

Клинические рекомендации

Острый промиелоцитарный лейкоз

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней

C92.4

и проблем, связанных со здоровьем:

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"

Оглавление

Список сокращений.....	6
Термины и определения	8
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	11
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	11
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	13
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ..	13
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	13
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	14
2.1. Жалобы и анамнез	14
2.2. Физикальное обследование	14
2.3. Лабораторные диагностические исследования	15
2.4. Инструментальные диагностические исследования.....	28
2.5. Иные диагностические исследования	30
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	34
3.1. Основные принципы лечения ОПЛ.....	34
3.2. Первичные действия по проведению сопроводительной терапии при подозрении на диагноз ОПЛ	35
3.3. Лечение пациентов с впервые установленным диагнозом ОПЛ	36
3.4. Консолидирующая терапия	42
3.5. Поддерживающая терапия	44

3.6. Профилактика вовлечения центральной нервной системы	45
3.7. Особые случаи ОПЛ.....	46
3.8. Лечение рецидива ОПЛ	50
3.9. Терапия ОПЛ, индуцированного предшествующей химиотерапией	51
3.10. Сопроводительная терапия	52
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.....	54
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	55
6. Организация оказания медицинской помощи	56
7. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания	59
7.1 Подготовка образцов для молекулярно-генетических исследований и их хранение	59
7.2. Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений	59
7.3. Вирусные инфекции у пациентов с гематологическими заболеваниями	80
7.4. Диагностика и лечение инфекций, вызванных грибами.....	84
7.5. Профилактика инфекционных осложнений у пациентов с гематологическими заболеваниями.....	110
7.6. Диагностика и лечение септического шока и острой дыхательной недостаточности у гематологических пациентов.....	116
7.7. Внутричерепные кровоизлияния у гематологических пациентов – тактика нейрохирургического лечения.....	145
7.8. Профилактика, диагностика и лечение геморрагических осложнений	150
7.9. Лечение меноррагий у пациенток с гематологическими заболеваниями	156
7.10. Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений	161
7.11. Диагностика и лечение болевого синдрома	175
7.12. Кардиологическое обследование и лечение пациентов с гематологическими заболеваниями.....	186
7.13. Диагностика гемотрансмиссивных инфекций.....	197
7.14. Диагностика и лечение неврологических проявлений при гематологических заболеваниях.....	200

7.15. Диагностика и лечение психических расстройств у пациентов с гематологическими заболеваниями.....	215
7.16. Профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли.	218
7.17. Диагностика и лечение почечной недостаточности в гематологии.....	221
Критерии оценки качества медицинской помощи	232
Список литературы.....	234
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	252
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	256
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	259
Приложение А3.1. Протоколы лечения острого промиелоцитарного синдрома	259
Приложение А3.2. Проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток	264
Приложение 3.3. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток ..	353
Приложение 3.4. Применение компонентов донорской крови у гематологических пациентов	405
Приложение А3.5. Обеспечение сосудистого доступа	422
Приложение А3.6. Протокол выполнения спинномозговой (люмбальной) пункции у гематологических пациентов.....	435
Приложение А3.7. Профилактика и лечение тошноты и рвоты	445
Приложение А3.8. Инфузионная терапия у гематологических пациентов	454
Приложение А3.9. Протоколы выполнения аспирационного и биопсийного исследования костного мозга	459
Приложение А3.10. Лечебный цитаферез и плазмаферез при гематологических заболеваниях.....	469
Приложение А3.11. Лечение гематологического пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии	473
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	483
Приложение В. Информация для пациентов	484

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	486
Приложение Г1. Расчет трансплантационного риска по шкале EBMT	486
Приложение Г2. Расчет трансплантационного риска по шкале HCT-CI	487

Список сокращений

АПТ – абсолютный прирост тромбоцитов

Алло-ТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Ауто-ТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БРВ – безрецидивная выживаемость

в/в – внутривенно

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДС – дифференцировочный синдром

ИР – индукция ремиссии

КИ – клиническое исследование

КМ – костный мозг

КТ – компьютерная томография

МОБ – минимальная остаточная болезнь

ОВ – общая выживаемость

ОЛ – острый лейкоз

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

ОПЛ – острый промиелоцитарный лейкоз

ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой

ПК – периферическая кровь

ПР – полная ремиссия

ПВ – протромбиновое время

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РЕ – расчетные единицы

СЗП – свежзамороженная плазма

СПТ – скорректированный прирост тромбоцитов

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ТКМ – трансплантация костного мозга

УДД – уровень достоверности доказательств

УЗИ – ультразвуковое исследование

УУР – уровень убедительности рекомендаций

ФАБ-классификация – классификация Франко-американско-британской группы экспертов

ХТ – химиотерапия

ЦВК – центральный венозный катетер

ЦНС – центральная нервная система

ЭСК – эритроцитсодержащие компоненты крови

АРА-С – цитарабин**

АТО – мышьяка триоксид

АТРА** – полностью транс-ретиноевая кислота (третиноин**)

CD – кластер дифференцировки

FISH-исследование – исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ*

FLT3 – fms-подобная тирозинкиназа-3

** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

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

Термины и определения

Острый промиелоцитарный лейкоз – особый вариант острого миелоидного лейкоза с преобладанием аномальных промиелоцитов, характеризующийся генетическими мутациями, приводящими к рекомбинации гена *RARA* с геном *PML* (мутация $t(15; 17)(q22; q12)$) или с другими генами-партнерами.

Дифференцировочный синдром – жизнеугрожающее осложнение, развивающееся при лечении острого промиелоцитарного лейкоза полностью транс-ретиноевой кислотой (третиноин**) и триоксидом мышьяка, которое диагностируют при наличии не менее 4 симптомов из следующего симптомокомплекса: лихорадка без выявленной причины, нарастание числа лейкоцитов, респираторный дистресс-синдром, инфильтрация легочной ткани на рентгенограммах, гипоксемия, отеки (гидроторакс и гидроперикард), прибавка массы тела, почечная недостаточность, артериальная гипотензия.

Полной ремиссией острого промиелоцитарного лейкоза принято называть то состояние кроветворной ткани, при котором в пунктате костного мозга обнаруживается $\leq 5\%$ бластных клеток при нормальном соотношении всех ростков кроветворения, при количестве нейтрофилов в периферической крови $>1,0 \times 10^9/\text{л}$, при количестве тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии экстрамедуллярных очагов лейкемического роста. Указанные показатели должны сохраняться в течение ≥ 1 мес.

Резистентная форма острого промиелоцитарного лейкоза может быть констатирована при отсутствии полной ремиссии после завершения 1 курса индукционной терапии. По мнению большинства международных и российских экспертов, у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом, доказанным молекулярно-цитогенетическими исследованиями, при использовании транс-ретиноевой кислоты в сочетании с химиотерапией или триоксидом мышьяка** рефрактерных форм острого промиелоцитарного лейкоза не существует.

Ранняя смерть – смерть пациентов в период индукционной терапии.

Рецидив острого промиелоцитарного лейкоза констатируют при обнаружении в пунктате костного мозга $>5\%$ бластных клеток.

Минимальной остаточной болезнью, или минимальной резидуальной болезнью, называют небольшую популяцию опухолевых клеток, которая не может быть зафиксирована с помощью светового микроскопа, но обнаруживается более тонкими методами исследования, выявляющими 1 лейкемическую клетку на 10^{4-6} исследуемых.

Цитогенетическая ремиссия – это полная клинико-гематологическая ремиссия, при которой методом FISH (исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ*) не выявляется сливной ген *PML-RARA*.

Цитогенетический рецидив – повторное появление гена *PML-RARA*, определяющееся методом FISH, на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии.

Молекулярная ремиссия – это полная клинико-гематологическая ремиссия, при которой не обнаруживают исходно определявшийся методом полимеразно-цепной реакции химерный транскрипт *PML-RARA* при чувствительности метода 10^{-4} .

Молекулярный рецидив – появление исходно определявшегося химерного транскрипта *PML-RARA* в двух повторных анализах (проведенных с коротким интервалом времени – 7–10 дней) на фоне сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток – под этим термином объединены трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга, периферической, пуповинной (плацентарной) крови.

Общая выживаемость. Для ее оценки анализируют временные параметры всех пациентов, включенных в исследование. Анализ осуществляют методом Каплана–Майера. Точкой отсчета является день начала терапии. Событием считается только смерть пациентов от любой причины (ранняя летальность, смерть в период ремиссии от любой причины, смерть в период рецидива).

Безрецидивная выживаемость. При ее анализе учитывают данные только тех пациентов, у которых была достигнута полная ремиссия. Анализ осуществляют методом Каплана–Майера. Точкой отсчета считается дата достижения полной ремиссии. Событиями считаются рецидив и смерть от любой причины (в период консолидации или поддерживающего лечения, от рецидива, в период ремиссии от другой причины, например суицида).

Вероятность сохранения полной ремиссии (обратное от вероятности развития рецидива). При оценке вероятности сохранения полной ремиссии учитываются данные только о тех пациентах, у которых достигнута полная ремиссия. Анализ осуществляют методом Каплана–Майера. При этом точкой отсчета служит дата достижения полной ремиссии. Событием считается только рецидив заболевания, смерть при полной ремиссии считается цензурированием. Также цензурируют всех пациентов, кто жив при полной ремиссии в момент проведения анализа.

Бессобытийная выживаемость. Этот показатель оценивает все события (недостижение полной ремиссии после индукционного этапа, смерть в индукции, смерть

при полной ремиссии, смерть от любых других причин, рецидив заболевания) у всех пациентов, включенных в анализ, с момента начала терапии.

Индукция ремиссии – период начального лечения, целью которого являются максимально быстрое и существенное уменьшение опухолевой массы и достижение полной ремиссии (обычно 1–2 курса). Именно в этот период на фоне применения цитостатических средств количество лейкемических клеток в костном мозге уменьшается примерно в 100 раз, т. е. в момент констатации полной ремиссии в костном мозге морфологически определяется <5 % опухолевых клеток.

Консолидация ремиссии – второй этап терапии острого промиелоцитарного лейкоза, является периодом закрепления достигнутого противоопухолевого эффекта.

Противорецидивное или поддерживающее лечение. Продолжение цитостатического воздействия в течение двух лет от окончания индукции/консолидации. Понятия поддерживающего лечения не существует в программах лечения первичных больных острым промиелоцитарным лейкозом мышьяком триоксида.

Профилактика или – при необходимости – **лечение нейролейкемии** является принципиальным этапом при лечении пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом из группы высокого риска. Этот этап распределяется на все периоды программного лечения – индукцию ремиссии, консолидацию и поддерживающее лечение.

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

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

ОПЛ относят к острым миелоидным лейкозам (ОМЛ), которые представляют собой гетерогенную группу опухолевых заболеваний системы крови, возникающих в результате мутации в стволовой клетке-предшественнице гемопоэза, в результате чего происходит блок дифференцировки и начинается неконтролируемая пролиферация недифференцируемых опухолевых кроветворных клеток, вытесняющих нормальные.

ОПЛ представляет собой четко очерченную нозологическую форму в рамках ОМЛ с настолько характерными клинико-лабораторными признаками (типичная морфология опухолевых клеток, тяжелый геморрагический синдром, гематомный тип кровоточивости, избыточно активированный фибринолиз, ДВС-синдром, обычно – лейкопения), что диагноз порой можно установить, основываясь лишь на клинических проявлениях. Тем не менее именно этот вариант ОМЛ требует жесткой верификации диагноза молекулярно-генетическими методами.

Это обусловлено тем, что именно с ОПЛ связано одно из самых принципиальных открытий в области биологии лейкозов: обнаружен феномен дифференцировки бластных клеток ОПЛ под воздействием дериватов ретиноевой кислоты – 13-цис-ретиноевой, полностью транс-ретиноевой (третиноин**, ATRA**), 9-цис-ретиноевой кислоты. Именно ATRA** стала первым так называемым таргетным препаратом. Применение ATRA** революционным образом изменило исходы терапии ОПЛ.

После появления ATRA** арсенал патогенетических эффективных методов терапии был расширен за счет мышьяка триоксида (АТО), являющегося, вероятнее всего, одним из наиболее активных биологических средств в лечении ОПЛ. И уже не вызывает сомнения тот факт, что ОПЛ могут быть излечены даже без применения цитостатических препаратов.

Лечение ОПЛ освещается в текстах национальных рекомендаций США и Великобритании, посвященных терапии ОМЛ, которые включают лишь некоторые конкретные пункты, касающиеся терапии ОПЛ. В 2009 г., а затем и в 2019 г., европейская организация LeukemiaNet, объединив международных экспертов, разработала европейские рекомендации по лечению ОПЛ, основанные как на результатах уже проведенных исследований, так и на мнениях ведущих экспертов [1]. Российская исследовательская группа по лечению острого лейкоза (ОЛ) с 1997 г., когда ATRA** стала основной частью программного лечения ОПЛ, провела несколько проспективных многоцентровых и

одноцентровых исследований по лечению ОПЛ [2]. Опыт российских гематологов и международные публикации стали основой представляемых Национальных рекомендаций по лечению ОПЛ взрослых.

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

Этиология ОПЛ в большинстве случаев неизвестна. В последние годы описывается все больше случаев возникновения ОПЛ как вторичного лейкоза, связанного с предшествующей химиотерапией (ХТ) и облучением. Большие многоцентровые исследования свидетельствуют о том, что вторичный ОПЛ в большинстве случаев возникает не позднее трех лет после завершения ХТ по поводу первичного онкологического заболевания ингибиторами топоизомеразы II (антрациклины, или митоксантрон**, реже этопозид**). У 57 % пациентов первичной опухолью был рак молочной железы, далее следуют неходжкинские лимфомы, значительно реже – лимфома Ходжкина. Среднее время от завершения терапии по поводу первичной опухоли до момента диагностики вторичного ОПЛ составляет 24 мес (от 15 мес до 8 лет). По мере увеличения агрессивности химиотерапевтического воздействия увеличивается вероятность развития вторичного ОПЛ, как, впрочем, может уменьшаться и временной интервал от момента завершения ХТ до возникновения ОЛ.

Интересно отметить, что описаны промиелоцитарные бластные кризы хронического миелолейкоза.

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

Истинная частота возникновения ОПЛ неизвестна, поскольку в регистры заболеваемости ОПЛ вносят вместе с другими вариантами ОМЛ. Считается, что ОПЛ встречается в 5–15 % всех случаев ОМЛ. И если в 2005 г. в США предполагаемая частота возникновения ОМЛ оценивалась как 11 930 случаев в год, то вероятная частота диагностики ОПЛ составляет 600–800 случаев в год [1,3,4].

Существует несколько отличий в эпидемиологических характеристиках между ОМЛ и ОПЛ, особенно это касается вероятности возникновения ОПЛ в зависимости от возраста. Так, для ОМЛ вероятность возникновения постепенно увеличивается пропорционально возрасту до 55 лет, а затем отмечается резкий экспоненциальный рост заболеваемости. При ОПЛ эта закономерность не выявляется. Хотя заболевание диагностируется во всех возрастных группах, его частота крайне низка у пациентов в возрасте до 10 лет. В возрастной группе от 0 до 17 лет частота ОПЛ среди всех случаев ОМЛ составляет 3–4 %.

В возрасте от 10 до 20 лет вероятность возникновения ОПЛ постепенно возрастает, затем наблюдается плато до возраста 60 лет, после чего вероятность возникновения заболевания снижается. Большинство случаев ОПЛ диагностируют в возрасте от 20 до 60 лет. Медиана возраста при диагностике ОПЛ составляет 38 лет. По данным Российского регистрационного исследования, проводимого с 2006 г. и включившего 814 пациентов из 19 центров, ОПЛ диагностируют в 7,25 % случаев всех ОЛ взрослых, и медиана возраста составляет 47 лет (без учета пациентов детского возраста) [2]. Реальных показателей заболеваемости и распространенности ОПЛ в России не существует.

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

C92.4 – острый промиелоцитарный лейкоз

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

Пациенты с ОПЛ подразделяются на группы риска в зависимости от лабораторных показателей общего анализа крови при манифестации заболевания [1,2,4]:

- группа низкого риска: лейкоциты $<10 \times 10^9/\text{л}$
- группа высокого риска: лейкоциты $>10 \times 10^9/\text{л}$

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

Острый промиелоцитарный лейкоз представляет собой четко очерченную нозологическую форму с настолько характерными клинико-лабораторными признаками (типичная морфология опухолевых клеток, тяжелый геморрагический синдром, гематомный тип кровоточивости, избыточно активированный фибринолиз, ДВС-синдром, обычно – лейкопения), что диагноз порой можно установить, основываясь лишь на клинических проявлениях. При этом существуют ОПЛ, которые протекают не столь драматично: отсутствуют проявления геморрагического синдрома, больные в течение нескольких месяцев наблюдаются по поводу лейкопении, умеренной тромбоцитопении. Проявления геморрагического синдрома (кровоточивость десен, повышенная травмируемость кожных покровов, синяки, петехии, нередко кровотечения из носа, желудочно-кишечного тракта) на момент диагностики имеются у 90 % пациентов. Гепатоспленомегалия или лимфаденопатия определяются менее чем у 20 % пациентов [4].

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

Критерии установления диагноза/состояния: ОПЛ устанавливаются независимо от процентного содержания бластных клеток в пунктате костного мозга или в периферической крови (ПК) при наличии патогномоничной для ОПЛ хромосомной аномалии $t(15;17)(q12;q11-12)$ PML/RAR α .

2.1. Жалобы и анамнез

Манифестация клинических проявлений ОПЛ сопровождается жалобами анемического характера, развитием геморрагического синдрома различной интенсивности и инфекционных осложнений на фоне нейтропении. Данные проявления могут развиваться остро или постепенно нарастать.

- **Рекомендуется** всем пациентам сбор анамнеза и жалоб для верификации диагноза. Из анамнестических данных выявлять связь с возможными токсическими, лекарственными агентами. Необходим тщательный сбор семейного анамнеза для исключения врожденных аномалий, а также на наличие сиблингов (родных братьев и/или сестер) [1–3,5].

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

2.2. Физикальное обследование

- **Рекомендуется** всем пациентам проводить физикальное обследование, включающее измерение роста и массы тела, температуры тела, оценку состояния кожных покровов, костно-суставной системы, выявление признаков геморрагического синдрома, наличие гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, наличие признаков дисфункции сердца, легких, печени, органов эндокринной, нервной системы для верификации диагноза [1–3,5].

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

Комментарии: *проводятся измерение роста и массы тела, температуры тела, оценка состояния костно-суставной системы, выявление признаков геморрагического синдрома, наличия гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, наличия признаков*

дисфункции сердца, легких, печени, органов эндокринной системы. В случае появления папулезных высыпаний на коже рассмотреть вопрос о биопсии кожи (подозрение на экстрамедуллярное лейкемическое поражение).

2.3. Лабораторные диагностические исследования

У 80 % пациентов манифестация заболевания характеризуется лейкопенией (медиана числа лейкоцитов составляет $1,8 \times 10^9/\text{л}$). Если у пациента в момент диагностики ОЛ определяется лейкопения $<1 \times 10^9/\text{л}$, особенно в сочетании с гипофибриногенемией, то с большой долей вероятности можно предполагать промиелоцитарный вариант ОМЛ. У 15-20 % пациентов в дебюте болезни выявляется лейкоцитоз (медиана $83 \times 10^9/\text{л}$) с увеличением числа лейкоцитов до $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$. У подавляющего числа пациентов (80-90 %) определяется анемия, причем у половины из них концентрация гемоглобина составляет $<100 \text{ г/л}$. У 75 % пациентов содержание тромбоцитов снижается до $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$. Лабораторные признаки диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и истощенного фибринолиза определяются у 80-90 % пациентов [4].

В большинстве случаев диагноз может быть заподозрен при морфологической оценке лейкемических клеток. Для этого необходимо получить цитологический препарат костного мозга (КМ) путем пункции. Бластные клетки при ОПЛ у большинства пациентов прежде всего характеризуются значительным ядерным полиморфизмом и наличием крупной фиолетово-бурой зернистости, густо заполняющей цитоплазму, большим количеством палочек Ауэра (классический гипергранулярный вариант ОПЛ) [6]. У 15–20 % пациентов в цитоплазме опухолевых клеток обнаруживается лишь несколько мелких гранул или они не выявляются вовсе, при этом все остальные признаки (клинические, цитохимические, цитогенетические) ОПЛ присутствуют.

Классическим признаком опухолевых клеток ОПЛ является очень выраженная цитохимическая реакция на миелопероксидазу (МРО), липиды, которая выявляется с помощью суданового черного (SBB), и на хлорацетатэстеразу.

- **Рекомендуется** всем пациентам до начала и во время лечения ОПЛ выполнение общего анализа ПК (общий (клинический) анализ крови развернутый) с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением числа ретикулоцитов и тромбоцитов для верификации диагноза, контроля за лечением и выработки тактики ведения пациента [1–3,5].

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

Комментарии: *общий анализ ПК (особенно число лейкоцитов и тромбоцитов) выполняется ежедневно в первые дни терапии ATRA** для оценки риска возникновения дифференцировочного синдрома (ДС) (при быстром увеличении числа лейкоцитов целесообразно начать профилактику ДС, даже если не было исходного лейкоцитоза; уровень тромбоцитов не должен быть $<30 \times 10^9/\text{л}$, целевой уровень $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$), затем - через день-два до констатации ремиссии. Развернутая формула - 2 раза в неделю.*

- **Рекомендуется** до начала лечения ОПЛ для верификации диагноза всем пациентам выполнить цитологическое и цитохимическое исследования опухолевых клеток в пунктате КМ, и всем больным после окончания программы индукции ремиссии, в ходе консолидации и поддерживающей терапии выполнять контрольное цитологическое исследование аспирата КМ, оценку ответа на лечение, оценку состояния костномозгового кроветворения и диагностику рецидива [1–3,5].

Уровень убедительности рекомендации - С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *у пациентов с ОПЛ после курса ХТ наблюдается две волны выхода из агранулоцитоза. Первую контрольную пункцию КМ следует выполнять не ранее завершения второй волны выхода, в среднем на 30-й день после завершения курса ХТ. Более ранний анализ пунктата КМ может привести к ложному подсчету процента бластных клеток – продолжающихся дифференцироваться опухолевых клеток, которые через 7-10 дней полностью исчезнут из КМ. Таким образом, первая контрольная пункция КМ осуществляется в среднем на 30-й день после последнего введения идарубицина** (то есть на 36-40-й день от начала курса) или при окончательном восстановлении показателей ПК.*

*У пациентов, индукционное лечение которым выполняют АТО в сочетании с ATRA**, описанная выше закономерность отсутствует. При применении АТО у большого числа пациентов в течение первых 2 недель терапии отмечается постепенное увеличение числа лейкоцитов в ПК (лейкоцитоз может достигать $150\text{--}180 \times 10^9/\text{л}$), что при отсутствии клинических признаков дистресс-синдрома терапии не требует. В ряде случаев при лейкоцитозе может наблюдаться оссалгический синдром, требующий обезболивания.*

- **Рекомендуется** всем пациентам до начала лечения ОПЛ выполнить иммунофенотипическое исследование опухолевых клеток в пунктате КМ для повышения точности диагностики ОПЛ [1–3,5,7].

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

Комментарии: иммунофенотипирование с использованием многоцветной проточной цитометрии может повысить точность морфологических исследований ОПЛ, но не является ключевым методом диагностики. Как правило, PML/RARA-положительные бластные клетки имеют иммунофенотип, аналогичный нормальным промиелоцитам (CD34-/± гетерогенный, CD117-/± dim, HLADR-/± dim, CD13+/++, CD11b-). Тем не менее в отличие от нормальных промиелоцитов PML/RARA-положительные промиелоциты имеют крайне низкий уровень CD15 (CD15-/± dim вместо CD15+++). Бластные клетки при гипогранулярной (вариантной) форме ОПЛ (M3V) часто коэкспрессируют T-линейные маркеры, такие как CD2, совместно с миелоидными маркерами, такими как CD13 и CD33.

- **Рекомендуется** всем пациентам до начала лечения ОПЛ и по показаниям – на любом этапе во время/после лечения выполнить цитогенетическое исследование (кариотип), а также для получения быстрого ответа о наличии химерного гена PML-RARA – определение экспрессии pML-RAR-a (количественное), молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене PML-RARA методом ПЦР для верификации диагноза и выполнения в дальнейшем мониторинга минимальной остаточной болезни (МОБ) [1–3,5].

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

Комментарии: все случаи ОПЛ, установленного морфологическими и цитохимическими методами исследования, должны быть подтверждены методом ПЦР или FISH в момент установления диагноза, так как в 5-10 % случаев при отсутствии классической t (15; 17) обнаруживается транскрипт PML-RARA.

Для диагностики ОПЛ крайне необходимым является быстрое цитогенетическое подтверждение диагноза. Поскольку эффективность таргетного лечения на основе ретиноидов и/или производных мышьяка строго зависит от наличия химерного гена PML/RARA, генетическое подтверждение диагноза является обязательным во всех случаях. В 1977 г. J.D. Rowley и соавт. было доказано, что практически во всех случаях ОПЛ обнаруживается t (15; 17) (q22; q12–21) [8]. В результате этой транслокации ген промиелоцитарного лейкоза (PML-ген), расположенный на хромосоме 15, переносится на длинное плечо хромосомы 17 в область, где находится ген альфа-рецептора ретиноевой кислоты (эту транслокацию относят к группе реципрокных, сбалансированных, что означает, что генетический материал не утрачивается и передается с одной хромосомы на другую. В результате t (15; 17) появляется 2 сливных аномальных гена: PML/RARa на деривате хромосомы 15 и RARa/PML на деривате хромосомы 17.

Генетическое подтверждение диагноза должно выполняться, если возможно, на бластных клетках, полученных из КМ. Идентификация ОПЛ-специфических генетических поломок в бластных клетках осуществляется на уровне анализа хромосом, ДНК, РНК и химерного белка с использованием стандартного кариотипирования, флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH), полимеразно-цепной реакции с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР) или анти-PML моноклональных антител. Соответственно, каждый из методов имеет свои преимущества и недостатки.

Кариотипирование на G-окрашенных метафазах, полученных из образцов КМ, выполняется обычными методами на прямой 24- и 48-часовой культуре. Несмотря на высокую специфичность, цитогенетический анализ дорог, отнимает много времени, нуждается в метафазах хорошего качества (потери до 20 %) и по определению не в состоянии обнаружить случаи, когда PML/RARA является результатом так называемой криптогенной перестройки (ложно отрицательный результат).

Этот метод позволяет обнаруживать дополнительные хромосомные перестройки, но они не имеют существенного прогностического значения при ОПЛ. Цитогенетический анализ может быть полезен в тех случаях ОПЛ, когда синтез химерного белка PML/RARA не осуществляется. Стандартная цитогенетика также может способствовать выявлению редких вариантов ОПЛ в том числе с *t* (11; 17) (*q*23; *q*21), *t* (11; 17) (*q*13; *q*21) и *t* (5; 17) (*q*35; *q*21), приводящих к синтезу химерных продуктов PLZF-RARA, NuMA RARA и NPM1-RARA соответственно, а также другим, описанным совсем недавно. FISH-анализ на PML/RARa выполняется с использованием флуоресцентных зондов. Хотя в некоторых случаях образцы ПК пригодны для исследования (в частности, когда на момент установления диагноза имеется гиперлейкоцитоз), FISH-анализ лучше выполнять на образцах КМ. Этот метод высокоспецифичен, обладает достаточной чувствительностью, намного дешевле и менее трудоемок, чем кариотипирование. Однако FISH не дает никакой информации об изоформе химерного транскрипта PML/RARA, который необходим для осуществления молекулярного мониторинга МОБ.

Тем не менее FISH может быть полезен в диагностике предполагаемых случаев ОПЛ, при которых не выявляется химерный транскрипт PML-RARA. Так, FISH-исследование может выявить реаранжировку гена RARA, который может быть партнером другого – не PML-гена.

В клиниках, в которых нет возможности выполнить цитогенетическое исследование, диагноз должен быть подтвержден в референс-лаборатории. Образцы КМ или ПК должны быть доставлены в лабораторию до начала терапии.

ОТ-ПЦР-анализ PML-RARA проводят на РНК, выделенной из клеток КМ, хотя химерный транскрипт, как правило, легко определяется и в ПК даже в случаях с лейкопенией. ОТ-ПЦР-анализ для выявления химерного продукта PML-RARA был создан и стандартизован в рамках международной кооперации. ОТ-ПЦР является «золотым стандартом» для подтверждения диагноза ОПЛ. Важно, что помимо высокой специфичности и чувствительности он определяет расположение точки разрыва PML, устанавливая тем самым маркер для следующего мониторинга МОБ. Однако малое количество РНК (и, как следствие, ложноотрицательный результат), контаминация/артефакты (ложноположительный результат), а также относительно длительный период подготовки проб (около 2 дней) являются основными недостатками этого метода. Кроме того, очень желательно, чтобы детекцию химерных транскриптов и мониторинг образцов проводили в референс-лабораториях с хорошо обученным персоналом и большим опытом.

*Определение молекулярного варианта ОПЛ (PML-RARA, PLZF-RARA, NuMA-RARA, NPM-RARA и др.) может подсказать, чувствительны ли опухолевые клетки к воздействию ATRA** и мышьяка. Варианты ОПЛ с PLZF-RARA-онкогеном плохо отвечают на терапию ретиноидами.*

- **Рекомендуется** всем пациентам до начала лечения ОПЛ (с целью уточнения варианта мутации) и во время лечения ОПЛ (для выполнения мониторинга МОБ) проведение молекулярного исследования транскриптов гена *PML-RARα* bcr-1, bcr-2 и bcr-3 в КМ [9,10].

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

Комментарии: *в клиниках, в которых нет возможности выполнить молекулярное исследование, диагноз должен быть подтвержден в референс-лаборатории. Образцы КМ или ПК должны быть доставлены в лабораторию до начала терапии. Варианты транскрипта PML/RARα (bcr1, bcr2, bcr3) и экспрессия транскрипта RARα-PML служат маркерами для мониторинга МОБ при ОПЛ с t(15; 17), но не определяют прогноз заболевания.*

- **Рекомендуется** всем пациентам до начала и во время лечения ОПЛ в ходе терапии проведение анализа биохимического анализа крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, калий, натрий, кальций, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, билирубин

общий, свободный и связанный) для диагностики сопутствующей патологии (заболеваний) и определения тактики сопроводительной терапии [1–3,5].

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

Комментарии: дополнительно при наличии показаний на любом этапе диагностики и лечения ОПЛ могут исследоваться другие показатели крови: определение изоферментов щелочной фосфатазы в крови, панкреатической амилазы в крови, соотношения белковых фракций методом электрофореза, железа сыворотки крови, трансферрина сыворотки крови, уровня иммуноглобулинов в крови, уровня эритропоэтина крови, уровня парапротеинов в крови, уровня кальцитонина в крови, тропонинов I, T в крови, прокальцитонина в крови, фолиевой кислоты в сыворотке крови, фолиевой кислоты в эритроцитах, исследование функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга), тесты тубулярной реабсорбции, и другие.

- **Рекомендуется** всем пациентам до начала и во время лечения ОПЛ в ходе терапии исследование свертывающей системы крови (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген) для диагностики сопутствующей патологии и осложнений, а также определения тактики сопроводительной терапии [1,2,11].

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

Комментарии: у пациентов с малейшими признаками коагулопатии на этапе индукции ремиссии все указанные показатели должны мониторироваться ежедневно. Если есть возможность, в систему мониторинга целесообразно включить тромбоэластографию. При наличии показаний исследуются другие параметры коагуляции (исследование уровня продуктов паракоагуляции в крови, протеина С в крови, протеина S в крови, антитромбина III, и другие).

- **Не рекомендуется** рутинное молекулярно-генетическое исследование мутации гена *FLT3* (fms-подобная тирозин-киназа-3) в ПК или КМ всем пациентам с ОПЛ [2,3].

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

Комментарии: мутации в гене, кодирующем FMS-подобную тирозинкиназу-3 (*FLT3*), при ОПЛ наблюдаются чаще, чем при других ОМЛ – у 30–40 % пациентов. Однако, хотя *FLT3*-мутации ассоциированы с более высоким числом лейкоцитов в момент

диагностики ОЛ, они не являются каким-либо прогностическим фактором и не оказывают влияние на выбор терапевтической тактики.

Рекомендации по мониторингу МОБ

Высокоэффективным методом диагностики и мониторинга МОБ при ОПЛ является метод FISH, чувствительность которого составляет 1 : 1000, однако отсутствие маркера при этом исследовании не означает отсутствие МОБ. Отсутствие МОБ всегда должно быть подтверждено методом ПЦР.

Мониторинг МОБ необходим для определения терапевтической тактики при ОПЛ с самых ранних этапов постремиссионной терапии.

Достигнутая молекулярная ремиссия (метод ПЦР для определения молекулярной ремиссии должен выявлять не менее одной опухолевой клетки на 10 тыс. нормальных, т. е. его чувствительность составляет 10^{-4}) является принципиальным моментом в лечении ОПЛ, поскольку отсутствие молекулярной ремиссии после выполнения интенсивной консолидации свидетельствует о неизбежном рецидиве и требует изменения терапевтической тактики.

Мониторинг МОБ позволяет использовать более интенсивное лечение у пациентов, у которых риск развития рецидивов выше, в то время как при меньшем риске пациентам может быть понижена интенсивность лечения, что позволит уменьшить частоту нежелательных явлений терапии, в том числе частоту возникновения вторичных опухолей.

Пациентам, у которых после завершения консолидации продолжает определяться химерный транскрипт (чувствительность метода 10^{-4}), необходимо продолжить интенсивную терапию с целью предупреждения развития рецидива (использовать препараты мышьяка, предлагать пациенту трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)).

Пациентам, у которых выявлен возврат МОБ (молекулярный рецидив), необходимо продолжить и модифицировать терапию с целью предупреждения развития рецидива. В случае раннего (до года ПР) молекулярного рецидива следует модифицировать терапию (например, ввести в протокол цитарабин** – провести программу 7 + 3 с даунорубицином** в дозе 60 мг/м² в сочетании с 30-дневным приемом ATRA**, постараться получить молекулярный ответ и обязательно реализовать проект ТГСК. При позднем рецидиве (от года ПР) на фоне постоянной поддерживающей терапии следует также выполнить курс 7 + 3 + ATRA** (с идарубицином**) с дальнейшей постоянной поддерживающей терапией.

Оптимальной терапией при развитии любого варианта молекулярного рецидива является терапия мышьяка триоксидом в течение минимум 6 мес.

*Молекулярный мониторинг особенно важен в первые 12 мес. после завершения интенсивной консолидации. По нашим наблюдениям, у подавляющего большинства пациентов молекулярная ремиссия достигается после 3 курсов ХТ, а большая часть молекулярных и/или гематологических рецидивов наблюдается через 18–24 мес. после достижения ПР. У пациентов, которым индукция ремиссии (ИР) осуществляется АТО в сочетании с АТРА**, молекулярная ремиссия достигается в подавляющем большинстве случаев после 1 – 2 курсов, а вероятность развития рецидива крайне низкая.*

Строгость в выполнении мониторинга в течение 12 мес. после консолидации (~18 мес лечения) определяется исходным числом лейкоцитов, т. е. у пациентов с числом лейкоцитов в дебюте заболевания $>10 \times 10^9/\text{л}$ маркеры МОБ необходимо мониторировать значительно чаще – 1 раз в 2-3 месяца, поскольку вероятность рецидива у них более высокая. У пациентов, у которых маркер МОБ персистирует и после 3-го курса консолидации, необходимо рассматривать возможность изменения терапевтической тактики (применение мышьяка, выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК)). Мониторинг следует осуществлять после каждого нового последующего метода воздействия.

ПЦР-анализ клеток КМ является более чувствительным, чем ПЦР-анализ клеток ПК.

Прежде чем принимать терапевтические решения, основанные на данных молекулярного мониторинга, необходимо повторно получить положительный результат ПЦР-анализа. Причем, чтобы уменьшить вероятность получения ошибочных результатов из-за методических погрешностей или путаницы образцов, транскрипт PML-RAR α должен выявляться при анализе свежеполученных клеток КМ. Все лаборатории, которые проводят ПЦР-анализ, на основании результатов которого изменяется терапия, должны иметь очень жесткий внутренний контроль качества выполнения анализов и участвовать во внешнем контролировании. Для исключения ошибок в диагнозе молекулярного рецидива следует выполнять одновременно FISH-анализ. Однократного выявления транскрипта PML-RAR α методом ПЦР и подтверждения положительного результата FISH-анализом достаточно для установления молекулярного рецидива. Если отсутствует возможность выполнять FISH-анализ, то повторный ПЦР-анализ следует выполнять в более ранние сроки – через 14 дней после получения первых положительных результатов.

Мониторинг МОБ следует проводить и у пациентов во второй морфологической ремиссии ОПЛ, особенно когда осуществляется подготовка к выполнению

трансплантации аутологических гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Заготовка ауотрансплантата возможна только при достижении молекулярной ремиссии, подтвержденной дважды.

Определение маркеров МОБ после ауто- или алло-ТГСК позволяет выбирать необходимую терапевтическую тактику. Обнаружение транскрипта PML/RAR α в течение 3 мес после ТГСК указывает на неизбежность рецидива, и в указанной ситуации самым оптимальным препаратом является АТО.

Для мониторинга МОБ у пациентов с ОПЛ в ремиссии:

- **Рекомендуется** всем пациентам проводить молекулярно-генетическое исследование МОБ при лейкозах методом ПЦР каждые 2 мес. в течение первого года лечения, затем 1 раз в 3 месяца в течение 2 лет после завершения консолидации [1,3,4,12–14].

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

Комментарии: больным из группы низкого риска (лейкоциты в дебюте заболевания $<10 \times 10^9/\text{л}$) при достижении ими молекулярной ремиссии мониторинг можно осуществлять только в течение первого года лечения.

- **Рекомендуется** использовать КМ в качестве материала для определения МОБ, поскольку исследование МОБ в КМ более достоверно (выше чувствительность), чем в ПК [14].

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

- **Рекомендуется** для пациентов с ПЦР-положительным результатом, полученным после консолидации, исследование КМ повторить спустя 2 недели (желательно как в местной, так и в референс-лаборатории для получения независимого результата) [2,4].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении и при установленном ОПЛ, а также в ходе терапии с частотой 1 раз в 3-6 месяцев молекулярно-биологическое исследование крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (*Human immunodeficiency virus HIV-1*) для уточнения необходимости одновременного проведения противоопухолевой и антиретровирусной терапии [2,15].

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

- Всем пациентам при подозрении и при установленном ОПЛ, а также в ходе терапии с частотой 1 раз в 3-6 месяцев **рекомендуется** выполнение исследования для выявления маркеров вирусов гепатита В и С, которое должно включать определение [16]:

- антигена (HbsAg) вируса гепатита В в крови;
- антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови.

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

- Всем пациентам с ОПЛ по показаниям с целью уточнения риска и в случае необходимости профилактики реактивации вирусного гепатита В **рекомендуется** выполнение развернутого вирусологического исследования для выявления маркеров вирусов гепатита В, которое должно включать определение [16]:

- антигена (HbsAg) вируса гепатита В в крови;
- антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В в крови;
- антител к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В в крови;
- ДНК вируса гепатита В в крови методом полимеразной цепной реакции (качественное исследование).

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

- **Рекомендуется** всем пациентам при подозрении и при установленном ОПЛ, а также в ходе терапии с частотой 1 раз в 3-6 месяцев выполнение молекулярно-биологического исследования крови на вирус гепатита В (*Hepatitis B virus*) и на вирус гепатита С (*Hepatitis C virus*) с целью уточнения риска реактивации вирусного гепатита и в случае необходимости – ее профилактики [2,17,18].

