 25-50 Гр);
3. Проведение инактивации патогенов в концентрате тромбоцитов.

• Лабораторный и инструментальный мониторинг в раннем посттрансплантационном периоде

Всем пациентам в раннем посттрансплантационном периоде проводится регулярное исследование общего анализа крови (с целью коррекции анемии и тромбоцитопении), биохимических параметров (с целью коррекции электролитов, гипоальбуминемии), показателей коагулограммы с целью контроля гемостаза, общий анализ мочи, электрокардиограмма и др. методы исследования при необходимости, включая КТ легких, МРТ головного мозга, ХОЛТЕР-ЭКГ.

Частота исследования данных показателей может изменяться в зависимости от конкретной клинической ситуации.

- Общий (клинический) анализ крови 1 раз в 2–3 дня.
- Анализ крови биохимический общетерапевтический 1 раз в 2–3 дня.
- Коагулограмма 1 раз в 3–4 дня.
- Глюкоза крови 1 раз в 3–4 дня.

- Общий анализ мочи - еженедельно.
- Электрокардиограмма - еженедельно.

- **Обезболивание в период нейтропении**

Интенсивный болевой синдром в полости рта и при глотании при мукозите III-IV степени в период миелотоксического агранулоцитоза является показанием к назначению анальгетической терапии. Применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) не рекомендовано в период МТА. Механизм действия НПВС связан с угнетением активности циклооксигеназы (ЦОГ), катализирующей образование простагландинов из арахидоновой кислоты. Простагландины играют важную роль в патогенезе боли, воспаления и лихорадки.

В условиях нейтропении блокирование воспалительной реакции может привести к фатальным осложнениям, молниеносному развитию сепсиса и септического шока. Кроме того, в результате ингибирования ЦОГ-1 в тромбоцитах подавляется синтез эндогенного проагреганта тромбоксана. Антиагрегантное действие НПВС в условиях тромбоцитопении может провоцировать кровотечения.

В связи с этим в период МТА для обезболивания рекомендованы к применению наркотические анальгетики (тримеперидин** 10 мг в/в, трамадол** 100 мг в/в, фентанил** 25 мкг/час трансдермально). В связи с тем, что у части больных тяжелый мукозит сохраняется длительное время, может потребоваться многократное назначение указанных наркотических анальгетиков.

Приложение А3.4 Инструментальные и лабораторные методы исследования на различных этапах терапии множественной миеломы

Корректная диагностика, базирующаяся на современных лабораторных и инструментальных методах исследований, позволяет провести дифференциальный диагноз и сформировать оптимальный протокол противоопухолевого лечения[119–121].

В настоящем приложении приведен широкий перечень процедур и обследований, позволяющий уточнить диагноз симптоматическая ММ, определить группу риска, оценить соматический статус и выработать программу терапии с учетом индивидуальных особенностей пациента.

• **Лабораторные и инструментальные методы исследования на этапе диагностики симптоматической множественной миеломы[24,122]**

1. Общий (клинический) анализ крови развернутый.
2. Анализ крови биохимический общетерапевтический с обязательным определением: уровней общего белка, альбумина, креатинина, мочевого кислоты, калия, кальция, активности ЛДГ, АЛТ, АСТ.
3. Общий анализ мочи.
4. Определение количества белка в суточной моче.
5. Определение скорости клубочковой фильтрации.
6. Коагулограмма (протромбин, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III, плазминоген).
7. Исследование уровня бета-2-микроглобулина в крови.
8. Комплексное иммунохимическое исследование сыворотки и мочи, включающее
 - электрофорез и иммунофиксацию белков сыворотки и мочи с определением белка Бенс-Джонса (исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, исследование моноклональности легких цепей иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, исследование моноклональности иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации, исследование моноклональности легких цепей иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации);
 - определение уровня поликлональных иммуноглобулинов (А, G, М);
 - определение свободных легких цепей и их соотношения при «неизмеряемом» заболевании.

9. Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции с дальнейшим цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма)
10. Исследование биологического материала (костного мозга) методом проточной цитофлуориметрии при дифференциальной диагностике симптоматической множественной миеломы и плазмоцитомы с минимальным поражением костного мозга или солитарной плазмоцитомы.
11. Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала плазмоцитомы и/или костного мозга.
12. Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала плазмоцитомы и/или костного мозга с применением иммуногистохимических методов.
13. Определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор), определение подгрупп и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy, определение фенотипа по антигенам С, с, Е, е, Сw, К, к и определение антиэритроцитарных антител, определение содержания антител к антигенам групп крови.
14. Цитогенетическое исследование (кариотип).
15. Молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH-метод) для выявления наиболее прогностически важных цитогенетических аномалий: t(4;14), t(14;16), t(6;14), del 17p13, t(11;14), del13, плоидности и изменений хромосомы 1.
16. Исследование на маркеры вирусов гепатитов В и С, ВИЧ.
17. Низкодозная компьютерная томография костей скелета – предпочтительный метод визуализации.
18. КТ костей позвоночника, таза, грудной полости (при отсутствии возможности выполнения низкодозной КТ костей скелета).
19. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (при отсутствии возможности выполнения низкодозной КТ костей скелета и КТ в стандартном режиме).
20. Рентгенография костей скелета (при отсутствии возможности выполнения низкодозной КТ костей скелета, КТ в стандартном режиме или ПЭТ/КТ).
21. Магнитно-резонансная томография всего тела в случае дифференциальной диагностики симптоматической ММ и МГНЗ.
22. Магнитно-резонансная томография области мягкотканного компонента для оценки исходных размеров.
23. Электрокардиограмма (ЭКГ).
24. Эхокардиография.

25. УЗИ брюшной полости (комплексное).
26. Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей (при необходимости).
27. Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией (при необходимости).
28. МРТ головного мозга (при необходимости).
29. Люмбальная пункция с последующим цитологическим, комплексным иммунохимическим и иммунофенотипическим исследованием ликвора (цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости, исследование физических свойств спинномозговой жидкости, микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза), общий (клинический) анализ спинномозговой жидкости) при подозрении на вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы.

• **Лабораторные и инструментальные методы исследования на этапе противоопухолевой терапии симптоматической множественной миеломы[19,123]**

1. Общий (клинический) анализ крови развернутый.
2. Анализ крови биохимический общетерапевтический с обязательным определением: уровней общего белка, альбумина, креатинина, мочевой кислоты, калия, кальция, активности ЛДГ.
3. Общий анализ мочи.
4. Определение количества белка в суточной моче – после каждых 2-3 курсов терапии.
5. Определение скорости клубочковой фильтрации.
6. Коагулограмма (протромбин, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III, плазминоген);
7. Комплексное иммунохимическое исследование сыворотки и мочи (после каждых 2-3 курсов терапии), включающее
 - электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки и мочи с определением белка Бенс-Джонса (исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, исследование моноклональности легких цепей иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, исследование моноклональности иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации, исследование моноклональности легких цепей иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации);
 - определение уровня поликлональных иммуноглобулинов (A, G, M);

- определение свободных легких цепей и их соотношения при «неизмеряемом» заболевании.

8. Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции с дальнейшим цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма) – в случае констатации полной ремиссии заболевания.

9. Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга – при уточнении рецидива заболевания и/или оценки кроветворения.

10. патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала плазмоцитомы и/или костного мозга с применением иммуногистохимических методов - при уточнении рецидива заболевания и/или оценки кроветворения.

11. Исследование биологического материала (костного мозга) методом проточной цитофлуориметрии при достижении полной ремиссии заболевания.

12. Определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор), определение подгрупп и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy, определение фенотипа по антигенам С, с, Е, е, Сw, К, к и определение антиэритроцитарных антител, определение содержания антител к антигенам групп крови.

13. Исследование на маркеры вирусов гепатитов В и С, ВИЧ.

14. КТ костей позвоночника, таза, грудной полости – контроль размеров плазмоцитом - после каждых 2-3 курсов лечения для оценки противоопухолевого ответа.

15. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ – при достижении полной ремиссии заболевания.

16. Рентгенография костей скелета - при уточнении рецидива заболевания.

17. Магнитно-резонансная томография области мягкотканного компонента для оценки размеров - после каждых 2-3 курсов лечения для оценки противоопухолевого ответа.

18. Электрокардиограмма.

19. Эхокардиография (при необходимости).

20. УЗИ брюшной полости (комплексное) (при необходимости).

21. Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей (при необходимости).

22. Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией (при необходимости).

23. МРТ головного мозга (при необходимости).

24. Люмбальная пункция с последующим цитологическим, комплексным иммунохимическим и иммунофенотипическим исследованием ликвора (цитологическое

исследование клеток спинномозговой жидкости, исследование физических свойств спинномозговой жидкости, микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза), общий (клинический) анализ спинномозговой жидкости) при подозрении на вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы.

• **Лабораторные и инструментальные методы исследования на этапе мобилизации и сбора гемопоэтических клеток крови у больных симптоматической множественной миеломы [13,22]**

1. Общий (клинический) анализ крови развернутый.
2. Анализ крови биохимический общетерапевтический с обязательным определением: уровней общего белка, альбумина, креатинина, мочевого кислоты, калия, кальция, активности ЛДГ.
3. Общий анализ мочи.
4. Определение количества белка в суточной моче.
5. Определение скорости клубочковой фильтрации.
6. Коагулограмма (протромбин, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время, антифibrин III, плазминоген);
7. Комплексное иммунохимическое исследование сыворотки и мочи, включающее
 - электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки и мочи с определением белка Бенс-Джонса (исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, исследование моноклональности легких цепей иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, исследование моноклональности иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации, исследование моноклональности легких цепей иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации);
 - определение уровня поликлональных иммуноглобулинов (A, G, M);
 - определение свободных легких цепей и их соотношения при «неизмеряемом» заболевании.
8. Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции с дальнейшим цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма)
9. Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга для оценки кроветворения.

10. Паталогоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала плазмоцитомы и/или костного мозга с применением иммуногистохимических методов - для оценки кроветворения.
11. Исследование биологического материала (костного мозга) методом проточной цитофлуориметрии при достижении полной ремиссии заболевания.
12. Определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор), определение подгрупп и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy, определение фенотипа по антигенам С, с, Е, е, Сw, К, к и определение антиэритроцитарных антител, определение содержания антител к антигенам групп крови.
13. Исследование на маркеры вирусов гепатитов В и С, ВИЧ.
14. КТ костей позвоночника, таза, грудной полости – контроль размеров плазмочитом - для оценки противоопухолевого ответа.
15. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ – при достижении полной ремиссии заболевания.
16. Магнитно-резонансная томография области мягкотканного компонента для оценки размеров и противоопухолевого ответа.
17. Электрокардиограмма.
18. Эхокардиография.
19. Холтеровское мониторирование сердечного ритма – при выявлении нарушений ритма и проводимости на ЭКГ.
20. УЗИ брюшной полости (комплексное).
21. Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей - при необходимости (при необходимости).
22. Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией (при необходимости).
23. МРТ головного мозга.
24. Подсчет стволовых клеток в биологическом материале методом проточной цитофлуориметрии.
25. Люмбальная пункция с последующим цитологическим, комплексным иммунохимическим и иммунофенотипическим исследованием ликвора (цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости, исследование физических свойств спинномозговой жидкости, микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза), общий (клинический) анализ

спинномозговой жидкости) при подозрении на вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы.

• **Лабораторные и инструментальные методы исследования на этапе трансплантации аутологичных гемопоэтических клеток крови у больных симптоматической множественной миеломы**[124–126]

1. Общий (клинический) анализ крови развернутый.
2. Анализ крови биохимический общетерапевтический с обязательным определением: уровней общего белка, альбумина, креатинина, мочевой кислоты, калия, кальция, активности ЛДГ.
3. Общий анализ мочи.
4. Определение количества белка в суточной моче.
5. Определение скорости клубочковой фильтрации.
6. Коагулограмма (протромбин, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III, плазминоген);
7. Комплексное иммунохимическое исследование сыворотки и мочи, включающее
 - электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки и мочи с определением белка Бенс-Джонса (исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, исследование моноклональности легких цепей иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, исследование моноклональности иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации, исследование моноклональности легких цепей иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации);
 - определение уровня поликлональных иммуноглобулинов (A, G, M);
 - определение свободных легких цепей и их соотношения при «неизмеряемом» заболевании.
8. Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции с дальнейшим цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма)
9. Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга для оценки кроветворения.
10. Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала плазмцитомы и/или костного мозга с применением иммуногистохимических методов - для оценки кроветворения.
11. Исследование биологического материала (костного мозга) методом проточной цитофлуориметрии при достижении полной ремиссии заболевания.

12. Определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор), определение подгрупп и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy, определение фенотипа по антигенам С, с, Е, е, Сw, К, к и определение антиэритроцитарных антител, определение содержания антител к антигенам групп крови.
13. Исследование на маркеры вирусов гепатитов В и С, ВИЧ.
14. КТ костей позвоночника, таза, грудной полости – контроль размеров плазмоцитом - для оценки противоопухолевого ответа.
15. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ – при достижении полной ремиссии заболевания.
16. Магнитно-резонансная томография области мягкотканного компонента для оценки размеров и противоопухолевого ответа.
17. Электрокардиограмма.
18. Эхокардиография.
19. Холтеровское мониторирование сердечного ритма – при выявлении нарушений ритма и проводимости на ЭКГ.
20. УЗИ брюшной полости (комплексное).
21. Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей - при необходимости (при необходимости).
22. Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией (при необходимости).
23. МРТ головного мозга.
24. КТ органов грудной полости.
25. Люмбальная пункция с последующим цитологическим, комплексным иммунохимическим и иммунофенотипическим исследованием ликвора (цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости, исследование физических свойств спинномозговой жидкости, микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза), общий (клинический) анализ спинномозговой жидкости) при подозрении на вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы или с целью диагностики инфекционного процесса на фоне миелотоксического агранулоцитоза.

• **Лабораторные и инструментальные методы исследования на этапе диспансерного наблюдения больных симптоматической множественной миеломой**[16,18,127]

1. Общий (клинический) анализ крови развернутый.

2. Анализ крови биохимический общетерапевтический с обязательным определением: уровней общего белка, альбумина, креатинина, мочевой кислоты, калия, кальция, активности ЛДГ.

3. Общий анализ мочи.

4. Определение количества белка в суточной моче.

5. Определение скорости клубочковой фильтрации.

6. Коагулограмма (протромбин, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III, плазминоген);

7. Комплексное иммунохимическое исследование сыворотки и мочи (каждые три месяца), включающее

- электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки и мочи с определением белка Бенс-Джонса (исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, исследование моноклональности легких цепей иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, исследование моноклональности иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации, исследование моноклональности легких цепей иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации);

- определение уровня поликлональных иммуноглобулинов (A, G, M);

- определение свободных легких цепей и их соотношения при «неизмеряемом» заболевании.

8. Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции с дальнейшим цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма) – ежегодно.

• **Лабораторные и инструментальные методы исследования на этапе констатации рецидива/прогрессии симптоматической множественной миеломы[23][84][128]**

1. Общий (клинический) анализ крови развернутый.

2. Анализ крови биохимический общетерапевтический с обязательным определением: уровней общего белка, альбумина, креатинина, мочевой кислоты, калия, кальция, активности ЛДГ.

3. Общий анализ мочи.

4. Определение количества белка в суточной моче.

5. Определение скорости клубочковой фильтрации.

6. Коагулограмма (протромбин, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III, плазминоген);

7. Комплексное иммунохимическое исследование сыворотки и мочи, включающее
- электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки и мочи с определением белка Бенс-Джонса (исследование моноклональности иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, исследование моноклональности легких цепей иммуноглобулинов в крови методом иммунофиксации, исследование моноклональности иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации, исследование моноклональности легких цепей иммуноглобулинов в моче методом иммунофиксации);
 - определение уровня поликлональных иммуноглобулинов (А, G, М);
 - определение свободных легких цепей и их соотношения при «неизмеряемом» заболевании.
8. Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции с дальнейшим цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма).
9. Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала плазмоцитомы и/или костного мозга.
10. Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала плазмоцитомы и/или костного мозга с применением иммуногистохимических методов.
11. Определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор), определение подгрупп и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy, определение фенотипа по антигенам С, с, Е, е, Сw, К, k и определение антиэритроцитарных антител, определение содержания антител к антигенам групп крови.
12. Молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH-метод) для выявления наиболее прогностически важных цитогенетических аномалий: t(4;14), t(14;16), t(6;14), del 17p13, t(11;14), del13, плоидности и изменений хромосомы 1.
13. Исследование на маркеры вирусов гепатитов В и С, ВИЧ.
14. Низкодозная компьютерная томография костей скелета – предпочтительный метод визуализации.
15. КТ костей позвоночника, таза, грудной полости (при отсутствии возможности выполнения низкодозной КТ костей скелета).
16. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (при отсутствии возможности выполнения низкодозной КТ костей скелета и КТ в стандартном режиме).
17. Рентгенография костей скелета (при отсутствии возможности выполнения низкодозной КТ костей скелета, КТ в стандартном режиме или ПЭТ/КТ).

18. Магнитно-резонансная томография области мягкотканного компонента для оценки размеров.
19. Электрокардиограмма.
20. Эхокардиография (при необходимости).
21. УЗИ брюшной полости (комплексное).
22. Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей (при необходимости).
23. Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией (при необходимости).
24. МРТ головного мозга (при необходимости).
25. Люмбальная пункция с последующим цитологическим, комплексным иммунохимическим и иммунофенотипическим исследованием ликвора (цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости, исследование физических свойств спинномозговой жидкости, микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза), общий (клинический) анализ спинномозговой жидкости) при подозрении на вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы.