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

- **Рекомендуется** пациентам при подозрении на ОПЛ, в процессе лечения по показаниям, а также в случае развития рецидива и после выполнения алло-ТГСК выполнение необходимых исследований и проб для гемотрансфузии, включающих [2,19]:

- всем пациентам:
 - определение основных групп по системе АВ0;
 - определение антигена D системы Резус (резус-фактор);
 - определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy;

- проба на совместимость перед переливанием компонентов крови;
- определение фенотипа по антигенам С, с, Е, е, Сw, К, к и определение антиэритроцитарных антител;
- при необходимости:
 - определение HLA-антигенов;
 - определение содержания мембранных иммуноглобулинов;
 - определение содержания антилейкоцитарных антител;
 - определение содержания антитромбоцитарных антител;
 - определение содержания антител к антигенам эритроцитов в сыворотке крови.

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

Комментарии: назначение необходимых исследований и проб, а также выбор конкретного вида компонента крови для гемотрансфузии (тип эритроцитосодержащего компонента крови, тип концентрата тромбоцитов, тип препарата плазмы) осуществляется лечащим врачом или врачом-трансфузиологом в соответствии с клинической ситуацией и на основании Приказа Минздрава России от 28.10.2020 N 1170н "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "трансфузиология", Приказа Минздрава России от 20.10.2020 N 1134н «О порядке медицинского обследования реципиента, проведения проб на индивидуальную совместимость, включая биологическую пробу, при трансфузии донорской крови и (или) ее компонентов», рекомендациями «Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов крови» (2018г), Постановления от 22.06.2019 г. N 797 «Об утверждении правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации», другими нормативными актами (см. Приложение А3.4).

- **Рекомендуется** всем пациентам с рецидивом ОПЛ после достижения второй и последующих ремиссий консультация в трансплантационном центре с целью определения целесообразности и возможности выполнения ауто- или алло-ТГСК [1–3,5].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ при проведении пункции любого органа и ткани и/или аспирации биологического материала выполнение исследований

пунктата/аспирата для дифференциальной диагностики специфического лейкозного и иного типа поражения [1–3,5,7]:

- цитологическое исследование и просмотр цитологического препарата;
- иммуноцитохимическое исследование биологического материала (включая по показаниям цитохимическое исследование препарата крови; иммуноцитохимическое исследование с моноклональными антителами материала на антигены дифференцировки лимфоидных клеток (CD); иммуноцитохимическое исследование с моноклональными антителами материала из различных тканей и органов для выявления метастазов опухоли (онкомаркеры-цитокератины, nm 23, SCC, РЭА и другие);
- иммунофенотипирование биологического материала для выявления маркеров гемобластозов;
- исследование биологического материала методом проточной цитофлуориметрии;
- исследование популяций лимфоцитов.

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

Комментарии: наиболее часто выполняется пункция плевральной полости с цитологическим исследованием плевральной жидкости, бронхо-альвеолярный лаваж с цитологическим исследованием лаважной жидкости, спинномозговая пункция с цитологическим исследованием клеток спинномозговой жидкости, однако по показаниям может выполняться пункция любого доступного органа и ткани с последующим цитологическим исследованием, в том числе – микропрепарата тканей полости рта, перитонеальной жидкости, микропрепарата кожи, препарата тканей лимфоузла, пунктатов опухолей, опухолеподобных образований костей, тканей печени, тканей толстой кишки, аспирата из полости матки, тканей влагалища, тканей матки, тканей предстательной железы, тканей яичка, почки, мочевого пузыря, пунктатов и отпечатков биоптатов опухолей забрюшинного пространства.

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ при проведении пункции с получением экссудата (жидкого биологического материала) выполнение дополнительных исследований для дифференциальной диагностики специфического лейкозного, инфекционного и иного типа поражения [1–3,5,7]:

- При исследовании спинномозговой жидкости (ликвора):
 - Микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза)

- Определение крови в спинномозговой жидкости
- Исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости
- Исследование уровня белка в спинномозговой жидкости
- Тесты на аномальный белок в спинномозговой жидкости
- Определение концентрации водородных ионов (pH) в спинномозговой жидкости
- Исследование уровня хлоридов в спинномозговой жидкости
- Серологическое исследование ликвора
- При исследовании плевральной жидкости
 - Микроскопическое исследование нативного и окрашенного препарата плевральной жидкости
 - Исследование уровня белка в плевральной жидкости
 - Микробиологическое (культуральное) исследование плевральной жидкости
- При исследовании лаважной или асцитической жидкости
 - Микроскопическое исследование лаважной жидкости
 - Микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной жидкости на различные бактерии, грибы, вирусы.
 - Молекулярно-биологическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на различные бактерии, грибы, вирусы
 - Микроскопическое исследование перитонеальной (асцитической) жидкости

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ при проведении биопсии любого органа и ткани выполнение макроскопического исследования удаленного операционного материала, патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала биоптата, в том числе, с применением иммуногистохимических методов, для дифференциальной диагностики специфического лейкозного поражения и иного типа поражения биопсированного органа, ткани [1–3,5,7].

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

Комментарии: *наиболее часто выполняется биопсия очага поражения кожи, костного мозга (трепанобиопсия), лимфоузла. Однако по показаниям может выполняться*

биопсия любого органа и ткани, в том числе, слизистой полости рта, слизистой оболочки полости носа, тканей легкого, опухоли средостения, селезенки, печени, пищевода, желудка, толстой кишки, молочной железы, кости, женских половых органов, предстательной железы, мужских половых органов, мочевого пузыря, почки, тканей забрюшинного пространства.

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ на этапе диагностики и в процессе лечения по показаниям выполнять общий (клинический) анализ мочи для исключения гематурии, мочевого инфекции и других осложнений цитопении при ОПЛ [1–3,5,7].

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

Комментарии: при наличии показаний выполняются дополнительные исследования мочи, например, для исключения инфекции и уточнения типа возбудителя - исследование мочи методом Нечипоренко, исследование мочи методом Зимницкого, различные микробиологические (культуральные) исследования мочи и микроскопическое исследование мочи. Также по показаниям выполняются на любом этапе диагностики и лечения ОПЛ исследование миоглобина в моче, гемосидерина в моче, уровня экскреции гормонов мозгового слоя надпочечников в моче, активности альфа-амилазы в моче, и другие.

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ на любом этапе диагностики и лечения по показаниям выполнять исследование кала на скрытую кровь для исключения кишечного кровотечения как осложнения цитопении при ОПЛ [1–3,5,7].

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

2.4. Инструментальные диагностические исследования

Всем пациентам, у которых подозревается диагноз острого (промиелоцитарного, в частности) лейкоза, должен быть получен цитологический препарат костного мозга путем пункции. Эта диагностическая процедура может не проводиться (исключительно!) в том случае, когда количество бластных клеток в ПК достаточно для выполнения молекулярно-генетических исследований, а у пациента регистрируется массивный геморрагический синдром гематомного типа, при котором любое вмешательство может сопровождаться развитием новых объемных гематом. Для ОПЛ исключительно важным является получение адекватного костномозгового пунктата, так как большинство форм характеризуется глубокой лейкопенией.

- **Рекомендуется** всем пациентам на момент диагностики ОПЛ и в ходе терапии выполнять регулярно (при лечении АТО – не реже 1 раза в неделю в период индукции ремиссии (ИР), далее 1 раз в 2-3 недели) регистрацию, расшифровку, описание и интерпретацию электрокардиографических данных для выявления и/или мониторинга нарушений проводимости импульсов в сердечной мышце для своевременной диагностики синдрома удлинённого QT-интервала [20,21].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: рутинно применяется регистрация электрокардиограммы, при наличии клинических показаний также проводятся регистрация электрической активности проводящей системы сердца, холтеровское мониторирование сердечного ритма, мониторирование электрокардиографических данных, кардиотокография плода.

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ до начала специфической терапии, а также в ходе лечения ежемесячное (с учетом наличия сопутствующей патологии и клинической ситуации может быть чаще), а также при необходимости в любой момент в течение всего периода лечения выполнение эхокардиографии для оценки функционального состояния сердечной мышцы [2,21].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ до начала специфической терапии, в ходе лечения с частотой от 1 раза в месяц или реже (с учетом наличия сопутствующей патологии и клинической ситуации), а также при необходимости в любой момент в течение всего периода лечения выполнение рентгенографии и/или компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки для выявления изменений легочной ткани и органов средостения [2,4].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ до начала специфической терапии, в ходе лечения с частотой от 1 раза в месяц и реже (с учетом наличия сопутствующей патологии и клинической ситуации), а также при необходимости в любой момент в течение всего периода лечения выполнение КТ головного мозга без контраста для выявления и/или мониторинга изменений в структурах головного мозга [2,4].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: КТ головного мозга при ОПЛ надо выполнять всем пациентам в первые дни диагностики, так как могут быть бессимптомные интракраниальные кровоизлияния. При появлении головных болей, менингизма, сонливости, загруженности на фоне терапии ретиноидами КТ головы выполняется обязательно, а спинномозговая пункция выполняется после КТ (если позволяет количество тромбоцитов).

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ до начала специфической терапии, в ходе лечения с частотой от 1 раза в месяц или реже (с учетом наличия сопутствующей патологии и клинической ситуации), а также при необходимости в любой момент в течение всего периода лечения выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости с определением размеров печени, селезенки и внутрибрюшных лимфатических узлов, а также УЗИ органов малого таза у женщин и предстательной железы у мужчин для диагностики и мониторинга сопутствующей патологии [2,4].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: также при наличии клинических показаний на любом этапе диагностики и лечения ОПЛ выполняется УЗИ иных анатомических областей (наиболее часто – УЗИ мягких тканей, сустава, лимфатических узлов, плевральной полости, средостения, доплерография сосудов (артерий и вен) верхних конечностей, сосудов (артерий и вен) нижних конечностей, толстой кишки, матки и придатков трансабдоминальное, исследование матки и придатков трансвагинальное, молочных желез, щитовидной железы и паращитовидных желез, паращитовидных желез, почек и надпочечников, мочевыводящих путей, забрюшинного пространства)

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ на любом этапе диагностики и лечения при наличии клинических показаний проведение необходимых инструментальных исследований (ларингоскопия, бронхоскопия, трахеоскопия, торакоскопия, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, цистоскопия и других) для уточнения типа поражения и контроля лечения [1–3,5,7].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.5. Иные диагностические исследования

- Всем пациентам с ОПЛ с учетом возможной интенсивной трансфузионной / гемотрансфузионной терапии перед началом и в процессе лечения **рекомендуется**

консультация врача-анестезиолога-реаниматолога для оценки сосудистого доступа и при показаниях установления центрального венозного катетера [1–3,5,7] [..].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам с ОПЛ с коморбидностью, которая может повлиять на выбор программы противоопухолевой терапии, на любом этапе диагностики и лечения **рекомендуется** консультация соответствующего врача-специалиста (врача акушера-гинеколога, врача-хирурга, врача-сердечно-сосудистого хирурга, врача-кардиолога, врача-невролога, врача-нейрохирурга, врача-оториноларинголога, врача-офтальмолога, врача-уролога, врача-нефролога, врача-колопроктолога, врача-эндокринолога, врача-пульмонолога, врача-фтизиатра, врача-гастроэнтеролога, врача-дерматовенеролога, врача-стоматолога-терапевта, врача-стоматолога-хирурга, врача-травматолога-ортопеда, врача-психиатра и др. - первичный и повторный прием) [22].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам с ОПЛ на любом этапе диагностики, наблюдения, лечения, при подозрении на развитие инфекционного осложнения **рекомендуется** выполнение диагностических исследований для уточнения локализации инфекции, типа возбудителя инфекции, динамического контроля в процессе лечения (см. разделы 7.2, 7.3, 7.4) [23,24].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: инфекции являются одними из ведущих осложнений при лечении ОПЛ, особенно на этапах индукции и консолидации ремиссии, в период нейтропении. Инфекционные осложнения учащаются при резистентном варианте опухоли, при высокодозной химиотерапии, при сопутствующей гипогаммаглобулинемии, в период вынужденной гиподинамии и постоянного постельного режима.

Инфекционные осложнения у пациентов с гематологическими заболеваниями характеризуются разнообразием как по этиологии, так и по локализации инфекционного процесса, и требует применения комплекса лабораторных исследований для диагностики инфекционных осложнений и особых подходов к их терапии, которые отличаются от тактики лечения инфекционных проявлений у пациентов без онкогематологического заболевания. Основным фактором, определяющим развитие инфекционных осложнений, является нейтропения (нейтрофилы $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) или лейкопения (лейкоциты $\leq 1,000 \times 10^9/\text{л}$),

а также темп снижения количества нейтрофилов и длительность нейтропении. Риск развития инфекций возрастает при повреждении слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (особенно мукозитах III-IV степени), наличии центрального венозного катетера (ЦВК).

При ОПЛ могут развиваться различные вирусные, бактериальные, грибковые инфекционные осложнения, в том числе, оппортунистические инфекции, своевременная диагностика и лечение которых является важнейшим компонентом успешного лечения пациентов. Диагностические исследования включают необходимые исследования лучевой диагностики (КТ и магнитно-резонансная томография вовлеченных областей, в том числе, по показаниям - компьютерная томография головного мозга); эндоскопические, пункционные и биопсийные исследования (в том числе, по показаниям - бронхоальвеолярный лаваж, пункция плевральной полости, спинномозговая пункция); лабораторные исследования (в том числе, по показаниям - исследование кислотно-основного состояния и газов крови, исследование уровня прокальцитонина в крови), посевы и другие микробиологические (культуральные) я, молекулярно-биологические, микроскопические и иные бактериологические исследования на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы (в том числе, аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы), пневмоцисты, микоплазму, легионеллу, микобактерии туберкулеза, грибы (дрожжевые и мицелиальные), клостриды и, и другие.

- *Всем пациентам с ОПЛ на любом этапе диагностики, наблюдения, лечения, по показаниям для исключения очага поражения **рекомендуется** выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ) соответствующей области [23,24].*

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *наиболее часто проводятся МРТ-исследования костной ткани, головного мозга с контрастированием, спинного мозга с контрастированием, органов малого таза, позвоночника с контрастированием; и КТ-исследования лицевого отдела черепа, позвоночника, придаточных пазух носа, гортани, верхних дыхательных путей и шеи, КТ- ангиография одной анатомической области, органов малого таза у женщин, органов таза у мужчин, головного мозга, органов брюшной полости, органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием, забрюшинного пространства.*

- *Всем пациентам с ОПЛ на любом этапе диагностики, наблюдения, лечения, по показаниям для исключения очага поражения головного мозга с патологической*

электрической активностью **рекомендуется** выполнение электроэнцефалографии [23,24].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам с ОПЛ на любом этапе диагностики, наблюдения, лечения, по показаниям для исключения очага поражения или развития осложнения **рекомендуется** выполнение рентгенографии пораженной области [23,24].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *наиболее часто применяется рентгенография всего черепа, в одной или более проекциях, придаточных пазух носа (в том числе, придаточных пазух носа с контрастированием), позвоночника, таза, бедренной кости, перикарда, средостения, почек и мочевыводящих путей, обзорный снимок брюшной полости и органов малого таза, а также рентгеноскопия легких.*

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

Назначение и применение лекарственных препаратов, указанных в клинической рекомендации, 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. Основные принципы лечения ОПЛ

- **Рекомендуется** пациентам при возникновении подозрений на ОПЛ клиническую ситуацию и любые действия в отношении пациента расценивать как неотложные и незамедлительные, в том числе до генетического подтверждения диагноза начинать сопроводительную терапию, направленную на коррекцию гемостаза, и специфическую терапию ATRA** (см. раздел 3.2. «Первичные действия по проведению сопроводительной терапии при подозрении на диагноз ОПЛ» и раздел 3.3.3. «Лечение коагулопатии») [1–3,5].

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

Комментарии: *хотя существует общий консенсус в отношении необходимости молекулярно-генетического подтверждения диагноза ОПЛ, дифференцирующая (таргетная) и сопроводительная терапия должны быть начаты до получения результатов генетических тестов. Необходимо учитывать любые подозрения на ОПЛ: наличие у пациента тяжелой коагулопатии, геморрагического синдрома, лейкопении, характерной морфологической картины бластных клеток. Во всех таких случаях следует начинать терапию ATRA** немедленно и продолжать ее до момента подтверждения диагноза или его опровержения на основе генетического исследования.*

- **Рекомендуется** пациентам с верифицированным ОПЛ индукционная терапия, включающая сочетанное применение ATRA** и антрациклинов с цитарабином** или без него (стандартный подход) либо ATRA** и АТО (альтернативный подход) [1–3,5].

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

Комментарии: *всем пациентам независимо от инициального лейкоцитоза курс ХТ должен быть начат не позднее 3-го дня от начала лечения ATRA**. Пациентам с числом лейкоцитов $>10 \times 10^9/\text{л}$ курс противоопухолевыми препаратами начинают одномоментно с ATRA**. Оптимальным днем начала курса ХТ для пациентов с числом лейкоцитов $<10 \times 10^9/\text{л}$ может считаться 2-й день от начала приема ATRA**, поскольку к этому времени уже должен быть подтвержден диагноз ОПЛ и вероятность развития раннего ретиноидного синдрома крайне мала.*

3.2. Первичные действия по проведению сопроводительной терапии при подозрении на диагноз ОПЛ

Сопроводительная терапия, направленная на коррекцию гемостаза

Внутричерепные кровоизлияния, легочные и другие кровотечения являются частыми жизнеугрожающими осложнениями ОПЛ вследствие грубых коагуляционных нарушений. Эти осложнения не только становятся наиболее частой причиной смерти на ранних этапах индукционной терапии, но нередко развиваются до установления диагноза ОПЛ и начала терапии [25,26].

- **Рекомендуется** *всем пациентам начало сопроводительной терапии, направленной на коррекцию коагулопатии, начинать немедленно при минимальном подозрении на ОПЛ [27,28].*

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *терапия должна включать свежезамороженную плазму (СЗП) и криопреципитат, трансфузию тромбоконцентратов для поддержания уровня концентрации фибриногена $>1,0\text{--}1,5 \text{ г/л}$ и количества тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$. Мониторинг этих показателей должен выполняться по крайней мере 1 раз в день (при необходимости – чаще). Такая терапия должна продолжаться в течение всего периода индукционной терапии до исчезновения всех клинических и лабораторных признаков коагулопатии. Следует обращать внимание на факторы, повышающие риск развития фатальных кровоизлияний и кровотечений. Эти факторы следующие: уже состоявшееся или активное кровотечение, гипофибриногенемия ($<1,0 \text{ г/л}$), повышение уровня продуктов деградации фибрина или D-димеров в сочетании с увеличением протромбинового времени или активированного частичного тромбопластинового времени, а также гиперлейкоцитоз, наличие бластных клеток в ПК, высокий уровень креатинина, плохой*

соматический статус. Следует избегать катетеризации центральных вен, спинномозговых пункций и других инвазивных процедур (например, бронхоскопии) перед началом терапии и в период ИР в связи с высоким риском геморрагических осложнений. Установка центрального венозного катетера должна выполняться опытными врачами только после коррекции коагуляционных нарушений. Кроме того, прокоагуляционный статус при ОПЛ может не только приводить к увеличению риска геморрагических осложнений, но и увеличивать риск тромбозов. Преимущество от использования гепарина натрия**, транексамовой кислоты**, аминакапроновой кислоты**, других антикоагулянтов или ингибиторов фибринолиза спорно и не доказано, и эти препараты не должны использоваться вне клинических испытаний. Есть также сообщения о случаях использования рекомбинантного фактора VIIa в случае тяжелого, жизнеугрожающего кровотечения [29,30].

3.3. Лечение пациентов с впервые установленным диагнозом ОПЛ

3.3.1. Специфическая (таргетная, целенаправленная) терапия индукции ремиссии

- **Рекомендуется** пациентам с ОПЛ терапия ИР, представляющая собой одновременное применение дифференцирующего лечения (ATRA**) и цитостатического воздействия, включающего высокие дозы антрациклинов и цитарабина** (могут применяться режимы AIDA, 7 + 3 или другие – см. приложение А 3.1.) для оптимальной терапии и достижения хороших результатов лечения [31].

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

Комментарии: самые первые рандомизированные исследования по сочетанному применению ATRA** и ХТ показали безусловные преимущества данного подхода перед стандартной ХТ. ХТ состояла из курсов антрациклинами в высоких дозах в сочетании или без цитарабина**. Французская группа продемонстрировала в рандомизированном исследовании APL-91, что процент достижения ремиссии в группе, где с ХТ применялась и ATRA**, составил 91 % в сравнении с 81 % в группе ХТ. Анализ долгосрочной эффективности лечения этих же пациентов показал, что четырехлетняя бессобытийная выживаемость пациентов, которым проводилась ХТ совместно с ATRA**, составила 62 % в сравнении с 15 % у пациентов, у которых была только ХТ ($p < 0,0001$) [32].

Ряд клинических исследований (КИ), проведенных в течение последнего десятилетия, позволил оптимизировать схему введения ATRA** и антрациклинов. Так, в рандомизированном исследовании Европейской группы по ОПЛ было четко показано, что

наиболее эффективным является одновременное, а не последовательное, применение ATRA** и ХТ [33]. В дальнейшем это было также подтверждено в других крупных многоцентровых исследованиях [31]. Именно итоги этих исследований привели к тому, что программа сочетанного применения ATRA** и ХТ антрациклинами стала стандартом лечения первичных ОПЛ.

Однозначных жестких рекомендаций по выбору программы ХТ нет. Результаты нескольких рандомизированных КИ, выполненных в Европе и США, показали, что на фоне постоянного приема ATRA** эффективность программы 7 + 3 (доза даунорубицина** 60 мг/м²), испанской программы AIDA, английской программы DAT/ADE, немецкой программы TAD/HAM одинакова [31]. Большинство исследователей склоняются к применению риск-адаптированного испанского протокола AIDA, поскольку при одинаковой эффективности у него существенно меньшие показатели токсичности.

Опыт Российской научно-исследовательской группы по лечению ОПЛ можно резюмировать в 2 этапа: 1) применение 7 + 3 + ATRA** (1 пилотное и 2 рандомизированных исследования) и 2) применение программы AIDA (третинин**, идарубицин**, митоксантрон**) [4]. Итоги I этапа продемонстрировали, что в рамках многоцентрового взаимодействия процент достижения ремиссии составил 90 %, а ранней летальности, соответственно, 10 %. Общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) в течение 5 лет достигли 80 и 88 % соответственно, причем выживаемость пациентов в тех гематологических центрах, которые рекрутировали в исследование более 6 пациентов, значимо отличалась в лучшую сторону от тех центров, где опыт ведения таких пациентов был меньше. Применение протокола AIDA у пациентов с впервые выявленным ОПЛ столь же эффективно: трехлетняя ОВ и БРВ составили 86,7 и 75,8 %. Этап индукционного лечения сложный и требует массивной сопроводительной терапии, этапы консолидации значительно менее токсичны и могут выполняться в амбулаторном режиме.

Отказ от использования стандартного подхода должен рассматриваться только в исключительных случаях, в которых ХТ противопоказана (например, тяжелая органная недостаточность, терапия антикоагулянтами, пациент старше 80 лет), а также в тех случаях, когда альтернативные варианты индукционной терапии диктуются социально-экономическими факторами или проведением клинических испытаний.

- **Рекомендуется** пациентам с ОПЛ промежуточного и низкого риска (группы риска в соответствии со старой классификацией ОПЛ) при наличии возможности применение в индукционной терапии комбинации ATRA** и АТО [31].

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

Комментарии: после сообщений об успешных результатах лечения АТО пациентов с рецидивами ОПЛ из Китая, а затем и из западных стран, был проведен ряд КИ, направленных на оценку эффективности АТО в индукционной терапии первичных ОПЛ [34–36]. Частота достижения ПР в этих исследованиях варьировала от 86 до 95 %. Однако следует отметить, что АТО сочетался с терапией АТРА** и/или ХТ.

В целом эти многообещающие результаты терапии, основанной на АТО, показывают, что соответствующее сравнение со стандартным подходом АТРА** + антрациклины с точки зрения эффективности, безопасности и экономической эффективности является оправданным. Это предположение было подтверждено результатами многоцентрового рандомизированного исследования, проведенного объединенной Европейской исследовательской группой с октября 2007 по сентябрь 2010 г. [37,38]. Основной целью этого исследования было сравнение эффективности протокола AIDA и АТО в сочетании с АТРА** у пациентов с ОПЛ из группы низкого и промежуточного риска. Анализ долгосрочных результатов показал, что 2-летняя общая и бессобытийная выживаемость пациентов с ОПЛ, лечение которым проводили АТО + АТРА**, достоверно лучше, чем при использовании протокола AIDA: 98,7 и 91,1 % ($p = 0,03$); 97,1 и 85,0 % соответственно ($p = 0,02$). Было отмечено, что токсичность программ цитостатического воздействия значимо выше в сравнении с программой биологического лечения.

Это первое масштабное многоцентровое исследование, официально закрепившее за АТО в сочетании с АТРА** статус эталонной программы лечения ОПЛ.

Поскольку АТО стали широко применять в качестве терапии как 2-й, так и 1-й линии у пациентов с ОПЛ, то побочным эффектам, возникающим вследствие его использования, постоянно уделяют существенное внимание. К серьезным осложнениям относят синдром дифференцировки опухолевых клеток ОПЛ, развитие гиперлейкоцитоза, удлинение QT/QTc-интервала, периферическую полинейропатию, повреждение печени и почек [37,38].

- **Рекомендуется** продолжить лечение АТРА** до констатации полной гематологической ремиссии [1–3,5].

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

- **Не рекомендуется** менять стандартную индукционную терапию в зависимости от выявления маркеров, которые рассматриваются как факторы неблагоприятного прогноза (такие как вторичные хромосомные нарушения, мутация *FLT3*, экспрессия CD56 и BCR3 *PML-RARA*) [1–3,5].

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

- **Не рекомендуется** модифицировать лечение, основываясь на обнаружении бластных клеток в КМ, даже на 50-й и более день лечения (поздняя терминальная дифференцировка) и при выявлении химерного гена с помощью цитогенетического или молекулярного анализа в эти же сроки [1–3,5].

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

3.3.2. Лечение коагулопатии

- **Рекомендуется** пациентам с верифицированным ОПЛ в процессе индукционной терапии применять трансфузионную терапию тромбоконцентратами для поддержания уровня тромбоцитов крови $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ и СЗП/криопреципитатом для поддержания уровня фибриногена $>2 \text{ г/л}$, протромбинового индекса – $>80 \%$ [1–3,5].

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

Комментарии: использование *ATRA*** не отменило агрессивной заместительной терапии компонентами крови, а лишь несколько уменьшило объемы используемых трансфузионных средств.

- **Не рекомендуется** использовать в рутинной практике гепарин натрия**, транексамовую кислоту**, другие антикоагулянты или ингибиторы фибринолиза, так как их преимущество остается спорным [1–3,5].

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

3.3.3. Лечение гиперлейкоцитоза

- **Рекомендуется** пациентам с верифицированным ОПЛ с гиперлейкоцитозом (особенно более $50 \times 10^9/\text{л}$) на фоне программы ХТ проведение плазмаферезов (плазмаобменов до 1,5–2 л) [1–3,5].

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

Комментарии: *выполнение плазмаферезов показано не только в качестве процедуры, направленной на профилактику и лечение синдрома распада опухоли, но также и на коррекцию коагуляционных осложнений (ДВС-синдром).*

- **Не рекомендуется** пациентам с ОПЛ проведение лейкофереза из-за риска развития фатальных геморрагических осложнений и ДВС-синдрома [1–3,5].

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

3.3.4. Лечение побочных эффектов АТРА. Профилактика и лечение синдрома дифференцировки опухолевых клеток**

- **Рекомендуется** всем пациентам подбирать индивидуально режим терапии АТРА**, при необходимости его изменять для уменьшения побочного действия препарата и предотвращения развития или уменьшения проявлений ДС (см. приложение А 3.2.) [39].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ с количеством лейкоцитов $>10 \times 10^9/\text{л}$ назначать дексаметазон** в дозе $2,5 \text{ мг}/\text{м}^2$ 2 раза в сутки внутривенно (в/в) в течение 2–3 дней с целью профилактики развития ДС [39].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ с минимальными подозрениями на начало развития ДС незамедлительное назначение дексаметазона** в дозе $10 \text{ мг}/\text{м}^2$ или 20 мг 2 раза в сутки внутривенно до купирования ДС [39].

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

Комментарий: *введение дексаметазона** даже при малейшем подозрении на ДС является стандартным подходом к лечению ДС, несмотря на то что прямые доказательства тому, что профилактическое введение глюкокортикоидов снижает летальность, связанную с этим синдромом, отсутствуют. Тем не менее в неконтролируемых исследованиях было показано, что процент фатальных исходов при*

развитии ДС на фоне профилактического введения глюкокортикоидов у пациентов с лейкоцитами более $5 \times 10^9/\text{л}$ снижается.

Вероятность развития ДС опухолевых клеток выше у пациентов с инициальным лейкоцитозом ($>5 \times 10^9/\text{л}$) и нарушением функции почек (креатинин >123 мкмоль/л). Поэтому раннее начало ХТ в сочетании с АТРА** и профилактическое введение глюкокортикоидов являются стандартным подходом к лечению в этой угрожающей жизни ситуации. У пациентов с числом лейкоцитов $>10 \times 10^9/\text{л}$ ХТ обычно начинается в течение нескольких часов после приема первой дозы АТРА**. Именно это позволяет взять под контроль коагулопатию при одновременном снижении риска развития ДС, частота которого особенно высока у этих пациентов.

- **Рекомендуется** временное прекращение специфической терапии (АТРА**) только в случаях тяжело протекающего ДС [1–3,5,39].

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

3.3.5. Оценка эффективности индукционной терапии

Результаты морфологического, цитогенетического и молекулярного исследований в конце индукционной терапии должны интерпретироваться с большой осторожностью. Как уже отмечалось, морфологические особенности, обнаруживающиеся в процессе дифференцировки бластных клеток на фоне таргетной терапии, встречаются даже после нескольких недель от начала лечения (до 40–50 дней) и могут привести к ошибочному установлению первичной резистентности. Кроме того, задержка дифференцировки бластных клеток может привести к обнаружению клеток с $t(15;17)$ методами стандартной цитогенетики или FISH, в особенности когда эти тесты выполняются в ранние периоды после завершения индукционного курса. Эти морфологические и цитогенетические исследования не должны приводить к модификации лечения. А лечение с АТРА** должно быть продолжено, чтобы обеспечить достаточное время для терминальной дифференцировки бластных элементов. Как обсуждалось выше, ПР достигается практически во всех случаях ОПЛ с доказанным химерным геном PML-RAR α .

Молекулярное исследование после первого курса индукционной терапии не имеет большого клинического значения, так как положительный результат ПЦР на этой стадии может отражать задержку созревания опухолевых клеток, а не истинную резистентность. Таким образом, врачи должны воздерживаться от терапевтических решений на основе результатов в эти контрольные сроки. В противоположность этому,

результаты ПЦР-анализа, проведенного после завершения консолидации, позволяют определять риск рецидива у конкретного пациента.

3.4. Консолидирующая терапия

Необходимость консолидации и длительной поддерживающей терапии при ОПЛ доказана еще в «доретиноидную эру». С момента внедрения ATRA** было показано, что молекулярная ремиссия ОПЛ достигается примерно у 95 % пациентов после трех последовательных курсов ХТ с антрациклинами (1 индукционный и 2 консолидирующих). Данный факт и стал основой для принятия этого подхода как стандарта консолидирующей терапии [1–3,5,40]. Однако некоторые вопросы, связанные с этой фазой терапии, остаются спорными.

- **Рекомендуется** пациентам с ОПЛ, завершившим индукционный этап лечения, применение консолидирующей терапии с включением ATRA** для снижения вероятности развития рецидива заболевания [1–3,5,40].

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

Комментарий: применение #ATRA** в стандартной дозе (45 мг/м² в день) в течение 15 дней в сочетании с ХТ в период консолидирующего лечения снижает риск развития рецидива [41]. Российская группа по лечению ОЛ рекомендует применение ATRA** на всех этапах терапии ОПЛ [4].

- **Рекомендуется** пациентам с ОПЛ, получавшим на индукционном этапе ATRA** и ХТ, проводить 3 курса консолидации, включающей антрациклины (идарубицин**, даунорубицин** и митоксантрон**) (см. приложение А 3.1.) [31].

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

- **Рекомендуется** пациентам с ОПЛ высокого риска, получавшим на индукционном этапе ATRA** и ХТ, проводить консолидацию с включением по крайней мере 1 курса ХТ со стандартными или средними дозами цитарабина** (см. приложение А 3.1.) [42].

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

Комментарий: со времени первого успешного опыта использования даунорубицина** в качестве монотерапии и до настоящего времени роль цитарабина** при ОПЛ остается спорной. Ни одно из исследований, проведенных до появления ATRA**,

в том числе рандомизированных, не показало преимуществ добавления цитарабина** к антрациклинам по сравнению с использованием высоких доз антрациклинов. С включением в большинство классических протоколов ATRA** споры о роли цитарабина** остались нерешенными [31].

Следует отметить, что совместный анализ результатов лечения пациентов, включенных в исследования PETHEMA и Европейской группы ОПЛ, продемонстрировал одинаково низкую частоту развития рецидивов у пациентов моложе 65 лет с лейкоцитами $<10 \times 10^9/\text{л}$ в дебюте заболевания независимо от того, какую терапию им проводили: монотерапию антрациклинами или антрациклины в сочетании с цитарабином**. Тем не менее были получены результаты в пользу включения цитарабина** у пациентов высокого риска с инициальным лейкоцитозом $>10 \times 10^9/\text{л}$, поскольку частота развития рецидивов на монотерапии антрациклинами была выше [42].

Российская исследовательская группа предлагает применять цитарабин** у пациентов из группы высокого риска в период консолидации в качестве одного из трех курсов консолидации (цитарабин** $200 \text{ мг}/\text{м}^2$ в день в виде постоянной в/в инфузии в течение 7 дней в сочетании с митоксантроном** $10 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 1–3-й дни) в рамках протокола AIDA [4].

- **Рекомендуется** пациентам с ОПЛ, получавшим на индукционном этапе ATRA** и АТО, проводить консолидацию также комбинацией ATRA** и АТО (см. приложение А 3.1.) [37,38].

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

Комментарий: как уже отмечалось, АТО является одним из самых эффективных препаратов в лечение ОПЛ. После одного индукционного курса необходимо его применять и в период консолидации. Доказательных исследований, указывающих на оптимальную продолжительность курсов консолидации, их число, необходимость сочетания с ATRA**, пока не проведено. В настоящее время проведены рандомизированные проспективные исследования, которые доказали высокую эффективность АТО при низкой токсичности в лечении пациентов с ОПЛ из группы низкого и промежуточного риска. В этих исследованиях были предусмотрены четыре 4-недельных курса консолидации АТО и восемь 2-недельных курсов ATRA** [37,38].

- **Рекомендуется** пациентам с ОПЛ, завершившим программу консолидирующей терапии, молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *PML-RARA*

методом ПЦР с чувствительностью по крайней мере 1×10^{-4} по КМ для оценки молекулярной ремиссии [1–3,5].

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

- **Не рекомендуется** у пациентов с ОПЛ в первой молекулярной ремиссии выполнять ауто- или алло-ТГСК [1–3,5,40].

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

Комментарии: выполнение ТГСК у пациентов с ОПЛ в первой ПР не показано. Для крайне незначительной части пациентов с персистенцией МОБ после завершения консолидации алло-ТГСК следует рассматривать лишь в том случае, если есть подходящий HLA-идентичный донор. Из-за того, что у этих пациентов могут отмечаться ранние рецидивы, может быть использована дополнительная терапия (например, АТО) с целью контроля заболевания и для достижения молекулярной ПР перед трансплантацией.

В настоящее время почти весь опыт в ТГСК был основан на использовании миелоаблативного режима кондиционирования. Данных о применении режима пониженной интенсивности при этом заболевании нет.

У пациентов из группы высокого риска развития рецидива после достижения молекулярной ПР может быть осуществлена заготовка аутологичных стволовых клеток крови с целью выполнения ауто-ТГСК как консолидирующей терапии. При этом необходимо, чтобы в собранном клеточном субстрате методом ПЦР химерный транскрипт не определялся. Несмотря на хорошие результаты, достигнутые при использовании этого подхода, роль трансплантации является неопределенной, поскольку, как показал ряд исследований, долгосрочная ремиссия может быть достигнута с помощью нескольких курсов АТО.

3.5. Поддерживающая терапия

- **Рекомендуется** у пациентов с ОПЛ, завершивших программу индукции и консолидации ремиссии без применения АТО, проводить поддерживающее лечение АТРА**, метотрексатом** и меркаптопурином** в течение двух лет либо до констатации рецидива [33,43].

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

Комментарии: несмотря на то что эффективность поддерживающей терапии была доказана в двух рандомизированных исследованиях [33,43], продолжаются дискуссии о необходимости ее применения у пациентов в молекулярной ремиссии.

Российская исследовательская группа рекомендует использовать длительную 2-летнюю поддерживающую терапию у всех пациентов с ОПЛ независимо от группы риска при обязательном молекулярном мониторинге МОБ и оптимальным считает поддерживающее лечение по программе AIDA [4].

Поддерживающая терапия меркаптопурином** в дозе 50 мг/м² 1 раз в день постоянно (молоком не запивать) и #метотрексатом** в дозе 15 мг/м² 1 раз в неделю начинается через 30 дней после последнего курса консолидации. #ATRA** – в течение 2 нед. (1–15-й дни) и применяется 1 раз в 3 мес. [4].

ХТ прекращается через 2 года от момента завершения консолидации, если в течение всего периода наблюдения не были определены молекулярные рецидивы.

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ, получающим поддерживающую терапию, регулярное выполнение общего анализа ПК с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением числа ретикулоцитов и тромбоцитов для своевременной модификации доз цитостатических препаратов [1–3,5].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с ОПЛ, получающим поддерживающую терапию, с частотой 1 раз в 3 мес выполнять цитологическое исследование пунктата КМ, а также молекулярно-генетическое исследование гена *PML-RARA* методом ПЦР с чувствительностью по крайней мере 1×10^{-4} по КМ для контроля МОБ и своевременной диагностики рецидива [1–3,5].

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

Комментарий: при констатации молекулярного рецидива (дважды позитивный ответ ПЦР или сочетание ПЦР и FISH), возникшего на фоне поддерживающего лечения, терапия изменяется.

3.6. Профилактика вовлечения центральной нервной системы

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) является самым частым экстрамедуллярным очагом при ОПЛ. Так, по крайней мере около 10 % гематологических рецидивов сопровождаются вовлечением ЦНС. Поэтому возможность вовлечения ЦНС

следует рассматривать у любого из пациентов с ОПЛ с неврологическими симптомами, и она должна быть исключена у всех пациентов с рецидивом [2].

- **Рекомендуется** пациентам с ОПЛ высокого риска после достижения первой ПР профилактика нейролейкемии интратекальным введением #метотрексата**15 мг, цитарабина** 30 мг и дексаметазона** 4 мг [44].

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

Комментарий: поскольку большинство ЦНС-рецидивов возникает у пациентов с гиперлейкоцитозом, некоторые исследователи включают профилактику вовлечения ЦНС у пациентов высокой группы риска. Для таких пациентов целесообразно отложить профилактику нейролейкемии до момента достижения ПР, так как в период индукционной терапии очень высок риск осложнений, связанных со спинномозговой пункцией. Российская исследовательская группа также придерживается мнения о необходимости выполнения профилактики нейролейкемии интратекальным введением метотрексата**, цитарабина** и дексаметазона** у пациентов с инициальным лейкоцитозом $>10 \times 10^9/\text{л}$ [4].

Пациентам выполняется 5 люмбальных пункций (с введением 3 препаратов) в период курсов индукции/консолидации, затем 1 раз в 3 мес.

- **Не рекомендуется** профилактика нейролейкемии у пациентов с ОПЛ низкого риска, т. е. если исходное число лейкоцитов не превышало $10 \times 10^9/\text{л}$ [44].

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

3.7. Особые случаи ОПЛ

3.7.1. Пациенты старшей возрастной группы

- **Рекомендуется** пациентов старше 60 лет в хорошем соматическом статусе лечить так же, как и остальных пациентов с ОПЛ с учетом коррекции доз цитостатических препаратов [45].

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

Комментарий: в отличие от других форм ОМЛ, ОПЛ у пожилых пациентов выявляется сравнительно редко и имеет относительно благоприятный исход. Эффективность лечения пожилых пациентов с ОПЛ сопоставима с таковой у молодых. Кроме того, пожилых пациентов чаще всего относят к группе низкого риска по сравнению

молодыми. Однако у пожилых лиц значительно выше показатели токсичности, обусловленной терапией (более высокая частота развития сепсиса и увеличение смертности, связанной с лечением). Российская исследовательская группа рекомендует применять у пожилых пациентов протокол AIDA, в котором предусмотрено снижение дозировок антрациклинов [4].

3.7.2. Пациенты с тяжелой сопутствующей патологией

- **Рекомендуется** пациентам с тяжелой сопутствующей патологией рассмотреть возможность лечения комбинацией ATRA** и АТО без использования цитостатических препаратов [1–3,5,40].

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

Комментарий: было разработано несколько альтернативных подходов в лечении пациентов с ОПЛ, направленных на сведение к минимуму применения ХТ. Большинство из них основаны на применении ATRA** и АТО с минимальной ХТ или без ХТ. Эти подходы могут быть использованы у пожилых и молодых пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, которым интенсивная ХТ противопоказана (например, у пациентов с кардиальной патологией или другой серьезной органной патологией). Как и при терапии ATRA** с антрациклинами, целью лечения у таких пациентов должно быть достижение молекулярной ремиссии с постоянным мониторингом МОБ с целью определения необходимости в дополнительной терапии.

3.7.3. Лечение ОПЛ при беременности

Диагностика ОПЛ во время беременности – событие довольно редкое, но тем не менее вполне реальное. В этой ситуации вопрос решается схожим с лечением всех ОЛ образом [46]. При диагностике ОПЛ в I триместре рекомендуется прерывание беременности. Эта процедура должна выполняться в условиях полной трансфузионной обеспеченности тромбоцитными концентратами, СЗП. После аборта немедленно начинается терапия ATRA**. Если на момент планируемой процедуры у пациентов отмечается генерализованный ДВС-синдром, то прерывание беременности целесообразно отложить до купирования геморрагических осложнений, которые могут быть нивелированы как симптоматически, так и – в случаях быстрого развития лейкоза – с помощью полнодозной адекватной ХТ. В последнем случае беременность может быть прервана после достижения ПР – через 30–45 дней. Выполнение программной терапии ОПЛ при беременности сталкивается с вопросом о доказанных тератогенных эффектах

*АТРА***, которые обусловлены ее антиангиогенными свойствами. Поэтому использование третиноина** в I триместре, когда происходит закладка всех органов плода, потенциально опасно. Применение ее в сочетании с ХТ во II и III триместре, после формирования плаценты, не только оправдано, но и необходимо. Курсы ХТ могут быть стандартными (7 + 3 с дозой даунорубицина** 60 мг/м² на введение) либо быть основаны на протоколе AIDA (монотерапия идарубицином**). Международные эксперты предупреждают, что идарубицин** способен проникать через плацентарный барьер в большей степени, чем даунорубицин**.

Российской исследовательской группой накоплен опыт по лечению 10 беременных с доказанным ОПЛ [47]. Применение монотерапии идарубицином** в сочетании с АТРА** оказалось высокоэффективным и менее токсичным в сравнении с 7 + 3, аномалий плода не выявлено. В литературе также существуют отдельные описания случаев по лечению ОПЛ у беременных. Во всех сообщениях лечение прошло успешно, не было зарегистрировано врожденных аномалий плода, все дети родились здоровыми. Тем не менее в ряде случаев сообщается о преходящих нарушениях ритма у плода. В связи с этим на фоне приема АТРА** и введения антрациклинов рекомендуется тщательный мониторинг сердечной деятельности у плода.

После родоразрешения рекомендуется начинать последующий курс ХТ не ранее чем через 2 нед. Кормление грудью запрещено. Курс консолидации после родов должен быть выбран менее интенсивным (в частности, из протокола AIDA курс 1-кратного введения идарубицина** или 4-дневное введение малых доз идарубицина**), поскольку вероятность развития фатальных инфекционных осложнений у пациентов после родов очень высокая. Целесообразно начать прием АТРА** и в конце 2-недельного цикла выполнить введение цитостатических препаратов.

- **Рекомендуется** пациенткам при диагностике ОПЛ в течение I триместра беременности выполнить искусственное прерывание беременности по медицинским показаниям [46,48].

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

Комментарии: АТРА** обладает высоким тератогенным действием и запрещена для использования в I триместре беременности.

- **Не рекомендуется** применять производные мышьяка, как высоко эмбриотоксичные, в любом триместре беременности [47,49]

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

- **Рекомендуется** у пациенток с ОПЛ в I триместре беременности, не желающих прерывать беременность, в качестве индукции использовать даунорубицин** в монотерапии или в сочетании с цитарабином** в дозах, аналогичных таковым при лечении небеременных пациенток (см. приложение А 3.1.) [46].

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

- **Рекомендуется** пациенткам с ОПЛ, диагностированным во II или III триместре беременности, в качестве индукции использовать АТРА** в комбинации с идарубицином** (см. приложение А 3.1.) [47].

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

- **Рекомендуется** беременным пациенткам выполнять родоразрешение методом кесарева сечения [47].

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

Комментарии: *выбор способа родоразрешения определяется состоянием плода, соматическим статусом пациентки, гематологическими показателями и строго в соответствии с акушерскими показаниями. Самопроизвольные роды могут быть выбраны как способ родоразрешения только при наличии у пациентки ремиссии ОМЛ, удовлетворительных показателей общего анализа крови, при хорошем соматическом статусе пациентки и состоянии плода.*

- **Рекомендуется** беременным пациенткам, получающим лечение по поводу ОПЛ, родоразрешение выполнять в период между курсами (оптимально на 33–34-й неделе) [47].

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

Комментарии: *несмотря на безопасность ХТ во II и III триместре беременности, ее проведение связано с высоким риском спонтанных аборт и преждевременных родов.*

- **Рекомендуется** выполнять еженедельный комплекс исследований для оценки функционального состояния плода с особым вниманием к кардиальной функции на фоне программной ХТ ОПЛ [46].

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

- **Рекомендуется** при плановом преждевременном родоразрешении на сроке 24–35 нед проводить профилактику синдрома острого респираторного дистресса у новорожденного – в/в введение #дексаметазона** 12 мг 2 введения через 12 часов за 2 суток до родов [50].

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

- **Не рекомендуется** кормление грудью после родоразрешения на фоне продолжающейся ХТ [46].

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

- **Не рекомендуется** женщинам с ОПЛ планирование беременности в период лечения АТРА** во время консолидирующей или поддерживающей терапии (тератогенный эффект АТРА**) [48].

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

3.8. Лечение рецидива ОПЛ

По данным разных исследований, применение монотерапии АТО в лечении рецидива ОПЛ позволяет достичь 2-й молекулярной ремиссии в 70–90 % случаев [51,52]. В то же время использование трансплантационных подходов у пациентов, которым достигнута 2-я ремиссия ОПЛ, показывает их преимущество перед использованием только АТО-содержащих программ. Так, например, исследование европейской группы LeuketiaNet показало 3-летнюю ОВ у 80 % больных после применения ауто-ТГСК во второй молекулярной ремиссии по сравнению с 59 % у пациентов без ТГСК [53]. Хотя алло-ТГСК характеризуется, по данным некоторых исследований, меньшей вероятностью развития повторных рецидивов после ТГСК по сравнению с ауто-ТГСК, летальность, связанная с лечением, делает этот подход у пациентов во второй ремиссии ОПЛ менее предпочтительным по сравнению с ауто-ТГСК [54]. Ожидать высокую эффективность

ауто-ТГСК в то же время следует только у пациентов с достигнутой 2-й молекулярной ремиссией.

- **Рекомендуется** у пациентов с подтвержденным молекулярным рецидивом ОПЛ (определенным как 2 последовательных ПЦР-положительных анализа со стабильным нарастанием уровня *PML-RARA*-транскрипта) незамедлительно начать терапию, включающую ATRA** и АТО, с целью предотвращения развернутого рецидива [51,52].

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

Комментарии: *хотя ATRA** в сочетании с ХТ может быть использована в качестве терапии спасения, схемы на основе АТО в настоящее время считаются 1-й линией лечения рецидива ОПЛ.*

- **Рекомендуется** пациентам, у которых получена 2-я молекулярная ПР, рассмотреть возможность выполнения ауто-ТГСК [53].

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

Комментарии: *ауто-ТГСК может выполняться только в случае, если в заготовленном аутотрансплантате отсутствует молекулярный маркер.*

- **Рекомендуется** пациентам, у которых не достигнута 2-я молекулярная ремиссия, рассмотреть возможность выполнения алло-ТГСК [54].

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

- **Рекомендуется** для пациентов с рецидивом ОПЛ, протекающим только с поражением ЦНС, индукционная терапия из минимум еженедельного (оптимально 2 раза в неделю) интратекального введения 3 препаратов (#метотрексата**15 мг, цитарабина** 30 мг и дексаметазона** 4 мг) до полной элиминации опухолевых клеток из спинномозговой жидкости, затем выполняется от 6 до 10 интратекальных введений в качестве консолидации. Параллельно должно проводиться системное лечение как при костномозговом рецидиве [55].

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

3.9. Терапия ОПЛ, индуцированного предшествующей химиотерапией

- **Рекомендуется** лечение пациентов со вторичным ОПЛ как первичного ОПЛ с поправкой на возможную кардиотоксичность вследствие предшествующей терапии антрациклинами и перенесенных инфекционных осложнений [1–3,5,40].

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

3.10. Сопроводительная терапия

- **Рекомендуется** всем пациентам сопроводительная терапия для профилактики осложнений на фоне основной терапии [1–3,5].

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

Комментарии: *применяется назначение аллопуринола** (300 мг/м²) в первые часы диагностики ОЛ. Объем вводимой жидкости при ОПЛ (раствор натрия хлорида**, раствор декстрозы**, СЗП, криопреципитат, альбумин**, при необходимости, тромбоциты, эритроциты) в течение суток может составлять более 3 л, поэтому необходимы очень жесткий контроль водного баланса и стимуляция диуреза. Также следует помнить, что гиперволемия при ОПЛ может провоцировать более высокий риск легочных осложнений, сердечной недостаточности, имитировать синдром дифференцировки опухолевых клеток.*

Важным для купирования осложнений на фоне начала ХТ при гиперлейкоцитозе, особенно на фоне большой волемической нагрузки и коагуляционных нарушений, является выполнение плазмаобмена.

Назначение антибактериальных, противогрибковых для системного применения, противовирусных средств регламентируется при ОПЛ теми же правилами, которые используются в лечении ОМЛ. Применение колониестимулирующих факторов при ОПЛ не показано.

- **Не рекомендуется** у пациентов с верифицированным ОПЛ применять #гидроксикарбамид**, так как он увеличивает риск тяжелых геморрагических осложнений [2].

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

Комментарии: *#гидроксикарбамид** (в режиме, зарегистрированном для хронического миелолейкоза, до 2 г) может быть использован в случае развития лейкоцитоза на фоне терапии АТО и АТРА**.*

- **Рекомендуется** всем пациентам при проведении ХТ с целью профилактики тошноты и рвоты использовать противорвотные препараты [56].

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

- **Рекомендуется** всем пациентам, получающим 2-летнюю поддерживающую терапию меркаптопурином** и метотрексатом**, назначать профилактику пневмоцистной пневмонии #ко-тримоксазолом (сульфаметоксазолом + триметопримом)** по 480 мг 2 раза в сутки [57].

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

- **Рекомендуется** при возникновении острого или хронического болевого синдрома уточнение этиологии боли; при выявлении очага воспаления – проведение необходимых мероприятий по его лечению согласно соответствующим клиническим рекомендациям (включая при необходимости хирургическое лечение); при исключении инфекционно-воспалительной природы болевого синдрома **рекомендуется** проведение обезболивающей терапии согласно существующим протоколам обезболивания (см. соответствующие клинические рекомендации по хронической боли, клинические рекомендации по анестезиологии), в том числе по показаниям – с применением опиоидных анальгетиков, с учетом возможных противопоказаний, связанных с цитопенией, иными клиническими ситуациями [58].

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

Специальных методов реабилитации при ОПЛ не существует.

- **Рекомендуется** проведение реабилитации при возникновении осложнений после завершения программы терапии ОПЛ в рамках соответствующих нозологий [59].

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

Комментарии: *после окончания лечения рекомендуется вести здоровый образ жизни, исключить инсоляцию и физиотерапевтические процедуры. При проведении ХТ возможна кардио-, гепато-, нейро-, нефро- и другая токсичность, последствия которой могут проявляться и после ее окончания.*

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

Специфической профилактики возникновения ОПЛ не существует

- **Рекомендуется** в рамках диспансерного наблюдения пациентов после окончания программы терапии ОПЛ выполнять исследование общего анализа ПК каждый месяц в течение первых 2 лет и затем 1 раз в 2–3 месяца до 5 лет от начала лечения; выполнять пункции КМ в течение 1-го года – 1 раз в 3 месяца, далее – 1 раз в 6 месяцев в течение 2-го года, далее – 1 раз в год до 5 лет наблюдения для контроля эффективности лечения и своевременного выявления рецидива [2].

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

Комментарии: *внеплановое выполнение общего анализа крови показано при любых изменениях в состоянии пациента. Внеплановое исследование КМ показано при выявлении любых изменений гемограммы. Большинство рецидивов происходит в течение 1–3 лет после окончания терапии. Стандартизованные временные точки взятия КМ необходимы при мониторинге МОБ.*

6. Организация оказания медицинской помощи

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

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

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

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

Врач-гематолог амбулаторного или стационарного звена гематологической помощи организует выполнение диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность и стадию заболевания. В случае невозможности проведения диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь больным с гематологическими заболеваниями для установления диагноза и оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

При выявлении ОПЛ или подозрении на него в ходе оказания скорой медицинской

помощи больного переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь больным с гематологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

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

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь больным ОПЛ, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается врачами-гематологами с привлечением при необходимости других врачей-специалистов, если потребуется – с проведением консилиума. Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей и вносится в медицинскую документацию больного.

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

Показания для плановой госпитализации:

- подтвержденный диагноз ОПЛ;
- проведение ИР;
- проведение консолидирующего лечения.

Показания для экстренной госпитализации:

- подозрение на диагноз ОПЛ.

Показания к выписке пациента из стационара:

- достижение ремиссии в ходе индукционного лечения;
- проведение терапии консолидации ремиссии.

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

Организационные вопросы. Учитывая рекомендации европейского и мирового сообщества, а также собственный опыт по лечению ОМЛ и ОПЛ в академических и региональных центрах, хотелось бы подчеркнуть, что лечение пациентов с ОЛ (в частности, ОПЛ) должно осуществляться лишь в тех медицинских учреждениях, в которых есть врачи всех специальностей (многопрофильные клинические больницы, при которых существуют собственные отделения переливания крови или доступна круглосуточная трансфузионная помощь) и охват населения у которых составляет не менее 500 тыс. Индукционная терапия должна проводиться лишь в тех центрах, в которых число пациентов с ОМЛ в год составляет не менее 5 и в которых выполняется в том числе и высокодозная ХТ. В соответствии с этими рекомендациями центры, которые проводят лечение 5–10 пациентов с ОМЛ в год, будут сталкиваться не более чем с 1 пациентом с ОПЛ каждые 2 года. Хотя это и ограничивает опыт небольших центров в лечении ОПЛ, совершенно ясно, что оптимальный результат зависит от быстрого проведения диагностических процедур, доступа к АТРА** и компонентам крови. Это подчеркивает необходимость создания национальных рекомендаций, клинических протоколов, проведения кооперированных исследований с целью повышения клинической настороженности и быстроты действий, которые необходимы для своевременной диагностики ОПЛ и адекватной сопроводительной терапии, направленной на снижение летальности в период индукции, независимо от величины гематологического центра.

Информация по применению АТО в России. Препарат АТО зарегистрирован в России, однако он отсутствует на российском фармацевтическом рынке. Тем не менее незарегистрированные торговые наименования могут использоваться в лечении пациентов с ОПЛ на основании консилиума врачей и на основании приказа министра здравоохранения России № 494 от 9 августа 2005 г. «Об обеспечении больных лекарственными средствами для индивидуального применения по жизненным показаниям», ст. 47 и ст. 48 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и Постановления Правительства Российской Федерации от 29.09.2010 № 771 «Правила ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территорию Российской Федерации». Таким образом, в каждом индивидуальном случае на основании консилиума врачей можно получить разрешение Минздрава России на ввоз и использование у пациентов с ОПЛ незарегистрированного торгового наименования препарата АТО**.

7. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

7.1 Подготовка образцов для молекулярно-генетических исследований и их хранение

FISH

Для FISH-исследования необходимо от 3 до 4 мазков КМ и от 3 до 4 мазков ПК, полученных на момент установления диагноза. Образцы могут быть отправлены при комнатной температуре. Мазки, которые не используются немедленно, должны храниться при -20°C , покрытые алюминиевой бумагой.

ОТ-ПЦР

Для выделения РНК и ОТ-ПЦР требуется 1 пробирка с КМ (2–3 мл) или 1 пробирка с ПК (20–30 мл, поскольку часто при ОПЛ регистрируется глубокая лейкопения), содержащая либо цитрат натрия, либо этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA). Образцы КМ или ПК должны быть обработаны в течение 24 ч. Выделенные моноклеарные клетки в гуанидине изотиоцианате могут храниться при -20°C . Для всех исследований предпочтителен КМ.

Кариотипирование и FISH

Для обычного кариотипирования и FISH-исследования КМ (объем 1–2 мл) должен быть помещен в пробирку с гепарином и отправлен при комнатной температуре. Образцы, обработанные при поступлении в лабораторию в виде осажденных ядер, фиксированных с помощью метанола и уксусной кислоты (3 : 1), могут храниться при температуре -20°C .

7.2. Диагностика и лечение бактериальных инфекционных осложнений

Инфекции являются ведущими осложнениями при лечении заболеваний системы крови. Наиболее высокая частота определяется у пациентов с острыми лейкозами и у реципиентов аллогенного трансплантата стволовых гемопоэтических клеток (ТГСК), варьирует от 30 до 90%. Так, у пациентов с острыми миелоидными лейкозами инфекционные осложнения составляют 80-90% на этапах индукции и консолидации ремиссии; у пациентов острыми лимфоидными лейкозами инфекции развиваются преимущественно на этапе индукции ремиссии (55%), реже – в период консолидации ремиссии (10%), у реципиентов аллогенных ТГСК – в период гранулоцитопении на этапе приживления гемопоэтических клеток (40-70%) и при развитии реакции “трансплантат

против хозяина” (10-70%) [60,61]. У других категорий пациентов с лейкозами и лимфомами частота инфекционных осложнений варьирует от 10 до 30%, она выше в период индукции ремиссии, при резистентном варианте опухоли, при высокодозной химиотерапии, при сопутствующей гипогаммаглобулинемии, в период вынужденной гиподинамии и постоянного постельного режима.

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

Основным фактором, определяющим развитие инфекционных осложнений у гематологических пациентов, является нейтропения (нейтрофилы $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) или лейкопения (лейкоциты $\leq 1\,000 \times 10^9/\text{л}$), а также длительность нейтропении – частота инфекций существенно возрастает при длительности нейтропении более 10 дней. Риск развития инфекций возрастает при нарушении фагоцитарной функции нейтрофилов, при дефектах клеточного и гуморального иммунитета, повреждении слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (особенно мукозитах III-IV степени), наличии центрального венозного катетера (ЦВК). Источником развития инфекции, как правило, является желудочно-кишечный тракт, когда активно происходит транслокация микроорганизмов со слизистой оболочки, поврежденной в результате химиотерапии. Другие основные входные ворота инфекции при нейтропении – ЦВК.

Этиология инфекционных осложнений

Этиологическая структура возбудителей у гематологических пациентов, в том числе, пациентов с лимфомами, разнообразна и включает бактерии, грибы (дрожжевые и плесневые), герпесвирусы. В первые 7-10 дней инфекционный процесс, как правило, бывает обусловлен бактериями, а по мере удлинения нейтропении возрастает риск возникновения инвазивного аспергиллеза [60]. В этиологии инфекций кровотока на долю грамотрицательных бактерий приходится 49,7%, грамположительных бактерий - 42,7%, дрожжеподобных грибов – 7,4% [24]. Основными возбудителями сепсиса являются *Escherichia coli* (17,8%), коагулазонегативные стафилококки (17,4%), *Enterococcus spp.* (10,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (7,6%), *Klebsiella pneumoniae* (8,2%). В последние годы увеличилась детекция *Acinetobacter spp.* и *Stenotrophomonas maltophilia*, и они входят в число пяти ведущих грамотрицательных бактерий при инфекциях кровотока после *E.coli*, *K. pneumoniae*, *P.aeruginosa*.

Основными механизмами устойчивости у энтеробактерий являются продукция бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) – в 40-50% случаев, и детекция карбапенемаз, преимущественно у *K. pneumoniae* (10-30%). Устойчивость *P. aeruginosa* составляет к карбапенемам и колистину 40-50% и 29%, соответственно, штаммов *Acinetobacter baumannii* к карбапенемам - 65-70% [62]. Среди грамположительных бактерий отмечена устойчивость *Enterococcus faecium* к ванкомицину (15%). Для грибов рода *Candida* характерно снижение доли *C. albicans* до 30% и широкое видовое разнообразие *Candida non-albicans* [24].

Клинические проявления инфекций

Для инфекций периода нейтропении/лейкопении характерными признаками являются

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

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

Существует обобщающий термин “фебрильная нейтропения”, включающий все случаи фебрильной температуры у пациентов с нейтропенией/лейкопенией. К клинически доказанным относят случаи инфекции, которые 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.

Диагностика инфекционных осложнений.

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

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

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

- активный опрос больного относительно возможных симптомов инфекции, включая наличие болей по ходу пищевода, в промежности;
- ежедневный осмотр слизистой оболочки полости рта при нейтропении, особенно периодонта. Обращают внимание на рыхлость, отек слизистой оболочки (мукозит), наличие налетов, язв;
- осмотр кожи в отношении возможного появления септикопиемических очагов при лихорадке, даже в отсутствие жалоб (при лечении глюкокортикостероидами септикопиемические очаги могут быть при нормальной температуре тела);
- осмотр места установки венозного катетера;
- внимательная аускультация грудной клетки (жесткое дыхание в отсутствие хрипов, минимальное количество влажных хрипов на ограниченном участке могут быть начальным проявлением пневмонии);
- тщательная пальпация живота (первые симптомы псевдомембранозного колита — появление боли или «урчание» при пальпации в правой подвздошной области (область слепой кишки)).

Для микробиологического исследования крови используют автоматический анализатор для гемокультур. Проводят исследование у пациентов с температурой $\geq 38^{\circ}\text{C}$ или наличии септикопиемических очагов на коже. Кровь берут одновременно из вены и из ЦВК или из двух разных вен в 2-4 флакона (аэробы/анаэробы), предназначенных для инкубирования в автоматическом анализаторе для гемокультур. На основании разницы во времени регистрации положительной гемокультуры, взятой одновременно из ЦВК и из вены может быть заподозрено инфицирование ЦВК. В этом случае положительная гемокультура, взятая из ЦВК, опережает на 2 часа и более положительную гемокультуру из вены. Кровь для микробиологического исследования проводят с максимальным соблюдением правил асептики, в каждый флакон вводят 10 мл крови пациента. Введение меньшего объема крови снижает вероятность получения положительной гемокультуры.

При инфекции кровотока выделение коагулазонегативных стафилококков и *Corynebacterium* spp. должно быть подтверждено двумя положительными гемокультурами, поскольку эти микроорганизмы принадлежат к облигатной микрофлоре, и детекция их только в одном из двух флаконов расценивается как контаминация исследуемых образцов крови (облигатная микрофлора).

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

При наличии признаков воспаления и отделяемого в месте установки ЦВК проводят микробиологическое исследование мазков из этой области. Исследуют мазки на наличие нетуберкулезных микобактерий, если изменения на коже в области ЦВК приобретают хронический характер. Не проводят рутинное исследование всех удаленных катетеров.

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

значимых количествах.

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

Микробиологическое исследование кала проводят у пациентов с диареей для определения токсинов *Clostridioides difficile* в кале. Если результат этого теста оказывается отрицательным, проводят количественное исследование на условно-патогенные микроорганизмы, а также на *Cryptosporidium parvum*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Listeria* spp., *Yersenia* spp., вирусы (ротавирусы, аденовирусы). Энтероколиты могут быть обусловлены *Candida* spp. При количественном исследовании кала следует обращать внимание на выделение штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.), продуцирующих БЛРС или карбапенемазы. У больных с персистирующей фебрильной нейтропенией и отсутствием положительной гемокультуры эти микроорганизмы могут быть причиной инфекции.

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

идентификацию до вида.

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

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

Исследование показано:

- при инфекции промежности, воспалении или повреждении слизистой прямой кишки (трещина, парапроктит и др.);
- у пациентов с персистирующей фебрильной нейтропенией длительностью от 4-5 дней и отсутствием диагностически значимых результатов исследований;
- в качестве скрининга в группе высокого риска развития инфекций у пациентов острыми лейкозами и у реципиентов аллогенного костного мозга при поступлении в стационар, затем каждые 7 дней до восстановления гранулоцитов в крови или лейкоцитов $>1,0 \times 10^9/\text{л}$;

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

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

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

Микробиологическое исследование биоптатов / соскобов / отделяемого пораженных участков кожи проводят при наличии септикопиемических очагов кожи (инфильтраты в

дерме любых размеров, возникшие при гипертермии) или других образований на коже. Проводят гистологическое и микробиологическое (культуральное) исследование на наличие бактерий, грибов, туберкулеза; микроскопическое исследование с окраской по Граму, Цилю-Нильсену, калькофлюором белым.

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

Определение антигена Legionella pneumophila в моче проводится при наличии пневмонии с очагами консолидации.

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

- мониторинг в период нейтропении у пациентов острыми миелоидными лейкозами и у реципиентов аллогенных гемопоэтических клеток, если не проводится профилактики противогрибковыми препаратами, активными в отношении плесневых грибов;
- у пациентов с факторами риска (длительность нейтропении от 10 дней и более, применение глюкокортикоидов, флударабина) и радиологическими признаками, характерными для инвазивного аспергиллеза, в период нейтропении.
- при 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: $\geq 1,0$ [63].

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

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

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

Определение антигена Cryptococcus (глюкуроноксиломаннан) выполняется при подозрении на инфекцию, вызванную криптококком, у пациентов с факторами риска (Т-клеточный иммунодефицит) возникновения этой инфекции. Группу риска в том числе составляют пациенты, получающие лечение глюкокортикоидами, флударабином, и др. Определяют антиген в СМЖ, в крови, жидкости БАЛ, моче. Тест включен в критерии диагностики инвазивного криптококкоза. Исследование проводят с помощью латекс-теста (качественный анализ).

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

Показаниями к проведению *КТ/СКТ органов грудной полости* являются:

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

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

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

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

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

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

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

Эхокардиография (ЭхоКГ), включая чрезпищеводную ЭхоКГ

Проводится для исключения бактериального эндокардита, особенно в случае:

- микробиологически подтвержденной инфекции, вызванная *S. aureus*;
- длительной (более 10-14 дней) персистирующей гипертермии, особенно у больных вне лейкопении.

Чрезпищеводную ЭхоКГ назначают при сохраняющейся гипертермии и отрицательных результатах ЭхоКГ.

В табл. 1 суммированы диагностические исследования у больных с гематологическими заболеваниями и инфекциями.

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

Показания	Исследование
Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$, впервые возникшая	Взятие крови в 2 флакона для гемокультуры (вена-катетер или вена-вена)
Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ в течение ≥ 5 дней и лейкопения	Повторное взятие крови для гемокультуры 1 раз в неделю Микробиологическое исследование мочи Ректальный мазок КТВР легких

Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$, длительная, сохраняется после «выхода» из нейтропении	УЗИ брюшной полости Определение антигена <i>Candida</i> (маннан) и антител <i>Candida</i> (антиманнан) в крови КТВР или МРТ органов брюшной полости при неинформативном УЗИ
Катетер-ассоциированная инфекция	Взятие одновременно крови из вены и из ЦВК для микробиологического исследования Положительная гемокультура из ЦВК получена раньше на 2 часа и более чем из вены – удаление ЦВК ввиду высокой вероятности его инфицирования
Ожидаемая нейтропения (лейкопения) >10 дней	Исследование крови на антиген <i>Aspergillus</i> 2 раза в неделю
Стоматит	Мазок со слизистой ротоглотки
Эзофагит	Эзофагоскопия (тромбоцитов не менее $50 \times 10^9/\text{л}$) Исследование - соскоб (браш-метод) со слизистой оболочки или биопсия
Некроз слизистой оболочки носового хода	Мазок со слизистой оболочки носа
Гайморит	Исследование содержимого околоносовой пазухи, полученной при пункции
Симптомы инфекции мочевыводящих путей Лейкоцитурия	Микробиологическое исследование мочи
Пневмония	КТВР легких Бронхоальвеолярный лаваж после КТВР легких Полное исследование жидкости БАЛ (микроскопия, микробиологическое исследование на бактерии и грибы, определение галактоманнана, флюоресцентная микроскопия на <i>P. jirovecii</i> , определение ДНК вирусов, <i>P. jirovecii</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>) Исследование крови на антиген <i>Aspergillus</i>
Симптомы менингита «Мозговая» симптоматика на фоне лихорадки и нейтропении Обнаружение очага (очагов) в головном мозге	Люмбальная пункция Полное исследование СМЖ (см. текст), включая исследование на антиген <i>Cryptococcus</i> (глюкуронооксиломаннан)
Диарея	Исследование кала на токсин <i>C. difficile</i>
Парапроктит Трещина в области прямой кишки	Мазок со слизистой оболочки прямой кишки
Образования (инфильтраты) на коже	Биопсия Микробиологическое и гистологическое исследование биоптата

Показания к назначению антибактериальной терапии первого этапа

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

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

При фебрильной нейтропении в 1-й линии назначают внутривенно антибиотик с активностью против грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку - пиперациллин/тазобактам (4,5 г х 3 раза) или цефоперазон/сульбактам (4 г х 2 раза). В клиниках с низкой частотой детекции энтеробактерий с продукцией БЛРС допустимо назначение цефепима (2 г х 2 раза) или цефтазидима (2 г х 3 раза). Препарат выбора для беременных с заболеваниями системы крови – цефепим. При неэффективности и отсутствии информативных микробиологических исследований проводят замену антибиотиков 1й линии на антипсевдомонадный карбапенем (имипенем, меропенем или дорипенем). В 1й линии терапии фебрильной нейтропении не назначают цефтриаксон, цефоперазон, фторхинолоны.

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

Модификацию противомикробной терапии проводят на основании клинических симптомов, инструментальных и микробиологических исследований. У больных с персистирующей фебрильной нейтропенией и отрицательной гемокультурой при модификации учитывают чувствительность грамотрицательных бактерий, колонизирующих слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта. При неэффективности карбапенемов и

сохранении нейтропении добавляют противогрибковые препараты – эхинокандин (каспофунгин, микафунгин или анидулафунгин), вориконазол, амфотерицин В; орофарингеальном кандидозе и эзофагите - флуконазол.

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).

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

Лечение микробиологически подтвержденных инфекций

Грамотрицательные возбудители

Энтеробактерии с продукцией БЛРС, Enterobacter spp

Препарат выбора – антипсевдомонадный карбапенем (имипенем, меропенем или дорипенем). вне 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 KPC, OXA-48 - цефтазидим-авибактам (2,5 г каждые 8 часов, введение в течение 2 часов), при детекции металлоферментов (NDM) – сочетание цефтазидима-авибактама с азтреонамом (по 2 г 3 раза в сутки). Препараты, используемые в лечении инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими бактериями представлены в таблице 2. Тигециклин имеет низкие концентрации в крови и в моче, проявляет бактериостатическое действие, не относится к препаратам выбора при инфекциях кровотока. При инфекциях кровотока назначают тигециклин только при отсутствии других опций в лечении.

Таблица 2. Дозы антибиотиков, рекомендуемые для лечения инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз

Препарат	Доза
Цефтазидим-авибактам	2,5 г каждые 8 часов, длительность инфузии 2 часа
Меропенем	2 г каждые 8 часов продолжительная инфузия в течение 3х часов
Имипенем	1 г каждые 8 часов
Дорипенем	1 г каждые 8 часов, продленная инфузия (4 часа)
Эртапенем	1 г каждые 24 часа или 1г каждые 12 час Используют в режиме “два карбапенема” при отсутствии других опций
Колистин	Нагрузочная доза 9 млн МЕ, в первый день, однократно, далее по 4,5 млн МЕ каждые 12 час Ингаляции 1-3 млн МЕ каждые 8 часов
Полимиксин В	Нагрузочная доза 2-2,5 мг/кг, далее 1,25-1,5 мг/кг каждые 12 час
Тигециклин	Первая доза 100 мг, далее каждые 12 часов по 50 мг

Гентамицин, тобрамицин	5-7 мг/кг/сутки, введение в течение 1 часа
Амикацин	15-20 мг/кг/сутки, введение в течение 1 часа
Фосфомицин	По 4 г каждые 6 час или по 8 г каждые 8 час (суммарно 16-24 г)
Азтреонам	2 г каждые 8 часов

Pseudomonas aeruginosa

Выбор антибиотиков проводится согласно чувствительности выделенных штаммов. Лечение проводят сочетанием антибиотиков. При инфекциях кровотока, вызванных *P. aeruginosa*, часто наблюдается диссеминация в легких, и в этих случаях необходимо использовать антибиотики, для которых характерна высокая концентрация в легких. Такими параметрами обладает цефтолозан-тазобактам, который активен против карбапенем-резистентных *P. aeruginosa* без продукции карбапенемаз [64]. Препараты для лечения представлены в таблице 3.

Таблица 3. Лечение инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*

Препарат	Доза
Цефтолозан/тазобактам	1,5 или 3 г каждые 8 часов, инфузия в течение 1 часа (при пневмонии по 3 г x 3 раза)
Цефтазидим	Нагрузочная доза 1-2 г, затем 6 г/сут, непрерывная инфузии в течение 24 ч
Цефепим	Нагрузочная доза 15 мг/кг в течение 30 мин, затем 6 г/сут посредством непрерывной инфузии в течение 24 часов
Пиперациллин/тазобактам	Нагрузочная доза 2,25 г затем 16,2 г/сут посредством непрерывной инфузии в течение 24 часов
Цефтазидим/авибактам	2,5 г каждые 8 часов, продленная инфузия в течение 2 часов
Азтреонам	Нагрузочная доза 1-2 г, затем 6 г/сут посредством непрерывной инфузии в течение 24 часов
Дорипенем	1 г каждые 8 часов, инфузия в течение 4 часов
Меропенем	Нагрузочная доза 1-2 г, затем по 2 г каждые 8 часов, продленная инфузия в течение 3 часов
Имипенем	1 г каждые 6-8 часов, в/в
Фосфомицин	Нагрузочная доза 2-4 г, затем по 16-24 г посредством непрерывной инфузии в течение 24 часов
Колистин	Нагрузочная доза 6-9 млн МЕ, затем по 4,5 млн МЕ каждые 12 часов
Полимиксин В	Нагрузочная доза 2-2,5 мг/кг, инфузия в течение 2 часов, далее по 1,25-1,5 мг/кг каждые 12 часов, инфузия в течение 1 часа
Ципрофлоксацин	400 мг каждые 8 часов, инфузия в течение 30-60 минут
Левифлоксацин	500 мг каждые 12 часов, инфузия в течение 50-60 минут

Тобрамицин	8 мг/кг 1 раз/сут, инфузия в течение 60 мин
Амикацин	25 мг/кг 1 раз/сут, инфузия в течение 60 минут

Acinetobacter baumannii

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

Stenotrophomonas maltophilia

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

Грамположительные возбудители

Коагулазонегативные стафилококки

Являются причиной бактериемий (2-е место) и катетер-ассоциированных инфекций. Подтверждают инфекцию двумя положительными гемокультурами. Около 80% штаммов устойчивые к оксациллину. Препарат выбора для лечения – ванкомицин.

Enterococcus spp.

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

Staphylococcus aureus

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

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

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

Микроорганизм	Препарат	Доза
---------------	----------	------

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

	Тигециклин	Нагрузочная доза 100 мг, затем по 50 мг каждые 12 часов (не показан для лечения инфекций кровотока, инфекций мочевыводящих путей)
--	------------	---

Отдельные инфекции, требующие особого лечения, у иммунокомпрометированных больных.

Listeria monocytogenes

Listeria monocytogenes (*L. monocytogenes*) вызывают инфекции кровотока и менингоэнцефалит. Инфекция возникает преимущественно у больных с нарушениями Т-клеточного звена иммунитета [65]. 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

[66]. 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 [64]. 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 имипенем/циластатин или дорипенем) и отменяют антибиотики первого этапа у больных с фебрильной нейтропенией. Вориконазол добавляют к лечению при пневмонии, резистентной к лечению антибиотиками, больным с нейтропенией от 10 дней и более или при лечении глюкокортикоидами, при условии, что не выявлены другие потенциальные возбудители

пневмонии. Вориконазол назначают внутривенно, в 1-й день по 6 мг/кг 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг 2 раза в сутки, с переходом в дальнейшем на пероральную форму по 200 мг 2 раза в сутки, прием таблеток натощак или через 1 час после еды.

Инфекция перианальной области (парапроктит, обострение геморроя и другие)

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

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

Перианальная инфекция чаще встречается при нейтропении, которая существенным образом меняет клинику и течение инфекционных процессов, формирование воспалительных изменений в тканях может быть отсроченным и иметь атипичные формы; так, формирование абсцессов в условиях нейтропении происходит редко, изменения в тканях могут представлять собой воспалительные инфильтраты и некрозы. Кроме того, нейтропения определяет возможность для появления дополнительных механизмов инфицирования – распространения микроорганизмов в ткани и кровотоки со слизистой кишечника, через повреждения кожи анального канала и перианальной области. Поэтому в условиях нейтропении частыми источниками инфицирования параректальной клетчатки становятся анальные трещины, язвы, эрозивные проктиты, дерматиты и другие процессы, нарушающие барьерную функцию кожи и слизистой. Опасность перианальной инфекции на фоне нейтропении обусловлена высокой (до 30%) вероятностью сепсиса.

Клиническая картина.

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

Диагностика.

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

Диагноз перианальной инфекции устанавливается клинически на основании симптомов, характеризующих воспаление: перианальная боль, эритема, скопление жидкости или образование свища. При обследовании пациентов с нейтропенией важно учитывать, что инвазивные диагностические процедуры (ректальное исследование и ректоскопии) у этой категории больных связаны с опасностью диссеминации инфекции в ткани и кровотоки. Если диагноз перианальной инфекции сомнителен у пациента с перианальной болью и недостаточностью клинических признаков, проводится визуализация с помощью МРТ или КТ/СКТ органов малого таза. МРТ признаками перианальной инфекции является наличие полостей в параректальной клетчатке, скоплений жидкости, дефектов стенки прямой кишки и свищевых ходов. У больных с нейтропенией

при наличии клинических данных достаточным МРТ-признаком перианальной инфекции является наличие отека параректальной клетчатки. Для выявления характера микрофлоры, назначения и модификации антибактериальной терапии проводят микробиологическое, молекулярное и др. исследования мазков со слизистой прямой кишки, отделяемого свища, поверхности раны, соскоба кожи перианальной области.