Приложение А3.5 Препараты, улучшающие метаболизм костной ткани у больных множественной миеломой

1. Общие сведения

Ключевым звеном, регулирующим гомеостаз костной ткани, является лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG. Рецептор-активатор ядерного транскрипционного фактора NF-κB (receptor activator of NF-κB, RANK) и его лиганд – RANKL - это часть суперсемейства фактора некроза опухоли. Связывание RANKL с RANK приводит к активации зрелых остеокластов. Природный антагонист RANKL – остеопротегерин (OPG) - блокирует взаимодействие RANK и RANKL.

Нарушения в системе RANK/RANKL/OPG приводят к изменению баланса ремоделирования кости, что способствует развитию таких патологических процессов, как разрушение костей (остеодеструктивный процесс) и метастазирование. Повышенная сигнальная активность RANKL была выявлена при раке молочной железы, простаты, почки, множественной миеломе, и некоторых других солидных опухолях. С целью снижения активности остеокластов и подавления остеолита при различных нозологических формах, сопровождающихся деструкцией костной ткани, используются ингибиторы взаимодействия RANK/RANKL[129–131].

В связи с тем, что абсолютное большинство протоколов противоопухолевого и иммуносупрессивного лечения множественной миеломы включает высокие дозы глюкокортикостероидов, оправдано применение препаратов, улучшающих метаболизм костной ткани, с целью профилактики костных осложнений [132–134].

2. Диагностика остеодеструктивного процесса

Для уточнения характера остеодеструктивного процесса рекомендуется проведение лабораторных и инструментальных исследований, при необходимости – консультации специалистов.

- Лабораторные исследования:
 - исследования маркеров костного метаболизма: уровень кальция крови, уровень кальция суточной мочи, паратгормон, активность щелочной фосфатазы, 25-(ОН) вит D, исследование уровня дезоксипиридинолина в моче или исследования уровня бетта-изомеризованного С-концевого телопептида коллагена 1 типа (β-cross laps) в крови, исследование уровня С-концевых телопептидов в моче, определение N-концевого телопептида в моче, остеокальцин;
 - исследование функции почек:

мочевина, креатинин, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), электролиты К, Na, Са общий и свободный.

- Инструментальные исследования: рентгенография/компьютерная томография/магнитно-резонансная томография соответствующего отдела костного скелета

3. Лечение остеодеструктивного процесса

В настоящее время применяется два класса препаратов, улучшающих метаболизм костной ткани у больных множественной миеломой: бисфосфонаты и моноклональные антитела.

3.1. Бисфосфонаты

Бисфосфонаты ингибируют костную резорбцию, подавляя активность остеокластов. Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань основано на высоком сродстве к минералу основного аморфного вещества кости гидроксиапатиту, поэтому они могут длительное время сохраняться в местах активного костеобразования [135,136]. При гиперкальциемии применение бисфосфонатов приводит к снижению концентрации кальция в сыворотке и уменьшению его выведения почками. Помимо ингибирующего действия на резорбцию костной ткани, бисфосфонаты обладают противоопухолевыми свойствами, обеспечивающими терапевтическую эффективность при костных метастазах [137,138].

Бисфосфонаты применяются для купирования болевого синдрома в костях, с целью снижения риска патологических переломов, компрессии спинного мозга, опухолевой гиперкальциемии.

Показания к назначению бисфосфонатов:

- Множественная миелома;
- Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями;
- Профилактика и лечение остеопороза, вызванного применением глюкокортикостероидов (ГКС);

Режим дозирования бифосфонатов:

Режим применения препаратов для улучшения метаболизма костной ткани приведены в таблице А3.6

Для поддержания кальциевого гомеостаза во время терапии бисфосфонатами следует принимать препараты кальция и витамина D3 при отсутствии гиперкальциемии (с осторожностью при почечной недостаточности).

Таблица А3.6. Режим дозирования бисфосфонатов.

Препарат	Разовая доза	Частота применения	Способ введения
Золедроновая кислота**	4 мг	Ежемесячно	Внутривенно, разводят в 0.9% растворе хлорида натрия, вводят в течение 15 минут
Памидроновая кислота	90 мг	Ежемесячно	Внутривенно, разводят в 0.9% растворе хлорида натрия, вводят в течение 2-4 часов
Клодроновая кислота	1600 мг	Ежедневно	Перорально, Прием утром натощак, запивая стаканом воды.

Применение бисфосфонатов при почечной недостаточности

У пациентов с поражением почек требуется коррекция дозы бисфосфонатов в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ), поскольку и золедроновая кислота**, и памидронат могут усугублять острое почечное повреждение, приводить к повышению концентрации креатинина (таб. А3.7).

Бисфосфонаты следует отменить в случае возникновения почечной токсичности и возобновить терапию, когда концентрация креатинина крови вернется в пределы 10% от базового значения.

Памидроновую кислоту не следует назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин.), за исключением случаев угрожающей жизни гиперкальциемии.

Таблица А3.7. Коррекция дозы бисфосфонатов в зависимости от СКФ

Препараты	СКФ, мл/мин	Доза
Золедроновая кислота**	30-60	100% (4 мг)
	< 30	Не рекомендовано
Памидроновая кислота	30-60	100% (90 мг)
	<30	Не рекомендовано
Клодроновая кислота	50-80	100% (1600 мг)
	30-50	1200 мг
	10-30	800 мг
	<10	Не рекомендовано

Во время терапии бисфосфонатами требуется мониторинг показателей мочевины, креатинина, электролитов К, Na, Са общий и свободный.

Согласно рекомендациям экспертов Международной рабочей группы по изучению множественной миеломы (IMWG), назначение бисфосфонатов следует рассматривать у всех пациентов с множественной миеломой, получающих специфическую терапию. Золедроновая кислота** предпочтительнее перорального клодроната для пациентов с вновь диагностированной множественной миеломой из-за потенциального антимиеломного эффекта, доказанного при применении золедроновой кислоты.

Длительность терапии препаратами, улучшающие метаболизм костной ткани, четко не регламентирована. Ежемесячное введение бисфосфонатов может быть продолжено в течение 2 лет. Пациентам, получающим поддерживающую терапию, без признаков активности заболевания, возможно уменьшение кратности введения бисфосфонатов до одного введения в три месяца[139]. При длительной терапии бисфосфонатами может наблюдаться специфическое осложнение – остеонекроз челюсти, что может ограничивать их длительное использование. Согласно рекомендациям экспертов IMWG, после окончания первого года терапии бисфосфонатами лечение может быть прекращено при достижении полной ремиссии (ПР) или очень хорошей частичной ремиссии (ОХЧР). При наличии менее чем ОХЧР, терапию бисфосфонатами рекомендовано продолжить. По окончании 2 лет, лечение бисфосфонатами следует продолжать при наличии активной костной болезни и возможно прекратить при ее отсутствии. Терапию бисфосфонатами рекомендуется возобновить при развитии рецидива заболевания[140–143].

3.2. Моноклональное антитело деносумаб**

Деносумаб** – человеческое моноклональное антитело к RANKL (IgG2), обладающее высоким сродством и специфичностью, препятствующей активации RANK. Предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибирует созревание, функционирование и продолжительность существования остеокластов. В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и губчатого слоев кости[144,145].

При множественной миеломе деносумаб применяется в виде подкожной инъекции 120 мг препарата каждые 4 недели. Для поддержания кальциевого гомеостаза во время терапии деносумабом** следует принимать препараты кальция и витамина D3 (при отсутствии гиперкальциемии). Коррекции режима дозирования деносумаба** при нарушении функции почек не требуется. Нет необходимости в мониторинге почечной

функции во время лечения деносумабом**. По эффективности деносумаб** не уступает золедроновой кислоте**, а подкожная форма введения и отсутствие негативного влияния на функцию почек являются преимуществами препарата[146–149].

Приложение А3.6 Профилактика и лечение тошноты и рвоты

1. Общие сведения

Одним из частых клинически значимых побочных эффектов химиотерапии (ХТ) 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 множественной миеломой[150–152].

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[153,154].

2. Типы тошноты и рвоты

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

3. Эметогенный потенциал противоопухолевых препаратов

Эметогенность – это риск развития рвоты у больных, получающих противоопухолевый препарат (в монорежиме, без противорвотной терапии). Выделено 4 градации эметогенного потенциала:

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

Рекомендации экспертов по принципам противорвотного (антиэметогенного) лечения основываются на том, в какую категорию эметогенного потенциала входит цитостатик. Эметогенный потенциал препаратов для внутривенного введения определяется, как правило, для режима однократного введения, то есть определяется эметогенность разовой дозы. В основу эметогенной классификации таблетированных препаратов положен учет эметогенности полного курса лечения. Эметогенность комбинированного режима ХТ 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[155,156].

3.1 Схемы противоопухолевого лечения, применяемые в гематологии

Курсы ХТ, применяющиеся в онкогематологии, как правило, относятся к категории среднего и высокого эметогенного потенциала.

- Примеры ХТ с высокой эметогенностью: DНАР, применение высоких доз мелфалана**, циклофосфамида**.
- Примеры ХТ со средней эметогенностью: VCD, комбинации с мелфаланом** (в средних и низких дозах).
- Примеры ХТ с минимальной эметогенностью: метотрексат**.

3.2 Противорвотные препараты

Для клинического применения используется 5 групп препаратов, обладающих противорвотным действием:

- Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов (НТ - гидрокситриптами́н)
- Кортикостероиды
- Антагонисты рецепторов нейрокина-1 (НК-1)
- Блокаторы рецепторов допамина
- Нейролептики

3.2.1 Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов

Эта группа препаратов включает ондансетрон**, гранисетрон, трописетрон, палонсетрон. 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 желудочно-кишечного тракта (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 А.3.8 указан режим дозирования антагонистов 5-НТЗ-рецепторов[78].

Таблица А3.8. Режим дозирования антагонистов 5-НТЗ-рецепторов

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

Рекомендуется 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 палонсетрона, который не оказывает влияния на интервал QT. Палонсетрон – высокоселективный антагонист серотониновых рецепторов, имеющий самый длительный период полувыведения (до 40 часов). Применяется однократно с 1-го дня 1-го цикла при однодневном курсе ХТ и через день - при многодневном курсе ХТ.

3.2.2 Кортикостероиды (дексаметазон**)

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.

3.2.3 Антагонисты NK1-рецепторов

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-НТЗ-рецепторов (например, ондансетрона**) и глюкокортикостероидов (дексаметазона**). Антагонисты NK1-рецепторов являются умеренными ингибиторами CYP3A4, что необходимо учитывать при одновременном использовании препаратов, метаболизируемых этой же системой (так, апрепитант снижает эффективность гормональных контрацептивов, в связи с чем, необходимо использовать альтернативные методы контрацепции; апрепитант повышает концентрацию кортикостероидов, в связи с чем в комбинации с апрепитантом доза дексаметазона** должна быть снижена приблизительно на 50%; у пациентов, получающих варфарин**, необходимо дополнительно контролировать уровень международного нормализованного отношения) [157,158].

Антагонисты NK1-рецепторов применяют в комбинации с кортикостероидами и антагонистами серотониновых 5-НТЗ-рецепторов. Апрепитант принимается за час до ХТ, фосапрепитант вводится за 30 минут до ХТ в дозах, представленных в таблице А3.9.

Таблица А3.9. Режим дозирования антагонистов NK1-рецепторов

Препарат	Разовая доза, мг	Способ применения/ Режим дозирования
Апрепитант	125	Внутрь в 1 день
	80	Внутрь во 2 ^{ой} и 3 ^{ий} дни ХТ
Фосапрепитант	150	В/в однократно

3.2.4 Блокаторы рецепторов допамина

В эту группу входят бензамиды (метоклопрамид**, итоприд), фенотиазины (хлорпромазин** или аминазин, прометазин), бутирофеноны (дроперидол**, галоперидол**), бензодиазепины (диазепам**, лоразепам**). Препараты обладают седативными и анксиолитическими свойствами[159].

Метоклопрамид**, широко использовавшийся ранее в высоких дозах для профилактики острой тошноты и рвоты после высоко- и среднеэметогенной ХТ, 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.

3.2.5 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).

4. Принципы профилактики и терапии тошноты и рвоты.

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

4.1 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.

4.2 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: палonosетрон – через день) на основе эметогенного потенциала цитостатиков, вводимых в тот или иной день. Выбор противорвотной комбинации осуществляется на основе компонента ХТ, обладающего наибольшей эметогенностью. В настоящее время наиболее эффективной антиэметической комбинацией является комбинация противорвотных препаратов, включающая антагонист NK1-рецепторов + антагонист рецепторов серотонина (5-НТЗ) + дексаметазон** (не добавляют при наличии дексаметазона в схеме ХТ). Дополнительно по показаниям на усмотрение лечащего врача могут применяться бензодиазепины, блокаторы H2-рецепторов гистамина, ингибиторы протонной помпы. Может быть назначен апрепитант в дозе 125 мг в 1 день и 80 мг в последующие дни[160,161].

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

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

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

Для профилактики тошноты и рвоты при химиотерапии с низкой эметогенностью следует использовать только один из препаратов: дексаметазон**, антагонист 5-НТЗ-рецепторов или антагонист рецепторов допамина (например, метоклопрамид**). При минимально-эметогенной ХТ профилактика тошноты и рвоты не требуется.

4.5 Профилактика тошноты и рвоты при лучевой терапии

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

4.6 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.

Развитие неконтролируемой или рефрактерной рвоты может развиваться у пациентов с так называемым сверхбыстрым метаболическим фенотипом (ускоренный метаболизм антагонистов 5-НТЗ-рецепторов в печени). В таком случае целесообразна смена 5-НТЗ-блокатора на другой антиэметик данного класса препаратов.

Кроме того, следует выполнять ряд общих принципов профилактики и лечения тошноты и рвоты:

- Назначать антиэметики строго по часам, а не при появлении тошноты или рвоты.
- Оценивать предпочтительный путь введения препаратов (парентерально, в ректальных суппозиториях, или внутрь).
- Осуществлять адекватную гидратацию и коррекцию электролитов.
- Добавлять при диспепсии 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:

- 1) бензодиазепины (например, лоразепам** по 0,5–2 мг каждые 4–6 ч);
- 2) блокаторы рецепторов допамина (например, метоклопрамид** по 20 мг каждые 6 ч);
- 3) фенотиазины (например, аминазин** 25 мг 4 раза в сутки);
- 4) бутирофеноны (например, галоперидол** 1–2 мг каждые 4–6 ч).

Возможно также использование альтернативного варианта профилактики тошноты и рвоты:

- оланзапин** 5–10 мг в сутки внутрь с 1 по 3 дни;
- палonosетрон 0,25 мг в/в за 60 минут до ХТ в 1 день однократно;

- дексаметазон** 20 мг в/в за 30 минут до ХТ в 1 день.

4.7 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.

Таблица А3.10. Эметогенный потенциал противоопухолевых препаратов.

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для перорального приема
Высокий (>90%)	• комбинация антрациклин/циклофосфамид** • дакарбазин** • кармустин** • мелфалан** • циклофосфамид **≥ 1500 мг/м² • цисплатин**	• прокарбазин**
Умеренный (30–90%)	• бендамустин** • бусульфан** • доксорубицин** • ифосфамид** • карбоплатин** • циклофосфамид** <1500 мг/м² • цитарабин **>1000 мг/м²	• Циклофосфамид**
Низкий (10–30%)	• Бортезомиб** • доксорубицин пегилированный липосомальный** • карфилзомиб** • метотрексат** • цитарабин **≤ 1000 мг/м² • элутузумаб** • этопозид**	• иксазомиб** • леналидомид** • флударабин** • этопозид**

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для перорального приема
Минимальный (<10%)	• даратумумаб**	• бусульфан** • мелфалан** • метотрексат** • помалидомид**

Приложение А3.7 Профилактика язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки на фоне терапии глюкокортикостероидами

1. Общие сведения

В большинство протоколов противоопухолевого лечения множественной миеломы 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 [162,163].

2. Диагностика язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки

Формирование язв ЖКТ может проявляться диспепсическими явлениями и абдоминальными болями, но нередко протекает и бессимптомно, манифестируя кровотечением или перфорацией. Для диагностики язвенного поражения ЖКТ применяются эндоскопические методы исследования: эзофагодуоденоскопия, при необходимости с биопсийным исследованием и тестом на наличие *H. Pylori* [163,164].

3. Профилактика язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки при применении ГКС

По результатам мета-анализа 300 работ (Burget и соавторы, 1990г.) язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцуются практически во всех случаях, если рН внутрижелудочного содержимого поддерживается более 3 в течение суток на протяжении 18 часов. С учетом указанного правила в качестве противоязвенной терапии в настоящее время могут рассматриваться антациды, блокаторы 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 рН-среду желудка, при которой происходит заживление гастродуоденальных язв[163].

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 H₂-гистаминовых рецепторов [165].

3.1 Ингибиторы протонной помпы (ИПП)

Ингибиторы протоновой помпы (ингибиторы протонового насоса, блокаторы протонного насоса, блокаторы H⁺/K⁺-АТФазы, блокаторы водородной помпы) — антисекреторные лекарственные препараты, блокирующие H⁺/K⁺-АТФазу обкладочных (париетальных) клеток слизистой оболочки желудка и уменьшающие секрецию соляной кислоты, путем проникновения в париетальные клетки слизистой оболочки желудка, концентрации в секреторных канальцах, и активации при кислом значении pH. При активации ИПП образуют прочные ковалентные связи с меркаптогруппами цистеиновых остатков H⁺/K⁺-АТФазы, блокируя действие протонной помпы так, что она необратимо исключается из процесса секреции соляной кислоты. Влияние ИПП на последнюю стадию процесса образования соляной кислоты в желудке является дозозависимым и обеспечивает высокоэффективное ингибирование базальной и стимулированной секреции соляной кислоты независимо от фактора его вызывающего. В группу препаратов ИПП входят омепразол**, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол**, применяемые во время проведения курсов специфической противоопухолевой терапии, включающей системные ГКС, в указанных в таблице А3.11 дозах[166][167].