Лечение

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

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

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

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

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

7.3. Вирусные инфекции у пациентов с гематологическими заболеваниями

Герпесвирусные инфекции диагностируют чаще всего у гематологических пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Для диагностики герпесвирусных инфекций проводят комплекс необходимых инструментальных исследований для получения

материала – исследование полости рта, промежности, влагалища, прямой кишки, эзофагогастродуоденоскопия, бронхоальвеолярный лаваж, люмбальная пункция, пункция/биопсия ткани/очага поражения любой локализации, выявленных при УЗИ, КТ/СКТ, МРТ органов и полостей, или физикально (везикулы, “корочки” с везикул), сыворотка крови, и др.

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

HSV вызывают у пациентов гематологическими заболеваниями прежде всего повреждение слизистых оболочек (мукозиты), чаще HSV 1 тип. До 80% взрослых пациентов с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) являются серопозитивными по HSV. Мукозиты, вызванные HSV, являются, как правило, проявлением реактивации латентной вирусной инфекции во время курсов полихимиотерапии (ПХТ) и у реципиентов ТГСК. Частота мукозитов, вызванных HSV, среди серопозитивных пациентов ОМЛ во время ПХТ составляет 61%- 66%, среди реципиентов аллогенных ТГСК достигает 80%, из них основная доля в первые 4 недели после ТГСК. При реактивации HSV орорфарингеальные 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 [67].

Диагностика

Серологические тесты (выявление антител в крови, биологических жидкостях) проводят до индукционного курса ПХТ и перед ТГСК с целью выявления серопозитивных пациентов [67].

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 [67].

Лечение

Назначают ацикловир в дозе 250 мг/м² или 5 мг/кг каждые 8 часов в течение 7-10 дней. При нетяжелых мукозитах проводят лечение пероральной формой препаратов – ацикловир по 200 и 5 раз или по 400 мг 5 раз в сутки, валацикловир – по 500 мг 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 [67].

Длительный прием ацикловира редко приводит к развитию резистентности. Резистентность к ацикловиру является следствием длительной реактивации HSV. В этих случаях назначают фоскарнет внутривенно 60 мг/кг каждые 12 час или 40 мг/кг каждые 8 час в течение 7-21 дня или до ликвидации симптомов инфекции [67].

Герпес зостер вирус (Herpes zoster virus, HZV)

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

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

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

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

Цитомегаловирус (Cytomegalovirus, CMV)

CMV остается частым осложнением у гематологических пациентов, в частности, у реципиентов аллогенных ТГСК, может быть причиной заболевания как на раннем, так и позднем этапе после ТГСК, приводит к угнетению костно-мозгового кровообращения. Виремия при лимфоидных гематологических заболеваниях (ХЛЛ, лимфомы, острый

лимфобластный лейкоз) и множественной миеломе достигает 13,6% в то время при миелоидных гемобластозах составляет 3,9%. Выделяют CMV-инфекцию и CMV-заболевание. При CMV-инфекции определяется виремия и температура в сочетании или без подавления костно-мозгового кроветворения. В случае CMV-заболевания вирус определяется в биоптате или из образцов, полученных в ходе инвазивных вмешательств (жидкость бронхоальвеолярного лаважа, СМЖ), с наличием симптомов, ассоциированных с локализацией мест получения образцов исследования. Наряду с пневмонией, энцефалитом, ретинитом может развиваться CMV-гастроинтестинальное заболевание, диагностика которого является наиболее трудной, особенно у пациентов с РТПХ [68].

Диагностика

У реципиентов до ТГСК исследуют наличие антител CMV.

Для диагностики инфекции или заболевания используют молекулярно-биологическое исследование на цитомегаловирус, включая количественное исследование методом ПЦР [68]. Всем реципиентам аллогенной ТГСК следует проводить мониторинг определения ДНК CMV не реже чем 1 раз в неделю. Длительность мониторинга составляет не менее 100 дней. Удлинение мониторинга рекомендовано у реципиентов с острой или хронической РТПХ, имевших CMV инфекцию в раннем периоде ТГСК, а также у реципиентов после несовместимой или неродственной ТГСК.

Лечение

Препаратом 1 линии является ганцикловир (внутривенно, 10 мг/кг/сутки, дозу разделяют на два приема) [68]. При резистентности назначают фоскарнет. Длительность лечения составляет не менее 2 недель. Назначают поддерживающую терапию ганцикловиром, если виремия продолжает определяться через 2 недели [68].

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

Проявления EBV-инфекции могут быть в виде инфекционного мононуклеоза, хронической EBV-инфекции, EBV-ассоциированной опухоли. В некоторых случаях проявлением реактивации бывает энцефалит, пневмония и гепатит. Частота EBV-ассоциированного лимфопролиферативного заболевания составляет у реципиентов аутологичных ТГСК около 0,07%, аллогенных ТГСК – 0,45-4%; наиболее высокий показатель после гаплоидентичной ТГСК (до 25%) и после деплеции Т-клеток (12-29%). Реципиенты после неродственной или частично совместимой ТГСК или после деплеции Т-клеток составляют группу риска в отношении развития EBV ассоциированной опухоли [67].

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

Лечение EBV-ассоциированного лимфопролиферативного заболевания проводят ритуксимабом [67]. Антивирусные препараты и иммуноглобулин не рекомендованы для лечения.

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

Среди HHV6 выделяют тип А и тип В. Реактивация вируса может приводить к развитию энцефалита, угнетению костно-мозгового кроветворения, пневмонии, быть причиной диареи. Энцефалит, вызванный HHV6, является редким проявлением инфекции, описаны случаи при неродственной ТГСК. В СМЖ пациентов с энцефалитом HHV-6 определяется повышенный уровень белка, в половине случаев бывает плеоцитоз. Компьютерная томография головного мозга может быть нормальной, изменения определяются при магнитно-резонансной томографии [68].

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

Лечение включает назначение ганцикловира или фоскарнета, возможно сочетанное применение препаратов [68]. Профилактика в отношении HHV-6 не проводится.

7.4. Диагностика и лечение инфекций, вызванных грибами

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

Диагностика и лечение кандидоза [62,63,69,70]

Кандидоз полости рта и глотки (орофарингеальный кандидоз)

Возбудители

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

Факторы риска

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

Симптомы инфекции

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

Диагностика

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

Показания к назначению противогрибковых препаратов

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

Лечение

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

Кандидоз пищевода

Возбудители

Среди возбудителей преобладают *C. albicans*.

Факторы риска те же, что при орофарингеальном кандидозе.

Симптомы инфекции

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

Диагностика

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

Показания к назначению противогрибковых препаратов

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

Лечение

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

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

перекрестной резистентности. Допустима замена флуконазола на вориконазол при выделении *C. krusei*. Длительность лечения составляет 14-21 день.

Инвазивный кандидоз

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

Возбудители

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

Факторы риска

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

Симптомы инфекции

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

Диагностика

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

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

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

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

Лечение

Основными принципами лечения кандидемии (инвазивного кандидоза) являются:

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

Препараты выбора для лечения инвазивного кандидоза (кандидемии) – эхинокандины, которые в отличие от азолов оказывают фунгицидное действие на кандиды. Замена эхинокандинов на флуконазол возможна только при выделении флуконазолчувствительных *Candida* spp. и стабильном состоянии пациента. Из группы эхинокандинов назначают один из препаратов – каспофунгин (в 1-й день 70 мг, далее по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки); микафунгин (по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки); анидулафунгин (в 1-й день 200 мг, далее по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки). Эхинокандины – это единственные препараты, применение которых при инвазивном кандидозе привело к достоверно значимому увеличению числа излечений и к снижению летальности в сравнении с другими антимикотиками (азолами, липидными формами амфотерицина В). Не используют сочетание противогрибковых препаратов в 1-й линии терапии кандидемии (инвазивного кандидоза). Альтернативные препараты для лечения инвазивного кандидоза - вориконазол (в 1-й день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки); амфотерицин В (0,7-1,0 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки). Амфотерицин В назначают только при отсутствии других опций для лечения ввиду его высокой токсичности и низкой эффективности. Флуконазол в качестве препарата 1-й линии не используют у больных с гематологическими заболеваниями. При сочетании кандидемии и инвазивного аспергиллеза назначают вориконазол (в 1-й день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг 2 раза в сутки внутрь) или липидную форму амфотерицина В (5 мг/кг, внутривенно, 1 раз в сутки).

Для штаммов *Candida* spp. характерным является высокая способность к формированию биопленок, которая составляет 50% и преобладает у *C. tropicalis* и *C. krusei* (80%) [71]. Удаление центрального венозного катетера (ЦВК) является обязательным у больных вне гранулоцитопении и в случаях повторного выделения *Candida* spp. из гемокультуры на фоне терапии противогрибковыми препаратами. Не проводят замену ЦВК по проводнику.

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

цитостатической терапии.

Длительность лечения

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

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

Хронический диссеминированный (гепатолиенальный) кандидоз

Симптомы

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

Диагностика

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

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

Показанием к назначению противогрибковых препаратов являются лихорадка на фоне лечения антибиотиками, которая сохраняется при повышении количества лейкоцитов

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

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

Инвазивный кандидоз центральной нервной системы (ЦНС)

У взрослых гематологических пациентов инвазивный кандидоз ЦНС возникает при диссеминации кандид из крови или является осложнением нейрохирургических операций (шунтирование и др.). Проявления кандидоза ЦНС - менингит (ведущее), также возможны множественные абсцессы в веществе головного мозга, большого размера солитарный абсцесс, эпидуральные абсцессы.

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

Диагностика

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

Лечение

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

внутривенно 1 раз в сутки).

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

Длительность лечения

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

Кандидозный эндофтальмит

Кандидозный эндофтальмит - воспаление внутренних оболочек глаза с формированием абсцесса (абсцессов) в стекловидном теле, возникает при диссеминации кандид из крови. Основной симптом - снижение остроты зрения вплоть до развития слепоты. Во всех случаях необходима консультация офтальмолога. При офтальмоскопии на сетчатке определяют множественные белесоватые очаги. Выполняют КТ/МРТ головы (по показаниям с контрастированием) для оценки локализации, размеров, динамики очага (очагов) поражения.

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

Кандидозный эндокардит, перикардит, миокардит, тромбофлебит

У иммунокомпрометированных пациентов ХЛЛ/ЛМЛ эти осложнения возникают при гематогенной диссеминации *Candida spp.*; симптомы соответствуют аналогичной локализации инфекции бактериальной природы. Для диагностики проводят необходимые инструментальные и лабораторные исследования – ЭКГ, ЭхоКГ, КТ/МРТ органов грудной полости, доплерографические исследования, УЗИ сосудов, консультация

кардиолога, кардиохирурга, ангиохирурга, микробиологические (бактериологические) исследования крови, микробиологические (бактериологические), цитологические и гистологические исследования биоптатов. Диагноз устанавливают на основании обнаружения *Candida* spp. в материале из пораженных клапанов сердца или присутствия непосредственной связи между выделением *Candida* spp. из гемокультуры и появлением симптомов диссеминации инфекционного процесса. Препарат выбора - каспофунгин, альтернативный препарат – липидные формы амфотерицина В. Флуконазол назначают при стабилизации симптомов инфекции и выделении флуконазолчувствительных *Candida* spp. Оперативное лечение включает удаление инфицированных клапанов сердца, перикардэктомию при перикардите. Длительность лечения кандидозного эндокардита после хирургического вмешательства составляет не менее 6 недель; при наличии абсцессов и других осложнений - более продолжительный период. Если операцию на клапанах не проводят, то назначают пожизненно флуконазол в дозе 400-800 мг в сутки внутрь или внутривенно 1 раз в сутки. Лечение кандидозного перикардита и миокардита продолжается несколько месяцев.

Кандидоз мочевыводящих путей

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

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

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

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

Диагностика и лечение криптококкоза [62,63,69]

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

Симптомы

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

Диагностика

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

Диагноз устанавливают на основании:

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

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

Лечение

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

Микозы, вызванные редкими дрожжеподобными грибами [62,63,69]

Общая характеристика для грибов этой группы – низкая вирулентность, широкое распространение в природе, частая колонизация кожи и слизистых оболочек человека, природная устойчивость к эхинокандинам, за исключением *Saccharomyces* spp., вызывают поверхностные инфекции в общей популяции пациентов. Грибы этой категории редко вызывают инвазивные микозы у иммунокомпрометированных пациентов. В общей

структуре фунгемий редкие дрожжеподобные грибы занимают от 1% до 5%. Как правило, микробиологическим подтверждением является выделение грибов из гемокультуры. Заболевание возникает у тяжелой категории гематологических пациентов, включая пациентов с острыми лейкозами, реципиентов аллогенных СГК и др. Крайне важно провести идентификацию до вида всех дрожжеподобных грибов, выделенных из стерильных локусов, с помощью современных тест-систем или масс-спектрометрии. К редким дрожжеподобным грибам относят *Geotrichum* spp., *Rhodotorula* spp., *Saccharomyces* spp., *Trichosporon* spp., *Malassezia* spp., *Pichia anomala*, *Saprochaete capitata*

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

В структуре фунгемий не превышают 0,5%. Фунгемии, вызванные *S. capitata* в сравнении с *Candida* spp, характеризуются высокой частотой диссеминации в паренхиматозные органы (60-80%) и высокой летальностью (50-60%). К факторам риска относят нейтропению, наличие ЦВК. Диагноз ставят на основании выделения *S. capitata* из гемокультуры, хотя бы однократном, или из биоптатов органов и тканей. Идентификацию до вида проводят с помощью современных тест-систем или масс-спектрометрии, а не на основании микроскопии или культуральных свойств. Во всех случаях выделения *S. capitata* из гемокультуры выполняют КТ (с контрастированием) или МРТ органов брюшной полости ввиду высокой вероятности диссеминации. Симптомы инфекции, вызванной *S. capitata*, аналогичны симптомам при кандидемии – высокая температура, озноб, гипотензия. Лечение включает удаление ЦВК во всех случаях, назначение вориконазола (1-й день 12 мг/кг/сутки, внутривенно, доза разделяется на два приема, далее – 8 мг/кг/сутки, при стабилизации состояния – перевод на пероральную форму вориконазола по 200 мг x 2 раза в сутки) или амфотерицина В (1 мг/кг/сутки (+/- флуцитозин)). При отсутствии эффекта от монотерапии можно использовать сочетание вориконазола с амфотерицином В. Амфотерицина В заменяют на липидные формы амфотерицина В (доза 3-5 мг/кг/сутки) в случаях повышения креатинина, непереносимости амфотерицина В, неэффективности. Против *S. capitata* проявляют активность *in vitro* также итраконазол и позаконазол, не активен -- флуконазол. Не рекомендовано применение эхинокандины по причине природной резистентности *S. capitata*.

Микозы, вызванные *Malassezia* spp.

Ведущие возбудителями инвазивных микозов у человека - *M. furfur* и *M. pachydermatis*, являются липофильными грибами. Основным проявлением инфекции служит фунгемия, также могут возникать перитонит, эндокардит, пневмония, остеомиелит, менингит. Инфекции, вызванные *Malassezia* spp. характеризуются нетяжелым течением и

низкой летальностью. Ввиду липофильной природы большинства *Malassezia* spp., инфекция развивается у больных, получающих парентеральное питание, содержащее жирные кислоты. К другим факторам риска относят наличие ЦВК, перитонеального диализа, иммуносупрессии, тяжелой сопутствующей патологии. Возможны эпидемические вспышки в стационаре. Диагностика включает выделение *Malassezia* spp. из гемокультуры или других стерильных образцов (асцитическая жидкость, ликвор, биоптаты органов). Для детекции *Malassezia* spp. необходимо в питательную среду добавлять жиры (например, стерильное оливковое масло) ввиду их липофильной природы. Лечение включает удаление ЦВК, прекращение парентерального питания, назначение флуконазола (400 мг), или амфотерицин В (1 мг/кг), или вориконазола (1-й день 12 мг/кг, далее 8 мг/кг). Не рекомендовано назначать эхинокандины ввиду природной резистентности *Malassezia* spp.

Микозы, вызванные *Trichosporon* spp.

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

Лечение включает удаление ЦВК, назначение вориконазола в стандартных дозах, альтернативный препарат – флуконазол. Активность флуконазола в отношении

Trichosporon spp. вариабельная. Назначение амфотерицина В не рекомендовано ввиду низкой активности в лечении этих инфекций (16-24%). Изоляты *Trichosporon* spp. проявляют природную устойчивость к эхинокандинам.

Микозы, вызванные *Rhodotorula* spp.

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

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

Микозы, вызванные *Saccharomyces* spp.

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

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

Генетически родственны *S. Capitata*; описаны единичные случаи инвазивной инфекции у гематологических пациентов, способны вызывать эпидемические вспышки в

стационарах. В основе диагностики выделение грибов из гемокультуры (кровь) или других стерильных образцов (асцитическая жидкость, ликвор, биоптаты органов и др.). Препаратом выбора является амфотерицин В (1 мг/кг/сутки), альтернатива – липидные формы амфотерицина В (3 мг/кг/сутки). Применение флуконазола, вориконазола и эхинокандинов не рекомендовано.

Инвазивный аспергиллез [62,63,69,70,72]

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

Факторы риска

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

Инвазивный аспергиллез легких

Симптомы

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

Диагностика инвазивного аспергиллеза легких

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

Радиологические особенности инвазивного аспергиллеза легких

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

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

Мониторинг исследований

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

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

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

Лечение инвазивного аспергиллеза

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

Препаратами выбора являются вориконазол (в 1-й первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, с переходом в дальнейшем на пероральную форму по 200 мг 2 раза в сутки, у больных с высокой массой тела пероральная доза составляет 8 мг/кг, максимально - по 300 мг x 2 раза, прием натощак или через 1 час после еды), изавуконазол по 200 мг каждые 8 час в течение 2 дней, далее по 200 мг 1 раз в сутки внутривенно или перорально [6]. Изавуконазол в сравнении с вориконазолом имеет достоверно ниже токсичность, разрешен больным с отклонениями в функции печени, проявляет активность не только против *Aspergillus*, но и грибов рода *Mucorales*. Больным печеночными порфириями не назначают азолы, для лечения используют эхинокандин. Альтернативные антимикотики для лечения инвазивного аспергиллеза легких - липидный комплекс амфотерицина В (5 мг/кг/сутки внутривенно), липосомальный амфотерицин В (3 мг/кг/сутки), каспофунгин (в 1-й день 70 мг, затем 50 мг внутривенно 1 раз в сутки), микафунгин (100 мг 1 раз в сутки внутривенно). Лечение амфотерицином В инвазивного аспергиллеза легких не показано.

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

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

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

Инвазивный аспергиллезный риносинусит

Симптомы включают затруднение носового дыхания, выраженную локальную боль

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

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

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

Резистентный инвазивный аспергиллез

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

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

Инвазивный аспергиллез ЦНС

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

нарушений. Лечение длительное, составляет несколько месяцев.

Диагностика и лечение мукомикоза [62,63,69,70,73]

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

Факторы риска возникновения мукомикоза во многом схожи с таковыми для инвазивного аспергиллеза и включают длительную гранулоцитопению (нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$), трансплантацию аллогенных СГК, отсутствие ремиссии гемобластоза, лечение глюкокортикостероидами и другими иммуносупрессивными препаратами. К дополнительным факторам риска, ассоциированным с развитием мукомикоза, относят сахарный диабет, тяжелые травмы и обширные ожоги. Следует отметить, что вориконазол не активен в отношении *Mucorales*, и в период его применения может возникать мукомикоз. Важным компонентом метаболизма *Mucorales* является железо, поэтому пациентов с гемосидерозом относят к группе высокого риска по возникновению мукомикоза, как и пациентов, получающих лечение дефероксамином.

Мукомикоз легких

Симптомы

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

Диагностика мукомикоза легких включает присутствие факторов риска,

радиологические изменения в легких и наличие микологического подтверждения инфекции.

Радиологические особенности мукомикоза легких

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

Микологическая диагностика мукомикоза

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

Лечение мукомикоза легких

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

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

Хирургическое лечение мукомикоза легких

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

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

Мукормикоз придаточных пазух носа

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

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

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

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

Мукормикоз кожи и мягких тканей

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

Симптомы мукормикоза кожи и мягких тканей включают наличие признаков воспаления (гиперемии, болезненности, уплотнения) в области очага инфекции с некрозом в центре, который появляется в течение короткого временного промежутка (1-4 суток). Инвазия грибов происходит в окружающие ткани, включая подкожно-жировую клетчатку и мышцы. При прорастании сосудов происходит гематогенная диссеминация мукормикоза в другие органы и ткани. Для диагностики мукормикоза мягких тканей необходимо

провести краевую биопсию области поражения. Диагноз устанавливают на основании выделения культуры *Mucorales* из биоптата некротизированной ткани либо обнаружения несептированного мицелия грибов при флуоресцентной микроскопии или гистологическом исследовании. Лечение мукормикоза мягких тканей во всех случаях комбинированное, включающее обязательную резекцию некроза до здоровых фрагментов и назначение антимикотиков, как при мукормикозе легких.

Диагностика и лечение инвазивных микозов, вызванных редкими плесневыми грибами [62,63,69,74]

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

Фузариоз

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

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

показано сочетание противогрибковых препаратов в качестве стартовой терапии. Не назначают эхинокандин ввиду природной устойчивости.

Сцедоспориоз

Основными возбудителя сцедоспориоза являются *Scedosporium apiospermum* и *Scedosporium prolificans*. У иммунокомпрометированных больных преобладает диссеминированная форма инфекции с преимущественным поражением кожи, придаточных пазух носа, легких и центральной нервной системы. При сцедоспориозе головного мозга, в отличие от инвазивного аспергиллеза, может не быть изменений в легких или придаточных пазухах носа. *S. prolificans*, как и *Fusarium* spp., с высокой частотой (>50%) выделяют из гемокультуры. Для инфекций, вызванных *S. prolificans*, характерна очень высокая летальность (до 95%) среди больных опухолями системы крови ввиду наличия устойчивости этого микроорганизма ко многим противогрибковым препаратам, а в ряде случаев ко всем антимикотикам. Критерии диагностики сцедоспориоза включают выделение *Scedosporium* spp. из гемокультуры или других стерильных образцов (аспират из придаточных пазух носа, биоптаты тканей и органов), жидкости БАЛ, мокроты. Препарат выбора – вориконазол (дозирование как при аспергиллезе), альтернативные - липосомальный или липидный комплекс амфотерцина В (5 мг/кг) или позаконазол (по 400 мг x 2 раза в сутки). Возможно применение сочетания антимикотиков.

Инфекции, вызванные *Acremonium* spp.

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

Диагностика и лечение пневмоцистной пневмонии [62,63,69,75]

До недавнего времени большинство специалистов относили *Pneumocystis jirovecii* (ранее *Pneumocystis carinii*) к простейшим. Это подтверждалось эффективным лечением пневмоцистной инфекции препаратами с антипротозойной активностью и безуспешной терапией противогрибковыми препаратами, а также отсутствием некоторых веществ в

клеточной стенке пневмоцист, характерных для грибов, например, эргостерола. В настоящее время *P. jirovecii* отнесены к дрожжеподобным грибам, сходным с патогенами растений, на основании идентичности строения ряда клеточных структур, гомологичности ферментных систем, фрагментов рибонуклеиновых кислот (16S рРНК, 5S рРНК).

В общей популяции передача возбудителя происходит при непосредственном контакте с носителем *P. jirovecii*. У иммунокомпрометированных пациентов *P. jirovecii* вызывают тяжелую пневмонию, в большинстве случаев сопровождающейся острой дыхательной недостаточностью. Пневмоцистная пневмония возникает, прежде всего, у реципиентов аллогенных СГК, пациентов с острыми лимфобластными лейкозами, лимфопролиферативными заболеваниями, включая пациентов хроническим лимфолейкозом, лимфомами, множественной миеломой. Сопутствующие заболевания, такие как хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма также ассоциированы с развитием этой инфекции. Активная профилактика пневмоцистных пневмоний привели к существенному снижению частоты подобных осложнений. Развитие пневмоцистной пневмонии на фоне профилактического приема ко-тримоксазола бывает обусловлено чаще всего нарушениями в режиме приема препарата, а не резистентностью. Летальность от пневмоцистной пневмонии у гематологических пациентов может достигать 30-50%, особенно у реципиентов аллогенных СГК.

Факторы риска

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

Симптомы

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

Диагностика включает обнаружение цист, трофозоидов при флуоресцентной

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

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

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

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

Радиологические особенности пневмоцистной пневмонии

Заподозрить пневмоцистную пневмонию можно только по данным КТ/СКТ.

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

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

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

желудочно-кишечном тракте.

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

7.5. Профилактика инфекционных осложнений у пациентов с гематологическими заболеваниями

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

Профилактика инфекций, вызванных бактериями

Профилактику бактериальных инфекций проводят реципиентам аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), не имеющим колонизации слизистых оболочек энтеробактериями с продукцией β -лактамаз расширенного спектра или карбапенемаз, фторхинолон-устойчивыми штаммами *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii* и другими бактериями, устойчивыми к фторхинолонам. Перед назначением фторхинолона для профилактики необходимо исследовать мазок со слизистой прямой кишки, исследование повторяют каждые 7 дней. Профилактику отменяют при назначении системных антибиотиков по поводу лихорадки в период нейтропении. Для профилактики используют фторхинолоны - цiproфлоксацин по

0,5 г внутрь 2 раза в сутки или левофлоксацин по 0,5 г внутрь 1 раз в сутки. Назначают фторхинолон перед ТГСК с 1-го дня кондиционирования, отменяют - при лейкоцитах более $1,0 \times 10^9/\text{л}$ или при назначении системных антибиотиков по поводу возникшей инфекции.

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

Профилактика пневмоцистной пневмонии [76]

Профилактика пневмоцистной пневмонии является обязательной для:

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

Препарат для профилактики назначают больным ОЛЛ с 14-го дня полихимиотерапии (ПХТ) и проводят весь период лечения, включая этап поддерживания; реципиентам аллогенных ТГСК – от дня констатации приживления костного мозга в течение 6 мес и более, включая весь период в период иммуносупрессивной терапии до повышения уровня CD4^+ более $200 \text{ кл}/\text{мм}^3$. Длительность профилактики при использовании препаратов алемтузумаб, флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб, глюкокортикостероидов составляет от 6 мес и более.

Профилактика пневмоцистной пневмонии также рекомендована:

- пациентам с лимфопролиферативными заболеваниями при лечении курсами ПХТ, включающими глюкокортикостероидные препараты (в том числе, R-CHOP или BEACOPP-14, BEACOPPesc и др.);
- при лечении лимфопролиферативных заболеваний нуклеозидными препаратами (флударабин, кладрибин);

- при применении иммунодепрессантов (например, микофенолат мофетил);
- при проведении лучевой терапии опухоли центральной нервной системы (ЦНС), или метастазах в ЦНС, с использованием высоких доз кортикостероидов.

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

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

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

Профилактика инфекций, вызванных грибами [63]

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

Различают первичную и вторичную противогрибковую профилактику.

Первичная противогрибковая профилактика

Первичная противогрибковая профилактика показана:

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

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

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

- микафунгин (по 50 мг внутривенно);

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

Реципиентам, имевшим в анамнезе инвазивный аспергиллез назначают:

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

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

Реципиентам аутологичной ТГСК в период гранулоцитопении противогрибковую профилактику не проводят.

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

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

Антимикотики для профилактики назначают реципиентам аллогенной ТГСК с 1-го дня предтрансплантационного кондиционирования, реципиентам с РТПХ и терапией преднизолона ≥ 1 мг/кг – с 1-го дня применения глюкокортикоидов, пациентам острым миелобластным лейкозом – с 1-го дня послекурсового периода, пациентам апластической анемией – за 2 дня до введения АТГ (в день назначения преднизолона).

Критерии отмены профилактики противогрибковыми препаратами:

- у реципиентов аллогенных ТГСК без РТПХ – восстановление гранулоцитов ($>0,5 \times 10^9/\text{л}$);
- у пациентов с РТПХ – “контроль” над РТПХ, снижение дозы преднизолона до 0,15-0,3 мг/кг/сут, количество гранулоцитов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$, отсутствие лимфопении и цитомегаловирусной инфекции.

- Особое внимание при отмене профилактического приема противогрибковых препаратов, активных в отношении плесневых грибов, следует уделять пациентам с доказанной или предполагаемой РТПХ легких. При наличии мокроты у пациентов с РТПХ легких необходимо во всех случаях проводить микологическое исследование на плесневые грибы. При обнаружении плесневых грибов в мокроте, даже при минимальных изменениях в легких, следует назначать позаконазол (суспензия, по 400 мг х 2 раза после еды), или позаконазол в таблетках (в 1й день по 300 мг х 2 раза, затем по 300 мг 1 раз), или изавуконазол (в 1-2 дни по 200 мг 3 раза, затем по 200 мг 1 раз в таблетках или внутривенно), вориконазол (по 200 мг х 2 раза в таблетках, у больных с весом > 85 кг суточную дозу вориконазола в таблетках назначают из расчета 8 мг/кг/сутки, максимально – по 300 мг х 2 раза);
- у пациентов с острыми миелоидными лейкозами – восстановление гранулоцитов ($>0,5 \times 10^9/\text{л}$);
- у пациентов с апластической анемией – через 10 дней после окончания введения АТГ.

Вторичная противогрибковая профилактика

Вторичная противогрибковая профилактика проводится:

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

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

Вторичная противогрибковая профилактика показана при курсах ПХТ, сопровождающихся нейтропенией, и при использовании иммуносупрессивных препаратов. Для вторичной профилактики назначают препарат, при использовании которого было достигнуто излечение от инвазивного микоза, с 1-го дня послекурсового периода или при количестве гранулоцитов $\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$, а также в течение всего периода применения иммуносупрессивных препаратов.

Противогрибковые препараты, используемые для вторичной профилактики больным, имевшим в анамнезе [70]:

- Кандидемию с диссеминацией в органы или хронический диссеминированный кандидоз:

- флуконазол, по 400 мг в сутки, внутривенно или внутрь;
- каспофунгин, по 50 мг в сутки внутривенно;
- микафунгин, по 100 мг в сутки внутривенно;
- анидулафунгин, по 100 мг в сутки внутривенно.
- Инвазивный аспергиллез:
 - вориконазол (таблетки/внутривенно), по 200 мг 2 раза;
 - позаконазол (суспензия), по 200 мг 3 раза (после еды);
 - позаконазол (таблетки) в 1й день по 300 мг х 2 раза, далее по 1 таб 1 раз;
 - изавуконазол (таблетки/внутривенно) в 1-2й дни по 200 мг 3 раза, затем по 200 мг 1 раз.
- Мукормикоз:
 - позаконазол (суспензия), по 200 мг 3 раза (после еды);
 - позаконазол (таблетки) в 1й день по 300 мг х 2 раза, далее по 1 таб 1 раз;
 - изавуконазол (таблетки/внутривенно) в 1-2й дни по 200 мг 3 раза, затем по 200 мг 1 раз.

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

Противогрибковые препараты, назначенные для вторичной профилактики, отменяют при восстановлении гранулоцитов ($>0,5 \times 10^9/\text{л}$).

Профилактика вирусных инфекций [67,68]

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

Используют следующие препараты для профилактики вирусных инфекций:

- ацикловир внутривенно 250 мг/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 или кондиционирования при ТГСК. Перевод с пероральной на внутривенную форму проводят у больных с мукозитом. У реципиентов аллогенной ТГСК и РТПХ или получающих

иммуносупрессивную терапию, включая кортикостероиды, период профилактического приема препаратов является более продолжительным.

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

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

Сепсис и септический шок

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

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

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

исследований, повторение их, изменение тактики антимикробной терапии при отрицательных результатах у этих больных.

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

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

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

В январе 2014 г. Европейское общество специалистов интенсивной терапии (European Society of Intensive Care Medicine) и Общество специалистов критической медицины (Society of Critical Care Medicine) создали рабочую группу по разработке нового определения сепсиса. Это новое определение сепсиса и его осложнений получило название «Сепсис-3» [77].

«Сепсис-3»: отличительные особенности

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Системы органов	Баллы			
	1	2	3	4
Дыхание Р _a O ₂ /F _i O ₂ , мм рт. ст.	399—300	299—200	199—100	< 100
Коагуляция Тромбоциты, $\times 10^3/\text{мм}^3$	< 150	< 100	< 50	< 20
Печень Билирубин, мкмоль/л	20—30	33—101	102—204	> 204
Сердечно-сосудистая система Артериальная гипотензия	АД ср < 65 мм рт. ст.	Допамин < 5 мкг/кг/мин или добутамин (любая доза)*	Допамин > 5 мкг/кг/мин, или адреналин $\leq 0,1$ мкг/кг/мин или норадреналин $\leq 0,1$ мкг/кг/мин	Допамин > 15 мкг/кг/мин, или адреналин > 0,1 мкг/кг/мин, или норадреналин > 0,1 мкг/кг/мин
ЦНС Шкала комы Глазго, баллы	3—14	10—12	6—9	< 6
Почки Креатинин, ммоль/л	0,11—0,17	0,171—0,299	0,3—0,44 или	> 0,44 или
Диурез, мл/сут			< 500 мл/сут	< 200 мл/сут
* Применение ≥ 1 ч; дозы в мкг/кг/мин.				

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

4. Исключено понятие «тяжелый сепсис». «Сепсис» и «септический шок» — это две оставшиеся категории, поскольку, согласно новому определению, сепсис — это системный ответ на инфекцию, сопровождающихся развитием органной дисфункции. По сути то, что раньше называлось тяжелым сепсисом стало называться сепсисом, а то, что

раньше называли просто «сепсис», отнесено к категории инфекции. Таким образом, сепсис, согласно определению «Сепсис-3», это инфекция, протекающая с органной дисфункцией.

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

Эпидемиология сепсиса в гематологической клинике

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

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

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

Диагностические критерии сепсиса

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

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

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

Под артериальной гипотензией понимается снижение систолического АД < 100 мм рт. ст. либо среднего АД < 65 мм рт. ст. в течение более 1 часа, сохраняющееся, несмотря на адекватную инфузионную терапию. Критерием адекватности проводимой инфузионной терапии считается повышение ЦВД до 12 мм рт. ст., нормализация индекса глобального конечно-диастолического объема (ГКДО) по данным транспульмональной термодилуции, то есть > 680 мл/м².

Наличие бактериемии не является обязательным условием для диагностики септического шока. Считают, что больной выведен из состояния септического шока, если в течение суток без введения инотропных или вазопрессорных препаратов и волемической нагрузки систолическое АД стабилизируется на цифрах ≥ 90 мм рт. ст. и исчезают признаки нарушения тканевой перфузии.

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

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

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

Выраженность дыхательной недостаточности оценивается у больных по респираторному индексу, вычисляемому по формуле P_aO_2/F_iO_2 , где P_aO_2 — это напряжения кислорода в артериальной крови, а F_iO_2 — процентное содержание кислорода во вдыхаемой смеси, выраженное в долях единицы. В норме этот показатель превышает 350—400 мм рт. ст.

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

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

1. Взятие крови для микробиологического исследования из периферической вены и/или из центрального катетера в объеме 8—10 мл во флаконы, предназначенные для культивирования аэробных бактерий (BACTEC PLUS Aerobic/F). При наличии у больного установленного центрального венозного катетера в связи с возможным его инфицированием необходимо удалить катетер с последующим посевом его кончика. В

обязательном порядке пациенту устанавливается новый центральный венозный катетер под ультразвуковой навигацией.

2. Выполнение посевов (микробиологических/бактериологических исследований) со слизистых прямой кишки, зева и мочи.

3. Определение концентрации маркеров воспаления — сывороточная концентрация прокальцитонина и С-реактивного белка, плазменная концентрация пресепсина. При развитии септического шока концентрация прокальцитонина может оставаться в пределах нормальных значений (запаздывать), так как уровень прокальцитонина обычно повышается только через 10—12 часов после развития сепсиса. Поэтому рекомендуется повторно определять концентрацию прокальцитонина через 10—12 часов от развития септического шока. Уровни маркеров воспаления должны определяться в динамике.

4. Выполнение спиральной компьютерной томографии (СКТ) грудной клетки всем пациентам с подозрением на пневмонию, по результатам которой выявляется область наибольшего поражения, выполняется фибробронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважом. (См. ниже раздел «Острая дыхательная недостаточность у гематологических пациентов» и Протокол обследования пациентов с поражением легких (рис.1).

5. Выполнение электрокардиографии и трансторакальной эхокардиографии всем пациентам, а также определение концентрации кардиомаркеров (тропонин I, КФК КФК-МБ) для исключения развития септической миокардиальной дисфункции или септического миокардита.

6. Установление артериальной линии для инвазивного мониторинга АД и взятия проб крови для анализа кислотно-щелочного состояния, газов крови у всех пациентов. Устанавливается катетер в а. radialis или а. femoralis либо катетер PiCCO. Цель терапии — достижение среднего АД ≥ 65 мм рт. ст., ЦВД 8—12 мм рт. ст., диуреза $> 0,5$ мл/кг/ч, $S_{cv}O_2 \geq 70\%$, индекса ГКДО ≥ 680 мл/м². Индекс ГКДО необходимо оценивать в динамике. Но не надо стремиться к достижению условных норм индекса ГКДО при появлении признаков перегрузки объемом, так как это условные нормы не всегда отражают волемический статус пациента.

7. При катетеризации сосудов уровень тромбоцитов $< 20 \times 10^9$ /л является показанием для трансфузии концентрата тромбоцитов. Процедуры катетеризации сосудов следует выполнять под ультразвуковым контролем. В неотложных ситуациях катетеризация выполняется при любом уровне тромбоцитов.

8. При возникновении подозрения на сепсис должна быть начата эмпирическая антибактериальная терапия с использованием одного или более препаратов, имеющих

активность против всех потенциальных патогенов (бактерии и/или грибы) и создающих адекватную концентрацию в предполагаемых источниках сепсиса. Антибактериальная терапия должна быть видоизменена с учетом профиля чувствительности микроорганизма к антибиотикам в наиболее ранние сроки. Модификацию антибактериальной терапии проводят согласно результатам микробиологических исследований.

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

10. Вазопрессорная терапия должна начинаться при сохраняющемся в течение > 1 часа, несмотря на инфузию адекватных объемов жидкости, систолическом АД < 90 мм рт. ст. или среднем АД < 65 мм рт. ст. Увеличение дозы препарата продолжается до достижения целевого уровня среднего АД ≥ 65 мм рт. ст. Норэпинефрин — препарат выбора среди вазопрессоров, его начальная доза 0,5—1 мкг/кг/мин. Эпинефрин может использоваться и в качестве второго вазопрессора и в качестве потенциальной замены норэпинефрина в случае, когда необходим дополнительный вазопрессор для поддержания адекватного артериального давления. Терлипрессин (Реместип) в дозе 1,3 мкг/кг/ч может использоваться совместно с норэпинефрином как для поддержания среднего АД, так и для снижения дозы норэпинефрина. Допамин в качестве альтернативного вазопрессора должен использоваться только у строго определенных групп пациентов (например, у пациентов с низким риском тахикардии, у пациентов с брадикардией). Не следует использовать низкие дозы допамина для защиты почек. Инфузия добутамина в дозе до

20 мкг/кг в минуту может быть назначена или добавлена к вазопрессорам в следующих случаях: дисфункция миокарда, выражающаяся в виде роста давления наполнения и низкого сердечного выброса; сохраняющиеся симптомы гипоперфузии несмотря на достигнутый адекватный внутрисосудистый объем и нормальное среднее АД.