Таблица А3.11. Режим дозирования ИПП с целью профилактики язвенной болезни

Препарат	Суточная доза, мг	Способ применения и режим дозирования
Омепразол**	20	Внутрь, 1 раз в сутки;
	40	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[163].

3.2 Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов

Секреторные реакции желудка при действии экзогенного или эндогенного гистамина реализуются через H₂-гистаминорецепторы. Блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина и подавляют вызванную различными

раздражителями секрецию соляной кислоты за счет вытеснения гистамина из связи с H₂-рецепторами париетальных клеток. Препараты этой группы поддерживают показатели внутрижелудочного pH > 3 на протяжении суток. Применение H₂-блокаторов в течение 1-1,5 месяца приводит к рубцеванию язвенного дефекта у 70–80 % пациентов с дуоденальными язвами и у 55–60 % пациентов с язвами желудка. Тем не менее, после внедрения ИПП в клиническую практику в качестве базисной антисекреторной терапии, H₂-блокаторы применяются реже, главным образом при невозможности применения ИПП [163][168].

В группу препаратов – блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов входят ранитидин**, фамотидин**, применяемые во время проведения курсов противоопухолевой терапии, включающей системные ГКС, в указанных в таблице А3.12 дозах.

Таблица А3.12. Режим дозирования блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов

Препараты	Суточная доза, мг	Режим дозирования
Ранитидин**	150	Внутрь, 1 раз в сутки, на ночь
Фамотидин**	20	Внутрь, 1 раз в сутки, на ночь

Приложение А3.8 Нутритивная терапия

Высокодозная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК, длительный период гранулоцитопении, инфекционные осложнения, продолжительный период нахождения в стационаре – основные причины, приводящие к снижению поступления питательных веществ в организм и как следствие общей слабости, снижению физической активности, значимому уменьшению массы тела.

Недостаточным следует считать питание, при котором пациент не может сам обеспечить поступление более чем 60% от своих энергетических потребностей в течение 1–2 недель [169] [170].

По данным ESPEN от 46 до 88% больных онкологического профиля в процессе противоопухолевого лечения требуют дополнительной нутритивной поддержки [170,171].

Нутритивная поддержка – это способ обеспечения полноценного питания больных с использованием специальных средств, максимально сбалансированных в количественном и качественном соотношении. Нутритивная поддержка необходима не только для поддержания метаболических резервов организма, но и для повышения его устойчивости к проводимой терапии [169] [172].

Цели нутритивной поддержки [169] [170].

- Поддержание оптимальной массы тела.
- Предотвращение или коррекция дефицита макро- и микронутриентов.
- Повышение переносимости высокодозной ХТ.
- Снижение выраженности побочных эффектов ХТ.
- Повышение качества жизни.

Показания к нутритивной поддержке

Скрининг недостаточности питания должен проводиться на протяжении всего периода лечения. Для диагностики степени недостаточности питания предложено много критериев, основными из которых являются:

- индекс массы тела < 20 кг/м²;
- темп потери массы тела;
- гипопротеинемия < 60 г/л или гипоальбуминемия < 30 г/л.;
- невозможность адекватного энтерального питания;
- побочные проявления высокодозной химиотерапии:
- тошнота,
- рвота,

- потеря аппетита,
- дисфагия,
- мукозиты различной степени тяжести,
- нарушения вкуса и обоняния,
- некротическая энтеропатия средней и тяжелой степени.

Своевременное выявление пациентов из группы нутритивного риска позволяет защитить пациента от прогрессирующей потери массы тела и развития рефрактерной кахексии. Для первичного скрининга можно использовать хорошо зарекомендовавшие себя шкалы, такие как NRS-2002, ИНП (индекс нарушения питания по Buzby G.P.), бальную шкалу А.Б.В.Г. (ESMO, 2008), индекс массы тела по Кетле и другие [169] [170] [171].

В том случае, если проведение энтерального питания невозможно или неэффективно, необходимо назначать парентеральное питание [173]. Доставка белка должна быть не менее 1 г/кг/сут, однако при возможности нужно стремиться к 1,5 г/кг/сут.

У больных с сопутствующей хронической почечной недостаточностью белковое обеспечение не должно превышать 1–1,2 г/кг/сут. Энергетическое обеспечение больного с онкологическим заболеванием следует поддерживать на уровне 25–30 ккал/кг/сут [169] [170].

Виды нутритивной поддержки [169,170,172]

Выделяют три вида нутритивной поддержки:

- дополнение к пероральному питанию (сипинг) – пероральный прием лечебного (специализированного) питания маленькими глотками;
- энтеральное питание – возможно через назогастральный/назоинтестинальный зонд или через стому (чрескожную, эндоскопическую, лапароскопическую, лапаротомную);
- парентеральное питание.

Энтеральное питание является предпочтительным способом нутритивной поддержки за счет его физиологичности, способности поддерживать функцию кишечника, уменьшать гиперметаболический ответ на повреждение, уменьшать транслокацию бактерий и токсинов из кишечника.

Энтеральное питание может проводиться при наличии хотя бы частичной функции ЖКТ. Отсутствие выслушиваемой перистальтики не является противопоказанием для энтерального питания.

Классификация смесей для энтерального питания [169]

- полимерные: состоят из неизмененных белков, жиров и углеводов;

- олигомерные (полуэлементарные): состоят из расщепленных белков и простых углеводов и содержат масла среднецепочечных триглицеридов;

- смеси для определенных состояний, изготовленные с учетом потребностей конкретного пациента, страдающего тем или иным заболеванием (сахарный диабет, заболевания почек, печени, легких).

Противопоказания к энтеральному питанию [169,171]

- механическая кишечная непроходимость;
- выраженная тошнота и рвота, не купирующаяся антиэметической терапией;
- гипоксия (раО₂ 70 мм рт. ст.).

Парентеральное питание

Показанием к парентеральному питанию является невозможность адекватного энтерального питания более 3 суток [170]. В зависимости от продолжительности парентерального питания подразделяется на:

- краткосрочное ПП (10–15 суток):
 - острый и тяжелый мукозит, илеус, некупируемая рвота;
- длительное (более 30 суток):
 - тяжелая мальабсорбция;
 - подострый или хронический энтерит;
 - тяжелая энтеропатия [169] [174].

Необходимые организму нутриенты вводятся внутривенно. Основными составляющими парентерального питания являются:

- источники энергии: 10–20% растворы углеводов, жировые эмульсии;
- источники пластического материала: растворы кристаллических аминокислот;
- поливитаминные комплексы для парентерального введения: – препараты водорастворимых витаминов; – препараты жирорастворимых витаминов; – препараты водо- и жирорастворимых витаминов; – комплексы микроэлементов для парентерального введения [170].

Системы парентерального питания [169] [172]

- «модульная» – использование флаконов с аминокислотами, глюкозой, жировыми эмульсиями; (главным недостатком данного метода является различная скорость введения препаратов);
- система «все в одном» предполагает использование двух- и трехкомпонентных контейнеров с подобранным необходимым количеством и метаболически верным соотношением аминокислот, глюкозы, липидов и электролитов.

Противопоказания к парентеральному питанию [169] [172]

- возможность энтерального питания;
- невозможность обеспечения адекватного сосудистого доступа;
- отсутствие признаков белково-энергетической недостаточности;
- гипоксия (раО₂ 70 мм рт. ст., сывороточный лактат > 3 ммоль/л);
- анурия или гипергидратация без диализа.

Смешанное питание [169] [171]

Энтеральное и парентеральное питание может назначаться пациентам одновременно при недостаточной эффективности одного из этих методов (не позволяющем обеспечить более 60% от потребности в энергии).

Мониторинг эффективности нутритивной поддержки

Частота исследования данных показателей может изменяться в зависимости от конкретной клинической ситуации.

- Общий белок сыворотки крови 1 раз в 5–7 дней.
- Альбумин сыворотки крови 1 раз в 5–7 дней.
- Гемоглобин 1 раз в 5–7 дней.
- Лимфоциты периферической крови 1 раз в 5–7 дней.
- Масса тела и ИМТ тела 1 раз в 7–10 дней.

Приложение А3.9 Профилактика, диагностика и лечение геморрагических осложнений при множественной миеломе

Общие сведения о геморрагических нарушениях.

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 у пациентов с любым гематологическим заболеванием. Для предотвращения геморрагических нарушений требуется динамический лабораторный контроль за показателями периферической крови и коагулограммы. 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[175].

2. 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[176].

1. 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:

1) Исследование периферической крови с подсчетом количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, тромбоцитов (с подсчетом в мазке по Фонио), лейкоцитов, лейкоцитарной формулы – обязательно при диагностике, далее - по показаниям с целью

оценки динамики гематологических показателей и для контроля эффективности лечения. При снижении количества тромбоцитов $\leq 20 \times 10^9$ мкл геморрагические осложнения высоковероятны. Однако не всегда тяжесть геморрагических проявлений прямо коррелирует со степенью тромбоцитопении.

2) Коагулограмма с определением следующих показателей:

- активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);
- тромбиновое время (ТВ);
- протромбин по Квику (международное нормализованное отношение - МНО);
- плазменная концентрация фибриногена;
- активность фактора Виллебранда (vWF) и антигена vWF (ag-vWF) – по показаниям;
- плазменная концентрация антитромбина III (АТ III) – по показаниям;
- исследование агрегации тромбоцитов с помощью агрегат-гемагглютинационной пробы, индуцированной АДФ, адреналином, ристомидином, коллагеном, арахидоновой кислотой – по показаниям;
- активность факторов свертывания крови II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII – по показаниям;
- XIIa-зависимый фибринолиз.

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

4. Инструментальная диагностика.

Рекомендуется всем пациентам с геморрагическими проявлениями на любом этапе обследования и лечения, наблюдения пациента и позволяет визуализировать кровотечения/кровотечения 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.

5. Медикаментозная терапия.

5.1. Геморрагические осложнения при проведении антикоагулянтной терапии

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

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

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

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

5.2 Геморрагический синдром у пациентов с гематологическими заболеваниями в экстренных ситуациях

В случае развития геморрагического синдрома у пациентов с гематологическими заболеваниями в экстренных ситуациях используются по показаниям:

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

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

2) 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.

Приложение А3.10 Обеспечение сосудистого доступа

Общие сведения

Обеспечение сосудистого доступа является неотъемлемой составляющей частью современной химиотерапии онкогематологических больных. Через центральный венозный катетер (ЦВК) вводятся химиотерапевтические препараты, корректируются электролитные нарушения, проводится парентеральное питание, осуществляется взятие образцов крови для исследования и т. д.

Выделяют следующие особенности сосудистого доступа в гематологии: необходимость только внутривенного введения многих лекарственных препаратов, массивность инфузионных программ, сдавление крупных венозных сосудов увеличенными лимфатическими узлами и/или опухолевой массой, как с внутригрудным, так и с внутрибрюшным поражением, что значительно затрудняет задачу обеспечения сосудистого доступа [177], 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 [178]. Помимо этого, у многих больных вследствие проводимой ранее химиотерапии нередко отсутствуют доступные периферические вены.

Показания к катетеризации центральных вен.

- ограниченный доступ к периферическим венам,
- необходимость проведения химиотерапии или парентерального питания, массивная инфузионная терапия,
- необходимость мониторинга гемодинамики (центральное венозное давление),
- необходимость мониторинга давления в легочной артерии,
- установка кардиостимулятора,
- необходимость проведения заместительной почечной терапии.

Противопоказания к катетеризации центральных вен

Абсолютные:

- воспаление в планируемом месте доступа

- недавно проведенное оперативное вмешательство в месте доступа

Относительные

- выраженный геморрагический синдром (вследствие тромбоцитопении, гипофибриногенемии, наследственных или приобретенных коагулопатий).

Тромбоцитопения – одна из самых частых причин геморрагического синдрома. Хотя безопасным уровнем для катетеризации мы считаем количество тромбоцитов крови более $20 \times 10^9/\text{л}$, у ряда пациентов достичь этого порогового уровня не удастся вследствие различных причин, например, рефрактерность к трансфузиям. В этих случаях катетеризация центральной вены под контролем ультразвука без использования дилататора, может быть безопасной даже при количестве тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$.

Плазменная концентрация фибриногена ассоциируется с геморрагическими осложнениями при установке ЦВК: она значимо ниже у больных с геморрагическими осложнениями, чем без осложнений [179].

Типы катетеров

ЦВК – это полая трубка, устанавливаемая в одну из центральных вен. ЦВК изготавливаются из различных материалов, имеют разный диаметр. ЦВК могут быть оснащены клапанами на разных концах, или камерой на проксимальном конце, а также иметь один или несколько просветов, для возможности проведения одновременных инфузий несовместимых между собой растворов.

Нетуннелируемые катетеры

Это полиуретановые устройства длиной от 20 до 30 см и с внешним диаметром до 8 Fr, а в случае с катетером для проведения гемодиализа 12 Fr, которые имплантируются путем чрескожной пункции вены (внутренней яремной, подключичной, подмышечной или бедренной вены), с позиционированием дистального конца катетера у кава-атриального соединения. Использование в амбулаторных условиях не рекомендуется, так как риск инфицирования или случайного повреждения/удаления у них выше, по сравнению с другими типами катетеров, вследствие того, что они не туннелированы и удерживаются на месте фиксирующим швом или при помощи устройства бесшовной фиксации на коже у места пункции [180]. 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, вставляясь в окружающие ткани, фиксирует катетер в туннеле и препятствует распространению инфекции [181].

Туннелируемый тип катетера предпочтительнее нетуннелируемого, особенно при необходимости проведения массивной инфузионной терапии в течение более 3 недель, особенно у онкогематологических пациентов [182].

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 [183].

В настоящее время существует множество модификаций порт-систем, в т.ч. МРТ совместимые модификации и изделия, обладающие высокой пропускной способностью, позволяющие проводить введение контрастных веществ с использованием автоматических устройств.

Периферически имплантируемые центральные венозные катетеры.

Периферически имплантируемые центральные венозные катетеры (ПИЦВК) – это катетеры для долговременного центрального венозного доступа, которые устанавливаются через одну из периферических вен руки в центральную вену. ПИЦВК изготавливаются из силикона или полиуретана, они могут быть одно-, двух- и трехпросветными, их диаметр различный, от 3 Fr до 7 Fr. ПИЦВК используют для проведения терапии (химиотерапия, гемостатическая терапия и т.д.), в среднем, от 6 мес. до 1 года и рассматривают как вариант центрального венозного доступа, который может использоваться как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, как ежедневно, так и периодически, обеспечивая пациенту безопасность и комфорт [184][185]. ПИЦВК имеют ряд преимуществ перед обычными ЦВК. При их установке исключен риск пневмоторакса и гемоторакса, пациенты отмечают больший комфорт, иногда предпочитают по косметическим причинам. Важным преимуществом ПИЦВК является и меньшее количество инфекционных осложнений. ПИЦВК практически незаменимы при наличии выраженного геморрагического синдрома.

Диализные катетеры.

Отдельное место занимают так называемые диализные катетеры, то есть катетеры, которые используются для проведения заместительной почечной терапии, а также процедур плазмафереза и лейкоцитафереза, сбора гемопоэтических стволовых клеток. Связано это с большим диаметром катетера, а также особенностями строения дистального конца катетера. Они устанавливаются на время формирования (“созревания”) фистулы или протеза у больных с хронической почечной недостаточностью, нуждающихся в программном гемодиализе или в качестве единственного сосудистого доступа при наличии тяжелой сердечной недостаточности.

Осложнения катетеризации центральных вен

К ранним осложнениям относят возникшие во время проведения манипуляции:

- ранение магистральных артерий,
- развитие гематомы в месте пункции сосуда
- развитие пневмоторакса, гемоторакса,
- ранение грудного лимфатического протока,
- повреждение нервных сплетений,
- неправильная установка катетера

Поздние осложнения, возникающие во время или после эксплуатации катетера, бывают тромботическими, стенотическими и инфекционными.

Под катетер-ассоциированным тромбозом (*КАТ*) понимают сочетание клинических и инструментальных признаков тромбоза.

- Клинические признаки: гиперемия кожи, отек подкожной клетчатки и боль, усиление подкожного сосудистого рисунка на стороне установки катетера, нарушение проходимости катетера, истечение жидкости по каналу катетера при проведении инфузии.
- Инструментальные признаки: выявление при *УЗИ* гиперэхогенного образования в месте установки катетера, полностью или частично перекрывающего просвет сосуда, препятствующее смыканию стенок вен при компрессии датчиком, полное или частичное отсутствие кровотока при *УЗИ* в доплеровском режиме, появление турбулентного тока крови; дефекты контрастирования сосудов при *КТ-ангиографии* или *прямой ангиографии*.

Тромботические осложнения, ассоциированные с ЦВК, можно разделить на три вида:

- «фибриновый чехол»,
- обструкция катетера,
- пристеночный или обтурирующий внутрисосудистый тромбоз.

Бессимптомные КАТ более распространены, но их клиническое значение не ясно. Частота выявления КАТ колеблется, по разным данным, от 5% до 12-14% [186,187]. 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 [188]. 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 [189]. 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, введение раздражающих растворов способствуют травме венозной стенки [190]. 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 [191]. 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 [192], что особенно важно при диагностике катетерассоциированного стеноза (КАС).

Катетер-ассоциированный стеноз (КАС) – стойкое сужение просвета сосуда, вплоть до полной облитерации, выявляемое при УЗИ в покое и при выполнении функциональных проб, возникшее после катетеризации, связанное или не связанное с КАТ. У онкогематологических пациентов, наряду с вышеуказанными причинами, значительное место в формировании КАТ и КАС занимает проведение химиотерапии [193].

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 [194].

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 R-зубца ЭКГ.

Рентгенологический метод

При установке туннелируемых ЦВК, ПИЦВК, порт-систем, а также в случаях мерцательной аритмии или ритма, навязанного кардиостимулятором, положение дистального конца ЦВК подтверждают рентгенологически:

- на рентгенограмме грудной клетки дистальный конец ЦВК должен был находиться между V и VI грудными позвонками.
- также ориентиром для позиционирования дистального конца ЦВК является правый трахеобронхиальный угол, который соответствует верхней границе верхней полой вены. Каваатриальное соединение находится на 3 см ниже этого угла.

- рентгенологическим ориентиром впадения ВПВ в правое предсердие также является пересечение дуги правой границы сердца и линии, идущей вдоль правой границы средостения.

Обследование пациента, подготовка к манипуляции

Для обеспечения сосудистого доступа необходима консультация врачом-анестезиологом-реаниматологом.

Физикальный осмотр проводится перед катетеризацией на наличие воспалительных и послеоперационных изменений кожи в местах возможной пункции вен, наличие увеличенных и изменённых лимфоузлов, препятствующих катетеризации, наличие усиленного подкожного рисунка вен, наличие клинических проявлений синдрома сдавления верхней полой вены (осиплость голоса, одышка, кашель, невозможность принятия горизонтального положения и т. д.) Уточняются анамнестические данные – количество предшествующих катетеризаций, имели ли место осложнения катетеризации; интенсивность и сроки планируемого лечения, возможные осложнения (неблагоприятные реакции) терапии, возможность применения других методов лечения, например, лучевой терапии.

Лабораторная диагностика.

Перед установкой ЦВК необходимо выполнить:

- общий (клинический) анализ крови развернутый (при необходимости – с исследованием количества тромбоцитов в крови по мазку)
- коагулограмма с определением АЧТВ, протромбинового индекса, фибриногена, при необходимости – с исследованием агрегации тромбоцитов
- определение активности факторов VIII, IX и иных в сыворотке крови – по показаниям
- определение основных групп крови, определение подгруппы и других групп крови меньшего значения, определение резус-фактора

Инструментальная диагностика

Перед выполнением катетеризации необходимо выполнить:

- рентгенография органов грудной клетки или – предпочтительно – компьютерная томография органов грудной клетки (КТ), с болюсным контрастным усилением (по показаниям)
- ультразвуковое ангиосканирование
- ЭКГ

Ультразвуковое сопровождение в реальном времени обеспечивает возможность выбора направления иглы при пункции внутренней яремной, аксиллярной, подмышечной или бедренной вены, позволяя тем самым избежать случайного ранения артерии [195].

Использование ультразвукового сопровождения даже при установке ЦВК при тромбоцитопении менее $20 \times 10^9/\text{л}$ позволяет избежать серьезных геморрагических осложнений.

В настоящее время УЗИ считается «золотым стандартом» при установке центрального венозного катетера с использованием яремного доступа, так как ВЯВ близко прилегает к поверхности кожи, нет мышц, которые бы могли затруднить визуализацию [196]. 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

Важной задачей является обеспечение сосудистого доступа **при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)**. При трансплантации аутологичных ГСК достаточно установки нетуннелируемого катетера.

У больных **множественной миеломой** в зависимости от интенсивности планируемого лечения могут быть установлены нетуннелируемый катетер, порт-система, ПИЦВК. Учитывая, что многие пациенты получают химиотерапию в амбулаторном режиме, либо при кратковременных повторных госпитализациях, следует отдать предпочтение долговременной катетеризации (порт-система, ПИЦВК). Установка порт-систем с титановой камерой не рекомендуется больным, которым планируется лучевая терапия на область средостения, если область облучения захватывает место установки резервуара порт-системы. В этих случаях следует отдать предпочтение порт-системам с пластиковым резервуаром, а если их нет, вывести резервуар порта из предполагаемой

зоны облучения (установить с противоположной стороны, на плече, либо установить порт-систему через бедренную вену, выведя резервуар на бедро). ПИЦВК являются также методом выбора при наличии у больных изменений в зоне катетеризации яремных или подключичных вен (пакеты лимфоузлов, рана после биопсии узлов), но сохранной проходимости крупных сосудов и верхней полой вены.

Сочетание тяжелой сердечной недостаточности и потребность в лечении программным гемодиализом больного множественной миеломой требует индивидуального подхода к обеспечению сосудистого доступа. При множественной миеломе нарушение функции почек часто встречается уже на этапе установления диагноза. Кроме того, множественная миелома часто осложняется амилоидозом, что увеличивает риск развития как почечной, так сердечной недостаточности. По Европейским рекомендациям [197], при переходе больного на программный гемодиализ выбор сосудистого доступа должен быть следующим: артерио-венозная фистула, артериовенозный протез, туннелируемый катетер. При фракции выброса левого желудочка $\leq 30\%$ методом выбора обеспечения сосудистого доступа для гемодиализа является туннелируемые (перманентные) катетеры [198].

Профилактика осложнений

Методы профилактики ранних осложнений

- Ультразвуковое сопровождение катетеризации центральных вен

С использованием линейного датчика 10 МГц, который обеспечивает поверхность сканирования 20-50 мм и глубину до 80 мм или в доплеровском режиме.

Пункцию вены осуществляют в режиме постоянной визуализации острия иглы.

Нарушения гемостаза компенсируются с помощью заместительной терапии компонентами крови.

Трансфузию концентратов тромбоцитов выполняют при снижении их концентрации в периферической крови ниже $20 \times 10^9/\text{л}$ из расчета 1 ед. или $0,6 \times 10^{11}$ клеток на 10 кг массы тела либо 1 терапевтическая доза (2×10^{11} клеток) на 1 м^2 поверхности тела.

Трансфузии криопреципитата выполняют при снижении концентрации фибриногена плазмы $< 1,5 \text{ г/л}$ из расчета 1 доза на 5 кг массы тела больного.

Трансфузии свежзамороженной плазмы проводят для коррекции дефицита факторов свертывания в дозе 10-15 мл/кг для обеспечения концентрации факторов свёртывания на уровне 30%.

Хотя безопасным уровнем для катетеризации мы считаем количество тромбоцитов крови более $20 \times 10^9/\text{л}$, у ряда пациентов достичь этого порогового уровня не удастся

вследствие различных причин, например, рефрактерность к трансфузиям. В этих случаях катетеризация центральной вены проводится только под контролем ультразвука.

Методы профилактики поздних осложнений

После окончания использования все катетеры должны быть промыты соответствующим объемом физиологического раствора (табл. А3.13), 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).

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. Предпочтительно использовать прозрачные повязки для возможности ежедневной оценки кожи в месте установки катетера на наличие воспалительных изменений.

Таблица А3.13. Режимы промывания и закрытия катетеров

Промывание катетера	Введение препаратов	Промывать катетеры необходимо до и после введения лекарственных препаратов и компонентов крови. Использовать болюсное (импульсный режим) промывание 10 мл физиологического раствора для всех внутривенных катетеров (за исключением периферических катетеров, где достаточно 5 мл).
	Парентеральное питание, компоненты крови	После введения в катетер компонентов крови или парентерально питания использовать 20 мл (10 мл x 2) для промывания катетера. Промывать необходимо чередуя импульсный режим и струйное болюсное введение.

Закрытие катетера	Объем	1 мл для периферических катетеров 1,5 мл для катетеров типа MidLine, ПИЦВК, нетуннелируемых ЦВК и туннелируемых ЦВК с небольшим (≤ 1 мм) внутренним диаметром 2,0-2,5 мл для туннелируемых ЦВК с большим (≥ 1 мм) внутренним диаметром (в каждый ход), порт систем
	Режимы	Каждые 8-24 ч для кратковременных ЦВК Еженедельно – для туннелируемых ЦВК и ПИЦВК Каждые 6-8 недель для порт-систем

Лекарственные препараты, применяемые при обеспечении сосудистого доступа:

1. Раствор Новокаина 0,5%
2. Раствор Лидокаина** 2%
3. Раствор Лидокаина** 10%
4. Раствор Амиодарона** 150 мг
5. Раствор Новокаиамида 10%
6. Раствор Аденозинтрифосфата
7. Раствор Верапамила** 2%
8. Гепарин** 25000 мл
9. Фентанил** 0,005%
10. Кетамин** 5%
11. Пропофол**
12. Стерофундин ИЗО
13. Калия магния аспарагинат**
14. Раствор Натрия хлорида** 0,9%
15. Раствор Хлоргексидина** 0,5%
16. Раствор Бетадин 10%

Алгоритм действий врача

1. Манипуляция проводится только при наличии информированного согласия на проведение катетеризации.
2. Физикальный осмотр
3. Выбор типа ЦВК после физикального осмотра, сбора анамнеза, ознакомления с результатами лабораторных и инструментальных методов исследования.

4. 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).
5. 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.
6. Закрепление катетера на коже больного у места выхода с использованием шовных материалов или устройств бесшовной фиксации.
7. Наложение асептической повязки.
8. Заполнение протокола катетеризации с обязательным указанием ранних осложнений, количества попыток катетеризации, типа установленного ЦВК.

Дополнительные сведения об особенностях выполнения обработки катетера (смена повязки):

1. При проведении процедуры обработки (перевязки) с ЦВК пациент может сидеть или лежать на спине, рука, на стороне которой в вене находится катетер, расположена вдоль туловища. При применении дополнительных зажимов на катетере снятие заглушки не связано с фазой дыхания. При проведении процедуры с катетером, находящимся в бедренной вене, ножной конец кровати опущен на 25°. Снятие заглушки не связано с фазой дыхания.
2. При смене повязки у пациентов с чувствительной кожей рекомендуется нанести стерильное барьерное средство для защиты кожи вокруг места установки сосудистого катетера и дождаться полного его высыхания.
3. Выбор повязки необходимо осуществлять с учетом индивидуальных особенностей пациента. Если существуют предрасполагающие к развитию инфекции факторы (длительность стояния ЦВК свыше трех суток; сниженный иммунный статус (онкологические пациенты и т.д.); повышенный риск колонизации катетера), то рекомендуется выбирать прозрачную полиуретановую повязку, содержащую гелевую подушечку с хлоргексидином**. Для прочих случаев оптимальным выбором является стерильная прозрачная повязка.
4. Если наблюдается кровоточивость вокруг места входа катетера в первые сутки после его введения, допустимо использование нетканой повязки с впитывающей подушечкой, которая подлежит замене на прозрачную через 24ч.

5. Замена прозрачных полиуретановых повязок на ЦВК производится каждые 5-7 сут (при условии, что фиксация не нарушена, нет выделений, сохранен обзор).
6. Визуальный осмотр места установки сосудистого катетера проводить не реже 1 раза в сутки.

Приложение А3.11 Сопроводительная терапия при введении моноклональных антител

• Общие сведения

Моноклональные антитела — это класс препаратов, которые обладают высокой селективностью в отношении молекулярной мишени, являющейся, как правило, одним из ключевых компонентов патологического процесса. Антитела обладают способностью точно связываться с антигеном благодаря специальным антигенсвязывающим участкам, имеющим к нему высокую специфичность.

В последнее десятилетие методы таргетного воздействия на опухолевые клетки при злокачественных новообразованиях крови показали свою высокую эффективность и были включены в многочисленные национальные рекомендации по лечению гемобластозов, как при рецидиве, так и в первой линии терапии [199].

Учитывая, что моноклональные антитела представлены белковой молекулой, способной вызывать нежелательные реакции, главным образом инфузионные, разработан алгоритм, позволяющий упразднить побочные явления, связанные с введением терапевтических моноклональных антител.

Наиболее частыми побочными эффектами терапии даратумумабом**, изатуксимабом и элотузумабом** были: инфузионные реакции, цитопении, инфекционные осложнения (Herpes zoster). Для предупреждения развития инфузионных реакций непосредственно перед введением моноклональных антител рекомендовано проведение премедикации [200][201].

В данном приложении представлен алгоритм действий медицинского персонала при использовании моноклональных антител у больных множественной миеломой.

• Элотузумаб**

Элотузумаб** является человеческим иммуностимулирующим моноклональным IgG1 антителом, которое специфически связывается с белком SLAMF7 (представитель в семействе сигнальных молекул активации лимфоцитов). SLAMF7 в большом количестве экспрессируется на миеломных клетках, а также на натуральных киллерах и некоторых других иммунных клетках. SLAMF7 не обнаруживается на клетках здоровых тканей и гемопоэтических стволовых клетках.

Элотузумаб** обладает двойным механизмом действия. Во-первых, напрямую активирует натуральные киллеры, связываясь со SLAMF7. Во-вторых, элотузумаб** связывается с SLAMF7 на миеломных клетках, что способствует их взаимодействию с

натуральными киллерами и уничтожению миеломных клеток посредством антитело-зависимой клеточной цитотоксичности[202][203].

В клиническом исследовании с участием пациентов с множественной миеломой инфузионные реакции были отмечены примерно у 10% пациентов, прошедших премедикацию и получавших терапию элутузимабом** в сочетании с леналидомидом** и дексаметазоном** (N=318). Частота возникновения инфузионных реакций от легкой до средней степени тяжести составила >50% среди пациентов, которые не прошли премедикацию. Все отчеты по инфузионным реакциям относились к реакциям 3-й степени и ниже. Инфузионные реакции 3-й степени отмечались у 1% пациентов. К наиболее часто отмечаемым симптомам инфузионной реакции относились жар, озноб, гипертензия. Для 5% пациентов требовалось прерывание введения элутузимаба** в среднем на 25-й минуте ввиду инфузионной реакции, а 1% пациентов прекратил лечение ввиду появления инфузионных реакций. У 70% (23/33) пациентов, у которых была отмечена инфузионная реакция, отмечалось развитие реакции во время получения первой дозы [204][69].

- **Способ применения и дозы**

В комбинации с леналидомидом** и дексаметазоном** рекомендуемая доза элутузимаба** составляет 10 мг/кг в виде внутривенной инфузии в дни 1, 8, 15, 22 в течение первых двух 28-дневных циклов и каждые две недели в последующих циклах в дни 1 и 15.

Перед введением каждой дозы препарата элутузимаба** пациенты должны получать премедикацию. Премедикация проводится за 45-90 минут до введения элутузимаба** следующими препаратами: 8 мг дексаметазона** внутривенно, блокатор H1-гистаминовых рецепторов: дифенгидрамин** (25-50 мг внутрь или внутривенно) или аналогичный препарат; блокатор H2-гистаминовых рецепторов: ранитидин** (50 мг внутривенно или 150 мг внутрь) или аналогичный препарат; парацетамол** (650-1000 мг внутрь или внутривенно).

Доза элутузимаба** на одно введение составляет 10 мг/кг. Скорость введения препарата увеличивается последовательно от 0.5 до 5 мл/мин, при скорости введения 5 мл/мин продолжительность инфузии составляет менее часа

- **Даратумумаб****

Даратумумаб** является человеческим иммуноглобулином (IgG1), моноклональным антителом, которое связывается с CD38, антигеном, экспрессируемым на поверхности миеломных клеток. Действие даратумумаба** на опухоль реализуется через несколько CD38-опосредованных иммунных механизмов (комплемент-зависимая цитотоксичность,

антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность и антителозависимый фагоцитоз), апоптоз и модуляцию ферментативной активности CD38 [205].

Нормальные лимфоидные, миелоидные и некоторые негемопозитические клетки и ткани экспрессируют низкие уровни CD38, тем не менее, именно миеломные клетки сверхэкспрессируют этот белок, что создает клиническое обоснование использования даратумумаба** в качестве терапевтической мишени при множественной миеломе. Даратумумаб** также оказывает иммуномодулирующий эффект, который минимизирует иммунносупрессивные функции CD38-положительных клеток-супрессоров миелоидного происхождения, регуляторных Т- и В-лимфоцитов, и увеличивает клональную экспансию Т-лимфоцитов.

Даратумумаб** может вызвать серьезные инфузионные реакции, включая анафилактические.

В ходе клинических исследований было сообщено о развитии инфузионных реакций примерно у половины пациентов, которым вводился даратумумаб**[206][207].

В большинстве случаев инфузионные реакции развивались при первой инфузии и были 1–2-й степени. У 4% пациентов инфузионные реакции наблюдались в ходе более чем одной инфузии. Развивались также серьезные реакции, включая бронхоспазм, гипоксию, одышку, гипертензию, отек гортани и отек легких. Клинические проявления могут быть представлены респираторными симптомами, например, заложенностью носа, кашлем, першением в горле, а также ознобом, рвотой и тошнотой. Менее частые симптомы были представлены свистящим дыханием, аллергическим ринитом, повышением температуры тела, дискомфортом в грудной клетке, зудом и артериальной гипотензией [208].

Для снижения риска инфузионных реакций при лечении даратумумабом** пациентам необходимо назначить премедикацию с использованием антигистаминных, жаропонижающих лекарственных средства и кортикостероидов. При развитии инфузионных реакций любой степени тяжести введение даратумумаба** необходимо приостановить и при необходимости начать соответствующее медикаментозное и поддерживающее лечение. Пациентам, у которых развились инфузионные реакции 1, 2 или 3-й степени, следует снизить скорость введения при возобновлении инфузии. При развитии анафилактической реакции или жизнеугрожающей инфузионной реакции 4-й степени необходимо окончательно прекратить введение даратумумаба** и оказать необходимую экстренную помощь[209].

Для снижения риска развития отсроченных инфузионных реакций следует назначить пероральные кортикостероиды всем пациентам, получающим инфузию даратумумаба**. Кроме того, пациентам с хронической обструктивной болезнью легких в анамнезе для терапии легочных осложнений в случае их развития следует дополнительно решить вопрос о применении дополнительных ЛС после инфузии (например, ингаляционные кортикостероиды, короткодействующие и длительнодействующие бронходилататоры) [210][82].