11. При развитии септического шока проводится терапия глюкокортикоидами: в первые сутки внутривенно вводится нагрузочная доза 100 мг гидрокортизона в виде болюсной короткой инфузии, а затем начинается круглосуточная инфузия препарата 200 мг/сут в виде внутривенной постоянной суточной инфузии. Гидрокортизон отменяется после прекращения использования вазопрессоров. Не используют гидрокортизон, если волемическая нагрузка и вазопрессорная терапия способны стабилизировать гемодинамику.

12. Препараты крови: показанием для трансфузии эритроцитов является снижение уровня $Hb < 70$ г/л (целевой уровень Hb — 70—90 г/л) у взрослых. Не следует использовать эритропоэтин в качестве специфической терапии анемии, связанной с тяжелым сепсисом. Трансфузию тромбоцитов рекомендовано проводить при снижении уровня тромбоцитов менее 20×10^9 /л либо при наличии геморрагического синдрома. Свежезамороженная плазма (СЗП) не должна применяться для коррекции лабораторных показателей при отсутствии кровотечения или планируемого инвазивного вмешательства. Трансфузия СЗП осуществляется только при развитии геморрагического синдрома.

13. Нет общих данных по проведению заместительной терапии донорскими иммуноглобулинами. Однако у 67% онкогематологических больных с сепсисом выявляется гуморальный иммунодефицит (снижение уровня одного из классов иммуноглобулинов). У пациентов с сепсисом при выявлении гуморального иммунодефицита необходимо проведение заместительной терапии препаратами IgG в зависимости в дозе 0,5 г/кг дней внутривенно. При дефиците иммуноглобулина М используется пентаглобин, обогащенный IgM. Пентаглобин может использоваться также и без выявленного дефицита IgM для лечения септического шока в дозе 5 мг/кг/сут в течение 3 дней в/в в виде непрерывной инфузии.

14. Заместительная почечная терапия. Возможно использование как процедуры гемодиализа, так и гемодиализации. При развитии острой почечной недостаточности может проводиться гемодиализ, хотя предпочтительнее использовать гемодиализацию. При развитии выраженных метаболических нарушений (лактат-ацидоз, электролитные нарушения) методом выбора является круглосуточная гемодиализация.

15. При развитии острой дыхательной недостаточности, некорректируемой с помощью неинвазивных методов респираторной поддержки, больным интубируется трахея, и они переводятся на ИВЛ.

Острая дыхательная недостаточность у гематологических пациентов

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

Обструктивная ОДН

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

Паренхиматозная ОДН

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

Инфекционные поражения легких

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

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

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

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

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

Диагноз **вирусной пневмонии** устанавливается по совокупности клиническо-радиологической картины и выявлению методом ПЦР вирусной ДНК в жидкости БАЛ и в крови. Вирусы являются вторыми по частоте после бактерий возбудителями, вызывающими ОДН при гематологических заболеваниях. Наряду с цитомегаловирусом (ЦМВ) причиной поражения легких и развития ОДН у больных с гемобластозами может быть вирус Эпштейна—Барр. Последний, инфицируя человеческие фибробласты, стимулирует в них продукцию цитокинов, в частности основного фактора роста фибробластов и ИЛ-1, что приводит к пролиферации фибробластов и развитию интерстициальной пневмонии. Цитомегаловирусные пневмонии у больных с гемобластозами после высокодозной химиотерапии встречаются в 4—52% случаев. Среди

пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), цитомегаловирусная пневмония развивается в 2—36% случаев. К факторам риска цитомегаловирусной пневмонии после трансплантации относят аллогенную трансплантацию, развитие реакции «трансплантат против хозяина» и наличие антител к вирусу в сыворотке перед трансплантацией. При ОДН у больных гемобластозами цитомегаловирусная пневмония диагностируется в 29% случаев.

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

Неинфекционные поражения легких

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

Массивный клеточный цитолиз является причиной ОДН у больных с гемобластозами в 4,4% случаев. Цитолитический синдром развивается вследствие быстрого массивного распада опухолевых клеток под действием химиотерапии. При описании этого синдрома основное внимание уделяется острой почечной недостаточности, гиперкалиемии и гиперурикемии, меньше известно о поражении легких, в то время, как при распаде опухолевых клеток выделяется большое количество биологически активных веществ, повышающих проницаемость мембран капилляров в легочной ткани.

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

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

Выделяется ряд отличительных черт паренхиматозной ОДН при гематологических заболеваниях:

1. Полиэтиологичность.

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

2. Однообразие и гетерогенность клинических проявлений.

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

3. Тяжесть состояния.

Легочная патология при гематологических заболеваниях протекает тяжело – средняя сумма баллов по шкале APACHE II у этой категории пациентов при ОДН равна 23, а на основании отношения парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода (P_aO_2/F_iO_2) большинству из этих больных можно поставить диагноз острого респираторного дистресс-синдрома.

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

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

5. Скоротечность.

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

Обследование гематологических пациентов с поражениями легких

Клиническая картина

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

Данные анамнеза:

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

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

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

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

Вариант заболевания системы крови позволяет отнести гематологического пациента с ОДН к группе риска по тем или иным факторам. Бактериальная пневмония одинаково часто встречается у пациентов с различными гематологическими заболеваниями, однако причиной ОДН она чаще всего служит у пациентов с острыми лейкозами. При хроническом лимфолейкозе пневмоцистная пневмония встречается чаще, чем при остром лейкозе, а у пациентов с лимфомами преобладает вирусная пневмония, которая у них выявляется чаще, чем поражение легких опухолевыми клетками.

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

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

Лабораторные исследования

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

Инструментальные исследования

- Исследование показателей легочной вентиляции и резервов дыхания – позволяет оценить функциональную способность легких. Большое значение исследование функции внешнего дыхания имеет в диагностике облитерирующего бронхолита, при котором на ранних стадиях выявляется уменьшение форсированного экспираторного потока, а позже — объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких.
- Радиологическое исследование легких – в первую очередь, СКТ, поскольку рентгенологическое исследование легких, выполняемое в условиях ОРИТ на

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

- При подозрении на ТЭЛА проводят СКТ с в/в контрастным усилением, позволяющим выявить тромб в ветвях легочной артерии.

- Ультразвуковая диагностика поражений легких и плевры – в последние годы в ОРИТ для выявления легочных поражений широкое применение находит ультразвуковое сканирование. Неинвазивность, быстрота выполнения, точность, доступность, мобильность, отсутствие необходимости в транспортировке больных позволяют рассматривать его как прикроватный метод диагностики. Много лет ультразвук не использовался для диагностики легочной патологии, поскольку считалось, что из-за содержащегося в них воздуха легкие не имеют акустического сопротивления. Однако при отеке легких, пневмонии, фиброзе легких содержание воздуха в легких снижается, происходит утолщение интралобулярных септ, которые находятся на поверхности висцеральной плевры, что создает акустическое сопротивление тканей легких, от них отражаются ультразвуковые волны, и на экране монитора формируется изображение. Для получения общей картины патологических изменений и визуализации глубоко расположенных объектов (например, ателектаз, долевая пневмония) применяют датчик с частотой 3—5 МГц. Для изучения поверхностных структур (плевры, мягкие ткани грудной стенки) применяют датчик с частотой 7—10 МГц. Для получения оптимального изображения объектов, находящихся в грудной полости на разной глубине, лучше иметь два разных по форме датчика с различным набором частот и, соответственно, функциональным назначением.
- Микробиологическое исследование посевов со слизистой ротоглотки и прямой кишки – бактериологическое исследование мазков со слизистых оболочек ротоглотки и прямой кишки проводится на агаризованной среде Эндо для выявления грамотрицательных бактерий и на хромогенной селективной среде CHROMagarTMESBL (CHROMagar, Франция), предназначенной для прямого выделения энтеробактерий, вырабатывающих бета-лактамазы расширенного спектра действия. Между колонизацией слизистой ротоглотки бактериями и больничной пневмонией имеется взаимосвязь. Колонизация слизистой ротоглотки *A. baumannii* на 2 недели опережает появление этих микроорганизмов в жидкости БАЛ. *P. aeruginosa* выделяют со слизистой ротоглотки на 7 дней раньше, чем в жидкости БАЛ.
- Исследование мокроты – исследование мокроты с целью верификации этиологии легочного поражения имеет низкую диагностическую ценность из-за возможной контаминации материала микрофлорой полости рта и вследствие особенностей воспалительного процесса в условиях нейтропении. Другой метод диагностики легочной инфекции — это исследование трахеального аспирата. Метод был

предложен более 30 лет назад, однако вследствие частой бактериальной колонизации трахеобронхиального дерева получаемые с помощью трахеальной аспирации результаты часто не отражают истинной причины поражения легких. С помощью исследования трахеального аспирата нельзя выявить многие внутриклеточные микроорганизмы, такие как пневмоцисты, легионеллы.

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

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

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

При проведении бронхоскопа избегают отсасывания во избежание контаминации канала бронхоскопа. После осмотра трахеобронхиального дерева выполняют

бронхоальвеолярный лаваж. Место проведения лаважа определяют по данным рентгенографии и КТ: либо в области наибольшего поражения, либо, при диффузном поражении легких, — в средней доле правого легкого или в язычковом сегменте левого легкого.

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

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

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

Бактериоскопия

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

Посев на количественную культуру

При микробиологическом исследовании с целью отличить колонизацию от инвазии микроорганизмами проводится количественный анализ лаважной жидкости. Клинически значимая инфекция возникает при наличии 10^4 КОЕ на 1 г ткани легкого или при наличии более 10^5 бактерий в 1 мл экссудата. Поскольку при лаваже происходит разведение секрета приблизительно в 100 раз, то рост 10^3 — 10^4 КОЕ/мл соответствует присутствию 10^5 — 10^6 бактерий в легочном секрете. Именно эта величина принята за диагностически значимую для БАЛ. Однако у иммунокомпрометированных больных, большинство из которых к моменту выполнения БАЛ уже получают массивную антибактериальную терапию, даже 10^3 КОЕ/мл свидетельствует об этиологической роли микроорганизмов в поражении легких.

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

Исследование на пневмоцистную инфекцию

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

Исследование лаважной жидкости на наличие ЦМВ

Высококчувствительным методом выявления ЦМВ является ПЦР, позволяющая обнаружить очень малые количества ДНК вируса. Интерпретация результатов исследования на цитомегаловирусную инфекцию представляет большие сложности, поскольку выявление ЦМВ в лаважной жидкости не всегда бывает признаком инфекции, а может быть проявлением носительства вируса. Диагноз цитомегаловирусной пневмонии становится вероятным при обнаружении наряду с ДНК вируса в лаважной жидкости повышенного уровня антител к ЦМВ в сыворотке (в частности IgM), антигена вируса в лейкоцитах крови, а также при положительном результате теста в культуре диплоидных фибробластов человека, свидетельствующем о репликации вируса. Однако в условиях глубокой иммуносупрессии серологический ответ на инфекцию может отсутствовать, цитомегаловирусная пневмония не обязательно сопровождается вирусемией, а для проведения теста в культуре фибробластов необходим слишком длительный срок (не менее 3 нед).

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

Биопсия легкого

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

Может быть выполнена трансбронхиальная, торакоскопическая либо открытая биопсия легкого. Трансбронхиальная биопсия — наименее инвазивный метод получения легочной ткани. Однако число больных в гематологической клинике, которым может быть выполнена трансбронхиальная биопсия, невелико из-за высокой частоты осложнений,

возникающих при выполнении биопсии, наиболее серьезными из которых являются пневмоторакс и кровотечение. Трансбронхиальная биопсия противопоказана больным с тромбоцитопенией, ДВС-синдромом, легочной гипертензией, уремией, глубокой анемией и больным, находящимся на ИВЛ. Точность диагностики при трансбронхиальной биопсии составляет лишь 26%. Поэтому трансбронхиальная биопсия проводится лишь у ограниченного круга больных, и ее отрицательный результат не позволяет полностью исключить причину поражения легких.

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

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

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

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

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

Интерпретация результатов

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

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

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

2. Аспергиллез подтверждается выявлением в лаважной жидкости мицелия грибов (при микроскопии) и повышенного уровня индекса оптической плотности галактманнана (выше 1). В то же время повышение уровня индекса оптической плотности в лаважной жидкости, даже весьма значительное (в ряде случаев до 6—7), может быть ложным. Диагноз аспергиллеза становится более достоверным при соответствующей рентгенологической картине, одновременном выявлении повышенного (выше 0,5) уровня индекса оптической плотности галактманнана в крови, выявлении мицелия грибов при микроскопии лаважной жидкости и росте аспергиллов при бактериологическом исследовании.

3. Туберкулез легких может быть диагностирован при выявлении микобактерий в лаважной жидкости при окраске ее по Цилю—Нильсену. При выявлении ДНК микобактерий методом ПЦР диагноз туберкулеза представляется более вероятным при наличии соответствующей клинической и рентгенологической картина и неэффективности терапии антибиотиками широкого спектра действия.

4. Пневмоцистная пневмония диагностируется при выявлении в лаважной жидкости или биоптате легкого пневмоцист одним из следующих методов: реакция иммунофлюоресценции; окраска по Романовскому—Гимзе, толуидиновым синим, гематоксилин-эозином или по Папаниколау; импрегнация метенамин-серебряным нитратом по Гомори или серебром по Грокотту. Обнаружение или отсутствие антипневмоцистных антител в сыворотке не является критерием диагноза.

5. Диагноз цитомегаловирусной пневмонии представляется достоверным в следующих случаях: а) при наличии клинической картины интерстициальной пневмонии, развившейся у пациентов, входящих в группу риска (пациенты, перенесшие трансплантацию костного мозга, длительно получавшие иммуносупрессивную терапию, пациенты лимфопролиферативными заболеваниями и т. д.); б) при выявлении высокого титра антител к ЦМВ, относящихся к иммуноглобулинам класса М; в) при выявлении в лаважной жидкости или легочном биоптате ЦМВ; г) при положительном результате теста в культуре диплоидных фибробластов человека. В сомнительных случаях, когда в биологическом материале обнаруживается только ДНК или антиген вируса, принятие решения о начале противовирусной терапии должно исходить из конкретной клинической ситуации. Выявление ЦМВ в лаважной жидкости или биоптате легкого у пациентов с ОДН и перенесших трансплантацию костного мозга или интенсивную иммуносупрессивную и химиотерапию должно рассматриваться как проявление цитомегаловирусной пневмонии и являться показанием к началу противовирусной терапии. В остальных группах пациентов может быть предпринята попытка лечения других причин поражения легких и лишь при его неэффективности может быть назначена противовирусная терапия.

6. Выявление опухолевых клеток в лаважной жидкости свидетельствует о поражении легких опухолью при условии, что эти клетки отсутствуют в периферической крови. При одновременном выявлении опухолевых клеток в периферической крови диагноз носит вероятностный характер, поскольку возможно их попадание в лаважную жидкость из крови. Поражение легких при гематологических заболеваниях может быть подтверждено исследованием биоптата легкого.

7. При неинфекционных поражениях легких (интерстициальном легочном фиброзе, облитерирующем бронхиолите, легочных формах реакции «трансплантат против хозяина» и т. д.) для подтверждения диагноза требуются биопсия легкого и гистологическое исследование.

Лечение острых паренхиматозных повреждений легких

Лечение ОДН заключается в решении двух тесно взаимосвязанных задач: устранение повреждающего фактора и компенсация ОДН. Первая задача решается

посредством этиотропной терапии, вторая — с помощью оксигенотерапии или респираторной поддержки.

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

Респираторная терапия острой дыхательной недостаточности

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

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

Неинвазивная вентиляция легких в лечении острой дыхательной недостаточности

Неинвазивную вентиляцию легких необходимо рассматривать как первый этап респираторной поддержки при ОДН у гематологических пациентов. Показанием к неинвазивной вентиляции является гипоксемия ($P_{aO_2} < 60$ мм рт. ст.), сохраняющаяся при ингаляции дыхательной смеси с F_{iO_2} более 50%. По сравнению с оксигенотерапией, проводимой с помощью маски Вентури, неинвазивная вентиляция — более эффективный метод респираторной поддержки. Этот метод обеспечивает рекрутирование неаэрируемых альвеол и раздувание зон микроателектазов, в результате чего улучшаются вентиляционно-перфузионные отношения, повышается легочный комплайнс, уменьшается работа дыхательных мышц.

Неинвазивная вентиляция легких позволяет избежать интубации трахеи у гематологических пациентов и ОДН в 41% случаев. Именно с использованием неинвазивной вентиляции легких связаны успехи респираторной поддержки у онкогематологических пациентов.

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

Искусственная вентиляция легких в лечении острой дыхательной недостаточности

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

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

После интубации трахеи лишь у 15% гематологических пациентов не обнаруживается повреждений в дыхательных путях. Геморрагический трахеобронхит, кровоизлияния в слизистую и мягкие ткани трахеи и бронхов являются наиболее частыми клиническими и морфологическими формами поражения трахеобронхиального дерева: кровоизлияния в слизистую трахеи и бронхов встречаются у 67% пациентов. Тяжесть геморрагического трахеобронхита определяется не столько общим геморрагическим

синдромом, сколько выраженностью местного воспаления в трахеобронхиальном дереве. В этих условиях оптимальным способом присоединения респиратора к дыхательным путям пациента является ранняя трахеостомия, выполняемая в течение первых трех суток после перевода больного на ИВЛ.

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

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

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

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

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

При интерстициальном легочном фиброзе и опухолевых поражениях легких прогноз чаще неблагоприятный, и значительно лучше — при пневмониях, ретиноидном и цитолитическом синдромах. Улучшить результаты интенсивной терапии при поражениях легких позволяют точная диагностика, переход от эмпирической к этиотропной терапии,

перевод больного в палату интенсивной терапии, мониторинг сердечной, почечной и дыхательной функций, протезирование нарушенных функций органов и систем (ИВЛ, гемодиализ, инотропная терапия и т. д.) – рис.1.

Рисунок 1. Протокол обследования больных с ОДН.



Микробиологическое исследование + исследование на легионеллез (моча, лаваж)	Исследование на уровень галактоманнана лаважа, сыворотки.	Бактериоскопия: окраски по Граму, Романовскому-Гимзе, Циль-Нильсену	Цитологическое исследование: окраска по Романовскому-Гимзе	Выявление пневмоцист в мазках по Романовскому-Гимза, РИФ	Выявление ЦМВ методом ПЦР (кровь, лаваж), определение антител IgM и IgG в сыворотке
---	---	---	--	--	---

Диагноз установлен

Лечение 3-10 дней

Лечение эффективно

Отсутствует или недостаточный эффект лечения

Диагноз не установлен

Биопсия легкого

Цитология отпечатков	Гистологическое исследование	Бактериоскопия (окраски по Романовскому-Гимзе, Граму)	Посев ткани	Определение пневмоцист, ЦМВ, вируса Эпштейна-Барр Иммуногистохимическим методом
----------------------	------------------------------	---	-------------	---

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

7.7. Внутричерепные кровоизлияния у гематологических пациентов – тактика нейрохирургического лечения

Внутричерепные кровоизлияния (ВЧК) – это нередкое (ожидаемое) осложнение основного заболевания и/или специфического (в том числе, химиотерапевтического) лечения у гематологических пациентов, в том числе, со всеми видами лейкозов и лимфом, часто сопряженное с патологией плазменного и/или тромбоцитарного гемостаза [78]. Без оказания неотложной нейрохирургической помощи массивные ВЧК у гематологических больных закономерно приводят к фатальному исходу. Из всех ВЧК, требующих оперативного лечения, наиболее часто у гематологических пациентов встречаются следующие (в порядке убывания): внутримозговая гематома с признаками внутричерепной гипертензии и дислокационного синдрома (в т.ч. с прорывом в желудочки) по данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга; острые и подострые субдуральные (СДГ) и острые эпидуральные гематомы (ЭДГ); декомпенсация хронической субдуральной гематомы (ХСДГ).

Основные причины ВЧК у гематологических пациентов – черепно-мозговая травма, нарушение венозного оттока (тромбоз синусов головного мозга), гипертонический криз, артериовенозная мальформация. При этом у пациентов могут не выявляться нарушения гемостаза, или иметься различные его нарушения – тромбоцитопения менее $50 \times 10^9/\text{л}$ и/или нарушение плазменного гемостаза (гипокоагуляция).

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

Клиническая картина

Клиническая картина ВЧК зависит от локализации кровоизлияния.

Эпидуральные и острые субдуральные гематомы в большинстве случаев связаны с травмой. Спонтанные субдуральные гематомы выявляются у пациентов с грубой патологией плазменного и/или тромбоцитарного гемостаза. В клинической картине ЭДГ и СДГ присутствуют общемозговые симптомы – головная боль, тошнота, рвота, вялость, сонливость, апатия или тревожность, угнетение сознания. Быстро развивается гипертензионно-дислокационный стволый синдром, который проявляется тяжёлым или крайне тяжёлым состоянием, угнетением сознания до комы, выраженными стволыми

расстройствами, гемодинамическими нарушениями – артериальная гипертензия/гипотензия, брадикардия. Выделяют острые СДГ – до 2-х суток с момента травмы, подострые СДГ – до 14 суток, хронические СДГ – более 14 суток. ХСДГ характеризуются наличием капсулы, изолирующей СДГ от окружающего ликворного пространства.

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

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

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

Напротив, спонтанные внутри мозговые гематомы нетипичных для ОНМК локализаций часто связаны с тромбозом синусов головного мозга. Клиническая картина в этих случаях более благоприятная, гипертензионно-дислокационный синдром

прогрессирует медленно, отмечается появление парезов с контралатеральной стороны, развитие афатических и ментальных расстройств.

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

Инструментальная диагностика.

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

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

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

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

Лабораторная диагностика.

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

Рекомендуемые исследования для выявления патологии гемостаза:

- общий (клинический) анализ крови развернутый, с подсчетом количества тромбоцитов в крови по мазку (по Фонио),
- агрегация тромбоцитов с АДФ и ристомиином,
- коагулограмма – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбин, фибриноген, Д-димер, антитромбин III и др.
- тромбоэластография (при необходимости).

- маркеры тромбофилии (при тромбозе мозговых синусов): АЧТВ, протромбин, фибриноген, тромбиновое время, XII-а зависимый фибринолиз, протеины С и S, гомоцистеин, агрегация тромбоцитов, Д-димер, волчаночный антикоагулянт, антитела к бета2 гликопротеину 1, антитела к кардиолипину, мутации генов: V фактора Лейден, метилентетрагидрофолат-редуктазы, протромбина.

Лечение [78]

Цель лечения ВЧК заключается в достижении эффективного гемостаза для остановки кровотечения и борьба с гипертензионно-дислокационным синдромом. В случаях небольших по объёму ВЧК, не угрожающих жизни пациента, при достижении эффективного гемостаза санагенез гематомы происходит в течение 2-3 недель. Нейрохирургическое вмешательство в данной ситуации не требуется.

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

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

При острых субдуральных и эпидуральных гематомах, при развитии у пациента гипертензионно-дислокационного синдрома и смещения срединных структур головного мозга более 9 мм выполняется костно-пластическая краниотомия, удаление и дренирование гематомы головного мозга. При выявлении на операции признаков отёка / набухания

вещества головного мозга объём вмешательства расширяется до декомпрессивной трепанации с пластикой твердой мозговой оболочки.

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

Внутримозговые гематомы и желудочковые кровоизлияния у гематологических пациентов требуют нейрохирургического вмешательства только по жизненным показаниям, так как любая дополнительная травма вещества головного мозга при удалении внутримозговых гематом усугубляет неврологический дефицит, и кроме того, у гематологических пациентов имеется высокий риск рецидива гематомы. При нетипичных локализациях спонтанных внутримозговых гематом требуется исключить тромбоз венозных синусов. При подтверждении тромбоза целесообразно выполнить эндоваскулярное вмешательство с целью восстановления кровотока (локальный эндоваскулярный трансвенозный тромболизис, эндоваскулярная тромбэктомия аспирационная). В случае принятия решения об открытом оперативном вмешательстве выполняется декомпрессивная краниотомия, удаление и дренирование внутримозговой гематомы. При кровоизлиянии в желудочки головного мозга у гематологических пациентов выполнение только вентрикулостомии неэффективно.

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

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

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

Благоприятные факторы	Неблагоприятные факторы
-----------------------	-------------------------

<ul style="list-style-type: none"> • оболочечные гематомы • диагностика в течение первых 4 часов • контролируемые нарушения гемостаза • супратенториальная локализация • уровень сознания – более 8 баллов ШКГ 	<ul style="list-style-type: none"> • внутримозговые, внутрижелудочковые и сочетанные гематомы • поздняя диагностика • неконтролируемые нарушения гемостаза • субтенториальная локализация • глубокое угнетение сознания менее 8 баллов ШКГ
---	---

7.8. Профилактика, диагностика и лечение геморрагических осложнений

Геморрагические проявления у гематологических пациентов отличаются многообразием и могут быть обусловлены как самим заболеванием, так и его осложнениями, в том числе вследствие проведения специфической терапии, а также появиться в результате проводимой антитромботической терапии. Геморрагические проявления могут встречаться на любом этапе диагностики и лечения гематологического заболевания. Для предотвращения геморрагических нарушений требуется динамический лабораторный контроль за показателями периферической крови и коагулограммы [79]. Если появляются ранние признаки геморрагического синдрома или лабораторные параметры указывают на выраженную гипокоагуляцию, необходимо решить вопрос о прекращении антикоагулянтной терапии в случае ее проведения или снижении доз препаратов.

Клинические проявления.

Геморрагический синдром может проявляться в виде экхимозов и петехиальных высыпаний; носовых, десневых, луночковых, геморроидальных, маточных и желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК); гематурии или геморрагического цистита; кровоизлияний в орбиту; внутримозговых гематом и кровоизлияний в центральную нервную систему (ЦНС), забрюшинных гематом, гемартрозов, гематом мягких тканей и межмышечных гематом. Геморрагический синдром может быть спонтанным или посттравматическим/провокационным (после травм, инвазивных вмешательств и др.). С целью ранней диагностики геморрагических осложнений необходимо ежедневно

осматривать кожные покровы и слизистые больного, активно выяснять, имеются ли какие-либо проявления геморрагического синдрома. Также необходим тщательный сбор анамнеза с уточнением наличия геморрагических проявлений до заболевания лимфомой у самого пациента, а также у его родственников первой линии, с детства, для исключения сочетания лимфомы с наследственными коагулопатиями и тромбоцитопатиями.

Лабораторная диагностика.

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

Необходимо проведение следующих исследований [79,80]:

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

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

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

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

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

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

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

изолированного снижения одного из перечисленных факторов свертывания крови для исключения наследственных форм заболеваний.

8) *Определение функциональной активности тромбоцитов – по показаниям.*

Лабораторную оценку состояния системы свертывания крови в объеме, определяемым лечащим врачом, осуществляют при первичном обследовании больного, до начала проведения специфической терапии, в том числе перед каждым курсом ХТ (по показаниям), а также в случае развития геморрагических осложнений на любом этапе наблюдения и лечения гематологического пациента [79,80].

Инструментальная диагностика.

Выполнение инструментальной диагностики рекомендуется по возможности и по показаниям всем пациентам с геморрагическими проявлениями на любом этапе обследования и лечения, наблюдения пациента и позволяет визуализировать кровотечения/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 [79,80].

Медикаментозная терапия.

Геморрагические осложнения при проведении антикоагулянтной терапии

Тяжелые геморрагические осложнения при проведении антикоагулянтной терапии диктуют необходимость применения антидотов [79]. При передозировке гепаринов в качестве антидота используют протамина сульфат: 1 мг его нейтрализует 80—120 Ед гепарина в крови. Действие препарата после в/в введения наступает мгновенно и продолжается в течение 2 ч. После в/в введения образуется комплекс протамин—гепарин, который может разрушаться с высвобождением гепарина. При передозировке может снижаться свертываемость крови, поскольку сам протамина сульфат проявляет антикоагулянтную активность. Если НФГ вводился в/в капельно, необходимо прекратить его инфузию и ввести 25—30 мг протамина сульфата.

При передозировке варфарина и значительном увеличении МНО (больше 3,5—4) без геморрагических проявлений корректируют дозу варфарина. Назначают препараты витамина К₁. Для купирования геморрагического синдрома при передозировке варфарина используют концентраты факторов протромбинового комплекса (концентрат II+IX+X или концентрат II+VIIa+IX+X), которые вводят в/в в дозе 20-50 МЕ/кг массы тела пациента. Альтернативой введения концентратов факторов протромбинового комплекса является свежезамороженная плазма (СЗП) в дозе 20—25 мл/кг массы тела. При тяжелых кровотечениях СЗП можно вводить в дозе 30—45 мл на кг массы тела. Для купирования геморрагического синдрома в некоторых случаях используют также и эптаког альфа (активированный).

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

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

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

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

Геморрагический синдром у пациентов с гематологическими заболеваниями в экстренных ситуациях

В случае развития геморрагического синдрома у пациентов с гематологическими заболеваниями в экстренных ситуациях используются по показаниям [79,81]:

1) Препараты шунтирующего действия:

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

При использовании препаратов шунтирующего действия возможны тромботические осложнения.

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

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

3) При дефиците факторов свертывания крови проводятся инфузии препаратов:

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

4) Десмопрессин (при болезни Виллебранда).

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

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

Особенности диагностики и лечения геморрагического синдрома при отдельных гематологических заболеваниях.

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

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

тромбоцитов. Особенности лечения геморрагического синдрома при остром промиелоцитарном лейкозе приведены в соответствующей клинической рекомендации.

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

7.9. Лечение меноррагий у пациенток с гематологическими заболеваниями

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

Основные причины АМК у пациенток с гематологическими заболеваниями [82]:

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

Диагностика маточных кровотечений.

АМК проявляются обильными, длительными (более 7 дней), иногда болезненными кровянистыми выделениями из половых путей [82,83].

Обязательные методы первичного обследования при АМК:

1. Клинико-анамнестическое обследование (жалобы, анамнез, прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный, повторный).
2. Лабораторная диагностика:

- клинический анализ крови (гемоглобин, тромбоциты, в том числе и с подсчетом в мазке крови по Фонио, лейкоциты с лейкоцитарной формулой, СОЭ)
 - биохимический анализ крови (общий белок, мочевиная кислота, билирубин общий, мочевиная, креатинин, калий, натрий, кальций, АСТ, АЛТ, ЛДГ, железо сыворотки, глюкоза крови)
 - развернутая коагулограмма (АЧТВ, протромбиновый индекс, концентрация фибриногена, ХПа зависимый фибринолиз, Фактор VIII, Фактор Виллебранда, агрегация тромбоцитов с ристомидином).
 - тромбоэластограмма (при наличии возможности);
3. Инструментальная диагностика:
- Трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВУЗИ)

Дополнительные методы обследования проводятся при необходимости (по клиническим показаниям) [82,83]:

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

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

Лечебная тактика при маточных кровотечениях:

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

Основные цели терапии АМК [82,83]:

1. Остановка кровотечения;
2. Профилактика рецидивов АМК.

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

Консервативные методы гемостаза [82,83].

1. Заместительная гемотранфузионная терапия компонентами крови:

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

2. Ингибиторы фибринолиза:

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

3. Гормональный гемостаз:

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

Гормональный гемостаз КОК целесообразно проводить:

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

Различают монофазные, двухфазные и трехфазные КОК:

- Монофазные пероральные контрацептивы содержат в каждой таблетке одну и ту же дозу обоих компонентов. Отличаются соотношением эстрогенной и гестагенной составляющих, а также видом гестагена. В качестве эстрогена, как правило, используют [этинилэстрадиол](#) (по строению наиболее близкий к эндогенному эстрадиолу). Содержание этинилэстрадиола в монофазных комбинированных контрацептивах колеблется от 0,02 до 0,05 мг, содержание гестагена, как правило – от 0,075 до 0,25 мг.

- Двухфазные пероральные контрацептивы состоят из таблеток двух типов, предназначенных для приема соответственно в первую и вторую фазы менструального цикла. При этом содержание эстрогена во всех таблетках одинаково, а гестагена больше в таблетках, принимаемых во второй фазе.

- Трехфазные пероральные контрацептивы включают таблетки трех видов, каждый из которых содержит разные количества эстрогена, и гестагена.

Гемостатическая терапия КОК проводится монофазными препаратами, содержащими этинилэстрадиола и гестагены группы норстероидов по схеме: по 1 таб./час до 5 таб. в день в первые сутки до достижения гемостаза, с постепенным ежедневным снижением дозы по 1 таб. в день, общей продолжительностью терапии 21 день с первого дня гемостатической терапии, далее 7-дн. перерыв, и прием в режиме контрацепции, или продолжение приема в непрерывном режиме (в зависимости от клинической ситуации).

В эту группу входят препараты:

- 1) этинилэстрадиол-0,03мг- левоноргестрел-0,15
- 2) этинилэстрадиол-20мкг-дезогестрел-150мкг
- 3) этинилэстрадиол-30мкг-дезогестрел-150мкг
- 4) этинилэстрадиол-0,03мг-диеногест-2мг
- 5) этинилэстрадиол-20мкг –гестоден-75мкг
- 6) этинилэстрадиол-20мкг- дроспиренон- 3 мг
- 7) этинилэстрадиол-30мкг- дроспиренон- 3 мг
- 8) этинилэстрадиол-30мкг- диеногест-2мг
- 9) этинилэстрадиол-35мкг-ципротерон ацетат-2мг
- 10) этинилэстрадиол-35мкг-ципротерон ацетат-2мг
- 11) этинилэстрадиол-35мкг-ципротерон ацетат-2мг

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

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

При длительном течении АМК также проводится утеротоническая терапия препаратом окситоцин в/в капельно по 10 МЕ на 100 мл 0,9% физиологического раствора

до прекращения кровотечения, данная терапия применяется при исключении органической патологии матки.

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

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

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

Хирургические методы гемостаза [82,83].

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

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

Методы профилактики АМК.

В репродуктивном периоде для профилактики АМК у пациенток с гематологической патологией в период проведения химиотерапии или другого лечения с риском развития АМК проводится циклическая или непрерывная терапия КОК, или гестагенами во 2-й фазе менструального цикла до 6 месяцев, или агонистами ГнРГ (гозерелин 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней, курс терапии до 6 месяцев) [82,83].

У пациенток с гематологической патологией в пре- и постменопаузальном периоде при необходимости выключения функции яичников для профилактики АМК

(медикаментозная менопауза) применяются гестагены в непрерывном режиме – до 6 месяцев и агонисты ГнРГ (гозерелин 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней, курс терапии до 6 мес.).

7.10. Профилактика, диагностика и лечение тромботических осложнений

При гематологических заболеваниях, как первично, так и в процессе их лечения часто возникают тромботические осложнения, требующие профилактики и терапии. Частота тромботических нарушений при опухолях системы крови различна, проведение химиотерапии (ХТ) увеличивает частоту тромботических осложнений практически в 2 раза с 2.21% до 4.24% относительно исходного уровня [84,85]. Причинами тромбозов у пациентов онкогематологическими заболеваниями, в частности с лимфомами, могут быть [86]:

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

Эти факторы часто сочетаются друг с другом.

Клинические проявления тромботических осложнений.

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

Для тромбозов характерны следующие признаки [79,86]:

- 1) отек на месте тромбоза (венозный тромбоз);
- 2) умеренные болевые ощущения - чувство распирания, постоянные локальные боли (венозные и артериальные тромбозы);
- 3) повышение кожной температуры непосредственно в области тромбоза (венозные тромбозы);

- 4) резкая болезненность, цианоз (синюшность), снижение температуры в области тромбообразования и прилежащих тканях (артериальные тромбозы);
- 5) перемежающаяся хромота (артериальные тромбозы);
- 6) при незначительных неокклюзирующих венозных и артериальных тромбозах клинические проявления могут быть минимальными или отсутствовать;
- 7) головные боли, неврологическая симптоматика, нарушение сознания (признаки ишемического инсульта).
- 8) синдром сдавления венозного ствола или вены;
- 9) расширение венозной сети;
- 10) признаки дыхательной недостаточности при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

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

Лабораторная диагностика тромботических осложнений должна включать следующие исследования [79,86]:

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

2) Коагулограмма с определением следующих показателей:

- активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);
- тромбиновое время (ТВ);
- протромбин по Квику (международное нормализованное отношение - МНО);
- плазменная концентрация фибриногена;
- плазменная концентрация антитромбина III (АТ III), особенно для групп высокого риска, в частности, получающих L-аспарагиназу;
- агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ и адреналином для пациентов, получающих терапию, соответственно клопидогрелом или ацетилсалициловой кислотой;
- D-димер [87];
- протеин С;
- протеин S;

- XIIa-зависимый фибринолиз;

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

Повышенная концентрация D-димера у онкогематологических больных встречается при различных ситуациях, не всегда обусловленных венозными тромбо-эмболическими осложнениями (ВТЭО): синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), гиперфибринолиз, сепсис, поражения печени, серповидноклеточная анемия и др [87]. Поэтому не рекомендуется начинать тромбопрофилактику ориентируясь только на повышенную концентрацию D-димера. При концентрации D-димера выше порогового значения рекомендуется дополнительное проведение инструментальных методов обследования.

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

4) Определение концентрации гомоцистеина – важно в диагностике гипергомоцистеинемии.

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

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

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

Инструментальная диагностика рекомендуется для определения выраженности и уточнения локализации тромботических осложнений. Выбор метода зависит от

клинической картины и данных лабораторного обследования. Проводятся следующие виды исследования [79,86]:

- 1) УЗИ сосудов, при котором определяются локализация тромбоза, размеры тромба, окклюзирующий или неокклюзирующий характер тромбоза, флотирующий или нефлотирующий характер тромба.
- 2) УЗИ органов брюшной полости (размеры печени, селезенки, вены портальной системы и собственные вены печени), гемодинамические критерии портальной гипертензии при органомегалии и подозрении на тромбоз.
- 3) КТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастным усилением для диагностики ТЭЛА, тромбоза вен и артерий брюшной полости, инфарктов паренхиматозных органов, оценки коллатералей.
- 4) Магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным контрастным усилением головного мозга для выявления тромботических изменений в сосудах головного мозга, ишемических инсультов, кровоизлияний в головной мозг. МРТ органов грудной клетки и брюшной полости – при невозможности проведения КТ.
- 5) Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с целью определения наличия варикозно расширенных вен пищевода и желудка даже при отсутствии симптоматики портальной гипертензии (в том числе и портальной гипертензионной гастропатии). Этот метод исследования может носить как диагностический, так и лечебный характер в отношении источника возникшего кровотечения. Желудочно-кишечное кровотечение, в том числе и анамнестическое, должно рассматриваться как абсолютное показание к неотложному эндоскопическому исследованию, которое тем эффективнее, чем раньше выполнено от начала кровотечения. Очень важным моментом диагностической ЭГДС является определение источника кровотечения: варикозно расширенные вены пищевода и/или язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, а также оценка степени устойчивости гемостаза из обнаруженных источников. Исследование выполняется всем пациентам на этапе диагностики, далее проводится мониторинг при выявлении патологии каждые 6 месяцев, и по показаниям.
- 6) Рентгенологическое исследование пищевода и желудка позволяет определить протяжённость варикозного расширения вен по длине пищевода, состояние нижнего пищеводного сфинктера и его функциональные возможности (по показаниям).

- 7) Контрастные артерио- и венографии выявляют локализацию и анатомические особенности тромботических процессов.
- 8) ЭхоКГ для оценки легочной гипертензии.
- 9) Для установления объема опухолевого поражения и степени компрессии сосудов опухолью возможно проведение по показаниям КТ и УЗИ органов и полостей.

Консультации специалистов проводятся при необходимости уточнения тактики ведения пациентов с тромботическими осложнениями. По показаниям возможны консультации: ангиохирурга, травматолога-ортопеда, хирурга, уролога, невролога, кардиолога, ревматолога, оториноларинголога, гепатолога и др. специалистов [86].

Общие принципы профилактики ВТЭО у гематологических больных.

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

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

Профилактические мероприятия следует проводить у всех больных, относящихся к группам риска [79,86]:

- 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 у онкогематологических пациентов.