Известно, что CD38 экспрессируется на эритроцитах в малых количествах; при связывании даратумумаба с CD38 в непрямой реакции Кумбса при подготовке к переливанию крови наблюдают панагглютинацию или CD38-положительную агглютинацию. Даратумумаб** не влияет на определение антигенов в реакциях прямой агглютинации, в которых применяют реактивы с полными (IgM) антителами (систем ABO, Резус, Келл, MNS, Кидд). Методов устранения влияния даратумумаба** на результаты серологических тестов несколько: нейтрализация анти-CD38 антител в плазме или сыворотке больного антиидиотипическими антителами к даратумумабу**; денатурация CD38 эритроцитов сульфоредацентами (дитиотреитолом). Другие стратегии – расширенное фенотипирование – определение антигенов эритроцитов с использованием моно- или поликлональных антител до введения даратумумаба**. Генотипирование – типирование генов эритроцитарных антигенов (предпочтительно, если фенотипирование невозможно) [211][212].

- **Способ применения и дозы**

Даратумумаб** вводится внутривенно в виде пролонгированной инфузии в дозе 16 мг/кг, в монорежиме введение осуществляется в 1,8,15,22 дни 28 дневного курса - первые 2 курса, затем в 1 и 15 дни 28 дневного курса - с 3 по 6 курс, затем в 1 день 28 дневного курса – начиная с 7 курса до прогрессии.

Рекомендуемый режим введения даратумумаба** представлен в таблице А.3.14.

Схема стандартной премедикации включает в себя введение за 1 час ± 15мин до инфузии следующих препаратов: метилпреднизолон** 100 мг (или эквивалент) в/в для 2 первых инфузий и 60 мг для последующих инфузий, ацетаминофен (парацетамол**) 650-1000мг, дифенгидрамин** (димедрол) 25-50мг (или эквивалентный антигистаминный препарат). В последующие два дня после инфузии даратумумаба** осуществляется прием метилпреднизолона** 20мг (или эквивалент).

При возникновении инфузионных реакций: заложенность носа, кашель, аллергический ринит, озноб, першение в горле, одышка, тошнота - любой степени

тяжести, следует немедленно прекратить введение и устранить возникшие симптомы путем введения глюкокортикостероидов, кислорода, бронходилататоров, антигистаминных препаратов.

Таблица А3.14. Скорость введения даратумумаба**

	Объем растворителя	Начальная скорость (первый час)	Увеличение дозы	Макс. скорость	Время введения
Первое введение	1000 мл	50 мл/час	50 мл/час каждый час	200 мл/час	7 ч
Второе введение	500 мл	50 мл/час	50 мл/час каждый час	200 мл/час	4 ч 30 мин
Последующие введения	500 мл	100 мл/час	50 мл/час каждый час	200 мл/час	3 ч 20 мин

Приложение А3.12 Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений

- **Общие сведения о тромботических осложнениях.**

При гематологических заболеваниях как первично, так и в процессе их лечения возникают тромботические осложнения, требующие обязательной профилактики и терапии. Частота тромботических нарушений при опухолях системы крови различна [213,214].

Причинами тромбозов у больных онкогематологическими заболеваниями могут быть [215]:

- 1) механические факторы (сдавление опухолью кровеносного сосуда, центральный или периферический венозные катетеры, нарушение целостности эндотелия некоторыми химиотерапевтическими препаратами и др.);
- 2) коагулологические 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 очень часто сочетаются друг с другом.

К заболеваниям, при которых наиболее часто возникают тромбозы, относятся миелопролиферативные заболевания, множественная миелома (ММ), лимфопролиферативные заболевания, тромботическая микроангиопатия (ТМА), в том числе атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) [214,216,217].

- **Клинические проявления тромботических осложнений.**

Тромботические осложнения имеют гетерогенные проявления и подтверждаются различными лабораторными (коагулологическими, молекулярно-генетическими, биохимическими, цитологическими) и инструментальными методами [218–220].

Для тромбозов характерны следующие признаки:

- 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 необходим тщательный сбор анамнеза с уточнением наличия тромбозов у пациента и родственников первой линии, а также оценка общего состояния пациента и выявление сопутствующих заболеваний[221].

• **Лабораторная диагностика** тромботических осложнений должна включать следующие исследования:

- 1) Исследование периферической крови с подсчетом количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, тромбоцитов (с подсчетом в мазке по Фонию), лейкоцитов, лейкоцитарной формулы – обязательно при диагностике, далее по показаниям с целью оценки динамики гематологических показателей и для контроля эффективности лечения.
- 2) Коагулограмма с определением следующих показателей:
 - активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);
 - тромбиновое время (ТВ);
 - протромбин по Квику (международное нормализованное отношение - МНО);
 - плазменная концентрация фибриногена;
 - плазменная концентрация антитромбина III (АТ III), особенно для групп высокого риска, в частности, получающих L-аспарагиназу;
 - исследование агрегации тромбоцитов с помощью агрегат-гемагглютинационной пробы, индуцированной АДФ и адреналином для пациентов, получающих терапию, соответственно клопидогрелом или ацетилсалициловой кислотой;
 - D-димер;
 - протеин С;
 - протеин S;

- ХIIa-зависимый фибринолиз;

Для исследования показателей гемостаза забор крови производят строго натощак, с помощью вакуумных пробирок. Забор крови из катетеров запрещен. Кровь набирают в пробирки, содержащие 3,2% цитрат натрия в соотношении 1:9. Исследование должно проводиться в течение 2-х часов после забора крови. Достоверность результатов агрегабельности тромбоцитов можно оценить только при содержании в крови тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ [213,214].

Повышенная концентрация D-димера у онкогематологических больных встречается при различных ситуациях, не всегда обусловленных венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО): синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), гиперфибринолиз, сепсис, поражения печени, серповидноклеточная анемия и др. 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[222].

3) Биохимический анализ крови: общий белок, альбумины, общий и прямой/непрямой билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевая кислота, мочевины, креатинин, щелочная фосфатаза, холестерин, триглицериды, индекс атерогенности – на этапе диагностики, далее по показаниям.

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

4) Определение полиморфизма G20210A протромбина в гене фактора II свертывания крови, определение полиморфизма C677T метилентетрагидрофолат-редуктазы, молекулярно-генетическое исследование мутации G1691A в гене фактора V (мутация Лейдена в V факторе свертывания), важно для верификации формы и варианта наследственных тромбофилий, определяется по показаниям.

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

- **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:

1. Ультразвуковое исследование (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. Компьютерная томография (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. Эхо-КГ 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: врача-ангиохирурга, врача-травматолога-ортопеда, врача-хирурга, врача-уролога, врача-невролога, врача-кардиолога, врача-ревматолога, врача-оториноларинголога, врача-гепатолога и др. специалистов.

- **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 [223,224][215].

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:

- 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 непрямymi 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.** При выявлении ВТЭО и определении его давности, локализации, распространенности, назначается соответствующая терапия. 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.

7.1 Медикаментозная терапия.

7.1.1 Антикоагулянтная терапия:

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

Если количество тромбоцитов в крови меньше $100 \times 10^9/\text{л}$, дозу НФГ** снижают вдвое; если меньше $50 \times 10^9/\text{л}$, НФГ** отменяют. При развитии геморрагического синдрома любой тяжести введение НФГ** прекращают и вводят протамина сульфат** или 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**).

2. 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 А.3.15 и А.3.16.

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 А3.15. Дозы антикоагулянтных препаратов для профилактики тромботических осложнений

Терапия	Дозы
Нефракционированный гепарин**	500 МЕ/час в/в непрерывно под контролем АЧТВ
Дальтепарин 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 А.3.16. Режимы антикоагулянтной терапии для лечения тромботических осложнений

Препарат	Доза
Нефракционированный гепарин**	1000 МЕ/час в/в непрерывно под контролем АЧТВ
Дальтепарин 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

Препарат	Доза
Надропарин кальция	86 МЕ/кг x 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 x 2 р/сутки в течение 21 дня, далее 20 мг утром, перорально
Апиксабан**	5,0 мг x 2 р/сутки, перорально
Дабигатран этексилат**	150 мг x 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[225].

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 в связи с высоким риском кровотечений по причине тромбоцитопений заключается в двукратном снижении дозы при количестве тромбоцитов <70×10⁹/л; временная отмена НМГ при количестве тромбоцитов <30×10⁹/л. При острых тромбозах и тромбоцитопении в отсутствии геморрагических проявлений целесообразно использовать внутривенное с помощью инфузомата введение НФГ под контролем АЧТВ.

3) Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК):

- ривароксабан** в дозе 15 мг 2 раза в сутки во время еды в первые 3 недели, затем в дозе 20 мг 1 раз в сутки во время еды. Доза ривароксабана должна быть скорректирована у

пациентов с нарушенной выделительной функцией почек. Следует помнить, что протромбиновое время и АЧТВ не отражают истинной концентрации и эффект ПОАК;

- дабигатрана этексилат** назначают в дозе 150 г 2 раза в сутки; исследование тромбинового времени помогает подбирать необходимую дозу дабигатрана этексилата**. При его удлинении более 120—150 сек дозу препарата уменьшают до 110 мг 2 раза в сутки. Больным старше 75 лет дабигатрана этексилата назначают в дозе 75 мг 2 раза в сутки;

- апиксабан** применяют в дозе 5 мг 2 раза в сутки. Больным старше 75 лет апиксабан** назначают в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки. Лабораторный контроль не проводится;

- сулодексид 250 ЛЕ x 2 раза в день.

4) Антагонист витамина К (АВК) – варфарин**. Препарат следует принимать один раз в день в фиксированное время (предпочтительнее вечером) после еды. Доза варфарина** корректируется по показателю МНО. Целевые значения МНО при лечении варфарином составляют 2-2,5. У пациентов с искусственными клапанами сердца МНО на терапии варфарином** должно составлять 3.0-4.0. Начальная доза препарата для пациентов, которые ранее не применяли варфарин**, составляет 2,5-5,0 мг/сут. Для пациентов, которые ранее применяли варфарин**, рекомендуемая стартовая доза составляет двойную дозу известной поддерживающей дозы препарата и назначается в течение первых 2-х дней. В случае необходимости перевода пациента с инъекций НМГ на длительный прием АВК, рекомендуется в течение первых 4-5 дней приема варфарина** продолжать инъекции НМГ в профилактической дозе во избежание тромботических осложнений вследствие угнетения активности протеина С АВК.

Первый контроль МНО следует проводить через 24-48 часов после начала приема варфарина**. На протяжении первой недели определение МНО рекомендуется проводить ежедневно. Через 3-4 дня одновременного применения варфарина** и гепарина** проводят исследование МНО. При достижении МНО 2,0 и более – гепарин** отменяется.

Если МНО меньше 2,0, то дозу варфарина** увеличивают на 0,5 таблетки и продолжают одновременное применение варфарина** и гепарина** в течение 3 дней. Вновь проводят исследование МНО. Если МНО 2,0 и более, то гепарин** отменяется. Схема подбора дозы варфарина** представлена в таблице А.3.17. В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4-8 недель[226].

Таблица А.3.17. Коррекция дозы варфарина в зависимости от МНО**

Дни приема варфарина** 2-5	Дни приема варфарина** 6 и далее
МНО 1.1–1.3 – повторить начальную дозу	МНО 1.1–1.4 – увеличить дозу на 20%
МНО 1.4–1.9 – 50% начальной дозы	МНО 1.5–1.9 – увеличить дозу на 10%
МНО 2.0–3.0 – 50% начальной дозы	МНО 2.0–3.0 – продолжать без изменений
МНО 3.1–3.5 – 25% начальной 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.

7.1.2. Фибринолитическая терапия.

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 тромболиза используются такие препараты, как стрептокиназа, урокиназа**, алтеплаза**. Дозы фибринолитических препаратов и режимы их применения различны и зависят от показаний.

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.

У больных множественной миеломой фактором риска развития ВТЭО является лечение с использованием дексаметазона**, леналидомида**, преднизолона**. Частота ВТЭО при терапии леналидомидом** составляла 3%, а комбинация леналидомида** и дексаметазона** повышала частоту ВТЭО до 75%. Увеличивает частоту ВТЭО до 5-23% сопутствующая терапия эритропоезином**, особенно если она проводится у больных, получающих леналидомид** и дексаметазон**. Наличие ВТЭО у больных ММ ассоциируется с летальностью, следовательно, проведение профилактики ВТЭО способствует улучшению прогноза.

Помимо ХТ причиной возникновения ВТЭО у больных ММ являются нарушения ритма сердца, гипервязкость крови и плазмы, гиперкальциемия, гиперфибриногенемия.

При ММ, согласно консенсусному решению Международной рабочей группы по изучению миеломы (International Myeloma Work Group - IMWG), необходимость в проведении профилактики ВТЭО определяется факторами индивидуального риска: ожирение, тромбозы в анамнезе, наличие центрального венозного катетера, кардиостимулятора, иммобилизация, хирургическое вмешательство, коморбидность, гиперкоагуляция, применение эритропоетина**, применение дексаметазона**, применение

доксорибуцина**. Для профилактики ВТЭО у больных без факторов риска или с одним фактором риска возможно применение ацетилсалициловой кислоты**, при наличии более одного фактора риска препаратом выбора является НМГ.

При решении вопроса о проведения профилактики необходимо учитывать индивидуальный риск развития ВТЭО (табл. А.3.18).

Таблица А.3.18. Оценка риска развития ВТЭО у больных множественной миеломой

Факторы риска	Рекомендуемые действия
Индивидуальные для пациента: • ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) • ВТЭО в анамнезе • ЦВК или водители ритма • сопутствующие заболевания (ИБС, ХБП, сахарный диабет, инфекции, иммобилизация) • хирургия, анестезия, травмы • применение эритропоэтина** • тромбофилии	<u>0– 1 факторов риска:</u> - ацетилсалициловая кислота** 75-325 мг/сут <u>≥ 2 фактора риска:</u> - НМГ (эквивалентно 40 мг/сут эноксапарина натрия**) или - Прямые оральные антикоагулянты
У пациентов с ММ: • гипервискозный синдром • применение ингибиторов ангиогенеза в комбинации с - высокими дозами дексаметазона** ($\geq 480 \text{ мг/мес}$); - доксорибуцином**;	

Определение продолжительности антитромботической профилактики должно проводиться на основании оценки сохранения/прекращения действия факторов риска развития тромбоза. К таким факторам, в первую очередь, относятся активность основного заболевания, химио- и лучевая терапия, ограничение подвижности пациента, наличие у него воспалительной активности инфекционного или неинфекционного генеза, дыхательной или сердечной недостаточности. В случае неполного устранения провоцирующих тромбоз факторов и сохранения высокого риска развития ВТЭО необходимо продолжение антитромботической профилактики. На начальной стадии антитромботической профилактики у пациентов с 0-1 фактором риска ВТЭО может применяться ацетилсалициловая кислота**; у пациентов с ≥ 2 факторами риска препаратами выбора являются НМГ или ПОАК. Нет однозначных преимуществ тех или иных НМГ или ПОАК [227][228].

Приложение А3.13 Применение компонентов донорской крови у гематологических пациентов

Общие сведения

Основным медицинским показанием к трансфузии эритроцитов у гематологических пациентов является неадекватная оксигенация органов и тканей и связанный с этим риск осложнений. Переливание донорских тромбоцитов гематологическим пациентам проводят с целью профилактики спонтанных геморрагических осложнений на фоне глубокой тромбоцитопении, индуцированной проведением интенсивной химиотерапии, или с лечебной целью пациентам с уже имеющимися геморрагическими осложнениями. При необходимости восполнения дефицита факторов свертывания универсальным препаратом на сегодняшний день является свежемороженая плазма (СЗП). Показаниями для ее применения при острой кровопотере являются удлинение хронометрических показателей коагулограммы более чем в 1,8 раз; изолированное снижение уровня одного из факторов свертывания на 20% и более или комплекса факторов на 40% и более. Кроме СЗП для коррекции нарушений гемостаза при острой кровопотере применяются криопреципитат, очищенные или генноинженерные препараты факторов свертывания или их комплексов, ингибиторы протеаз, ингибиторы фибринолиза, десмопрессин**. Трансфузии СЗП показаны также для возмещения объема при проведении процедур плазмафереза [229][230,231].

• Трансфузии эритроцитосодержащих компонентов крови (ЭСК)

Необходимые исследования до трансфузии

Всем гематологическим пациентам при поступлении в медицинскую организацию необходимо осуществить первичное определение группы крови в клиническом отделении по системе АВ0 и резус-принадлежности с внесением результатов определения в медицинскую документацию. После первичного определения группы крови образец крови больного направляется в клинко-диагностическую лабораторию организации, осуществляющей клиническое использование донорской крови и ее компонентов, где проводят следующие подтверждающие исследования, с внесением в медицинскую документацию:

- а) определение группы крови по системе АВ0 и резус-принадлежности;
- б) определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy;

в) скрининг аллоиммунных антител с использованием не менее 3 образцов тест-эритроцитов;

г) определение антигенов эритроцитов С, с, Е, е. При совпадении результатов определения антигенов эритроцитов С, с, Е, е, К, проведенных дважды в организации, осуществляющей клиническое использование донорской крови и ее компонентов, антигены эритроцитов С, с, Е, е, К считаются установленными и в дальнейшем не определяются.

Не допускается внесение в медицинскую документацию результатов указанных выше исследований на основании данных медицинской документации, оформленной иными медицинскими организациями, в которых больному ранее была оказана медицинская помощь или проводилось медицинское обследование[230,231].

В целях профилактики реакций и осложнений в связи с трансфузией используются ЭСК, идентичные или совместимые по системе АВ0, резус-принадлежности и К. При плановых трансфузиях ЭСК дополнительно учитывают совместимость донора и реципиента по антигенам эритроцитов С, с, Е, е, С^W.

Индивидуальный подбор компонентов крови осуществляется реципиентам, имеющим:

- а) посттрансфузионные осложнения в анамнезе
- б) рождение детей с гемолитической болезнью новорожденного в анамнезе
- в) 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.

Показания к переливанию ЭСК

- Пациентам с хронической анемией переливание показано при уровне гемоглобина < 60-80 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 < 80-100 г/л.
- Пациентам старше 60 лет трансфузии эритроцитов показаны при уровне гемоглобина < 80-100 г/л.

Показания к ЭСК при острой анемии вследствие массивной кровопотери

- Кровопотеря, составляющая 15—30% от объема циркулирующей крови при наличии предшествующей анемии или сопутствующих кардиологических или пульмонологических заболеваниях.
- Уровень гемоглобина ниже 70—90 г/л при активном кровотечении.
- Уровень гемоглобина < 100 г/л у пациентов с черепно-мозговой травмой, субарахноидальным кровоизлиянием, хронической дыхательной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, кардиохирургических пациентов, пожилых пациентов
- Рекомендуется соблюдение формулы 1:1:1, обозначающей должное соотношение эритроцитов, СЗП и тромбоцитов.
- **Трансфузии концентрата тромбоцитов**

Считается, что пороговый уровень тромбоцитов у пациентов в стационаре, при котором проводятся профилактические трансфузии концентрата тромбоцитов, составляет $10 \times 10^9/\text{л}$ при условии отсутствия факторов риска кровотечения. Для амбулаторных пациентов это значение может быть увеличено. Медицинские манипуляции, например, установка центрального венозного катетера (ЦВК), являются условием к проведению профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов при количестве тромбоцитов в периферической крови $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ и ниже, а перед люмбальной пункцией или объемной операцией пороговый уровень тромбоцитов повышается до $50 \times 10^9/\text{л}$ [232–234].

Показания к переливанию концентрата тромбоцитов с профилактической целью приведены в табл. А3.19.

Таблица А.3.19. Показания к переливанию концентрата тромбоцитов

Показание	Количество тромбоцитов в периферической крови	Примечания
Во время или после химиотерапии, в период миелотоксического	Менее $10 \times 10^9/\text{л}$	При синдроме повышенного потребления тромбоцитов* данный порог необходимо

Показание	Количество тромбоцитов в периферической крови	Примечания
агранулоцитоза		повысить
Установка ЦВК	Менее $30 \times 10^9/\text{л}$	-
Люмбальная пункция	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	-
Объемные операции и малообъемные инвазивные вмешательства	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	Помимо профилактической трансфузии, необходимо резервирование концентрата тромбоцитов для проведения операции. Доза определяется массой тела пациента, а количество трансфузий — объемом операции
ДВС-синдром	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	Как часть основной терапии ДВС- синдрома

* Сепсис, пульмонологические заболевания, лихорадка.

Показания к переливанию концентрата тромбоцитов с лечебной целью.

Наличие у пациента геморрагического синдрома — прямое показание к переливанию концентрата тромбоцитов независимо от лабораторных показателей. Оценка тяжести геморрагического синдрома проводится по шкале ВОЗ (табл. А3.20).

Таблица А3.20. Шкала кровотечений по ВОЗ

1 степень (не требует трансфузии)
Кровоточивость кожи и слизистых, включая полость рта Петехии менее 2 мм Пурпура менее 2,54 см в диаметре Экхимозы (очаги менее 10 см в диаметре) Ротоглоточные кровотечения Кровоизлияния в конъюнктиву Носовые кровотечения продолжительностью менее 1 часа, не требующие вмешательства Аномальные ациклические маточные кровотечения (менее двух прокладок в сутки)
2 степень (в основном не требуют трансфузии)
Экхимозы (более 10 см в диаметре)

Гематомы Носовые кровотечения продолжительностью более 1 часа или требующие тампонады Кровоизлияния в сетчатку без ухудшения зрения Аномальные ациклические маточные кровотечения (более двух прокладок в сутки) Мелена, рвота с кровью, кровохарканье, гематурия, стул с кровью Кровотечения после инвазивных вмешательств, мышечно-суставные кровоизлияния
3 степень (требуют трансфузии)
Мелена Рвота с кровью Кровохарканье Гематурия, включая непрекращающееся кровотечение без свертывания Аномальные маточные кровотечения Стул с кровью Носовое кровотечение Ротоглоточное кровотечение Кровотечения после инвазивных вмешательств, мышечно-суставные кровоизлияния или кровоизлияния в мягкие ткани
4 степень (требуют трансфузии)
Кровоизлияния в сетчатку с нарушением зрения Нефатальные кровоизлияния в ЦНС с неврологической симптоматикой Фатальные кровотечения вне зависимости от источника

Расчет дозы концентрата тромбоцитов для трансфузий

Количество концентрата тромбоцитов для трансфузии необходимо использовать из расчета $50-70 \times 10^9$ тромбоцитов на 10 кг массы тела реципиента или $200-250 \times 10^9$ тромбоцитов на 1 м^2 поверхности тела реципиента.

Оптимальная доза для лечебных трансфузий — спорный вопрос; на основании общего консенсуса, терапевтические трансфузии должны увеличить количество тромбоцитов до уровня, обеспечивающего адекватный гемостаз[235].

Критерии эффективности трансфузий концентрата тромбоцитов[236]

Клиническими критериями эффективности трансфузии концентрата тромбоцитов являются прекращение или уменьшение выраженности спонтанной кровоточивости, отсутствие свежих геморрагий на коже и видимых слизистых.

Лабораторными критериями эффективности переливания тромбоцитов являются увеличение количества циркулирующих тромбоцитов — абсолютный прирост тромбоцитов (АПТ) или скорректированный прирост тромбоцитов (СПТ) через 1 час и 18—24 ч после окончания трансфузии, а также показатели максимальной амплитуды на тромбоэластограмме.

Трансфузию считают эффективной, если абсолютный прирост тромбоцитов через 1 час составил $10 \times 10^9/\text{л}$ от исходного уровня. Для стандартизации оценки эффективности трансфузий скорректированный прирост тромбоцитов рассчитывается по формуле и выражается в расчетных единицах (РЕ):

$$\text{СПТ} = (\text{АПТ} \times \text{площадь поверхности тела, м}^2) / \text{количество перелитых тромбоцитов} \times 10^{11}$$

Трансфузию считают эффективной, если СПТ через 1 час составил $> 7,5 \text{ РЕ}$, а СПТ через 24 ч $> 4,5 \text{ РЕ}$. 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 [235,237,238]**

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.

Показания к переливанию криопреципитата

- Гипофибриногенемия ($< 1 \text{ г/л}$).

- 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, с целью профилактики нежелательных реакций и осложнений, связанных с трансфузиями, рекомендуется использование компонентов крови со следующими характеристиками[212,228,229,231]:

- Лейкоредуцированные — содержание лейкоцитов в дозе переливаемой среды снижено до 1×10^6 клеток.
- Облученные эритроциты и тромбоциты (гамма-излучение или рентгеновское излучение в дозе 25—50 Гр).
- Ограничение использования донорской плазмы путем использования взвешивающих растворов для эритроцитов.
- После исследования донорской крови на маркеры вирусных инфекций посредством молекулярно-биологических методов.

С целью повышения безопасности трансфузий дополнительно могут применяться следующие технологии:

- Инактивация патогенов в концентрате тромбоцитов.
- Применение добавочных растворов для замещения донорской плазмы в концентрате тромбоцитов.
- Расширение спектра тестируемых маркеров вирусных инфекций (цитомегаловирус, вирус гепатита В, Т-лимфотропный вирус человека и другие).

Основные реакции и осложнения, связанные с трансфузией приведены в табл. А3.21.

Таблица А3.21. 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, отек легких (синдром TACO, от transfusion associated circulatory overload)	Перегрузка объемом	Симптоматическая терапия отека легких	
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: определение содержания антилейкоцитарных антител, определение содержания антител к цитоплазме нейтрофилов в крови
Одышка, связанная с трансфузией (синдром TAD, от transfusion- associated dyspnea)	Острый респираторный дистресс-синдром, развивающийся в течение 24 часов после трансфузии	Симптоматическая терапия	

Реакция (осложнение)	Причина	Лечение	Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования*
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 post-transfusion hypotension)	Сосудистая реакция, обусловленная выбросом брадикинина	Симптоматическая терапия, в тяжелых случаях — применение вазопрессоров	
Гипертермическая (фебрильная) негемолитическая реакция (FNHTR, от febrile non- hemolytic transfusion reaction)	Секреция цитокинов иммунокомпетентны ми клетками, сопровождающаяся повышением температуры тела реципиента выше 38°C	Антигистаминные препараты (клемастин 2%, 2 мг, или другой препарат с аналогичным действием) Наркотические анальгетики (тримепиридин** 2%, 2 мл) Глюкокортикоиды	Обязательные: микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность Дополнительные: определение антилейкоцитарных антител, антитромбоцитарных антител, антител к

Реакция (осложнение)	Причина	Лечение	Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования*
		(преднизолон**, 30— 60 мг, или дексаметазон**, 4— 8 мг)	нейтрофилам в сыворотке
Острый гемолиз (АНТР, 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 Дополнительные: прямая проба Кумбса
	Неиммунная реакция: разрушение эритроцитов донора вследствие нарушения температурного режима или сроков хранения, несоблюдения правил подготовки к переливанию, смешивания с		Обязательные: определение в сыворотке свободного гемоглобина, билирубина; анализ мочи на гемоглобинурию

Реакция (осложнение)	Причина	Лечение	Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования*
	гипотоническим или гипертоническим растворами		
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; прямая проба Кумбса Дополнительные: выявление антиэритроцитарных аллоантител с новой специфичностью
Отсроченная серологическая трансфузионная реакция (DSTR, от	Непосредственно после трансфузии признаки гемолиза отсутствуют; в срок		Обязательные: прямая проба Кумбса

Реакция (осложнение)	Причина	Лечение	Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования*
delayed serologic transfusion reaction)	от 24 ч до 28 дней после трансфузии у реципиента выявляются новые антиэритроцитарные аллоантитела		
Посттрансфузионная реакция «трансплантат против хозяина» (TA-GVHD, от transfusion- associated graft- versus-host-disease)	Введение иммунокомпетентных клеток донора (Т- лимфоцитов) иммунокомпрометиро ванному 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	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; УЗИ брюшной полости

Реакция (осложнение)	Причина	Лечение	Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования*
	эритема, диарея, поражение печени с гепатомегалией Синдром может развиваться в сроки от 2 дней до 6 недель после трансфузии		
Посттрансфузионная пурпура (РТР, от post-transfusion purpura)	Образование антител к тромбоцитам или лейкоцитам (анти- HLA, анти-НРА) через 5—12 дней после трансфузии, проявляющееся выраженной тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом	Глюкокортикоиды	Обязательные: общий анализ крови, выявление антилейкоцитарных аллоантител (анти- HLA) в сыворотке Дополнительные: определение содержания антитромбоцитарных антител
Другие	Септический шок при переливании инфицированного компонента крови	Антибактериальная терапия широкого спектра действия, противошоковая терапия	Обязательные: микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность
	Перегрузка железом (гемосидероз) органов в результате	Комплексообразующие средства (деферазирокс**, 15—	Обязательные: определение уровня ферритина в

Реакция (осложнение)	Причина	Лечение	Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования*
	множественных переливаний эритроцитов	20 мг/кг или другой препарат с аналогичным действием)	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. А3.22.

Таблица А3.22. Шкала степени тяжести реакции или осложнения

Категория	Определение
0	Реакции и осложнений нет
1	Легкой степени: температура <38°C, другие незначительные симптомы, без долгосрочных патологических последствий. <u>Не требует терапевтического вмешательства</u>
2	Средней степени: симптомы, требующие терапевтического вмешательства, стабильные гемодинамические и вентиляционные показатели, возможны долгосрочные последствия (например, аллосенсибилизация в качестве причины рефрактерности к трансфузиям)
3	Тяжелой степени (непосредственная угроза жизни реципиента): нестабильные гемодинамические и вентиляционные показатели
4	Смерть от осложнения, выявленного в первые 24 часов после трансфузии

- **Премедикация перед проведением трансфузии компонентов донорской крови**

Для профилактики нежелательных реакций на трансфузию при неоднократном проведении трансфузий компонентов крови может потребоваться премедикация.

Алгоритм выбора премедикации перед проведением трансфузии компонентов донорской крови приведен в табл.А3.23.

Таблица А3.24. Выбор премедикации перед проведением трансфузии компонентов донорской крови

Вид реакции или осложнения, связанный с переливанием донорской крови и/или её компонентов, зафиксированных при предыдущих трансфузиях	Наименование компонента донорской крови, показанного для предстоящей трансфузии	Премедикация перед предстоящей трансфузией
А. Пациент без трансфузий донорской крови и/или её компонентов в анамнезе		
-	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата** в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно
Б. Пациент с трансфузией донорской крови и/или её компонентов без реакций или осложнений в анамнезе*		
-	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата** в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно
В. Пациент с трансфузией донорской крови и/или её компонентов с реакциями или осложнениями на в анамнезе		
І. Аллергические реакции (крапивница, бронхоспазм, отек Квинке, анафилактический шок и др.) в зависимости от степени тяжести		
1) Аллергические реакции легкой степени	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата** в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно
2) Аллергические реакции средней тяжести (протекающие без	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

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
нарушений гемодинамических и вентиляционных показателей)	Другие компоненты донорской крови (не вызывавшие реакции ранее)	0,9% раствора NaCl** в/в капельно 10 мл 10% кальция глюконата** в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно
3) Тяжелые аллергические реакции (протекающие с нарушением гемодинамических и вентиляционных показателей)	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата** и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина** 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина** 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно. Возможно разовое применение глюкокортикостероидов** (следует <i>соотнести</i> потенциальные <i>риски</i> и ожидаемую <i>пользу</i>). Уменьшение скорости трансфузии.
I. Однократная гипертермическая фебрильная негемолитическая реакция (ФНР) в анамнезе		
4) Однократная ФНР в анамнезе	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата** в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно
II. Многократные (≥2) гипертермические фебрильные негемолитические реакции (ФНР) в анамнезе		
1) Протекающие без потрясающего	Компонент донорской крови, вызвавший	10 мл 10% кальция глюконата** и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо

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
озноба	реакцию ранее	1 мл дифенгидрамина** 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина** 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно. При сохраняющихся ФНР, несмотря на добавление антигистаминных препаратов, дополнительно за 60 минут до трансфузии ввести 250-650 мг парацетамола** в 250 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно (не рекомендовано у пациентов с нейтропенией, глубокой тромбоцитопенией).
	Другие компоненты донорской крови (не вызывавшие реакции ранее)	10 мл 10% кальция глюконата** в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно
2) Протекающие с потрясающим ознобом	Компонент донорской крови, вызвавший реакцию ранее	10 мл 10% кальция глюконата** и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина** 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина** 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно. В случае сохранения тяжелых реакций возможно дополнительное введение 0,5-1 мл 2% тримепиридина** в 100 мл 0,9%

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
		раствора NaCl в/в капельно (до или параллельно с трансфузией). Возможно разовое применение глюкокортикостероидов*** (следует <i>соотнести</i> потенциальные <i>риски</i> и ожидаемую <i>пользу</i>). Уменьшение скорости трансфузии.
	Другие компоненты донорской крови (не вызывавшие реакции ранее)	10 мл 10% кальция глюконата** и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина** 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина** 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно
III. Отсроченная серологическая трансфузионная реакция: установленное наличие антиэритроцитарных антител: положительная непрямая проба Кумбса при определении индивидуальной совместимости крови донора и реципиента в лаборатории иммуногематологии или если таковая не проводилась, ЛИБО предполагаемое - при эритроцитарном химеризме		
Отсроченная серологическая трансфузионная реакция	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата** в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно.
IV. Острый или отсроченный иммунный гемолиз		
1) Гемолиз в	Любой компонент	10 мл 10% кальция глюконата** в 100 мл

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
анамнезе (клинических признаков гемолиза в настоящее время нет)	донорской крови	0,9% раствора NaCl** в/в капельно
2) Активный гемолиз (признаки гемолиза сохраняются)	Эритроцитсодержащие компоненты донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата** в 250-500 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно. При высоком риске дальнейшего усиления иммунного гемолиза следует индивидуально рассмотреть возможность введения глюкокортикостероидов***, ритуксимаба**.
	Концентрат тромбоцитов, свежемороженая плазма, криопреципитат, криосупернатант	10 мл 10% кальция глюконата** в 500 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно
V. Посттрансфузионная болезнь «трансплантат против хозяина»		
Посттрансфузионная болезнь «трансплантат против хозяина»	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата** в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно

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
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 фазе / в лимфоцитотоксическом тесте	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
	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

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
		(следует <i>соотнести</i> потенциальные <i>риски</i> и ожидаемую <i>пользу</i>).
	Другие компоненты донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата** в 100 мл 0,9% раствора NaCl** в/в капельно

* Предшествующие реакции и осложнения, связанные с трансфузией донорской крови и (или) ее компонентов, не влияющие на объем последующей премедикации при проведении трансфузионной терапии:

- Иммунные:
 - 1) Обусловленное трансфузией острое повреждение легких
 - 2) Обусловленная трансфузией одышка
- Неиммунные:
 - 1) Обусловленная трансфузией циркуляторная перегрузка
 - 2) Посттрансфузионная гипертензия
 - 3) Острый неиммунный гемолиз
 - 4) Септический шок
 - 5) Хроническая перегрузка железом

Решение вопроса о введении глюкокортикостероидов и выбор дозы зависит от выраженности посттрансфузионной реакции или осложнения в анамнезе, степени тяжести сопутствующей патологии – инфекционные осложнения (особенно в период глубокой нейтропении), сахарный диабет, артериальная гипертензия и другие. Глюкокортикостероидные препараты в эквивалентных дозировках, применяемые в качестве премедикации перед трансфузией: 10-50 мг преднизолона**, либо 2-6 мг дексаметазона**, либо 25-100 мг гидрокортизона**, либо 62,5-250 мг метилпреднизолона**.