При выявлении ВТЭО и определении его давности, локализации, распространенности, назначается соответствующая терапия [79,86]. Терапия должна проводиться в течение всего периода проведения специфической терапии основного гематологического заболевания в стационарных и/или амбулаторных условиях. Пациенты с острыми тромбозами чаще всего нуждаются в госпитализации в стационар.

Медикаментозная терапия.

1) Антикоагулянтная терапия [79,84,86].

Осуществляется лечение нефракционированным гепарином (НФГ), предпочтительно путем постоянного внутривенного введения при помощи инфузomата [88]. 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 свежезамороженную плазму (СЗП) 10—15 мл на кг массы тела. При гепаринотерапии обязателен контроль количества тромбоцитов в крови каждые 2-3 дня. В случае развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа (ГИТ II) любые формы гепарина отменяются, не допускается промывка гепарином катетеров. При этом с антикоагулянтной целью применяются фондапаринукс или прямые оральные антикоагулянты (ривароксабан, дабигатран, апиксабан) [89].

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

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

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

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

Таблица 1. Дозы антикоагулянтных препаратов для профилактики тромботических осложнений

Терапия	Дозы
Нефракционированный гепарин	500 МЕ/час в/в непрерывно под контролем АЧТВ
Далтепарин натрия	5000 МЕ 1 раз в день, п/к
Эноксапарин натрия	0,4 мл 1 раз в день, п/к
Надропарин кальция	0,3 мл 1 раз в день, п/к
Фондапаринукс натрия	2,5 мг 1 раз в день, п/к
Варфарин	Перорально, под контролем МНО (целевые значения МНО: 2.0-2.5),

	после НМГ или НФГ
Ривароксабан	10-20 мг утром, перорально
Апиксабан	2,5 мг х 2 р/сутки, перорально
Дабигатран этексилат	110-150 мг х 2р/сутки, перорально

Таблица 2. Режимы антикоагулянтной терапии для лечения тромботических осложнений

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

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

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

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

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

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

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) [89]:

- 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 мг 2 раза в сутки; исследование тромбинового времени помогает подбирать необходимую дозу дабигатрана этексилата. При его удлинении более 120—150 сек дозу препарата уменьшают до 110 мг 2 раза в сутки. Больным старше 75 лет дабигатрана этексилата назначают в дозе 75 мг 2 раза в сутки;
- апиксабан применяют в дозе 5 мг 2 раза в сутки. Больным старше 75 лет апиксабан назначают в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки. Лабораторный контроль не проводится;
- сулодексид 250 ЛЕ x 2 раза в день.

Антагонист витамина К (АВК) – варфарин. Препарат следует принимать один раз в день в фиксированное время (предпочтительнее вечером) после еды. Доза варфарина корректируется по показателю МНО. Целевые значения МНО при лечении варфарином составляют 2-2,5. У пациентов с искусственными клапанами сердца МНО на терапии варфарином должно составлять 3.0-4.0. Начальная доза препарата для пациентов, которые ранее не применяли варфарин, составляет 2,5-5,0 мг/сут. Для пациентов, которые ранее применяли варфарин, рекомендуемая стартовая доза составляет двойную дозу известной

поддерживающей дозы препарата и назначается в течение первых 2-х дней. В случае необходимости перевода пациента с инъекций НМГ на длительный прием АВК, рекомендуется в течение первых 4-5 дней приема варфарина продолжать инъекции НМГ в профилактической дозе во избежание тромботических осложнений вследствие угнетения активности протеина С АВК. Первый контроль МНО следует проводить через 24-48 часов после начала приема варфарина. На протяжении первой недели определение МНО рекомендуется проводить ежедневно. Через 3-4 дня одновременного применения варфарина и гепарина проводят исследование МНО. При достижении МНО 2,0 и более - гепарин отменяется. Если МНО меньше 2,0, то дозу варфарина увеличивают на 0,5 таблетки и продолжают одновременное применение варфарина и гепарина в течение 3 дней. Вновь проводят исследование МНО. Если МНО 2,0 и более, то гепарин отменяется. Схема подбора дозы варфарина представлена в таблице 3. В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4-8 недель.

Таблица 3. Коррекция дозы варфарина в зависимости от МНО

Дни приема варфарина 2-5	Дни приема варфарина 6 и далее
МНО 1.1–1.3 – повторить инициальную дозу	МНО 1.1–1.4 – увеличить дозу на 20%
МНО 1.4–1.9 – 50% инициальной дозы	МНО 1.5–1.9 – увеличить дозу на 10%
МНО 2.0–3.0 – 50% инициальной дозы	МНО 2.0–3.0 – продолжать без изменений
МНО 3.1–3.5 – 25% инициальной дозы	МНО 3.1–3.5 – уменьшить дозу на 10%
МНО > 3.5 – пауза до тех пор, пока МНО не станет < 3.5, затем начать повторный прием 50% предшествующей дозы	МНО 3.6–4.0 – однократно 50% дозы, затем в уменьшенной на 20% дозе
	МНО > 4.0 пауза до тех пор, пока МНО не станет < 3.5, затем начать повторный прием (25% предшествующей дозы)

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

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

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

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

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

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

Гематологическим пациентам с высоким риском тромботических осложнений необходимо обязательное проведение антитромботической профилактики в случае проведения хирургического вмешательства. Дозы и режимы лекарственных препаратов представлены в таблице 4.

Таблица 4. Дозы антикоагулянтных препаратов для профилактики тромботических осложнений при проведении хирургических вмешательств

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

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

2) Фибринолитическая терапия [79,86].

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

3) Антиагрегантная терапия [79,86].

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

- Ацетилсалициловая кислота 75-150 мг в сутки. Подбор осуществляют с учетом показателей адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов. Агрегация должна составлять менее 50%.
- Клопидогрел (непрямой ингибитор АДФ-рецептора тромбоцитов P2Y₁₂) 75 мг/сут; в острых случаях клопидогрел принимается внутрь в дозе 300–600 мг/сут. Подбор осуществляют с учетом АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Агрегация должна составлять менее 45—50%.
- Дипиридамол 25-75 мг/сут.
- Пентоксифиллин 0,1 х 3 раза в день; или 400 мг 2-3 раза в день.
- Тикагрелор (прямой ингибитор АДФ-рецептора тромбоцитов P2Y₁₂) 90 мг х 2 раза в день совместно с ацетилсалициловой кислотой. Применяется при проведении химиотерапии у больных ишемической болезнью сердца. Подбор осуществляют с учетом АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Агрегация должна составлять менее 30—40%.
- Прасугрел (прямой ингибитор АДФ-рецептора тромбоцитов P2Y₁₂) 10мг: 1 день 6 таб., затем 1 таб. в день с ацетилсалициловой кислотой. Применяется при проведении химиотерапии у больных с ишемической болезнью сердца. Подбор осуществляется с учетом АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (агрегация должна составлять менее 30-40%).

- Изосорбида мононитрат 40 мг х 1-2 раза в день. Обладает наряду с дезагрегационными свойствами выраженным сосудорасширяющим эффектом.
- Возможно использование никотиновой кислоты в инъекционной или таблетированной формах. Доза никотиновой кислоты подбирается по эритематозному эффекту, который проявляется легким покраснением лица и верхней половины туловища, тахикардией, небольшим чувством жара.

4) Вазопротекторная терапия [86]:

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

5) Коррекция тромбофилических состояний [86]:

- При гипергомоцистеинемии используются витамины В6, В12, фолиевая кислота.
- При применении гепаринов может развиваться резистентность к ним, наиболее часто обусловленная дефицитом АТ III вследствие его увеличенного потребления, длительной гепаринотерапией, патологией печени и действием лекарственных препаратов. Препарат Антитромбин III показан также при наследственном и приобретенном дефиците АТ III.
- Для коррекции дефицита АТ III используют СЗП или концентрат АТ III в дозе, рассчитываемой по формуле:
- Необходимая доза АТ III (МЕ) = масса тела (кг) × (целевое значение – исходная активность АТ III (%)) × 0.5
- При дефиците плазменных антикоагулянтов, таких как АТ III, протеин С, протеин S применяется СЗП.
- При глубоком дефиците протеина С возможно использование препарата очищенного протеина С (Сепротин).
- В комплексной терапии АФС может быть эффективна комбинация: дипиридамол, витамин Е, плаквенил.

Инструментальные методы лечения.

1) *Кава-фильтр* устанавливается либо для профилактики ТЭЛА (если были эпизоды ТЭЛА ранее), либо при наличии флотирующего тромба в крупных венозных стволах [86]. Показаниями для постановки венозного кава-фильтра является неэффективность или

невозможность проведения антикоагулянтной терапии у больных с тромбозами глубоких вен нижних конечностей в следующих случаях:

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

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

2) *Эндоваскулярная тромбоэкстракция* используется при острых тромбозах сосудов головного мозга, ТЭЛА, остром коронарном синдроме, а также при угрозе формирования некрозов тканей и органов [86]. При необходимости устанавливаются различные сосудистые стенты.

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

Хирургическое лечение.

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

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

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

Целью терапии тромбозов является максимально возможное лизирование тромбов и максимальная реканализация сосуда. Длительность терапии тромбоза составляет, как

правило, не менее 3-х месяцев. Однако продолжительность лечения тромбозов по показаниям может составлять от 6 до 12 мес. При некоторых тромбофилиях профилактическая антитромботическая терапия может продолжаться пожизненно.

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

7.11. Диагностика и лечение болевого синдрома

Международная организация по изучению боли IASP определяет боль как неприятное сенсорное или эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей, или описываемое в терминах такого повреждения [58,90–92]. Боль зачастую вызывает серьезные страдания, оказывает значительное влияние на качество жизни пациента и его семьи. Боль у гематологических пациентов достаточно распространена: может являться как проявлением самого тяжелого недуга, так и осложнением лечения. Для эффективной терапии боли необходимо определение ее причины, интенсивности, вида.

Основные причины болевого синдрома у гематологических пациентов [58,90–92]:

- Боль вследствие проявлений / осложнений гематологического заболевания (сдавление опухолью, деструкция кости, отек, воспаление, некроз, изъязвление, инфекция, тромбоз, асептический некроз и т.п.).
- Боль вследствие осложнений лечения гематологического заболевания:
 - хирургическое лечение (послеоперационная рана, фантомная боль, спайки, рубцы, отёки);
 - химиотерапия (мукозит, полинейропатия, миалгия, асептический некроз, артралгия и др.);

- глюкокортикостероиды (гастрит, язвенная болезнь)
- введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ)
- лучевая терапия (лучевые/радиационные: дерматит, мукозит, некроз, фиброз, неврит, плексит, миелопатия и др.).
- Боль как проявление паранеопластического синдрома (артро-, нейро, миопатии).
- Боль вследствие иммобилизации пациента (пролежни, контрактуры, трофические язвы, запор).

Диагностика боли [58,90–92].

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

Этапы обследования пациента:

- 1) опрос;
- 2) осмотр;
- 3) оценка боли с помощью инструментальных методов.

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

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

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

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

- лабораторные методы [58,90–92]:
 - клинический анализ крови развернутый
 - биохимический анализ крови - общий белок, альбумин, глобулин, мочевая кислота, мочеви́на, креатинин, билирубин непря́мой, билирубин пря́мой, калий, натрий, кальций, хлор, щелочная фосфатаза, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ГГТ, железо, глюкоза;
 - коагулограмма - АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, антитромбин III, протеин С (по показаниям), протеин S (по показаниям), агрегация тромбоцитов (по показаниям), волчаночный антикоагулянт (по показаниям);
 - бактериологические методы исследования – см. глава «Инфекционные осложнения»)
- инструментальные методы [58,90–92]:
 - УЗИ мягких тканей, периферических лимфоузлов, брюшной полости, малого таза, артерий и вен конечностей, УЗИ других вовлеченных в болевой процесс областей, доступных для УЗИ.
 - рентгенография грудной клетки, костей, позвоночника, других вовлеченных в болевой процесс областей, доступных для рентгенографии.
 - КТ головного мозга, грудной полости, брюшной полости, малого таза, позвоночника, костей, других вовлеченных в болевой процесс областей.
 - МРТ головного мозга, грудной полости, брюшной полости, малого таза, позвоночника, костей, других вовлеченных в болевой процесс областей.
 - иные необходимые методы – электрокардиография, ангиография, бронхоскопия, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, биопсия из очага поражения с гистологическим, иммуногистохимическим, бактериологическим, иными необходимыми исследованиями, т.д.

Помимо стандартных методов, необходимых для выявления или исключения конкретной соматической или неврологической патологии, в диагностике боли при показаниях могут применяться специальные исследования, помогающие «визуализировать» и «объективизировать» боль [58,90–92]:

- алгометрия,
- методы диагностики сенсорных расстройств (например, с помощью камертона, алгометра),
- антиноцептивный индекс (ANI),

- электромиография,
- электроэнцефалография,
- функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ),
- позитронно-эмиссионной томография,
- определение плазменного уровня стресс-факторов (кортизола, соматотропного гормона, глюкозы, бета-эндорфина)
- другие исследования по показаниям.

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

Оценка интенсивности боли может проводиться с помощью визуально-аналоговой шкалы VAS (градация интенсивности боли от 0 до 100) или числовой рейтинговой шкалы NRS (градация интенсивности боли от 0 до 10). Интенсивность боли по VAS более 70, как правило, показание к терапии сильными опиоидами. Целесообразно применение шкал, построенных на разных принципах оценки боли (см.выше) для более точного отражения состояния пациента, проведения динамической оценки течения болевого синдрома, оценки эффективности терапии боли и определения прогноза [58,90–92].

Лечение боли

Основные принципы лечения боли у гематологических пациентов [58,90–92]:

- применение трехступенчатой схемы обезболивания по рекомендации ВОЗ (назначение ненаркотических анальгетиков при слабой боли, трамадола и кодеина при умеренной боли, и опиоидных анальгетиков морфинового ряда при сильной боли);
- разработка индивидуальных схем обезболивания, с учетом ограничений и противопоказаний, накладываемых особенностями гематологического заболевания (например, полностью отказались в гематологии от применения метамизола, противопоказаны пациентам с гипокоагуляцией неселективные НПВП и т.д.);
- применение мультимодальной анальгезии (одновременное назначение нескольких препаратов с различными механизмами действия, ко-анальгетиков, с целью достижения максимального анальгетического эффекта, с учетом патофизиологической основы боли);

- использование превентивной анальгезии – начало базовой терапии до возникновения боли;
- построение схем обезболивания с учетом предпочтительных способов введения в гематологии;
- контроль эффективности и переносимости анальгезирующей терапии, своевременная коррекция.

Основные группы препаратов, применяемых для купирования боли у гематологических пациентов [58,90–92]:

- Опиоидные анальгетики – морфин, фентанил, ремифентанил, тримеперидин, оксикодон, бупренорфин, дигидрокодеин, трамадол, и иные опиоидные анальгетики для терапии боли онкологического профиля
- Неселективные НПВП (ингибиторы ЦОГ-1, ЦОГ-2) – диклофенак, кетопрофен, декскетопрофен, ибупрофен, кеторолак, лорноксикам
- Селективные НПВП (ингибиторы ЦОГ-2) – нимесулид, мелоксикам
- Высокоселективные НПВП (ингибиторы ЦОГ-2) – целекоксиб, эторикоксиб, парекоксиб
- Анилиды – парацетамол
- Другие неопиоидные анальгетики – нефопам
- Антikonвульсанты – габапентин, прегабалин
- Внутривенные анестетики – кетамин
- Спазмолитики – дротаверин, папаверина гидрохлорид, платифиллин и др.
- Миорелаксанты центрального действия – тизанидина гидрохлорид
- Мазь / крем для наружного применения – эбермин, декспантенол, диоксометилтетрагидропиримидин (для лечения лучевого дерматита)
- Растворы для полоскания полости рта (при мукозитах) – раствор солевой гипернатрированный (капосол) и другие ополаскиватели для полости рта (висцид)
- Увлажняющие стоматологические гели (при стоматитах)

Особенности анальгезии при различных гематологических состояниях.

Обезболивание пациентов при дефиците факторов свертывания крови.

Рекомендуется избегать применения неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при дефиците факторов свертывания крови – наиболее предпочтительными из НПВП являются ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

Существенным достоинством селективных ингибиторов ЦОГ-2 является отсутствие у них антитромбоцитарного эффекта, которое объясняется тем, что тромбоциты содержат только ЦОГ-1.

Лекарственные препараты - ингибиторы ЦОГ-2:

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

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

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

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

При оперативном лечении пациентов эффективное снижение интенсивной боли в раннем послеоперационном периоде мультимодальной анальгезией с использованием

парацетамола и опиоидного анальгетика (например, тримеперидина). Результаты исследования показателей гемостаза на фоне применения парацетамола позволяют заключить, что препарат не влияет на состояние гемостаза и может безопасно использоваться у пациентов с гипокоагуляционными состояниями.

Обезболивание пациентов с тромбоцитопенией.

Одним из этапов лечения гематологических заболеваний, сопровождающихся тромбоцитопенией, в том числе при лимфомах и лейкозах, зачастую является спленэктомия. Хирургические вмешательства у гематологических пациентов сопряжены с высоким риском геморрагических осложнений. Анестезиологическое пособие во время операции и послеоперационное обезболивание также представляют серьезную проблему, так как многие препараты, применяемые для анестезии, угнетают функцию тромбоцитов – в большей степени галотан, вызывающий необратимую дезагрегацию тромбоцитов; в меньшей степени – закись азота и современные ингаляционные анестетики. Из препаратов для внутривенной анестезии дезагрегацию тромбоцитов вызывают пропофол и тиопентал. Наркотические анальгетики и миорелаксанты практически не влияют на систему гемостаза. Применение регионарных методов (спинально-эпидуральная анестезия, различные виды блокад) и использование НПВП в качестве «первого шага» послеоперационного обезболивания (по рекомендациям ВОЗ) противопоказаны у гематологических пациентов с нарушениями гемостаза (тромбоцитопения, тромбоцитопатия, гипокоагуляция), глубокой нейтропенией, в связи с высоким риском развития геморрагических и инфекционных осложнений.

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

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

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

блокирование агрегации тромбоцитов, применение НПВП абсолютно противопоказано у пациентов с ЗСК, протекающими с гипокоагуляцией.

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

Многим пациентам с тромбоцитопенией до операции проводится лечение глюкокортикостероидами (ГКС), осложняющееся артериальной гипертензией, сахарным диабетом, гиперлипидемией (в рамках медикаментозного синдрома Иценко-Кушинга), т. е. заболеваниями, при которых следует воздерживаться от назначения селективных НПВП. Не рекомендуется прерывать использование ГКС в периоперационном периоде у пациентов длительно получающих терапию последними, учитывая ряд возможных побочных эффектов связанных с резкой отменой. В то же время возможно прогнозировать наилучшее обезболивание у больных, получающих периоперационно ГКС. Использование ГКС в схеме обезболивания парацетамол + опиоидный анальгетик значительно снижает интенсивность послеоперационной боли и уменьшает расход наркотических анальгетиков.

Основные аспекты лечения боли при гиперкоагуляционном синдроме.

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

Болевой синдром при введении Г-КСФ

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

Нейропатическая боль (НБ) [93]

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

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

- первая линия терапии
 - антидепрессанты (как трициклические антидепрессанты, так и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина;
 - антиконвульсанты (габапентин, прегабалин, карбамазепин);
- вторая и третья линии терапии
 - опиоидные анальгетики (трамадол, тапентадол, оксикодон, морфин);
 - препараты для местного применения (пластыри) с 5% лидокаином или 8% капсаицином.

Особенности терапии наркотическими анальгетиками [58,90–92].

В каждой клинической ситуации необходимо тщательно отслеживать состояние пациента при проведении терапии наркотическими анальгетиками. В случае развития побочных эффектов рекомендуется снижение дозы и добавление адъювантного препарата. В ситуациях, когда это неэффективно, возможна ротация опиоида в соответствии с дозами конверсии эквивалентности. Эквивалентность морфину является установленной, но примерной величиной, так как существуют индивидуальные особенности и разная восприимчивость к веществу. При этом доза нового опиоида уменьшается на 20–25% из-за неполной перекрестной толерантности. Расчеты доз при ротации с одного опиоида на другой проводятся через пересчет на морфин пероральный. Подбор эффективной обезболивающей дозы проводится только с морфином короткого действия. После этого пациенту может быть назначен наркотический препарат пролонгированного действия. Морфин короткого действия можно использовать для купирования «прорывной» боли на фоне приема морфина пролонгированного. Индивидуальный подход в назначении опиоидов — выбор анальгетика, подбор дозы, ротация опиоидов, соблюдение последовательности назначения — играет ключевую роль в терапии наркотическими

анальгетиками, так как позволяет уменьшить или нивелировать побочное действие препаратов. Помимо наиболее известных таких как сонливость, тошнота, зуд, сухость во рту, замедление перистальтики кишечника, угнетение дыхания, нестабильность гемодинамики (артериальная гипотензия, брадикардия), задержка мочеиспускания, существенное значение у гематологических пациентов имеют иммуносупрессия, эндокринологические нарушения, гипералгезия. Для купирования побочных эффектов, вызванных передозировкой наркотических анальгетиков, применяется антагонист опиоидных рецепторов налоксон.

Пути введения анальгетиков [58,90–92].

С учетом особенностей гематологических заболеваний, большинству пациентов противопоказано внутримышечное введение анальгетиков и применение регионарной анальгезии ввиду высокого риска геморрагических и инфекционных осложнений при нарушениях свертывания, глубокой нейтропении. Предпочтительно применение неинвазивных форм лекарственных препаратов (таблетки, суппозитории, трансдермальные системы), при необходимости инъекционного применения – подкожное или внутривенное введение.

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

Нефармакологические методы лечения боли у гематологических пациентов [58,90–92]

Исследования подтверждают положительное влияние средне- и низкоинтенсивной лечебной физкультуры (ЛФК) на физическое и психическое состояние у пациентов с

онкогематологическими заболеваниями в период химиотерапии и после нее. Преимуществами ЛФК являются снижение восприятия боли, улучшение сна, увеличение мышечной силы и повышение активности, уменьшение количества травм. Необходимо составление индивидуальных программ ЛФК в зависимости от состояния пациента.

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

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

Оценка эффективности и переносимости анальгезирующей терапии [58,90–92]

Для оценки эффективности и переносимости назначенной терапии болевого синдрома проводятся регулярные опрос и осмотр пациента, контроль лабораторных и инструментальных данных. Необходимо оценивать уровень удовлетворенности пациента проводимым обезболиванием, при необходимости проводить оценку с помощью опросников и шкал, а также внимательно отслеживать возникновение побочных эффектов со своевременной адекватной коррекцией проводимой терапии.

Методы профилактики боли [58,90–92].

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

Обезболивание гематологических пациентов в конце жизни [58,90–92]

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

7.12. Кардиологическое обследование и лечение пациентов с гематологическими заболеваниями

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

Поражения сердечно-сосудистой системы, выявляемые у гематологических больных, можно разделить на несколько категорий [94]:

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

Диагностика кардиальной патологии у гематологических пациентов

На этапе диагностики гематологического заболевания одновременно рекомендовано обследование для уточнения/исключения возможной кардиологической патологии [94].

- Осмотр (консультация) врача-гематолога с выявлением симптомов, которые могут быть обусловлены кардиальной патологией (одышка, утомляемость, плохая переносимость нагрузки, отеки нижних конечностей, и т.д.); оценкой анамнеза: наличие ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), аритмии, факторов риска, семейного анамнеза; физикальное обследование с измерением артериального давления (АД).
- Осмотр (консультация) врача-кардиолога (по показаниям)
- Инструментальные исследования:
 - Электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях. На всех этапах диагностики первичного гематологического заболевания и рецидива, перед проведением гематологического лечения, в процессе проведения лечения, при оценке эффективности лечения и в процессе динамического наблюдения, при рефрактерном течении, при развитии осложнений – т.е. на любом этапе диагностики, лечения и наблюдения всем пациентам необходимо проведение ЭКГ.
 - Эхокардиография (ЭХО-КГ) [95]. При наличии клинических показаний или при проведении лечения с возможными кардиотоксическими проявлениями, на любом вышеуказанном этапе рекомендуется дополнительно проведение ЭХО-КГ.
- Лабораторные исследования:
 - Клинический анализ крови с определением гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ;
 - Биохимический анализ крови с определением липидного спектра, глюкозы, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калия, натрия, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ).

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

Дополнительное кардиологическое обследование [94]

Манипуляции:

- *Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру* – рекомендуется пациентам при выявлении удлинения интервала QT, ишемии миокарда, нарушений ритма и проводимости; диспозицией сегмента ST на ЭКГ; синусовой бради/тахикардией, при наличии жалоб на аритмию, эпизоды внезапной слабости, головокружений. Также

проведение исследования рекомендуется при проведении лечения препаратами, способными вызывать кардиотоксические эффекты. Исследование проводится на любых этапах – в период диагностики гематологического заболевания, перед проведением гематологического лечения, в процессе проведения лечения, при оценке эффективности лечения и в процессе динамического наблюдения, при рефрактерном течении, при развитии осложнений (по показаниям).

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

Лабораторные исследования:

- Кардиологические маркеры: тропонин I, высокочувствительный тропонин, NTproBNP.
- Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбин, фибриноген, тромбиновое время, XII-а зависимый фибринолиз, протеины C и S, гомоцистеин, агрегация тромбоцитов, Д-димер, волчаночный антикоагулянт, антитела к бета2 гликопротеину 1, антитела к кардиолипину, мутации генов V фактор Лейден, метилентетрагидрофолат редуктазы, протромбина (по показаниям).
- Определение уровня калия и магния.
- Показатели липидного обмена: общий холестерин и фракции (липиды высокой, низкой, очень низкой плотности), триглицериды, индекс атерогенности).

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

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

Кардиомониторинг гематологического пациента при проведении (потенциально) кардиотоксичного лечения.

Необходима настороженность в отношении возможных проявлений кардиотоксичности как в дебюте лечения, так и при его продолжении, поскольку некоторые проявления кардиотоксичности развиваются отсроченно и протекают малосимптомно, а некоторые проявления кардиотоксичности, напротив, развиваются молниеносно и требуют неотложных кардиологических мероприятий [94].

Необходимо учитывать потенцирование кардиотоксических эффектов при совместном применении препаратов, а также индивидуальные реакции с развитием ранее не описанных проявлений кардиотоксичности, особенно у пациентов, имеющих заболевания сердечно-сосудистой системы в анамнезе. При наличии или появлении кардиальных изменений и/или заболеваний сердечно-сосудистой системы, необходимо обсуждение с кардиологом возможности дальнейшего проведения гематологической терапии, необходимости ее коррекции, применение кардиологического лечения.

При применении препаратов, обладающих кардиотоксичностью (антрациклины, алкилирующие агенты, ингибиторы протеасом, моноклональные антитела), необходимо учитывать исходную систолическую функцию левого желудочка сердца [94]:

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

Оценка безопасности продолжения лечения при использовании (потенциально) кардиотоксичных препаратов [94]:

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

Степени кардиальных осложнений (нежелательных явлений) [94]:

- Первая степень: изменения сердечно-сосудистой системы, не оказывающие влияние на ее нормальное функционирование и не влияющими на прогноз (желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия без гемодинамических нарушений, АВ-блокада 1 степени, полная и неполная блокада правой ножки пучка Гиса, полная блокада

левой ножки пучка Гиса, блокады ветвей левой ножки пучка Гиса). Лекарственная коррекция выявленных изменений не требуется; отмена гематологического лечения не требуется; динамическое наблюдение гематолога и кардиолога.

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

Профилактика нежелательных кардиальных явлений при лечении в онкогематологии.

Возникновение побочных кардиологических явлений может стать причиной прекращения гематологического лечения, ухудшения состояния пациента, сокращения продолжительность жизни при излеченном гематологическом заболевании [94].

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

Таблица 1. Стратегии, применяемые для снижения кардиотоксичности химиотерапии [96].

Химиотерапевтические препараты	Возможные кардиопротективные мероприятия
--------------------------------	--

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

Вероятность развития кардиотоксичности особенно высока у пациентов, получающие лечение антрациклин-содержащими режимами. Для оценки возможности снижения кардиотоксических эффектов необходимо учитывать факторы риска развития антрациклиновой кардиотоксичности [94]:

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

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

Основные лекарственные средства профилактики кардиотоксичности – назначаемые совместно эналаприл, карведилол и низкие дозы статинов [94]. Карведилол, вероятно, обладает наибольшими защитными свойствами из-за его антиоксидантной активности, способности блокировать апоптозные сигнальные пути, предполагаемой способности восстанавливать работу Ca^{2+} -АТФ-азы и блокировать приток кальция в кардиомиоциты.

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

Таблица 2. Оценка риска кардиотоксичности при лечении опухолей [96,97].

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

Уровень риска – сумма баллов лекарственных и коморбидных рисков: > 6 – очень высокий, 5 – 6 – высокий, 3 – 4 – промежуточный, 1 – 2 – низкий, 0 – очень низкий

Немодифицируемые факторы риска ИБС: возраст более 45 лет у мужчин и более 55 лет у женщин, мужской пол, наследственность (ранний атеросклероз у родственников, ранняя смерть родственников от ИБС) [94].

Модифицируемые факторы риска ИБС: АГ, курение, ожирение, недостаточная физическая активность; потенциально или частично модифицируемые – дислипидемия, сахарный диабет, психоэмоциональное перенапряжение [94].

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

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

Таблица 3. Профилактика кардиотоксичности в соответствии с риском поражения миокарда [97].

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

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

Таблица 4. Мониторинг пациентов в зависимости от риска кардиотоксичности [97].

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

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

Довольно многие противоопухолевые препараты удлиняют интервал QT на ЭКГ (что способствует возникновению фибрилляции желудочков и внезапной смерти) – доксорубин, бозутиниб, дазатиниб, нилотиниб, понатиниб, препараты триоксида мышьяка, вемурафениб и другие. Возможность удлинения интервала QT значительно увеличивается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или принимающих

лекарства, индуцирующие удлинение электрокардиографического желудочкового комплекса. Пациенты, получающие лечение этими препаратами, должны пройти, кроме других видов обследования, суточное мониторирование ЭКГ.

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

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

Кардиологическое лечение гематологического пациента.

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

Спектр основных применяемых сердечно-сосудистых препаратов:

- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – Эналаприл, Периндоприл, Рамиприл, Лизиноприл, Фозиноприл, Мозексиприл и др.
- Антагонисты рецепторов ангиотензина II – Лозартан, Валсартан, Кандесартан, Телмисартан и др.

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

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

7.13. Диагностика гемотрансмиссивных инфекций

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

Лабораторная диагностика

Согласно санитарно-эпидемиологическим правилам СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С» обязательному обследованию на наличие анти-ВГС и РНК ВГС подлежат пациенты отделений гемодиализа, гематологии и трансплантации, пребывающие в медицинской организации более 1 месяца через 30 дней после поступления и далее – ежемесячно. Кроме того, реципиенты крови и ее компонентов, органов и тканей подлежат обязательному обследованию на наличие анти-ВГС при подозрении на заболевание гепатитом С и в течение 6 месяцев после переливания крови и ее компонентов, пересадки органов и тканей.

Согласно санитарно-эпидемиологическим правилам СП 3.1.1.2341-08 «Профилактика вирусного гепатита В» обязательному обследованию на наличие HBsAg подлежат реципиенты крови и ее компонентов в течение 6 месяцев с момента последней трансфузии.

В клинических рекомендациях международных ассоциаций приведены различные стратегии скрининга маркеров ВГВ [98]. Европейской ассоциацией по изучению печени рекомендовано мониторирование у пациентов при отсутствии HBsAg и возможном наличии анти-HBc активности АЛТ, концентрации ДНК ВГВ и проведение терапии аналогами нуклеозидов в случае подтверждения реактивации гепатита до повышения активности АЛТ [99].

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

- Обследование всех первичных пациентов на регламентированные исследования:
 1. Определение анти-ВИЧ (антитела IgM, IgG к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 и ВИЧ-2, антиген р24 ВИЧ-1);
 2. Определение HBsAg;
 3. Определение антител к ВГС;
 4. Определение РНК ВГС (ПЦР, качественное);
 5. Серологические реакции на сифилис (определение антител к бледной трепонеме качественное и полуколичественное в сыворотке крови; определение антител к бледной трепонеме иммуноферментным методом в крови).
- Дополнительное обследование всех первичных пациентов – кандидатов на трансфузии на наличие:
 1. Определение антител к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В;

2. Определение антител к поверхностному антигену (anti-HBs) вируса гепатита В;
 3. Определение ДНК ВГВ методом ПЦР, качественное исследование.
- Дополнительное обследование по показаниям:
 1. В случае обнаружения HBsAg — дополнительное исследование HBeAg.
 2. В случае обнаружения анти-HBc — дополнительное исследование анти-HBc IgM.
 3. При наличии только анти-HBs (с учетом анамнестических данных больного о проведении вакцинации или отсутствии) — исследование анти-HBe для подтверждения инфицированности ВГВ.
 4. При отсутствии анти-HBc, анти-HBs у больных с нарушенным иммунитетом — мониторинг этих маркеров не реже 1 раза в 3—6 месяцев в зависимости от динамики клинико-лабораторных показателей.
 - Повторное ежемесячное обследование на маркеры HBsAg, анти-ВГС, ДНК ВГВ, РНК ВГС – для реципиентов трансфузий компонентов крови, органов и тканей, пациентов гематологических и других смежных подразделений, пребывающих в стационаре свыше 1 месяца.
 - Остальные контингенты пациентов вне зависимости от результатов тестирования при поступлении обследуются на инфекционные маркеры ВГВ и ВГС по клиническим и эпидемиологическим показаниям.

Инструментальная диагностика

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

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

Лечение и профилактика вирусных гепатитов В и С

Современные противовирусные препараты позволяют эффективно лечить острые и тяжелые формы вирусных гепатитов В и С, однако эффективность такой терапии зависит от сроков начала лечения [100,101]. Несколько зарубежных рандомизированных контролируемых исследований с метаанализом данных показали, что для профилактики реактивации ВГВ целесообразно использовать ламивудин [102–105], а также другие более новые и эффективные нуклеозидные аналоги с меньшей скоростью развития к ним

резистентности — адефовир, дипивоксил, энтекавир, телбивудин [106]. Рекомендовано проведение профилактики гепатита В у HBsAg-отрицательных пациентов, которым планируется пересадка костного мозга от анти-HBc-положительных доноров: в первую очередь – вакцинация; при дефиците времени для вакцинации вследствие экстренных показаний к лечению гематологического заболевания профилактику проводят с помощью специфического иммуноглобулина, ламивудина или их сочетания. При необходимости назначения терапии моноклональным антителом анти-CD20 у гематологических пациентов с положительными маркерами анти-HBc и/или анти-HBs показан постоянный прием энтекавира 0,5 мг/сут на весь период лечения/поддерживающей терапии и не менее 1 года после завершения иммуносупрессивной терапии при неоднократных отрицательных результатах тестирования на ДНК ВГВ в крови; при развитии устойчивости к энтекавиру показан переход на тенофовир.

Профилактика реактивации ВГС и терапия ВГС у гематологических больных с нарушениями иммунитета на этапах программной терапии представляется более затруднительной, чем у лиц с нормальным иммунитетом [107]. Терапия ВГС с применением новых препаратов прямого противовирусного действия на основе ингибиторов ферментов ВГС — NS3 и NS5B, а также блокаторов белка NS5A, позволяет достигнуть хороших результатов лечения у большинства пациентов [108]. ВОЗ рекомендует использовать пангенотипные комбинации противовирусных препаратов прямого действия:

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

Алгоритм действий врача

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

В случае выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций пациента направляют на консультацию к врачу-инфекционисту.

7.14. Диагностика и лечение неврологических проявлений при гематологических заболеваниях

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

Специфическое поражение ЦНС при гематологических заболеваниях.

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

Диагностика поражения ЦНС при гематологических заболеваниях.

Клиническая картина зависит от локализации и объема поражения, степени выраженности гипертензионно-гидроцефального синдрома. В 70% опухолевое поражение при гематологических заболеваниях манифестирует с очаговой неврологической симптоматикой, в 43% – с изменениями психики, в 33% – с признаками повышения внутричерепного давления, в 14% – с эпилептическими приступами.

Для первичной диагностики неврологического поражения ЦНС оценивается:

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

Лабораторная диагностика:

- Клинический анализ крови, морфологическое исследование мазка крови
- Общий анализ мочи
- Биохимический анализ крови – общий белок, фракции белка, креатинин, мочевины, мочевая кислота, билирубин, фракции билирубина, глюкоза, электролиты, аланиаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, амилаза
- Оценка кислотно-щелочного равновесия (по показаниям)
- Коагулограмма – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), протромбин по Квику (международное нормализованное отношение - МНО), плазменная концентрация фибриногена, а также по показаниям: плазменная концентрация антитромбина III (АТ III), XIIa-зависимый фибринолиз, агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, адреналином, ристомидином, коллагеном, арахидоновой кислотой, D-димер, протеин С, протеин S.
- Определение маркеров тромбофилии (по показаниям)
- Иммунохимическое исследование крови и мочи, включая количество нормальных иммуноглобулинов, наличие моноклональной секретиции, С-реактивный белок, бета-2-микроглобулин
- Определение группы крови и резус - фактора
- Исследование крови на вирусы гепатитов В и С, ВИЧ, сифилис
- Определение В-клеточной клональности в крови (по показаниям)
- Определение клиренса креатинина по формуле Кокрофта- Голта
- Исследование ликвора – цитологическое, белок, глюкоза, вирусологическое, микробиологическое, иммуноцитохимическое, иммунофенотипическое. Исследование ликвора проводится по показаниям на различных этапах диагностики, лечения и наблюдения (до, в период и после курсов полихимиотерапии) в соответствии с соответствующим протоколом диагностики и лечения.
- Исследование материала биоптата опухоли ЦНС – цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое с необходимым набором иммуногистохимических маркеров (в том числе, CD20, CD45, CD79, МuM1, BCL2, BCL6, CD10, Ki-67), цитогенетическое исследование (стандартное и

FISH, в том числе с маркерами BCL2, BCL6, c-MYC, TP53); молекулярно-биологическое исследование, в том числе, на мутации генов TP53, MYD88

- Исследования костного мозга цитологическое, гистологическое и молекулярно-биологическое (В-клеточная клональность, другие маркеры по показаниям)

Инструментальная диагностика:

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

Консультация специалистов:

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

- радиолог
- психиатр
- психолог
- кинезиотерапевт

Лекарственная терапия неврологических осложнений специфического поражения ЦНС при гематологических заболеваниях.

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

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

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

Острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу при гематологических заболеваниях.

Примерно в 10% случаев при гематологических заболеваниях отмечается нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу. К заболеваниям, при которых наиболее часто возникают тромбозы, относятся миелопролиферативные заболевания, миеломная болезнь, лимфопролиферативные заболевания, тромботическая микроангиопатия, в том числе атипичный гемолитико-уремический синдром,

тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Причинами тромбозов мозговых сосудов у пациентов с гематологическими заболеваниями могут быть:

- механические факторы (сдавление опухолью кровеносного сосуда, наличие центрального или периферического венозных катетеров, нарушение целостности эндотелия некоторыми химиопрепаратами и др.)
- коагулогические (повышение или снижение активности факторов свертывания крови, повышение агрегационных свойств тромбоцитов и гипертромбоцитоз) вследствие опухолевого процесса и/или его лечения
- реологические (в том числе за счет гиперлейкоцитоза, эритроцитоза гипертромбоцитоза)
- полихимиотерапия
- лучевая терапия
- наличие сопутствующих заболеваний – кардиологических (фибрилляция предсердий, эндокардит), эндокринологических (сахарный диабет), гипертоническая болезнь, атеросклероз
- сочетание вышеперечисленных факторов

Клинические проявления ОНМК по ишемическому типу:

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

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

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

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

Инструментальная диагностика:

- КТ/МРТ - головного/спинного мозга с контрастным усилением
- КТ/МРТ-ангиография (с проведением тромболизиса по показаниям)
- ЭКГ

- Эхо-КГ
- УЗДГ брахиоцефальных артерий и вен
- КТ грудной клетки
- ЭЭГ с функциональными пробами для определения функционального состояния головного мозга и исключения эпилептиформности
- ВП различной модальности: ЗВП, КВП, КАСВП, ССВП (по показаниям)
- ТКМС (по показаниям)

Консультации специалистов:

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

Основные группы лекарственных препаратов, применяемых в лечении ОНМК

по ишемическому типу:

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

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

Острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу при гематологических заболеваниях.

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

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

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

Инструментальная диагностика:

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

Консультации специалистов:

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

Лечение ОНМК по геморрагическому типу

- Оперативное лечение по показаниям.
- Наблюдение в условиях реанимационного отделения по показаниям
- Противоотечная терапия – маннитол в/в, фуросемид в/в
- Гемотрансфузионная терапия по показаниям - трансфузии тромбоконцентрата, свежезамороженной плазмы, криопреципитата, эритроцитсодержащих компонентов крови.
- Противосудорожные по показаниям – левитирацетам в/в, табл; конвулекс в/в, таб; прегабалин капс; габапентин таб, клоназепам таб; фенobarбитал таб, окскарбазепин таб, ламотриджил таб, диазепам в/в, таб.
- Антидепрессанты – по назначению психиатра по показаниям

Полиневропатии при гематологических заболеваниях.

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

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

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

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

Лабораторные исследования:

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

- Анализ крови на антитела к ассоциированному с миелином гликопротеину (анти-MAG антитела) по показаниям
- Анализ крови на исследование уровня фактора роста эндотелия сосудов, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α и интерлейкина- 1β (по показаниям)

Манипуляции:

- Люмбальная пункция (ЛП)
- Стереотаксическая биопсия (СТБ)
- Трепанобиопсия (ТБ)

Инструментальные исследования:

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

Консультации специалистов:

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

Лечение:

- Плазмаферез (по показаниям)
- Лечение невропатической боли – антидепрессанты, антиконсультанты, опиоидные анальгетики (см. Приложение «Диагностика и лечение болевого синдрома в гематологии»)
- Магнитная стимуляция (низкочастотная магнитотерапия) периферических нервов (по показаниям)
- Низкоинтенсивная лазеротерапия (по показаниям)
- Чрезкожная электростимуляция (по показаниям)

- Улучшение метаболизма нервной ткани – берлитион, витамины группы В
- Улучшение нейромышечной передачи – ингибитор холинэстеразы ипидакрин
- Нейропротекторы – холина альфосцерат–глиатилин, цитиколин цераксон

Нейроинфекции при гематологических заболеваниях

Нейроинфекционные осложнения – менингиты, энцефалиты, менингоэнцефалиты, миелиты – наблюдаются примерно у 10% гематологических больных на фоне иммуносупрессии, нейтропении, сепсиса, пневмонии и других инфекционных осложнений при цитостатической терапии. В структуре нейроинфекционных поражений у гематологических пациентов менингиты составляют 40%, энцефалиты – 40%, грибковое поражение ЦНС (инвазивный аспергиллез, инвазивный кандидоз) –15%, токсоплазмоз –5%.

Клиническая картина:

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

Для первичной диагностики оценивается:

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

Лабораторная диагностика:

- Клинический анализ крови, морфологическое исследование мазка крови
- Общий анализ мочи
- Биохимический анализ крови – общий белок, фракции белка, креатинин, мочевины, мочевая кислота, билирубин, фракции билирубина, глюкоза, электролиты, аланиаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, амилаза

- Оценка кислотно-щелочного равновесия (по показаниям)
- Исследование ликвора в динамике – цитологическое, белок, глюкоза. На бактерии – микроскопия, посев, определение антигенов. Микобактерии – микроскопия, определение ДНК. Вирусы – определение ДНК. Грибы – микроскопия, посев, антигены. Токсоплазмоз – определение ДНК.
- (См. рекомендации бактериологической лаборатории).
- Иммунохимическое исследование крови и мочи, включая количество нормальных иммуноглобулинов, наличие моноклональной секрети, С-реактивный белок, бета-2-микроглобулин
- Определение группы крови и резус - фактора
- Исследование крови на вирусы гепатитов В и С, ВИЧ, сифилис
- Стереотаксическая биопсия при наличии очагов в головном мозге по данным КТ/МРТ.

Инструментальная диагностика:

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

Консультация специалистов:

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

- рентгенолог
- психиатр
- психолог
- кинезиотерапевт

Лекарственная терапия

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

Когнитивные нарушения у гематологических пациентов.

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

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

Для первичной диагностики оценивается:

- жалобы;
- анамнез;
- оценка функционального статуса по шкале Карновского;

- неврологический статус с оценкой общемозговой, очаговой и менингеальной симптоматики;
- оценка психологического статуса с использованием психометрических и нейропсихологических инструментов: Монреальская шкала оценки когнитивных функций МоСА, Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, «запоминание 10 слов», «запоминание 2 пары по 3 слова» , проба «кулак-ребро-ладонь», проба на реципрокную координацию, праксис позы пальцев, пробы Хеда, графомоторная проба, вербальная беглость (фонетическая и семантическая), таблицы Шульте, решение математических задач, счет по Крепелину, методика «от 100 по 7», пересказ рассказа;
- оценка психического состояния;
- нейрофизиологические исследования - ЭЭГ, КВП;
- нейровизуализационные исследования - МРТ / КТ головного мозга.

Лабораторная диагностика: по назначению гематолога.

Инструментальная диагностика:

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

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

- Цитиколин в/в - 4 недели.
- Холина альфосцерат в/в - 4 недели.

- Ипидакрин (не применяется у больных с эпилепсией) в таблетках - 4 недели (дозы препаратов в соответствии с рекомендуемым для пациентов общесоматической сети и не зависящие от тяжести соматического состояния)
- При психических нарушениях по рекомендации психиатра назначаются транквилизаторы, антидепрессанты, нейролептики (см. рекомендации психиатра)
- Когнитивно-поведенческая психотерапия с элементами психообразования по рекомендации психолога

7.15. Диагностика и лечение психических расстройств у пациентов с гематологическими заболеваниями

Эффективное лечение заболеваний системы крови может быть достигнуто только за счет реализации в полном объеме принципов, основанных на соблюдении дозы и интенсивности химиотерапевтического воздействия, что предполагает выполнение протокола лечения в максимально полном объеме. Нарушение этого принципа неизбежно приведет к нарушению принципа лечения. Затруднять реализацию протокола могут такие факторы, как токсические, инфекционные осложнения, и в том числе психические нарушения. Кроме того, последние существенно нарушают качество жизни пациентов. Следовательно, их купирование является важным не только само по себе, но и способствует реализации химиотерапевтического протокола в полном объеме, т.е. влияет на результаты лечения. Психические расстройства при заболеваниях системы крови характеризуются достаточно высокой частотой встречаемости, по данным различных авторов составляющей 9,6-71,3%, в зависимости от используемых критериев и методов оценки психических расстройств [109,110].

Клинические проявления

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

- соматогенные психозы, включающие:
 - делирий (F05.0 Делирий не на фоне деменции, так описанный);
 - эндогенные психозы (F06.2 Органическое бредовое (шизофреноподобное) расстройство) – галлюцинаторно-бредовые, депрессивно-бредовые, онейроидные симптомокомплексы;

- соматогенно спровоцированные обострения шизофрении (F20.0 Параноидная шизофрения);
- нозогенные реакции, включающие психогении, сопряженные с соматическим заболеванием (F43.2 Расстройство приспособительных реакций).

Лекарственные терапия

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

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

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

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

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

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

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

ЭМП – эндогенноморфные психозы; ПШ – приступ шизофрении

Дозы транквилизаторов, антидепрессантов и нейролептиков при лечении нозогенных расстройств соответствуют стандартным рекомендованным средним суточным дозам. Лечение пациентов осуществляется как на стационарном, так и на амбулаторном этапах. Общая продолжительность лечения составляет в среднем 8 недель. Выбор психотропных средств, назначающихся как в виде монотерапии, так и комбинированной терапии, во многом определяется структурой психопатологических проявлений. Транквилизаторы (анксиолитики) назначаются при нозогенных реакциях, протекающих с преобладанием невротических расстройств (тревожно-фобические) и нарушениями сна. Антидепрессанты (тимолептики) используются при нозогенных тревожно-депрессивных реакциях. Нейролептики показаны в первую очередь при лечении шизофренических нозогенных реакций. При выраженных нарушениях сна в структуре нозогенной реакции применяется комбинированная терапия антидепрессант - транквилизатор (снотворное), нейролептик - транквилизатор (снотворное) в указанных дозах (см. Таблицу 2).

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

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

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

Алгоритм действий врача:

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

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

Острые расстройства психики выявляют прежде всего во время беседы с пациентом, в ходе которой определяют тактику ведения пациента. Основные задачи такой беседы определяют правила общения с пациентами с острыми расстройствами психики:

1. установление первоначального контакта;
2. налаживание доверительных отношений между врачом и пациентом;
3. определение диагноза на синдромальном уровне;
4. разработка плана оказания медицинской помощи и дальнейшей тактики, заключающейся, в общем плане, в изоляции пациента, при необходимости – фиксации в пределах постели и проведение терапевтических мероприятий при участии психиатра.

При выявлении нозогенных реакций терапия проводится консультирующим психиатром.

7.16. Профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли.

Синдром лизиса опухоли (СЛО) – сложный патогенетический комплекс, включающий электролитные, метаболические нарушения и мочекислую канальцевую нефропатию, приводящую к развитию острой почечной недостаточности (ОПН) [111,112]. При массивном распаде опухолевых клеток происходит высвобождение калия, фосфора, продуктов распада пуринов (ксантина, гипоксантина и мочевой кислоты), что приводит к развитию гиперкалиемии, гиперурикемии, гиперфосфатемии, гипокальциемии, возникновению и прогрессированию метаболического ацидоза.

К факторам риска развития СЛО относятся большая опухолевая масса, ЛДГ >1500 Ед/л и опухолевое поражение костного мозга. СЛО наиболее часто возникает при острых лейкозах с гиперлейкоцитозом и при лимфомах с гиперлейкоцитозом и/или большим объемом опухоли («bulky»), реже при хронических лейкозах в случае гиперлейкоцитоза с числом лейкоцитов в крови свыше $200 \times 10^9/\text{л}$.

СЛО может развиваться как на фоне начала использования химиотерапии, так и спонтанно, что объясняется не только высокой чувствительностью к химиотерапии и пролиферативной активностью опухолевых клеток, но и их повышенной способностью к апоптозу.

Гиперкалиемиия является наиболее тяжелым и опасным проявлением СЛО и развивается, как правило, на 1-3 сутки химиотерапии [111,112]. Известно, что 98% от общего количества калия в организме располагается внутриклеточно, поскольку под действием Na/K-АТФазы в плазматической мембране происходит активный перенос калия внутрь клетки. При распаде опухолевых клеток весь внутриклеточный калий перемещается в межклеточное пространство и затем в кровеносное русло. Возникает гиперкалиемиия, клинически проявляющаяся резкой мышечной слабостью, анорексией, диареей, тошнотой, рвотой, парестезиями. Критическая гиперкалиемиия ($>6-7$ ммоль/л) приводит к нарушению проводимости и ритма сердца с возможной остановкой сердечной деятельности. При умеренной гиперкалиемиии на электрокардиограмме выявляются высокий зубец Т с заостренной вершиной и узким основанием, наиболее выраженный в грудных отведениях V2-V4. При нарастании гиперкалиемиии амплитуда зубца Р снижается, интервал Р-Р удлиняется, а затем зубец Р исчезает совсем. Комплекс QRS расширяется и деформируется, как при блокаде ножек пучка Гиса. Появляется желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и, наконец, в конечной стадии – желудочковая асистолия. При специфическом поражении почек, хронических заболеваниях почек, ОПН, ацидозе гиперкалиемиия, как проявление СЛО, развивается быстрее и корригируется труднее.

Гиперурикемия развивается при высокочувствительных к лекарственной терапии опухолях в первые сутки химиотерапии при быстром уменьшении размеров опухолевых очагов с массивным распадом опухолевых клеток. Опухолевая активность и ускоренный внутриклеточный обмен обуславливают повышенное внутриклеточное содержание метаболитов нуклеиновых кислот – пуриновых оснований (ксантина и гипоксантина), которые под действием ксантинооксидазы превращаются в мочевую кислоту. При разрушении клеток ее содержание в крови резко возрастает и может достигать 18 г/сут (в норме 2 г/сут). Мочевая кислота выпадает в осадок в гломерулярном аппарате почек (канальцы первого порядка, где кислая рН мочи), развивается мочекислая нефропатия и ОПН. Основными патогенетическими механизмами в формировании ОПН являются мочекислая нефропатия и гиповолемия (кислая среда, повышенное содержание мочевой кислоты на фоне дефицита жидкости приводит к ее отложению в виде кристаллов в мочевых путях с последующим развитием ОПН) [111,112].

Гиперфосфатемия развивается на 1-2 сутки химиотерапии. В результате распада опухолевых масс внутриклеточный фосфор переходит во внеклеточное пространство и далее в кровяное русло. При превышении почечного порога экскреции фосфора развивается гиперфосфатемия, клинически проявляющаяся судорогами, аритмией. Опухолевые клетки содержат значительно большее количество внутриклеточного фосфора, чем нормальные

лимфоциты. В связи с этим при разрушении опухоли выделившийся фосфор подвергается повторному использованию и участвует в синтезе новых опухолевых клеток. При увеличении содержания фосфора и кальция в кровяном русле происходит преципитация фосфата кальция с последующим развитием гипокальциемии. В клинике наблюдаются аритмии, судороги, реже ОПН в результате развития острого нефрокальциноза, связанного с отложением фосфата кальция в почечных канальцах [111,112].

Основными принципами терапии СЛО являются гидратация, коррекция метаболических нарушений и лечение ОПН [113–115]. Гипергидратацию из расчета 1500–3000 мл/м² в сутки в/в проводят, начиная за 1-2 дня до начала химиотерапии и завершая через 3-5 дней после ее окончания [113–115]. Для оценки состояния водного баланса, предотвращения волемической перегрузки необходимо ежедневное взвешивание пациента, контроль центрального венозного давления 2 раза в день, диуреза и баланса жидкости каждые 6 часов. Почасовой диурез должен составлять 200-250 мл. При недостаточном мочевыделении показана стимуляция фуросемидом в дозе от 1 до 10 мг/кг, при сопутствующей гипоальбуминемии проводят заместительную терапию альбумином [113–115]. Если проводимые мероприятия недостаточно эффективны, возможно применение допамина в почечной дозе (3-5 мкг/кг/мин) [113–115]. Критерием адекватной волемической нагрузки является показатель плотности мочи менее 1010 г/л.

С целью своевременной коррекции электролитных и биохимических нарушений в период распада опухоли необходим контроль за уровнем калия, кальция, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, общего белка, альбуминов, фосфатов в сыворотке крови, определение pH мочи 1-2 раза в день [113–115].

При угрожающей гиперкалиемии необходимо проведение гемодиализа, являющегося наиболее эффективным средством для снижения содержания калия в сыворотке крови [113–115]. К консервативным мероприятиям коррекции гиперкалиемии относят введение препаратов кальция, концентрированной глюкозы с инсулином, натрия бикарбоната [113–115]. Ионы кальция по влиянию на сердце являются антагонистами ионов калия. Глюконат или хлорид кальция 10% - 10-20 мл вводится внутривенно очень медленно. При отсутствии эффекта возможно повторное введение препарата через 5-10 минут. Действие препаратов кальция начинается через несколько минут после внутривенного введения и продолжается в течение 20-30 минут. Концентрированная глюкоза стимулирует трансклеточный переход калия, его поглощение клетками печени и мышечными волокнами скелетной мускулатуры. Обычно вводится 500 мл 20% глюкозы с 20 МЕ инсулина в течение 1 часа. Натрия бикарбонат также потенцирует внутриклеточный

переход ионов калия, однако его нельзя назначать одновременно с препаратами кальция в связи с возможностью связывания ионов кальция.

С целью предотвращения гиперурикемии при большой опухолевой массе, интенсивной химиотерапии всегда должна предшествовать предфаза, помогающая постепенно сократить опухолевую массу и предотвратить развитие СЛЮ [113–115]. С целью предотвращения преобразования ксантина и гипоксантина в мочевую кислоту назначают аллопуринол, являющийся структурным аналогом гипоксантина [113–115]. Аллопуринол ингибирует ксантиноксидазу, что приводит к снижению образования мочевой кислоты. Препарат назначается внутрь в дозе 600 мг в сутки за 1-3 дня до начала предфазы и далее непрерывно в течение курсов химиотерапии до момента максимального сокращения размеров опухолевых очагов, после чего доза аллопуринола сокращается до 300 мг в сутки и используется до окончания химиотерапии. Для повышения растворимости мочевой кислоты необходима щелочная среда. С этой целью назначается 4% раствор натрия гидрокарбоната из расчета 15-25 мл/час либо круглосуточно в виде непрерывной инфузии, либо болюсными введениями 4-6 раз в сутки в течение всей предфазы и 1-го курса химиотерапии. Как правило, вышеуказанной дозы достаточно для адекватного ощелачивания мочи, рН которой должен быть 7,0 и более. Контроль следует проводить не реже 1 раза в сутки с целью коррекции дозы вводимого гидрокарбоната натрия.

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

7.17. Диагностика и лечение почечной недостаточности в гематологии

Поражения почек у гематологических пациентов имеют многофакторный характер, включающий течение основного заболевания, нефротоксичность проводимой терапии, а также развитие таких осложнений, как сепсис, нарушение водно-электролитного и кислотно-щелочного гомеостаза. Проявления нефрологической патологии разнообразны, и могут манифестировать на любом этапе течения гематологического заболевания: во время диагностики, наблюдения, в период проведения противоопухолевого лечения или после его завершения. Патогенетические механизмы и формы повреждения почек при заболеваниях системы крови также разнообразны и включают поражения, вызванные инфильтрацией опухолевыми клетками паренхимы почек, паранеопластические гломерулонефриты,

сдавление увеличенными лимфатическими узлами мочевыводящих структур, отложение в структурах нефрона моноклонального иммуноглобулина, его фрагментов или амилоида, поражение сосудов, метаболические нарушения и пр. (таб.1) [116–118]. Кроме того, у гематологического пациента может иметься хроническая болезнь почек (ХБП) не опухолевого генеза (ХБП отмечается примерно у 15% населения).

Таблица 1. Этиопатогенетические механизмы поражения почек при гематологических заболеваниях и формы почечной патологии [116–118]

Этиопатогенетические механизмы	Формы почечной патологии
Поражения, вызванные инфильтрацией паренхимы почек	Диффузная и очаговая интерстициальная опухолевая инфильтрация
Поражения, вызванные механическим воздействием опухоли	Сдавление увеличенными лимфатическими узлами мочевыводящих структур Сдавление почечных сосудов
Опухолевая гломерулопатия	Мезангиопролиферативный ГН Мезангиокапиллярный ГН Фибриллярный ГН Иммунотактоидный ГН Гломерулопатии с минимальными изменениями
Отложение моноклонального иммуноглобулина или его фрагментов в структурах нефрона	Cast- нефропатия Амилоидоз Болезнь депозитов легких и тяжелых цепей
Поражение сосудов при различной гематологической патологии: Тромботическая микроангиопатия Антифосфолипидный синдром Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура Пурпура Шенлейна-Геноха	Микроангиопатия, тромбоз сосудов почки

Тромбоз почечных сосудов ДВС-синдром Радиационная нефропатия Болезнь Фабри	
Поражения, обусловленные метаболическими факторами при: Первичный и вторичный гемохроматоз Нефрокальциноз, фосфорно- кальциевый литиаз Острый и хронический цитолиз Гемолиз, миолиз Гиперурикемия Сольтеряющая, гипокалиемическая почка	Смешанные

Основные синдромы с поражением почек при гематологических заболеваниях [116–118].

Синдром лизиса опухоли сопровождается гиперфосфатемией, гиперкалиемией, гиперурикемией и/или гипокальциемией, что приводит к осаждению в почечных канальцах и паренхиме метаболитов нуклеиновых кислот, кристаллов мочевой кислоты и фосфата кальция с острой обструкцией мочевыводящих путей. Синдром лизиса опухоли развивается при спонтанной гибели опухолевых клеток или при их лизисе, индуцированном химиотерапией. Частота развития синдрома при неходжкинских лимфомах превышает 40%, а общая смертность при его развитии составляет от 0,9% до 17,5%.

Синдром Фанкони характеризуется нарушением функции проксимальных канальцев и развитием тубулярного ацидоза, аминоацидурии, глюкозурии, фосфатурии, канальцевой протеинурии, гипокалиемии, гипоурикемии, полиурии с развитием дегидратации и почечной недостаточности разной степени выраженности. При морфологическом исследовании выявляются кристаллические (игольчатой формы) фибриллоподобные включения в эпителии проксимальных канальцев и тубулярная атрофия.

Гиперкальциемия развивается в результате остеолизиса и подавления функции остеобластов под воздействием секретируемых опухолевыми клетками паратормоноподобного белка (PTH-rP) или активной формы витамина D — 1, 25-дигитроокси-холекальциферола, которые стимулируют резорбцию костной ткани и/или реабсорбцию кальция в собирательных трубочках нефрона с развитием гиперкальцийурии.

Поступление в сосудистое русло ионов кальция в количестве, значительно превышающем экскреторные возможности почек, приводит к снижению почечного плазмотока и развитию ОПП.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) патогенетически объединяет тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), гемолитико-уремический синдром (ГУС), характеризуется сочетанием гемолитической анемии, тромбоцитопении и полиорганной патологией. Клинически наблюдается тяжелая артериальная гипертензия, протеинурия и гематурия различной степени выраженности, прогрессирующим ухудшением функции почек. В патогенезе ГУС центральную роль играет первичное поражение эндотелия, активация эндотелина – 1 и цитокинов, что вызывает фокальную ишемию коркового слоя почек, стимуляцию адгезии клеток и тромбообразование. В основе генеза гемолиза лежит механическое разрушение эритроцитов при прохождении их по измененной капиллярной сети, из-за их структурной неполноценности, обусловленной активацией перекисного окисления липидов клеточных мембран, приводящей к ухудшению деформируемости эритроцитов и снижению их устойчивости к механическому повреждению. Тромбоцитопения при ГУС обусловлена, как возросшим потреблением тромбоцитов, так и сокращением периода их жизни. ТТП обусловлена дефицитом металлопротеазы ADAMTS-13, способной расщеплять крупные мультимеры фактора Виллебранда. Нерасщепленные мультимеры способствуют диссеминированной внутрисосудистой агрегации тромбоцитов.

Диагностика острого повреждения почек и хронической болезни почек [116–118].

Острое повреждение почек (ОПП) – внезапное и устойчивое снижение гломерулярной фильтрации или объема мочи или того и другого вместе, сопровождающееся изменениями гомеостаза (таб.2).

Для диагностики ОПП достаточно наличия одного из трех следующих критериев:

- повышение креатинина в сыворотке крови более чем на 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов;
- повышение креатинина крови не менее чем в 1,5 раза в течение 7 дней;
- диурез менее 0,5 мл/кг/час за 6 часов (при условии нормоволемии).

Таблица 2. Стадии острого повреждения почек (KDIGO, 2012)

Критерии диагностики и стадии ОПП		
Стадия	Повышение уровня креатинина сыворотки крови	Диурез

1	в 1,5-1,9 раза выше исходного в течение недели или более чем на 26,5 мкмоль/л в течение 2 дней (48 часов)	Менее 0,5 мл/кг/час в течение 6-12 часов
2	в 2,0-2,9 раза выше исходного в течение нескольких дней	Менее 0,5 мл/кг/час в течение более 12 часов
3	в 3,0 раза выше исходного в течение нескольких дней и более 354 мкмоль/л или расчетная СКФ* стала менее 35 мл/мин/1,73 м ²	Менее 0,3 мл/кг/час в течение суток и дольше

* СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Хроническая болезнь почек (ХБП) – синдром, характеризующийся стойким уменьшением массы действующих нефронов или их повреждением и проявляющийся изменением состава мочи, альбуминурией и/или снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ, в норме составляет 100-120 мл/мин), которые сохраняются в течение 3 и более месяцев. Критерием диагноза ХБП является наличие любого из следующих маркеров повреждения почек:

- необратимых структурных изменений, выявленных методами медицинской визуализации или при морфологическом исследовании почечного биоптата;
- выраженного изменения состава мочи или альбуминурии (более 30 мг/сут.), сохраняющихся при повторных исследованиях в течение не менее 3 мес.;
- стойкого снижения СКФ до уровня менее 60 мл/мин/1,73 м² (таб.3).

Таблица 3. Стадии хронической болезни почек в зависимости от величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Мочевой синдром или изолированная альбуминурия	Стадия ХБП
Выше 90	Есть	1
60-89	Есть	2
45-59	Не обязательно	3а
30-44	Не обязательно	3б

15-29	Не обязательно	4
Ниже 15	Не обязательно	5

Лабораторная и инструментальная диагностика патологии функции почек [116–118].

Полноценное нефрологическое обследование пациента до начала специфического лечения является принципиально важным как для ранней диагностики уже имеющихся изменений функционального состояния почек, оценки вероятности и предупреждения нефротоксичности планируемого лечения так и для своевременного начала заместительной почечной терапии. Обследование до начала лечения должно проводиться независимо от наличия или отсутствия нефрологических жалоб и/или отягощенного нефрологического анамнеза, в т. ч. наличие артериальной гипертензии и ее длительность, никтурии.

Базовое обследование включает:

1. Общий анализ мочи с микроскопией мочевого осадка
2. Определение уровня суточной альбуминурии
3. Бактериологическое исследование мочи
4. Определение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови.
5. Определение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) на основе концентрации креатинина в сыворотке крови (таб.4).

Желательно пользоваться формулой СКД-EPI, обеспечивающей лучшую, чем традиционно применяемая формула Cockcroft–Gault, точность в широком диапазоне значений СКФ и отклонения массы тела пациента от нормальной. В отличие от формулы Cockcroft–Gault, формулы СКД-EPI определяют значение СКФ в размерности [мл/мин/1,73 м²], то есть уже приведенное к «нормальной» площади поверхности тела.

6. Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек.
7. Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи (для выявления секреции моноклонального парапротеина и криоглобулина, свободных легких цепей, определения уровня бета -2 микроглобулина).

Таблица 4. Рекомендуемая формула расчета скорости клубочковой фильтрации СКД-EPI.

Пол	Креатинин крови	Расчетная СКФ (СКД-EPI, 2009-11) [мл/мин./1,73 м ²]
Европейцы		
Женщины	<62 мкмоль/л	$144 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{креатинин крови}/62)^{-0,328}$

	≥ 62 мкмоль/л	$144 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{креатинин крови}/62)^{-1,210}$
Мужчины	< 80 мкмоль/л	$141 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{креатинин крови}/80)^{-0,412}$
	≥ 80 мкмоль/л	$141 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{креатинин крови}/80)^{-1,210}$
Азиаты		
Женщины	< 62 мкмоль/л	$151 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{креатинин крови}/62)^{-0,328}$
	≥ 62 мкмоль/л	$151 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{креатинин крови}/62)^{-1,210}$
Мужчины	< 80 мкмоль/л	$149 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{креатинин крови}/80)^{-0,412}$
	≥ 80 мкмоль/л	$149 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{креатинин крови}/80)^{-1,210}$

Расчетные методы оценки СКФ не применимы в период развития и разрешения ОПП, но могут оказаться полезными для оценки функции почек после ее стабилизации. Формулу CRD-EPI не используют у детей до 18 лет, пациентов с нестандартными размерами тела (например, ампутация конечностей), выраженным истощением или ожирением ($\text{ИМТ} < 15$ и $> 40 \text{ кг/м}^2$), заболеваниями скелетной мускулатуры, параплегиями и квадраплегиями, вегетарианцев. Для оценки функционального состояния почек перед назначением нефротоксичных лекарственных средств и при решении вопроса о начале ЗПТ определение расчетной СКФ необходимо дополнить данными о клиренсе эндогенного креатинина. Клиренс эндогенного креатинина определяется по формуле:

$$\text{СКФ} = U_{\text{Cr}} \times V / \text{Scr}$$

где V — объём мочи за данное время, мл/мин; Scr — концентрация креатинина в сыворотке; U_{Cr} — концентрация креатинина в моче.

Помимо классического интервала сбора мочи 24 часа, используют 4 или даже 2 часа.

Если базовое обследование выявило патологию мочевыводящей системы, проводят дополнительные исследования. Сроки и объем их выполнения во время поведения лечения зависят от степени тяжести выявленных до лечения или появившихся за время лечения изменений функционального состояния почек, связанных с прогрессированием ХБП, развитием ОПП, проявлением нефротоксичности.

Дополнительное обследование:

1. Определение показателей КЩС (для выявления метаболического ацидоза)
2. Определение концентрации ионов калия, натрия и кальция в плазме (для решения вопроса об экстренности начала проведения ЗПТ)
3. Магнитно-резонансная томография почек и мочевыводящих путей (позволяет определить структуру почечной ткани, наличия опухолевых образований и воспалительных процессов).

Решение вопроса о контрастировании при крайней необходимости внутривенного введения рентгеноконтрастного препарата определяется консилиумом с участием гематолога, нефролога и рентгенолога.

4. Радиоизотопная ренография (позволяет количественно определить скорость канальцевой секреции, время прохождения изотопа через почки и скорость его экскреции, что предоставит возможность оценить клиренсовую способность почек и состояние уродинамики верхних отделов мочевых путей).
5. Биопсия почки (позволит выявить причину, характер почечных повреждений и их обратимость, что необходимо для решения вопроса о дальнейшем продолжении полихимиотерапии и ее интенсификации).

Решение о выполнении биопсии почки принимается консилиумом с участием гематолога и нефролога. В каждом случае определяется целесообразность выполнения биопсии почки, чтобы диагностические цели не превышали риск возможных осложнений.

Биопсия почки показана при:

- подозрении на опухолевое поражение почки;
- патологии почки неясной этиологии;
- нефротическом синдроме;
- длительной, неуточненной микрогематурии
- быстром снижении функции почек и развитии острого повреждения почек.

Необходимые условия для выполнения биопсии:

- отсутствие аномалии развития почек (нефроптоз, неполное/полное удвоение почки и др.);
- отсутствие лейкоцитурии, бактериурии;
- количество тромбоцитов в периферической крови $\geq 70 \times 10^9/\text{л}$;
- контроль показателей тромбоэластограммы;
- предварительная коррекция выявленных нарушений гемостаза.

Гистологическое исследование нефробиоптата позволяет выявить наличие опухолевой инфильтрации в паренхиме почки, оценить обратимость повреждения нефрона. Необходимо выполнить иммуногистохимическое, иммунофлюоресцентное и электронно-микроскопическое исследование нефробиоптата.

Рекомендации по лечению гематологических заболеваний, сопровождающихся поражением почек [116–118].

В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в лечении

гематологических заболеваний, в особенности лейкозов и лимфом, что связано с интенсификацией режимов терапии, включением таргетных препаратов, проведением высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. От выбора препаратов и определения интенсивности лечения зависит не только прогноз заболевания в целом, но и тяжесть возможных осложнений. В связи с этим возникает необходимость поиска баланса между токсичностью и эффективностью лекарственных препаратов, поскольку ряд химиопрепаратов вызывают токсическое поражение почек, проявляющееся развитием почечной недостаточности, ТМА, ГУС, ТТП, ДВС, синдрома Фанкони, почечного несахарного диабета, электролитных нарушений и синдрома лизиса опухоли. Исходно вовлеченные в паранеопластический процесс почки наиболее уязвимы для токсического воздействия лекарственных препаратов. При химиотерапии пациентов с гематологическими заболеваниями, ассоциированными с почечной недостаточностью, необходима коррекция дозы препарата в зависимости от концентрации креатинина в сыворотке крови (таб. 5).

Таблица 5. Коррекция дозы препаратов в зависимости от скорости клубочковой фильтрации [116–118]

Лекарственный препарат	Уменьшение дозы лекарственных препаратов на указанный % от расчетной дозы, при скорости клубочковой фильтрации, мл/мин		
	СКФ 60-30 мл/мин	СКФ 29-10 мл/мин	СКФ <10 мл/мин
Блеомицин	50%	Отмена	Отмена
Карбоплатин	Расчет дозы препарата по формуле Калверта*		
Цисплатин	50%	Отмена	Отмена
Циклофосфамид	не требуется		50%
Цитозин-арабинозид	50%	Отмена	Отмена
Дакарбазин	25%	50%	Отмена
Этопозид	не требуется		50%
Гемцитабин	неизвестно		отмена
Доксорубицин	неизвестно	отмена	
Митомицин С	25%	50%	Отмена
Флударабин	25%	50%	Отмена
Гидроксимочевина	25%	75%	50%
Ифосфамид	25%	50%	Отмена
Мелфалан	25%	75%	50%
Метотрексат	50%	Отмена	Отмена

Формула Калверта*: Доза препарата (мг) = [AUC(мг/мл x мин)] x [СКФ (мл/мин) +25],

где AUC – эта концентрация препарата в крови в течение конкретного отрезка времени; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Если больному проводится гемодиализ, то коррекцию дозы химиопрепаратов проводят в зависимости от фармакокинетики и от процента выведения препарата через мембрану диализатора (таб. 6).

Таблица 6. Рекомендации по коррекции дозы противоопухолевых препаратов у пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе [116–118]

Лекарственный препарат	Рекомендации и комментарии
Цисплатин	Дозу снижать на 50%. Выводится при гемодиализе
Карбоплатин	Период между введением препарата и гемодиализом не должен превышать 16 ч. Дозу рассчитывают по формуле Калверта с учетом СКФ
Этопозид	Около 40% препарата выводится почками. Дозу назначаемого препарата снижают на 60%. Плохо выводится при гемодиализе
Метотрексат	Степень элиминации препарата увеличивается при удлинении диализа, но высокие дозы препарата сохраняются несколько дней. Назначается лейковорин (фолиновая кислота) по 15 мг (10мг/м^2) внутрь через каждые 6 часов пока концентрация метотрексата в плазме не станет ниже 0,05 мкмоль.
Ифосфамид Циклофосфамид,	Гемодиализ следует проводить через 12 ч после введения препарата с целью предотвратить его выведение в ранней фазе распределения
Противоопухолевые антибиотики (митомицин С, дактиномицин)	Препараты распределяются в тканях и очень медленно выводятся с мочой; период полувыведения длительный. Не рекомендуется назначать в высоких дозах
Антрациклины (доксорубицин, эпирубицин, даунорубицин)	Не выводятся при гемодиализе. После введения препарата распределяется в тканях. Период полувыведения препарата длительный. Нет данных по редукции дозы препаратов. Можно назначать липосомальные формы препаратов.
Винкаалкалоиды (винкристин, винбластин, виндезин)	Не диализируются из-за большого объема распределения в тканях и длительного периода полувыведения. Необходимо следить за содержанием мочевой кислоты в плазме и

	обеспечить адекватный диурез для профилактики развития уратной нефропатии. Нет данных по редукции дозы препарата.
Бифосфонаты	С осторожностью применять у пациентов со СКФ менее 30 мл/мин

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	У пациента с подозрением на ОПЛ выполнен сбор анамнеза (в том числе семейного и профессионального) и жалоб	Да/нет
2.	Пациенту с подозрением на ОПЛ проведено физикальное обследование, включающее измерение роста и массы тела, температуры тела, оценку состояния кожных покровов, костно-суставной системы, выявление признаков геморрагического синдрома, наличие гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, наличие признаков дисфункции сердца, легких, печени, органов эндокринной, нервной системы	Да/нет
3.	Пациенту с подозрением на ОПЛ или с верифицированным ОПЛ до начала лечения и в ходе терапии выполнен общий анализ ПК с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением числа ретикулоцитов и тромбоцитов	Да/нет
4.	Пациенту с подозрением на ОПЛ или с верифицированным ОПЛ до начала лечения и в ходе терапии выполнен биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, калий, натрий, кальций, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, трансаминазы аланиновая и аспарагиновая, билирубин общий, свободный и связанный)	Да/нет
5.	Пациенту с подозрением на ОПЛ или с верифицированным ОПЛ до начала лечения и в ходе терапии выполнено исследование свертывающей системы крови (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген)	Да/нет
6.	У пациента с подозрением на ОПЛ или с верифицированным ОПЛ до начала лечения и в ходе терапии выполнено УЗИ органов брюшной полости с определением размеров печени, селезенки и внутрибрюшных лимфатических узлов, а также УЗИ органов малого таза у женщин и предстательной железы у мужчин	Да/нет
7.	У пациента с подозрением на ОПЛ или с верифицированным ОПЛ до начала лечения и в ходе терапии выполнена рентгенография и/или КТ органов грудной клетки	Да/нет
8.	У пациента с подозрением на ОПЛ или с верифицированным ОПЛ до начала лечения и в ходе терапии выполнена КТ головного мозга	Да/нет
9.	У пациента с подозрением на ОПЛ или с верифицированным ОПЛ до начала лечения и в ходе терапии получен цитологический препарат КМ путем пункции и выполнено цитологическое и цитохимическое исследование опухолевых клеток в аспирате КМ	Да/нет
10.	Пациенту с ОПЛ выполнено цитогенетическое и/или FISH-исследование и ПЦР-исследование химерного транскрипта в пунктате КМ	Да/нет
11.	У пациента с подозрением на ОПЛ незамедлительно, до генетического подтверждения диагноза, начата	Да/нет

	сопроводительная терапия, направленная на коррекцию гемостаза, и специфическая терапия ATRA**	
12.	Пациенту с верифицированным ОПЛ проведена специфическая терапия, включающая дифференцирующее лечение (ATRA**) и цитотоксическую терапию либо АТО	Да/нет

Список литературы

1. Sanz M.A. et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. // *Blood*. 2009. Vol. 113, № 9. P. 1875–1891.
2. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Острый промиелоцитарный лейкоз. М.: Литерра, 2010. 200 p.
3. Acute Myeloid Leukemia. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. 2-2020. [Electronic resource]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.
4. Паровичникова Е.Н., Соколов А.Н., Савченко В.Г. Протокол лечения острого промиелоцитарного лейкоза AIDA // Программное лечение заболеваний крови, под ред. Савченко В.Г. 2012. P. 265–287.
5. Tallman M.S., Altman J.K. How I treat acute promyelocytic leukemia // *Blood*. 2009. Vol. 114, № 25. P. 5126–5135.
6. Brain B.J. Acute promyelocytic leukemia // *Leukemia Diagnosis* / ed. Brain B.J. Blackwell Science, 1999. P. 14–19.
7. Bene M.C. et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). // *Leukemia*. 1995. Vol. 9, № 10. P. 1783–1786.
8. Rowley J.D., Golomb H.M., Dougherty C. 15/17 translocation, a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukaemia // *The Lancet*. 1977. Vol. 309, № 8010. P. 549–550.
9. Fukutani H. et al. Molecular Heterogeneity of the PML Gene Rearrangement in Acute Promyelocytic Leukemia: Prevalence and Clinical Significance // *Japanese J. Cancer Res.* 1993. Vol. 84, № 3. P. 257–264.
10. Baba S.M. et al. Influence of bcr-3 PML-RAR α transcript on outcome in Acute Promyelocytic Leukemia patients of Kashmir treated with all-trans retinoic acid and/or arsenic tri-oxide. // *Cancer Genet*. 2019. Vol. 231–232. P. 14–21.
11. Ku G.H. et al. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: Incidence, risk factors, and effect on survival // *Blood*. 2009. Vol. 113, № 17. P. 3911–3917.
12. Grimwade D. The significance of minimal residual disease in patients with t(15;17) // *Best Pract. Res. Clin. Haematol*. Bailliere Tindall Ltd, 2002. Vol. 15, № 1. P. 137–158.
13. Chendamarai E. et al. Role of minimal residual disease monitoring in acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide in frontline therapy. // *Blood*. 2012. Vol. 119, № 15. P. 3413–3419.