Приложение А3.14 Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений

• Общие сведения

Инфекции являются ведущими осложнениями при лечении заболеваний системы крови. Частота инфекционных осложнений варьирует от 10 до 70%, она выше в период индукции ремиссии, при резистентном варианте опухоли, при высокодозной химиотерапии, при сопутствующей гипогаммаглобулинемии, в период вынужденной гиподинамии и постоянного постельного режима.

Инфекционные осложнения у больных множественной миеломой характеризуются разнообразием как по этиологии, так и по локализации инфекционного процесса. В методическом руководстве представлен комплекс лабораторных исследований для диагностики инфекционных осложнений, а также подходы к терапии, которые отличаются от тактики лечения у пациентов вне нейтропении[239–241].

• Факторы риска развития инфекционных осложнений у гематологических пациентов

Основным фактором, определяющим развитие инфекционных осложнений у гематологических пациентов, является нейтропения (нейтрофилы $<0,5 \times 10^9/\text{л}$) или лейкопения (лейкоциты $\leq 1,000 \times 10^9/\text{л}$). Важными параметрами являются число нейтрофилов, темп их снижения, 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[242–244].

• Этиология инфекционных осложнений

Этиологическая структура возбудителей у гематологических пациентов 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. В этиологии инфекций кровотока на долю грамотрицательных бактерий приходится 49,7%, грамположительных бактерий - 42,7%, дрожжеподобных грибов – 7,4%. 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* [245–249].

Основными механизмами устойчивости у энтеробактерий являются продукция бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) – в 40-50% случаев, и детекция карбапенемаз, преимущественно у *K. pneumoniae* (10-30%). Устойчивость *P. aeruginosa* составляет к карбапенемам и колистину** 40-50% и 29%, соответственно, штаммов *Acinetobacter baumannii* к карбапенемам - 65-70% [239–241]. Среди грамположительных бактерий отмечена устойчивость *Enterococcus faecium* к ванкомицину** (15%) [Клясова 2018]. Для грибов рода *Candida* характерно снижение доли *C. albicans* до 30% и широкое видовое разнообразие *Candida non-albicans*.

• **Клинические проявления инфекций**

Для инфекций периода нейтропении/лейкопении характерными признаками являются

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

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

Существует обобщающий термин “фебрильная нейтропения”, включающий все случаи фебрильной температуры у пациентов с нейтропенией/лейкопенией. В 90-ые годы наиболее частым проявлением фебрильной нейтропении ($\approx 50\%$ случаев) являлась лихорадка неясной этиологии, к которой относят только повышение температуры без каких-либо других проявлений инфекции в период нейтропении [5]. Реже встречались клинически и микробиологически доказанные инфекции. К клинически доказанным относят случаи инфекции, которые удастся 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. В последнее время возможности диагностики инфекционных осложнений существенно расширились как за счет внедрения новых и совершенствования ранее используемых методов, так и сокращения времени исследования благодаря введению в лабораторную практику автоматических анализаторов и новых технологий для идентификации микроорганизмов [250–252].

Диагностика инфекционных осложнений.

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

При подозрении на инфекцию образцы клинического материала от пациента должны быть взяты незамедлительно. Необходимо пристальное внимание и проведение тщательных микробиологических исследований у пациентов, принимающих глюкокортикостероиды, и у лиц пожилого возраста, так как у этой группы пациентов у 70% тяжелобольных в возрасте старше 66 лет септицемия может протекать с нормотермией или умеренным субфебрилитетом [251].

○ Ежедневный осмотр пациента

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)).

- **Микробиологические исследования.**

Микробиологическое исследование крови

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

Микробиологическое исследование центрального венозного катетера (ЦВК)

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.

Микробиологическое исследование мочи

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

Микроскопическое, микробиологическое и молекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости

Показания к исследованию – 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.

Микробиологическое исследование кала

Исследование 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 ротоглотки

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

Микробиологическое исследование соскоба или биоптата со слизистой оболочки пищевода

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

Микробиологическое исследование ректальных мазков

Исследование проводят с целью детекции колонизации слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями и грибами рода *Candida*.

Исследование показано:

- при инфекции промежности, воспалении или повреждении слизистой прямой

кишки (трещина, парапроктит и др.);

- у пациентов с персистирующей фебрильной нейтропенией длительностью от 4-5 дней и отсутствием диагностически значимых результатов исследований;
- в качестве скрининга в группе высокого риска развития инфекций у пациентов острыми лейкозами и у реципиентов аллогенного костного мозга при поступлении в стационар, затем каждые 7 дней до восстановления гранулоцитов в крови или лейкоцитов $>1,0 \times 10^9/\text{л}$;

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

Микробиологическое исследование мазка со слизистой оболочки носовых ходов

Исследования 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

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

Исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа

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

микобактерии методом ПЦР, для определения ДНК *Mycoplasma pneumoniae* и *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

Исследование показано в следующих клинических ситуациях:

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

Исследование проводят не менее двух раз в течение 5 дней. Антиген *Aspergillus* исследуют до назначения противогрибковых препаратов, активных в отношении мицелиальных грибов. Тест включен в критерии диагностики инвазивного аспергиллеза. Положительные значения индекса оптической плотности определения антигена *Aspergillus* в сыворотке крови: $\geq 0,5$, в жидкости БАЛ: $\geq 1,0$, в СМЖ: $\geq 1,0$ [6].

Исследование антигена *Candida* (маннан) и антител *Candida* (антиманнан) в сыворотке крови

Исследования 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* (глюкуроноксилманнан)

Исследование 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**, алемтузумабом**, циклоспорином. Определяют антиген в СМЖ, в крови, жидкости БАЛ, моче. Тест включен в критерии диагностики инвазивного криптококкоза. Исследование проводят с помощью латекс-теста (качественный анализ).

Исследование антитела *Mycoplasma pneumoniae* (IgM, IgG), *Chlamydia pneumoniae* (IgM, IgG) в крови

Показания — пневмония, возникшая амбулаторно.

• Инструментальные методы исследования:

КТ/СКТ органов грудной полости

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 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:

Исследования для уточнения инфекционного процесса у гематологических пациентов проводят по клиническим показаниям, в том числе:

- сохраняющаяся лихорадка (колебания температуры в течение суток от 37 до 39°C), особенно у больных вне лейкопении (для диагностики гепатолиенального кандидоза);
- при диагностированном аспергиллезе легких или мукоромикозе (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

Исследование проводят для исключения инфекционного поражения головного мозга:

- при наличии симптомов поражения центральной нервной системы (ЦНС);
- при диагностике инвазивного аспергиллеза легких/околоносовых пазух или мукомикоза (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. А3.25 суммированы диагностические исследования у больных с гематологическими заболеваниями и инфекциями.

Таблица А3.25. Показания к проведению диагностических исследований у больных с гематологическими заболеваниями и инфекциями.

Показания	Исследование
Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$, впервые возникшая	Взятие крови в 2 флакона для гемокультуры (вена-катетер или вена-вена)
Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ в течение ≥ 5 дней и лейкопения	Повторное взятие крови для гемокультуры 1 раз в неделю Микробиологическое исследование мочи Ректальный мазок КТВР легких
Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$, длительная, сохраняется после «выхода» из нейтропении	УЗИ брюшной полости Определение антигена <i>Candida</i> (маннан) и антител <i>Candida</i> (антиманнан) в крови КТВР или МРТ органов брюшной полости при неинформативном УЗИ

Показания	Исследование
Катетер-ассоциированная инфекция	Взятие одновременно крови из вены и из ЦВК для микробиологического исследования Положительная гемокультура из ЦВК получена раньше на 2 часа и более чем из вены – удаление ЦВК ввиду высокой вероятности его инфицирования
Ожидаемая нейтропения (лейкопения) >10 дней	Исследование крови на антиген <i>Aspergillus</i> 2 раза в неделю
Стоматит	Мазок со слизистой ротоглотки
Эзофагит	Эзофагоскопия (тромбоцитов не менее $50 \times 10^9/\text{л}$) Исследование - соскоб (браш-метод) со слизистой оболочки или биопсия
Некроз слизистой оболочки носового хода	Мазок со слизистой оболочки носа
Гайморит	Исследование содержимого околоносовой пазухи, полученной при пункции
Симптомы инфекции мочевыводящих путей Лейкоцитурия	Микробиологическое исследование мочи
Пневмония	КТВР легких Бронхоальвеолярный лаваж после КТВР легких Полное исследование жидкости БАЛ (микроскопия, микробиологическое исследование на бактерии и грибы, определение галактоманнана, флюоресцентная микроскопия на <i>P. jirovecii</i> , определение ДНК вирусов, <i>P. jirovecii</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>) Исследование крови на антиген <i>Aspergillus</i>
Симптомы менингита «Мозговая» симптоматика на фоне лихорадки и нейтропении Обнаружение очага (очагов) в головном мозге	Люмбальная пункция Полное исследование СМЖ (см. текст), включая исследование на антиген <i>Cryptococcus</i> (глюкуроноксиломаннан)
Диарея	Исследование кала на токсин <i>C. difficile</i>

Показания	Исследование
Парапроктит Трещина в области прямой кишки	Мазок со слизистой оболочки прямой кишки
Образования (инфильтраты) на коже	Биопсия Микробиологическое и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала

- Показания к назначению антибактериальной терапии первого этапа**

В первые сутки, как правило, единственным симптомом инфекционного осложнения бывает лишь повышение температуры тела, а информацию о бактериемии или пневмонии у больных с нейтропенией удастся получить не раньше, чем на второй день инфекционного эпизода. В связи с этим основным принципом терапии инфекционных осложнений у гематологических пациентов с фебрильной нейтропенией, особенно из группы ристка (онкогематология, цитопении, миелодисплазии, иммунодефицитные состояния и др.) 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[242,253,254].

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

При фебрильной нейтропении в 1-й линии назначают внутривенно антибиотик с активностью против грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку - пиперацillin/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 (меропенем** или

дори́пеном). В 1й линии терапии фебрильной нейтропении не назначают цефтриаксон**, цефоперазон**, фторхинолоны.

Показаниями к назначению антипсевдомонадных карбапенемов (меропенема**, дорипенема) в 1-й линии фебрильной нейтропении являются септический шок; пневмония с дыхательной недостаточностью.

Модификацию противомикробной терапии проводят на основании клинических симптомов, инструментальных и микробиологических исследований. У больных с персистирующей фебрильной нейтропенией и отрицательной гемокультурой при модификации учитывают чувствительность грамотрицательных бактерий, колонизирующих слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта. При неэффективности карбапенемов и сохранении нейтропении добавляют противогрибковые препараты – эхинокандин (каспофунгин**, микафунгин** или анидулафунгин), вориконазол**, амфотерицин В**; орофарингеальном кандидозе и эзофагите – флуконазол**[239–241].

Эмпирическое назначение противогрибковых препаратов

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

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)[241,251,252].

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 (меропенем** или дорипенем). Вне нейтропении, особенно при инфекции мочевыводящих путей, может быть использован эртапенем**. Назначение карбапенемов в стандартных дозах.

Энтеробактерии с продукцией карбапенемаз

Лечение проводят сочетанием антибиотиков согласно чувствительности. Препарат выбора при детекции карбапенемаз групп КРС, ОХА-48 - цефтазидим-авибактам** (2,5 г каждые 8 часов, введение в течение 2 часов), при детекции металлоферментов (NDM) – сочетание цефтазидима-авибактама** с азтреонамом (по 2 г 3 раза в сутки). Препараты, используемые в лечении инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими бактериями представлены в таблице А3.26.

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 А3.26. Дозы антибиотиков рекомендуемые для лечения инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз

Препарат	Доза
----------	------

Препарат	Доза
Цефтазидим-авибактам**	2,5 г каждые 8 часов, длительность инфузии 2 часа
Меропенем**	2 г каждые 8 часов продолжительная инфузия в течение 3х часов
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.

Таковыми параметрами обладает цефтолозан-тазобактам**, который активен против карбапенем-резистентных *P. aeruginosa* без продукции карбапенемаз [10]. Препараты для лечения представлены в таблице А3.27.

Таблица А3.27. Лечение инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*

Препарат	Доза
----------	------

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
Фосфомицин**	Нагрузочная доза 2-4 г, затем по 16-24 г посредством непрерывной инфузии в течение 24 часов
Колистин	Нагрузочная доза 6-9 млн МЕ, затем по 4,5 млн МЕ каждые 12 часов
Полимиксин В	Нагрузочная доза 2-2,5 мг/кг, инфузия в течение 2 часов, далее по 1,25-1,5 мг/кг каждые 12 часов, инфузия в течение 1 часа
Ципрофлоксацин**	400 мг каждые 8 часов, инфузия в течение 30-60 минут
Левифлоксацин**	500 мг каждые 12 часов, инфузия в течение 50-60 минут
Тобрамицин**	8 мг/кг 1 раз/сут, инфузия в течение 60 мин
Амикацин**	25 мг/кг 1 раз/сут, инфузия в течение 60 минут

Acinetobacter baumannii

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

Stenotrophomonas maltophilia

Препарат выбора — триметоприм/сульфаметоксазол**, расчет дозы проводят по

триметоприму** 15 мг/кг/сутки.

Грамположительные возбудители

Коагулазонегативные стафилококки

Являются причиной бактериемий (2е 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 А3.28. 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 А3.28. Лечение инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecium*

Микроорганизм	Препарат	Доза
<i>S. aureus</i> , чувствительные к оксациллину	Оксациллин	1-2 г каждые 4 часа, в/в
	Цефазолин	1-2 г каждые 8 часов (максимальная доза 12 г/сут), в/в
	Цефтаролин	600 мг каждые 12 часов, инфузия в течение 5-60 минут
	Ванкомицин**	Нагрузочная доза 25-30 мг/кг, затем 15-20 мг/кг каждые 8-12 часов (разовая доза не должна превышать 2 г), инфузия

Микроорганизм	Препарат	Доза
		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)
	Далбаванцин	1000 мг, инфузия в течение 30 мин, затем через неделю 500мг, инфузия в течение 30 мин
	Тигециклин**	Нагрузочная доза 100 мг, затем по 50 мг каждые 12 часов (не показан для лечения инфекций кровотока), в/в (применяют при интраабдоминальной инфекции, при инфекции кожи и мягких тканей)
	Цефтаролин**	600 мг каждые 12 часов, инфузия в течение 5-60 минут
	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

Микроорганизм	Препарат	Доза
<i>E. faecium</i> , чувствительные к ванкомицину**	Даптомицин**	10-12 мг/кг каждые 24 часа, инфузия в течение 30 мин
<i>E. faecium</i> , устойчивые к ванкомицину**	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 [243]. Характерным является стремительное развитие инфекции – в течение 2-3 часов изменяется клиническая картина: возникает нарушение сознания вплоть до комы, определяются ригидность затылочных мышц и положительный симптом Кернига. Препарат выбора для лечения инфекции, вызванной *L. monocytogenes*, ампициллин** по 2 г внутривенно 6 раз в сутки, при менингоэнцефалите – в сочетании с гентамицином** 5мг/кг/сутки, внутривенно. Больным с нейтропенией и инфекцией ЦНС дополнительно назначают меропенем** по 2 г х 3 раза. Меропенем** отменяют при восстановлении гранулоцитов и продолжают лечение сочетанием ампициллина** с гентамицином**. Альтернативный препарат - триметоприм/сульфаметоксазол** (расчет дозы по триметоприму** 15 мг/кг в сутки, дозу разделяют на 3 приема). Такая доза используется у больных с вовлечением и без вовлечения ЦНС в инфекционный процесс.

Длительность лечения инфекции без вовлечения ЦНС составляет 14 дней, менингита - 21 день, энцефалита или абсцессов в головном мозге - от 6 недель и более, эндокардита - 4-6 недель. При инфекции ЦНС отмену антибиотиков выполняют только при полной регрессии изменений в головном мозге.

Legionella pneumophila

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

Clostridioides difficile

Факторами патогенности *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) являются токсины А и В [13]. Токсин А — энтеротоксин, нарушает барьерную функцию слизистой оболочки кишечника. Токсин В — цитотоксин, оказывает цитопатический эффект, сильнее токсина А в 1000 раз, наличие его является обязательным для развития инфекции. Около 10% штаммов *C. difficile* продуцируют бинарный токсин. Штаммы *C. difficile*, не продуцирующие токсины, не являются патогенными. Клиническими проявлениями инфекции, вызванной *C. difficile*, являются диарея, ассоциированная с *C. difficile* (наличие диареи + положительный токсин *C. difficile* в кале), псевдомембранозный колит (эндоскопическая диагностика). Лечение диареи, обусловленной *C. difficile* включает, помимо назначения антибиотиков, отмену, по-возможности, или/и сокращение числа используемых антибиотиков широкого спектра действия, ингибиторов протонной помпы [10]. 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. maltophilia*, бактериями порядка Enterobacterales). Лечение согласно выделенным микроорганизмам. При мукозите III-IV степени – ванкомицин**, или даптомицин**, или линезолид** ввиду высокой вероятности развития сепсиса, обусловленного стрептококками группы *viridans*.

Пневмония

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

Инфекция перианальной области (парапроктит, обострение геморроя и другие)

Диагностику и тактику лечения перианальной области – см. ниже в настоящей главе. Схемы антимикробной терапии включают препараты с активностью против грамотрицательных и анаэробных бактерий (цефоперазон/сульбактам** + амикацин**, или цефепим** + амикацин** + метронидазол** или антипсевдомонадный карбапенем). При неэффективности добавляют антибиотики, активные против грамположительных бактерий (ванкомицин** или 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°C; при этом нет значимых изменений в легких по данным радиологических исследований; отсутствует артериальная гипотензия и дыхательная недостаточность; нет клиники декомпенсации хронических заболеваний легких и сахарного диабета; нет нарушения сознания; отсутствует кровотечение; на предыдущих курсах химиотерапии не было инвазивного аспергиллеза. При ухудшении состояния больной должен быть экстренно госпитализирован в стационар в любое время суток.

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

- **Перианальная инфекция у гематологических пациентов**

Нейтропения существенно 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 кровотока 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 у больных в состоянии нейтропенией обычно являются аноректальная боль и лихорадка. Оценка характера изменений в тканях является основой для выбора тактики лечения.

Диагностика.

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

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

Лечение.

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

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

Показанием к операции является формирование абсцесса или некроза. Выполняют дренирование полостей, некрэктомию. В ряде случаев (флегмона таза, свищи 3-4 степени сложности) оперативное дренирование сочетают с наложением отводящей колостомы. Хирургическое вмешательство должно быть проведено на фоне антибактериальной

терапии под общим обезболиванием. Антибактериальная терапия должна быть продолжена в послеоперационном периоде до исчезновения признаков инфекции.

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

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

Приложение А3.15 Лечение вирусных инфекций

Общие сведения.

Герпесвирусные инфекции диагностируют чаще всего у гематологических пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, в том числе множественной миеломой. Для диагностики герпесвирусных инфекций проводят комплекс необходимых инструментальных исследований для получения материала – исследование полости рта, промежности, влагалища, прямой кишки, эзофагогастродуоденоскопия, бронхоальвеолярный лаваж, люмбальная пункция, пункция/биопсия ткани/очага поражения любой локализации, выявленных при УЗИ, КТ/СКТ, МРТ органов и полостей, или физикально (везикулы, “корочки” с везикул), сыворотка крови, и др [251].

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

HSV вызывают у пациентов прежде всего повреждение слизистых оболочек (мукозиты), чаще HSV 1 тип. Мукозиты, вызванные HSV, являются, как правило, проявлением реактивации латентной вирусной инфекции во время курсов полихимиотерапии (ПХТ) и у реципиентов ТГСК. При реактивации HSV орофарингеальные дефекты на слизистой оболочке возникают у 85-90%, в области промежности (генитальный герпес) – у 10-15% больных. Другая манифестация реактивации HSV – это эзофагит (10%). К редким проявлениям относят пневмонию (2-3% при отсутствии профилактики), гепатиты, менингит, энцефалит.

Диагностика

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

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.

Лечение

Назначают ацикловир** в дозе 250 мг/м² или 5 мг/кг каждые 8 часов в течение 7-10 дней. При нетяжелых мукозитах проводят лечение пероральной формой препаратов ацикловир** по 200 и 5 раз или по 400 мг 5 раз в сутки, валакцикловир** – по 500 мг x 2 раза, фамцикловир по 500 мг 2 раза в течение 10 дней. При пневмонии или менингите

используют высокие дозы ацикловира** внутривенно 500 мг/м² или 10 мг/кг каждые 8 часов в течение 14-21 дня.

Длительный прием ацикловира** редко приводит к развитию резистентности. Резистентность к ацикловиру** является следствием длительной реактивации HSV.

Герпес зостер вирус (Herpes zoster virus, HZV)

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 [239–241].

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 ацикловиrom** внутривенно в дозе 500 мг/м², введение каждые 8 часов. При стабилизации состояния возможен переход на пероральный прием препаратов – валацикловиr** (по 100 мг 3 раза), фамцикловиr (по 500 мг 3 раза), ацикловиr** (800 мг 5 раз). Общая длительность лечения составляет не менее 7 дней.

Цитомегаловирус (Cytomegalovirus, CMV)

CMV остается частым осложнением у гематологических пациентов. Виремия при лимфоидных гематологических заболеваниях 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 костномозгового кроветворения. В случае CMV-заболевания вирус определяется в биоптате или из образцов, полученных в ходе инвазивных вмешательств (жидкость бронхоальвеолярного лаважа, СМЖ), с наличием симптомов, ассоциированных с локализацией мест получения образцов исследования. Наряду с пневмонией, энцефалитом, ретинитом может развиваться CMV-гастроинтестинальное заболевание, диагностика которого является наиболее трудной, особенно у пациентов с РТПХ.

Диагностика

Для диагностики инфекции или заболевания используют молекулярно-биологическое исследование на цитомегаловирус, включая количественное исследование методом ПЦР.

Лечение

Препаратом 1й линии является ганцикловир** (внутривенно, 10 мг/кг/сутки, дозу разделяют на два приема). Длительность лечения составляет не менее 2 недель. Назначают поддерживающую терапию ганцикловиром**, если вирусемия продолжает определяться через 2 недели.

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.

Диагностика – детекция ДНК EBV методом ПЦР (количественный метод).

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 костномозгового кроветворения, пневмонии, быть причиной диареи.

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**. Профилактика в отношении HHV-6 не проводится.

Приложение А3.16 Профилактика инфекционных осложнений

Общие сведения

Высокая частота инфекционных осложнений у гематологических пациентов, особенно в период нейтропении, диктует необходимость назначения препаратов для профилактики. 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 пневмоцистной пневмонии [255,256]

- Показания:
 - Терапия глюкокортикоидами.
 - Лечение препаратами, приводящими к снижению числа лимфоцитов CD4.
 - Пациенты, имеющие в анамнезе пневмоцистную пневмонию.
- Назначают один из следующих препаратов:
 - Триметоприм/сульфаметоксазол** назначают по 480 мг ежедневно.
 - Дапсон** 100 мг внутрь ежедневно.
- Препараты применяют в период цитостатической терапии и в течение всего периода нейтропении.
- Использование триметоприма/сульфаметоксазола** одновременно предупреждает инфекции, вызываемые *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*.

Противогрибковая профилактика [255]

- Проводится пациентам с отягощенным анамнезом (острый диссеминированный кандидоз, хронический диссеминированный кандидоз, мукормикоз или инвазивный аспергиллез).
- Назначают препарат, при использовании которого было достигнуто излечение от инвазивного микоза.
- Пациенты с наличием в анамнезе острого или хронического диссеминированного кандидоза (обычно один препарат из перечня):
 - Флуконазол**, по 400 мг в сутки, внутривенно или внутрь.
 - Каспофунгин**, по 50 мг в сутки внутривенно.
 - Микафунгин**, по 100 мг в сутки внутривенно.
 - Анидулафунгин, по 100 мг в сутки внутривенно.
- Пациенты с наличием в анамнезе инвазивного аспергиллеза (обычно один препарат из перечня):

- Вориконазол**, по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (в таблетках, натошак) или внутривенно.
- Позаконазол** (суспензия), по 200 мг 3 раза в сутки внутрь (после еды).
- Итраконазол (суспензия), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (натошак).
- Пациенты с наличием в анамнезе мукормикоза:

Позаконазол** (суспензия), по 200 мг 3 раза в сутки внутрь (после еды).

Профилактика вирусных инфекций

Показана пациентам, имеющим отягощенный анамнез (частые, рецидивирующие эпизоды герпетических инфекций) и пациентам, получающим бортезомиб**.

Используют следующие препараты для профилактики вирусных инфекций:

- Ацикловир** внутривенно 250 мг/м² или 5 мг/кг каждые 12 часов;
- Ацикловир** таблетки по 200 мг х 3 раза;
- Валацикловир** 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.

Перевод с пероральной на внутривенную форму проводят у больных с мукозитом.

Приложение А 3.17 Инфузионная терапия

Общие сведения.

Особое место в сопроводительной терапии пациентов с гематологическими 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. Но, 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 [212].

ИТ в гематологии используется для решения таких задач, как создание гемодемии 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 [175].

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 кровотоке (*гиповолемия*), когда требуется быстрое восполнение объема циркулирующей крови для поддержания гемодинамики и, соответственно, доставки кислорода тканям, используют комбинацию коллоидных и кристаллоидных растворов [212].

*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. А3.29), 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 [257][255][258].

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).

Сбалансированные кристаллоидные растворы (Стерофундин, Рингер-лактат) 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 хлорид**а, 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 больных 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 больных 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[193,194].

Современные растворы, такие как *Стерофундин* 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 диарее, рвоте, лихорадке[258].

Не рекомендуется использование изотонического раствора натрия хлорида** у больных 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 [212].

Таблица А.3.29. Кристаллоидные растворы

Компоненты	Плазма	0,9% NaCl	Рингер-лактат
Натрий (ммоль/л)	135-145	154	130
Хлорид (ммоль/л)	98-106	154	109
Калий (ммоль/л)	3,5-5,0	-	4
Кальций (мг/дл)	3,0-4,5	-	4
Магний (ммоль/л)	0,7-1,2	-	-
Буфер (ммоль/л)	НСО ₃ (22-28)	-	Лактат (28)
Осмолярность (мОсм/л)	290	308	273

Показания к проведению инфузионной терапии

Основными показаниями для инфузионной терапии 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 гемоделиции (для лечения ишемических и тромботических осложнений).
- Коррекция электролитных нарушений.
- Дезинтоксикационная терапия.

Выбор инфузионных растворов

Сбалансированные полиэлектролитные растворы применяются для коррекции дегидратации, форсированного диуреза, терапевтической гемоделиции.

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.

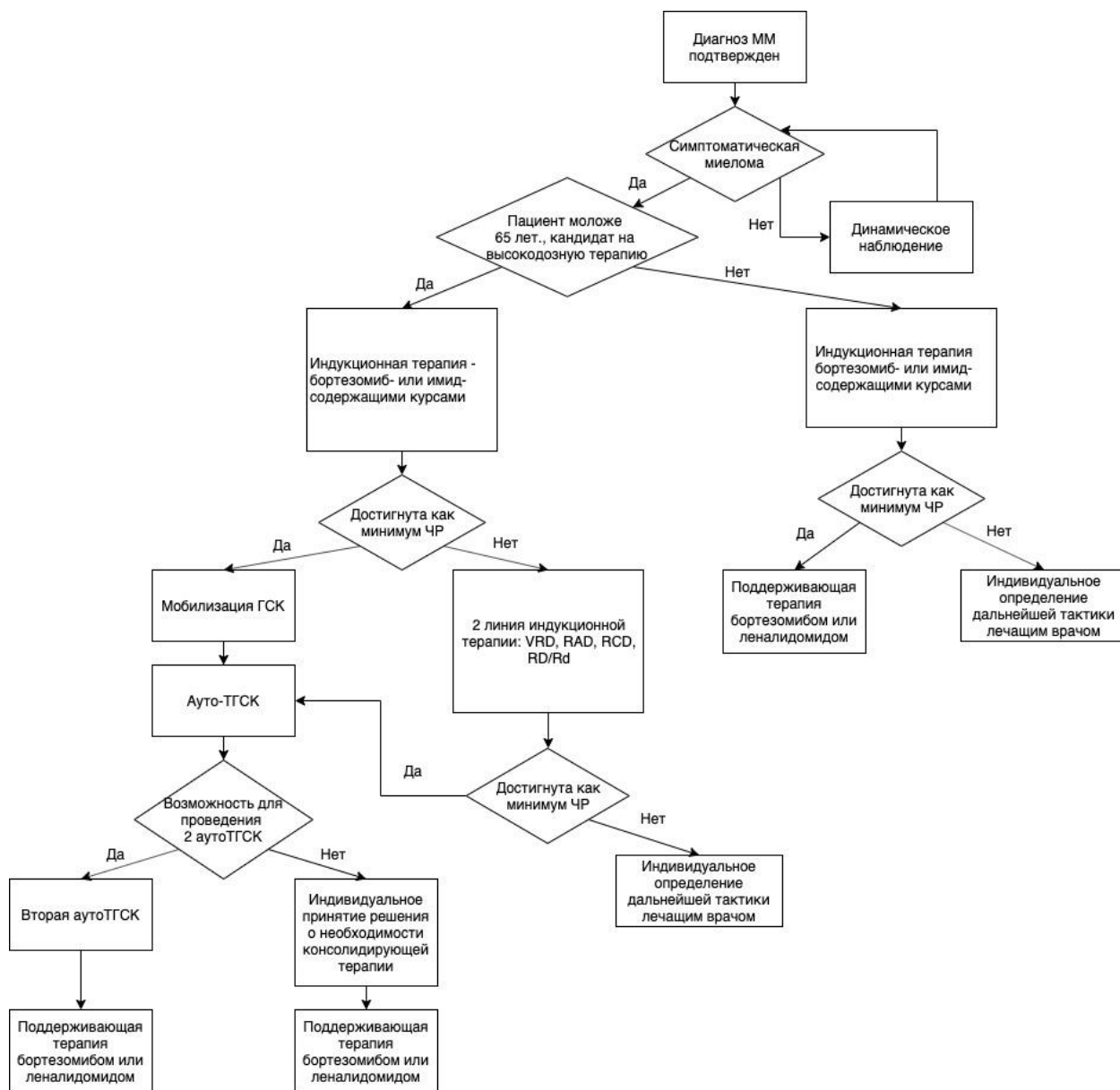
Объем инфузионной терапии определяется клиническими показаниями.

Алгоритм действия врача

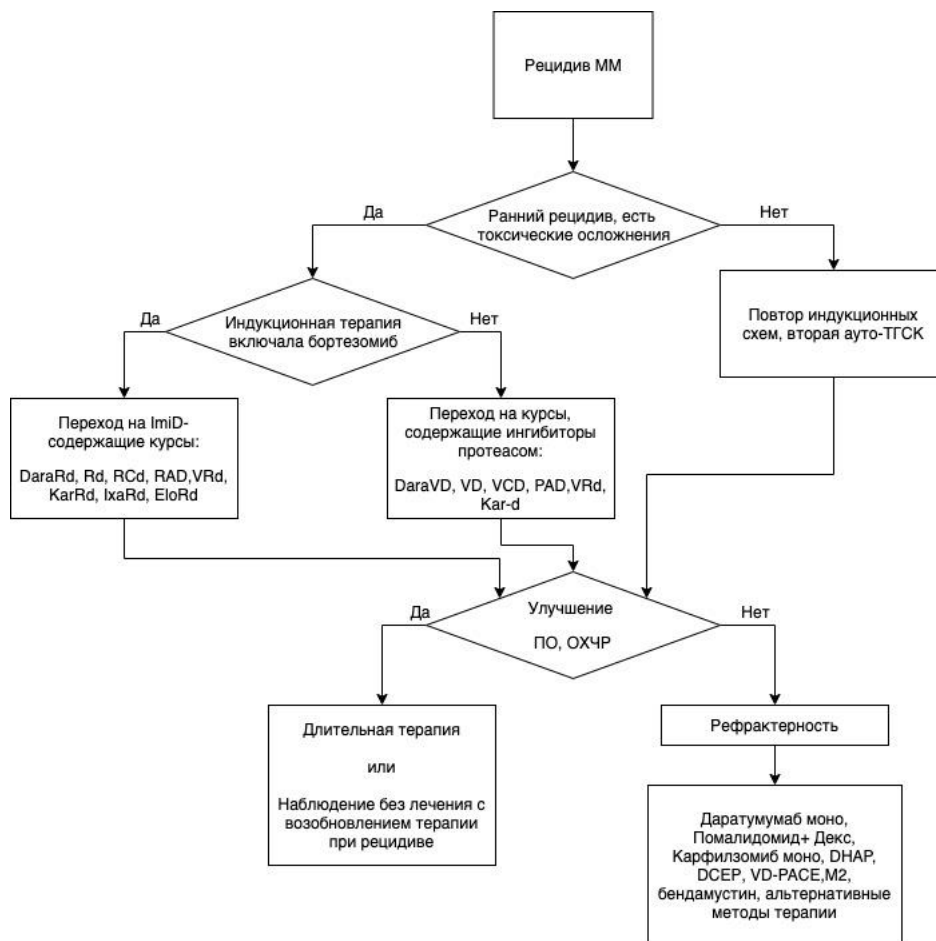
1. Определение показаний для инфузионной терапии.
2. Выбор инфузионного раствора в зависимости от показаний.
3. Оценка волемического статуса пациента (оценка частоты сердечных сокращений, артериального давления, тургора кожи, влажности слизистых, темпа диуреза и др.). Центральное венозное давление (ЦВД) 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 Б. Алгоритмы действий врача

Алгоритм проведения индукционной терапии



Алгоритм лечения рецидива ММ



Приложение В. Информация для пациентов

ММ — заболевание опухолевой природы и в настоящее время является неизлечимым. Однако современные инновационные лекарственные препараты и трансплантационные методики позволяют достичь значимого противоопухолевого эффекта так называемой ремиссии.

Ремиссия — это состояние, при котором минимизирована опухолевая масса, купированы основные клинические проявления заболевания (костные боли, почечная недостаточность, инфекционные осложнения). Современные лечебные мероприятия, включающие препараты биологического механизма действия, традиционные химиотерапевтические препараты обеспечивают длительный контроль за опухолевым процессом, сохраняя качество жизни пациентов.

Лечение ММ длительное. Первичная терапия в большинстве случаев проводится в стационарных условиях. По мере купирования клинических симптомов продолжение лечения возможно в условиях дневных стационаров или амбулаторно-поликлинических и даже домашних условиях.

Однако хорошо известно, что лекарственные препараты обладают побочными эффектами. В связи с этим пациенты должны сразу сообщать лечащему врачу обо всех нежелательных явлениях, возникающих на фоне лечения.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента ECOG

Клиническая оценка общего состояния пациента с ММ проводится по шкале, разработанной Восточной объединенной онкологической группой (Eastern Cooperative Oncology Group) [259]:

Оригинальное название: The ECOG Scale of Performance Status

Источник: Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–65 [259]

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация:

Статус (баллы)	Описание общего состояния пациента
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени проводит активно – в вертикальном положении.
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели
5	Пациент мертв