14. Ravandi F., Walter R.B., Freeman S.D. Evaluating measurable residual disease in acute myeloid leukemia. // *Blood Adv.* 2018. Vol. 2, № 11. P. 1356–1366.
15. Fang R.C., Aboulafia D.M. HIV infection and myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia // *HIV-Associated Hematological Malignancies.* 2016. P. 133–144.
16. Rossi D. et al. Occult hepatitis B virus infection of peripheral blood mononuclear cells among treatment-naïve patients with chronic lymphocytic leukemia // *Leuk. Lymphoma.* 2009. Vol. 50, № 4. P. 604–611.
17. Freeman A.J. et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. // *Hepatology.* 2001. Vol. 34, № 4 Pt 1. P. 809–816.
18. Ribas A. et al. How important is hepatitis C virus (HCV)-infection in persons with acute leukemia? // *Leuk. Res.* 1997. Vol. 21, № 8. P. 785–788.
19. Leahy M.F., Mukhtar S.A. From blood transfusion to patient blood management: a new paradigm for patient care and cost assessment of blood transfusion practice. // *Intern. Med. J.* 2012. Vol. 42, № 3. P. 332–338.
20. Barbey J.T., Pezzullo J.C., Soignet S.L. Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21, № 19. P. 3609–3615.
21. Herrmann J. et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: Cardio-oncology // *Mayo Clin. Proc.* 2014. Vol. 89, № 9. P. 1287–1306.
22. Никитин Е.А. et al. Хронический лимфолейкоз. // *Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко.* 2018. P. 179–200.
23. Bodey G.P., Kontoyiannis D., Keating M.J. Infections in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia // *Chronic Lymphocytic Leukemia.* Totowa, NJ: Humana Press, 2004. P. 343–359.
24. Клясова Г.А. et al. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования) // *Гематология и трансфузиология.* 2007. Vol. 52, № 1. P. 11–18.
25. Park J.H. et al. Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid. // *Blood.* 2011. Vol. 118, № 5. P. 1248–1254.
26. Lehmann S. et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. // *Leukemia.* 2011. Vol. 25, № 7. P. 1128–1134.
27. Mantha S., Tallman M.S., Soff G.A. What's new in the pathogenesis of the coagulopathy in acute promyelocytic leukemia? // *Curr. Opin. Hematol.* 2016. Vol. 23, № 2. P. 121–126.
28. Mantha S. et al. Determinants of fatal bleeding during induction therapy for acute

- promyelocytic leukemia in the ATRA era. // *Blood*. 2017. Vol. 129, № 13. P. 1763–1767.
29. Meijer K. et al. Successful treatment of massive hemoptysis in acute leukemia with recombinant factor VIIa. // *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160, № 14. P. 2216–2217.
 30. Pemmaraju N. et al. Successful Treatment of Intracranial Hemorrhage with Recombinant Activated Factor VII in a Patient with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: A Case Report and Review of the Literature. // *Front. Oncol.* 2015. Vol. 5. P. 29.
 31. Li X. et al. Combined chemotherapy for acute promyelocytic leukemia: a meta-analysis // *Hematology*. Taylor and Francis Ltd., 2017. Vol. 22, № 8. P. 450–459.
 32. Fenaux P. et al. Long-term follow-up confirms the benefit of all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. European APL group. // *Leukemia*. 2000. Vol. 14, № 8. P. 1371–1377.
 33. Fenaux P. et al. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. // *Blood*. 1999. Vol. 94, № 4. P. 1192–1200.
 34. Shen Z.-X. et al. All-trans retinoic acid/As₂O₃ combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004. Vol. 101, № 15. P. 5328–5335.
 35. Powell B.L. et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. // *Blood*. 2010. Vol. 116, № 19. P. 3751–3757.
 36. Iland H.J. et al. Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for acute promyelocytic leukaemia in the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) APML4 study: A non-randomised phase 2 trial // *Lancet Haematol.* 2015. Vol. 2, № 9. P. e357–e366.
 37. Lo-Coco F. et al. Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for APL // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369, № 2. P. 111–121.
 38. Platzbecker U. et al. Improved Outcomes With ATRA and ATO compared with ATRA and Chemo in non-high-risk APL_Final Results of APL0406 trial // *J. Clin. Oncol.* American Society of Clinical Oncology, 2017. Vol. 35, № 6. P. 605–612.
 39. Sanz M.A., Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. // *Blood*. 2014. Vol. 123, № 18. P. 2777–2782.
 40. Lo-Coco F., Cicconi L., Breccia M. Current standard treatment of adult acute promyelocytic leukaemia. // *Br. J. Haematol.* 2016. Vol. 172, № 6. P. 841–854.
 41. Lo-Coco F. et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA

- induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: Results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group // *Blood*. 2010. Vol. 116, № 17. P. 3171–3179.
42. Sanz M.A. et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. // *Blood*. 2000. Vol. 96, № 4. P. 1247–1253.
 43. Tallman M.S. et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: Long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol // *Blood*. 2002. Vol. 100, № 13. P. 4298–4302.
 44. Montesinos P. et al. Central nervous system involvement at first relapse in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy without intrathecal prophylaxis. // *Haematologica*. 2009. Vol. 94, № 9. P. 1242–1249.
 45. Finsinger P. et al. Acute promyelocytic leukemia in patients aged >70 years: the cure beyond the age. // *Ann. Hematol.* 2015. Vol. 94, № 2. P. 195–200.
 46. Chang A., Patel S. Treatment of Acute Myeloid Leukemia During Pregnancy // *Annals of Pharmacotherapy*. 2015. Vol. 49, № 1. P. 48–68.
 47. Троицкая В.В. et al. Лечение острого промиелоцитарного лейкоза на фоне беременности // *Терапевтический архив*. 2013. Vol. 10. P. 56–63.
 48. Browne H., Mason G., Tang T. Retinoids and pregnancy: an update // *Obstet. Gynaecol.* 2014. Vol. 16. P. 7–11.
 49. Arsenic trioxide Pregnancy and Breastfeeding Warnings [Electronic resource]. 2018. URL: https://www.drugs.com/pregnancy/arsenic-trioxide.html#ref_pregnancy.
 50. Salem M.N., Abbas A.M., Ashry M. Dexamethasone for the prevention of neonatal respiratory morbidity before elective cesarean section at term // *Proc. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 6, № 3. P. 1–10.
 51. Gill H. et al. Long-term outcome of relapsed acute promyelocytic leukemia treated with oral arsenic trioxide-based reinduction and maintenance regimens: A 15-year prospective study. // *Cancer*. 2018. Vol. 124, № 11. P. 2316–2326.
 52. Lengfelder E. et al. Arsenic trioxide-based therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia: registry results from the European LeukemiaNet // *Leukemia*. 2015. Vol. 29, № 5. P. 1084–1091.
 53. Ganzel C. et al. Autologous transplant remains the preferred therapy for relapsed APL in CR2 // *Bone Marrow Transplant. Nature Publishing Group*, 2016. Vol. 51, № 9. P. 1180–1183.

54. Ramadan S.M. et al. Allogeneic stem cell transplantation for advanced acute promyelocytic leukemia in the ATRA and ATO era // *Haematologica*. 2012. Vol. 97, № 11. P. 1731–1735.
55. Furuya A. et al. Central nervous system involvement of acute promyelocytic leukemia, three case reports // *Clin. Case Reports*. Wiley, 2017. Vol. 5, № 5. P. 645–653.
56. López-Jiménez J. et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in acute leukemia and stem cell transplant patients: results of a multicenter, observational study. // *Haematologica*. 2006. Vol. 91, № 1. P. 84–91.
57. Enno A. et al. Co-trimoxazole for prevention of infection in acute leukaemia. // *Lancet* (London, England). 1978. Vol. 2, № 8086. P. 395–397.
58. 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.
59. Paul K.L. Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2011. Vol. 90, № 5 Suppl 1. P. S88-94.
60. Охмат В.А. et al. Спектр и этиология инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами на этапах индукции и консолидации ремиссии // *Гематология и трансфузиология*. 2017. Vol. 62, № 1. P. 9–15.
61. Охмат В.А. et al. Инфекционные осложнения у взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами на разных этапах химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009. // *Онкогематология*. 2017. Vol. 12, № 3. P. 31–40.
62. Клясова Г.А., Охмат В.А. Антимикробная терапия // *Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови*. Под редакцией Савченко В.Г. Москва: Практика, 2018. P. 1067–1114.
63. 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.
64. Kollef M.H. et al. Ceftolozane–tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial // *Lancet Infect. Dis.* Lancet Publishing Group, 2019. Vol. 19, № 12. P. 1299–1311.
65. Averbuch D. et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: Guidelines of the 4th European conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011) // *Haematologica*. Ferrata Storti Foundation, 2013. Vol. 98, № 12. P. 1836–1847.
66. 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.
67. Styczynski J. et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: Guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia // Bone Marrow Transplant. Bone Marrow Transplant, 2009. Vol. 43, № 10. P. 757–770.
 68. Ljungman P. et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT // Bone Marrow Transplant. Bone Marrow Transplant, 2008. Vol. 42, № 4. P. 227–240.
 69. Arendrup M.C. et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections // Clin. Microbiol. Infect. Blackwell Publishing Ltd, 2014. Vol. 20, № S3. P. 76–98.
 70. Tissot F. et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients // Haematologica. Ferrata Storti Foundation, 2017. Vol. 102, № 3. P. 433–444.
 71. Мальчикова А.О., Клясова Г.А. Формирование биопленок у изолятов *Candida* spp, выделенных из гемокультуры от больных с опухолями системы крови // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018. Vol. 20, № 2. P. 126–130.
 72. Ullmann A.J. et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline // Clin. Microbiol. Infect. Elsevier B.V., 2018. Vol. 24. P. e1–e38.
 73. Cornely O.A. et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium // The Lancet Infectious Diseases. Lancet Publishing Group, 2019. Vol. 19, № 12. P. e405–e421.
 74. Tortorano A.M. et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others // Clin. Microbiol. Infect. Blackwell Publishing Ltd, 2014. Vol. 20, № S3. P. 27–46.
 75. Maschmeyer G. et al. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients // J. Antimicrob. Chemother. J Antimicrob Chemother, 2016. Vol. 71, № 9. P. 2405–2413.
 76. 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.
 77. Singer M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) // JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical

- Association, 2016. Vol. 315, № 8. P. 801–810.
78. Мамонов В.Е. Неотложная нейрохирургия внутричерепных кровоизлияний у пациентов гематологического стационара // Гематология и трансфузиология. 2020. Vol. 65, № S1. P. 174–175.
 79. Пантелеев М.А. et al. Практическая коагулология. 2010. 192 p.
 80. Hayward C.P.M. How I investigate for bleeding disorders // International Journal of Laboratory Hematology. Blackwell Publishing Ltd, 2018. Vol. 40. P. 6–14.
 81. Falanga A., Rickles F.R. Management of Thrombohemorrhagic Syndromes (THS) in hematologic malignancies. // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2007. P. 165–171.
 82. Чернуха Г.Е. Аномальные маточные кровотечения репродуктивного периода // Гинекология: национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. P. 170–175.
 83. Доброхотова Ю.Э. et al. Аномальные маточные кровотечения: алгоритмы ведения, методы терапии // РМЖ. Мать и дитя. 2020. Vol. 3, № 1. P. 55–60.
 84. 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.
 85. 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.
 86. Воробьев А.И. et al. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия // Гематология и трансфузиология. 2016. Vol. 61, № 3. P. 116–122.
 87. Greenberg C.S. The role of D-dimer testing in clinical hematology and oncology // Clin. Adv. Hematol. Oncol. 2017. Vol. 15, № 8. P. 580–583.
 88. 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.
 89. Sharifi M. et al. New oral anticoagulants in the treatment of heparin- Induced thrombocytopenia // Thromb. Res. Elsevier Ltd, 2015. Vol. 135, № 4. P. 607–609.
 90. Абузарова Г.Р. Лечение болевого синдрома у онкологических больных // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018.

Р. 278–288.

91. Когония Л.М. et al. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных. // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018. Р. 617–635.
92. Fallon M. et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. // Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 2018. Vol. 29, № Suppl 4. Р. iv166–iv191.
93. Авыдов О.С. et al. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли // Российский журнал боли. 2018. Vol. 4. Р. 5–40.
94. Гендлин Г.Е. et al. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. // Российский кардиологический журнал. 2017. Vol. 143, № 3. Р. 145–154.
95. Васюк Ю.А. et al. Возможности современных эхокардиографических технологий в ранней диагностике кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов антрациклинового ряда у онкологических больных. // Кардиология. 2017. Vol. 57, № S4. Р. 31–17.
96. Zamorano J.L. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines // European Heart Journal. Oxford University Press, 2016. Vol. 37, № 36. Р. 2768–2801.
97. Larsen C.M., Mulvagh S.L. Cardio-oncology: What you need to know now for clinical practice and echocardiography // Echo Research and Practice. BioScientifica Ltd., 2017. Vol. 4, № 1. Р. R33–R41.
98. Титова В.Б., Беляева Н.М. Вирусный гепатит В у иммуносупрессивных пациентов с онкологическими заболеваниями: патогенез, ведение и профилактика // Инфекционные болезни. 2014. Vol. 12, № 3. Р. 51–60.
99. Papatheodoridis G. et al. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection // Journal of Hepatology. Elsevier B.V., 2012. Vol. 57, № 1. Р. 167–185.
100. Coppola N. et al. Reactivation of overt and occult hepatitis B infection in various immunosuppressive settings // J. Med. Virol. J Med Virol, 2011. Vol. 83, № 11. Р. 1909–1916.
101. Sanchez M.J. et al. Successful use of entecavir for a severe case of reactivation of hepatitis B virus following polychemotherapy containing rituximab q // J. Hepatol. Vol. 51. Р. 1091–1096.

102. Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosuppressive therapies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation // *Blood*. American Society of Hematology, 2009. Vol. 113, № 14. P. 3147–3153.
103. Firpi R.J., Nelson D.R. Management of viral hepatitis in hematologic malignancies // *Blood Rev.* 2008. Vol. 22, № 3. P. 117–126.
104. Ennishi D. et al. Monitoring serum hepatitis C virus (HCV) RNA in patients with HCV-infected CD20-positive B-cell lymphoma undergoing rituximab combination chemotherapy // *Am. J. Hematol.* John Wiley & Sons, Ltd, 2008. Vol. 83, № 1. P. 59–62.
105. Roche B., Samuel D. The difficulties of managing severe hepatitis B virus reactivation // *Liver Int.* Liver Int, 2011. Vol. 31, № SUPPL. 1. P. 104–110.
106. Baumeister M.A. et al. Hepatitis B virus e antigen specific epitopes and limitations of commercial anti-HBe immunoassays // *J. Med. Virol.* John Wiley & Sons, Ltd, 2000. Vol. 60, № 3. P. 256–263.
107. Torres H.A., Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer // *Nature Reviews Clinical Oncology*. Nat Rev Clin Oncol, 2012. Vol. 9, № 3. P. 156–166.
108. Rupp D., Bartenschlager R. Targets for antiviral therapy of hepatitis C // *Semin. Liver Dis.* Thieme Medical Publishers, Inc., 2014. Vol. 34, № 1. P. 9–21.
109. Prieto J.M. et al. Psychiatric morbidity and impact on hospital length of stay among hematologic cancer patients receiving stem-cell transplantation // *J. Clin. Oncol.* J Clin Oncol, 2002. Vol. 20, № 7. P. 1907–1917.
110. Mitchell A.J. et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: A meta-analysis of 94 interview-based studies // *Lancet Oncol.* Lancet Oncol, 2011. Vol. 12, № 2. P. 160–174.
111. Howard S.C., Jones D.P., Pui C.-H. The Tumor Lysis Syndrome // *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society, 2011. Vol. 364, № 19. P. 1844–1854.
112. Wilson F.P., Berns J.S. Tumor Lysis Syndrome: New Challenges and Recent Advances // *Advances in Chronic Kidney Disease*. Adv Chronic Kidney Dis, 2014. Vol. 21, № 1. P. 18–26.
113. Cairo M.S. et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: An expert TLS panel consensus // *Br. J. Haematol.* Br J Haematol, 2010. Vol. 149, № 4. P. 578–586.
114. Pession A. et al. Risk evaluation, prophylaxis, and treatment of tumor lysis syndrome: Consensus of an italian expert panel // *Adv. Ther.* Adv Ther, 2011. Vol. 28, № 8. P. 684–697.

115. Sarno J. Prevention and management of tumor lysis syndrome in adults with malignancy. // J. Adv. Pract. Oncol. Harborside Press, 2013. Vol. 4, № 2. P. 101–106.
116. Джумабаева Б.Т. et al. Клинико-лабораторные и морфологические особенности поражения почек при лимфопролиферативных заболеваниях // Онкогематология. 2017. Vol. 7, № 1. P. 44–54.
117. Рехтина И.Г. et al. Морфологические и иммунохимические особенности нефропатий при множественной миеломе с тяжелой почечной недостаточностью // Терапевтический архив. 2013. Vol. 85, № 3. P. 80–85.
118. Ворожейкина Е.Г., Бирюкова Л.С., Савченко В.Г. Клинико-лабораторные проявления нефропатий у больных острыми лейкозами // Гематология и трансфузиология. 2011. Vol. 56, № 3. P. 24–27.
119. Sanz M.A. et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RAR α -positive acute promyelocytic leukemia // Blood. 1999. Vol. 94, № 9. P. 3015–3021.
120. Burnett A.K. et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): Results of a randomised, controlled, phase 3 trial // Lancet Oncol. Lancet Publishing Group, 2015. Vol. 16, № 13. P. 1295–1305.
121. Протоколы трансплантации аллогенных гепомозитических стволовых клеток. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2020. 320 p.
122. Welte K. et al. Purification and biochemical characterization of human pluripotent hematopoietic colony-stimulating factor // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. Proc Natl Acad Sci U S A, 1985. Vol. 82, № 5. P. 1526–1530.
123. Krause D.S. et al. CD34: Structure, biology, and clinical utility // Blood. American Society of Hematology, 1996. Vol. 87, № 1. P. 1–13.
124. 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.
125. 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.
126. 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.

127. Hohauser 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.
128. 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.
129. Olivieri A. et al. Proposed definition of “poor mobilizer” in lymphoma and multiple myeloma: An analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo // *Bone Marrow Transplant.* Bone Marrow Transplant, 2012. Vol. 47, № 3. P. 342–351.
130. Yang B.B., Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim // *Clinical Pharmacokinetics.* Clin Pharmacokinet, 2011. Vol. 50, № 5. P. 295–306.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. Афанасьева О.И., Воинов В.А. Г.Ю.С. Экстракорпоральная гемокоррекция: терминология, языковые соответствия. СПб, 2016. P. 7–15.

138. 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.
139. 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.
140. Савченко В.Г. и др. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Москва: Практика, 2018. 1008 p.
141. JL H.C. et al. Autologous Is Superior to Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Promyelocytic Leukemia in Second Complete Remission // *Biol. Blood Marrow Transplant*. Biol Blood Marrow Transplant, 2014. Vol. 20, № 7.
142. Gondo H. et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. // *Bone Marrow Transplant*. Bone Marrow Transplant, 1997. Vol. 20, № 10. P. 821–826.
143. Enric Carreras D.C., Mohty Mohamad K.N. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 2019. 702 p.
144. Narum S., Westergren T., Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis // *BMJ Open*. BMJ Publishing Group, 2014. Vol. 4, № 5.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. 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.

150. Lanas A., Chan F.K.L. Peptic ulcer disease. // *Lancet* (London, England). *Lancet*, 2017. Vol. 390, № 10094. P. 613–624.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. Клясова Г.А. et al. Эмпирическая антимикробная терапия у больных острыми лейкозами: итоги многоцентрового исследования // *Терапевтический архив.* 1998. Vol. 70, № 7. P. 15–21.
157. Terpos E. et al. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications // *Haematologica.* Ferrata Storti Foundation, 2015. Vol. 100, № 10. P. 1254–1266.
158. 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.
159. 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.
160. 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.

161. Arends J. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // Clin. Nutr. Churchill Livingstone, 2017. Vol. 36, № 1. P. 11–48.
162. Cambor-Álvarez M. et al. Soporte nutricional y nutrición parenteral en el paciente oncológico: informe de consenso de un grupo de expertos // Nutr. Hosp. ARAN Ediciones, 2018. Vol. 35, № 1.
163. Baiu I., Spain D.A. Parenteral Nutrition // JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association, 2019. Vol. 321, № 21. P. 2142.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. Zerati A.E. et al. Totally implantable venous catheters : history , implantation technique and complications. // J Vasc Bras. 2017. Vol. 16, № 2. P. 128–139.
168. 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.
169. 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.
170. 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.
171. Hamilton H. Central Venous Catheters / ed. Bodenham A.R. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2009.
172. Biffi R. Introduction and Overview of PICC History // Peripherally Inserted Central Venous Catheters. Milano: Springer Milan, 2014. P. 1–6.
173. Linenberger M.L. Catheter-related thrombosis: risks, diagnosis, and management. // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2006. Vol. 4, № 9. P. 889–901.
174. 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.

175. Цепенщинков Л., Лядов В.К. Периферически имплантируемый центральный венозный катетер: обзор литературы. // Клиническая онкогематология. 2014. Vol. 7, № 2. P. 220–228.
176. 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.
177. Watters V.A., Grant J.P. Use of Electrocardiogram to Position Right Atrial Catheters During Surgery // Ann. Surg. Vol. 225, № 2. P. 165–171.
178. 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.
179. 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.
180. Червонцева А.М. Повреждение сосудистого эндотелия в процессе лечения острых миелоидных лейкозов. 2008.
181. Багирова Н.С. Инфекции, связанные с внутрисосудистыми устройствами: терминология, диагностика, профилактика и терапия // Злокачественные опухоли. 2014. № 3. P. 164–171.
182. 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.
183. 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.
184. Зозуля Н.И., Кумскова М.А. Протокол диагностики и лечения гемофилии. // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Том 1. Практика / ed. Савченко В.Г. Москва, 2018. P. 333–358.
185. Галстян Г.М. НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИН К-ЗАВИСИМЫХ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ — ПАТОГЕНЕЗ, СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ. // Гематология и трансфузиология. 2012. Vol. 27, № 2. P. 7–21.
186. Fong B., Van Bendegon J.M. Lumbar puncture. Neurologic and neurosurgical procedures // Rechman, E.F., Simon, R.R., eds. Emergency Medicine Procedures. New York: McGraw-Hill, 2004. P. 859–880.
187. 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.

188. Ettinger D.S. et al. Antiemesis. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 1.2021. 2020.
189. 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.
190. 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.
191. 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.
192. 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.
193. Владимирова Л.Ю. et al. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных // *Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии*. 2018. P. 502–511.
194. 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.
195. Hoorn E.J. Intravenous fluids: balancing solutions // *Journal of Nephrology*. Springer New York LLC, 2017. Vol. 30, № 4. P. 485–492.
196. Криволапов Ю.А. Технические аспекты выполнения трепанобиопсий костного мозга. *Клиническая онкогематология* 2014; 7:290—295 // *Клиническая онкогематология*. 2014. Vol. 7. P. 290–295.
197. Wang J. et al. Diagnostic utility of bilateral bone marrow examination: Significance of morphologic and ancillary technique study in malignancy // *Cancer*. Cancer, 2002. Vol. 94, № 5. P. 1522–1531.
198. Троицкая В.В. et al. Протокол индукционной фазы лечения острых лейкозов, протекающих с гиперлейкоцитозом // *Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови*. НМИЦ Гематологии. Под ред. В.Г. Савченко. Практика, 2018. P. 731–752.
199. Porcu P. et al. Leukocytoreduction for acute leukemia // *Ther. Apher.* Ther Apher, 2002. Vol. 6, № 1. P. 15–23.

200. Szczepiorkowski Z.M. et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - Evidence-based approach from the apheresis applications committee of the American Society for Apheresis // *Journal of Clinical Apheresis*. Wiley-Liss Inc., 2010. Vol. 25, № 3. P. 83–177.
201. Ganzel C. et al. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: Practice management // *Blood Rev. Blood Rev*, 2012. Vol. 26, № 3. P. 117–122.
202. Roze des Ordon A.L. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with acute myelogenous leukemia admitted to intensive care: A case-control study // *BMC Cancer*. 2010. Vol. 10. P. 516.
203. Schellongowski P. et al. Prognostic factors for intensive care unit admission, intensive care outcome, and post-intensive care survival in patients with de novo acute myeloid leukemia: a single center experience // *Haematologica*. 2011. Vol. 96, № 2. P. 231–237.
204. Lengliné E. et al. Intensive care unit management of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia with no organ failure // *Leuk. Lymphoma. Leuk Lymphoma*, 2012. Vol. 53, № 7. P. 1352–1359.
205. Jackson K. et al. Outcomes and prognostic factors for patients with acute myeloid leukemia admitted to the intensive care unit // *Leuk. Lymphoma. Leuk Lymphoma*, 2013. Vol. 55, № April. P. 1–8.
206. Pohlen M. et al. Patients with acute myeloid leukemia admitted to intensive care units: Outcome analysis and risk prediction // *PLoS One. Public Library of Science*, 2016. Vol. 11, № 8.
207. Halpern A.B. et al. Association of risk factors, mortality, and care costs of adults with acute myeloid leukemia with admission to the intensive care unit // *JAMA Oncol. American Medical Association*, 2017. Vol. 3, № 3. P. 374–381.
208. Воробьев А.И. et al. Критические состояния при гемобластозах (типичные формы и выживаемость в условиях отделения реанимации). // *Терапевтический архив*. 1993. Vol. 65, № 7. P. 3–6.
209. Галстян Г.М., Городецкий В.М. Опыт работы отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ГНЦ МЗиСР РФ // *Клиническая онкогематология*. 2011. Vol. 4, № 1. P. 75–78.
210. Lamia B. et al. Changes in severity and organ failure scores as prognostic factors in onco-hematological malignancy patients admitted to the ICU // *Intensive Care Med. Intensive Care Med*, 2006. Vol. 32, № 10. P. 1560–1568.
211. Evison J.M. et al. Intensive care unit admission in patients with haematological disease: incidence, outcome and prognostic factors. 2001.

212. Silfvast T. et al. Multiple organ failure and outcome of critically ill patients with haematological malignancy // *Acta Anaesthesiol. Scand.* Acta Anaesthesiol Scand, 2003. Vol. 47, № 3. P. 301–306.
213. Benoit D.D. et al. Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication // *Crit. Care Med.* Crit Care Med, 2003. Vol. 31, № 1. P. 104–112.
214. Medić M.G. et al. Hematologic malignancies in the medical intensive care unit – Outcomes and prognostic factors // *Hematology*. Maney Publishing, 2015. Vol. 20, № 5. P. 247–253.
215. Ahmed T. et al. Outcomes and changes in code status of patients with acute myeloid leukemia undergoing induction chemotherapy who were transferred to the intensive care unit // *Leuk. Res.* Elsevier Ltd, 2017. Vol. 62. P. 51–55.
216. Wohlfarth P. et al. Prognostic factors, long-term survival, and outcome of cancer patients receiving chemotherapy in the intensive care unit // *Ann. Hematol.* Springer Verlag, 2014. Vol. 93, № 10. P. 1629–1636.
217. Fan E., Brodie D., Slutsky A.S. Acute Respiratory Distress Syndrome // *JAMA*. American Medical Association, 2018. Vol. 319, № 7. P. 698.
218. Gratwohl A. The EBMT risk score // *Bone Marrow Transplantation*. Nature Publishing Group, 2012. Vol. 47, № 6. P. 749–756.
219. Sorrow M.L. et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. // *Blood*. The American Society of Hematology, 2005. Vol. 106, № 8. P. 2912–2919.
220. Sorrow M.L. et al. Prospective Validation of the Predictive Power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study // *Biol. Blood Marrow Transplant*. Elsevier Inc., 2015. Vol. 21, № 8. P. 1479–1487.

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

1. **Савченко В.Г.**, академик РАН, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-гематолог Минздрава России, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва), член Национального гематологического общества.
2. **Паровичникова Е.Н.**, д.м.н., заведующая отделом химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва), член Национального гематологического общества.
3. **Соколов А.Н.**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва), член Национального гематологического общества.
4. **Афанасьев Б.В.**, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург), член Национального гематологического общества.
5. **Бондаренко С.Н.**, к.м.н., руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых НИИ детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург), член Национального гематологического общества.
6. **Троицкая В.В.**, к.м.н., заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва), член Национального гематологического общества.
7. **Кузьмина Л.А.**, к.м.н., заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва), член Национального гематологического общества.
8. **Клясова Г.А.**, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва), член Национального гематологического общества.

9. **Грицаев С.В.**, д.м.н., руководитель Республиканского центра трансплантации костного мозга ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА» (Санкт-Петербург), член Национального гематологического общества.
10. **Семочкин С.В.**, д.м.н., профессор кафедры онкологии и гематологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва), член Национального гематологического общества.
11. **Лапин В.А.**, к.м.н., заведующий отделением гематологии ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» (Ярославль), член Национального гематологического общества.
12. **Константинова Т.С.**, к.м.н., ГБУЗ СО «Областной гематологический центр Свердловской областной клинической больницы № 1» (Екатеринбург), член Национального гематологического общества.
13. **Самойлова О.С.**, к.м.н., заведующая отделением гематологии ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» (Нижний Новгород), член Национального гематологического общества.
14. **Капорская Т.С.**, к.м.н., заведующая отделением гематологии ГБУЗ «Иркутская ордена "Знак Почета" областная клиническая больница» (Иркутск), член Национального гематологического общества.

Блок по организации медицинской помощи:

15. **Геворкян Т.Г.**, заместитель директора НИИ КЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», главный специалист-онколог Московской области.
16. **Иванов С.А.**, д.м.н., проф. РАН, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
17. **Невольских А.А.** д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.
18. **Хайлова Ж.В.**, к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Блок по трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

19. **Дроков М.Ю.**, к.м.н., руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
20. **Васильева В.А.**, к.м.н., заведующая отделением иммунохимиотерапии с дневным стационаром для больных после ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

21. **Власова Ю.Ю.**, к.м.н., зав. отделением трансплантации костного мозга для взрослых НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
22. **Гапонова Т.В.**, к.м.н., главный внештатный специалист-трансфузиолог Министерства здравоохранения РФ, заместитель Генерального директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, зав. отделом процессинга клеток крови и криоконсервирования
23. **Зарицкий А.Ю.**, д.м.н, профессор, директор института гематологии, ФГБУ НМИЦ им В.А. Алмазова
24. **Зюзгин И.С.**, заведующий отделением гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
25. **Климко Н.Н.**, д.м.н, профессор заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии СЗГМУ им.И.И. Мечникова.
26. **Кулагин А.Д.**, д.м.н., и.о. директора НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
27. **Минаева Н.В.**, зам. директора по лечебной работе ФГБУН КНИИ ГПК ФМБА России
28. **Моисеев И.С.**, д.м.н., зам. директора по науке НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
29. **Морозова Е.В.**, к.м.н., руководитель отдела гематологии, онкологии и трансплантации для взрослых НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
30. **Моторин Д.В.**, к.м.н., врач-гематолог отделения онкогематологии №2, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
31. **Петрова Г.Д.**, к.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток отдела гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ "НМИЦ онкологии им Н. Н. Блохина" Минздрава России,

32. **Попова М.О.**, к.м.н., доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
33. **Эстрина М.А.**, к.м.н., зав. отделением клинической трансфузиологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Конфликт интересов: авторы не имеют конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория клинических рекомендаций:

1. Врачи-гематологи
2. Врачи-онкологи
3. Врачи-терапевты
4. Врачи-акушеры-гинекологи
5. Врачи-анестезиологи-реаниматологи
6. Врачи-клинические фармакологи

Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 10 лет.

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

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 КИ с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные КИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных КИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай–контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

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)

Описание метода валидации рекомендаций:

- Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.
- Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценка важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.
- Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.
- Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

- Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте НГО с целью широкого обсуждения и совершенствования рекомендаций.
- Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем 1 раз в 3 года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает Минздрав России на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

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

Приложение А3.1. Протоколы лечения острого промиелоцитарного синдрома

Схема лечения ОПЛ по программе AIDA/mAIDA [4,41,119]



- **Люмбальные пункции** выполняют только больным из группы высокого риска, оптимально – после восстановления показателей коагулограммы и периферической крови (N5)
- ▼ **Пункцию костного мозга** после индукционного курса выполняют на 35-40 день перерыва, далее – перед каждым курсом консолидации; мониторинг химерного транскрипта PML/RARα проводят по костному мозгу после каждого курса индукции/консолидации, затем 1 раз в три месяца
- **Поддерживающая терапия:** 6МР 50 мг/м² ежедневно + АТРА 45 мг/м²/д x15 один раз в три месяца, в течение двух лет от момента окончания консолидации

Индукция:

- **АТРА**** 45 мг/м², ежедневно, после еды (в 2 приема) в течение минимум 30 дней.
- **#Идарубицин**** 12 мг/м² 1 раз в день, во 2, 4, 6, 8-й дни от начала приема АТРА**, короткая инфузия.

Консолидация (1-й курс)

- **#Идарубицин**** 5 мг/м² 1 раз в день короткая инфузия, 1–4-й день.

Консолидация (2-й курс) (AIDA)

- **#Митоксантрон**** 10 мг/м² 1 раз в день короткая инфузия, 1–5-й день.
- **#АТРА**** 45 мг/м² ежедневно, после еды (в 2 приема), 1–15-й день.

Консолидация (2 курс) (mAIDA)

- Митоксантрон** 10 мг/м² 1 раз в день короткая инфузия, 1–3-й день.
- Цитарабин** 200 мг/м² круглосуточная инфузия, 1–7-й день.
- #АТРА** 45 мг/м² ежедневно, после еды (в 2 приема), 1–15-й день.

Консолидация (3-й курс)

- #Идарубицин** 12 мг/м² 1 раз в день короткая инфузия, 1 день.
- #АТРА** 45 мг/м² ежедневно, после еды (в 2 приема), 1–15-й день.

Поддерживающая терапия

- Меркаптопурин** 50 мг/м² 1 раз в день, постоянно в течение 2 лет от момента завершения консолидации.
- #Метотрексат** 15 мг/м² 1 раз в неделю в/в в течение 2 лет от момента завершения консолидации.
- #АТРА** 45 мг/м² ежедневно, после еды (в 2 приема), 1–15-й день каждого 3-го месяца в течение 2 лет от момента завершения консолидации.

Схема лечения ОПЛ по программе 7 + 3

Программа индукции/ консолидации	Препараты
7 + 3 (1) + АТРА**	<p>Цитарабин** 100 мг/м² в/в 2 раза в сутки в 1–7-й день</p> <ul style="list-style-type: none">• Даунорубицин** 60 мг/м² в/в 1 раз в день в 1–3-й день <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">• митоксантрон** 10 мг/м² в/в 1 раз в день в 1–3-й день <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">• идарубицин** 12 мг/м² в/в 1 раз в день в 1–3-й день <p>АТРА** 45 мг/м² ежедневно, после еды (в 2 приема), до достижения ПР</p>

7 + 3 (2) + ATRA**	<p>Цитарабин** 200 мг/м² в/в круглосуточно, в 1–7-й день</p> <ul style="list-style-type: none"> • Даунорубицин** 60 мг/м² в/в 1 раз в день в 3–5-й день или • митоксантрон** 10 мг/м² в/в 1 раз в день в 3–5-й день или • идарубицин** 12 мг/м² в/в 1 раз в день в 3–5-й день <p>ATRA** 45 мг/м² ежедневно, после еды (в 2 приема), до достижения ПР</p>
-----------------------	--

Схема лечения ОПЛ по программе АТО + ATRA** [120]

Индукция		Консолидация							
	Недели	1 - 4		9 - 12		17 - 20		25 - 28	
ATO									
ATRA									
	Недели	1-2	5-6	9-10	13-14	17-18	21-22	25-26	

АТО 0,15 мг/кг/день IV 2 часа + ATRA 45 мг/м(2)/день PO

ежедневно до CR максимум 60 дней,

затем

АТО 0,15 мг/кг/день IV 2 часа 5 дней в неделю 4-недельные курсы

с 4-недельными перерывами 4 курса

+ ATRA 45 мг/м(2)/день PO 2-недельные курсы

с 2-недельными перерывами 7 курсов

Адаптировано из Lo-Coco F.
N Engl J Med. 2013 Jul
11;369(2):111-21

Дозировка, способ применения, нежелательные явления ATRA** [4]

Доза АТРА** составляет 45 мг/м² в день внутрь, доза может разделяться на 2 приема – утром и вечером после еды (желательно с определенным содержанием жиров). Препарат принимается ежедневно до достижения ПР (минимум 30 дней, но не более 90 дней).

На фоне терапии АТРА** возможно развитие следующих побочных эффектов:

- 1) головная боль, сонливость, могут определяться менингеальные знаки (ригидность затылочных мышц, синдром Кернига), нистагм;
- 2) тошнота, рвота (развитие панкреатита);
- 3) температура, которая может быть как субфебрильной, так и подниматься до 40 °С. При отмене АТРА** температура нормализуется в среднем через 24 ч. В некоторых случаях, когда есть трудности в дифференциальной диагностике природы лихорадки – инфекционная или на фоне приема ретиноидов, возможна отмена АТРА** на 1–2 дня. Фебрильная лихорадка чаще всего сопровождается симптоматикой АТРА-синдрома;
- 4) кожный зуд, сухость кожи и слизистых;
- 5) боли в костях;
- 6) отеки;
- 7) специфические инфильтраты (как лейкемиды) в коже, на глазном дне;
- 8) появление цитоза в спинномозговой жидкости (при исходном ее нормальном составе);
- 9) повышение уровня трансаминаз.

Побочные эффекты, развившиеся на фоне применения третиноина**, могут потребовать изменения терапии. Например, при тяжелых головных болях, болях в костях, которые не купируются анальгетиками, можно вводить небольшие дозы дексаметазона** (2–4 мг), но длительность его назначения должна быть короткой (максимально 7 дней), при сохранении головных болей можно уменьшить и дозу АТРА** до 25 мг/м².

При сохраняющихся головных болях (после исключения их анемической природы или в связи с введением АТРА**) целесообразно выполнить: 1) КТ-исследование или магнитно-резонансную томографию головы (с целью выявления кровоизлияния); 2) спинномозговую пункцию после адекватной трансфузиологической подготовки (переливание тромбоконцентрата) с целью исключения нейрорлейкемии, инфекционного процесса (вирусный менингоэнцефалит, криптококкоз и др.).

Сухость кожи и слизистых лечат симптоматическими средствами (увлажняющий крем, полоскания), кожный зуд – препаратами для лечения зуда (включая антигистаминные препараты и анестетики), при тяжелых проявлениях кожного зуда – небольшими дозами (10–15 мг преднизолона**) глюкокортикоидов (очень редкая ситуация).

Повышение активности трансаминаз, изменения в анализах мочи (за исключением значительной протеинурии – >1 г/л) не требуют, кроме постоянного контроля, какого-либо терапевтического воздействия. Вновь возникшая значительная протеинурия может быть проявлением ДС или очень редким побочным эффектом. ДС купируют дексаметазоном**, если есть изолированная протеинурия – можно уменьшить дозу АТРА** до 25 мг/м².

Следует отметить, что гиперкоагуляционный синдром, развивающийся при ОПЛ, может служить основой для развития легочного аспергиллеза, особенно в условиях длительного применения по поводу фебрильной лихорадки широкого спектра антибактериальных средств и назначения дексаметазона** при подозрении на ДС.

Фебрильная лихорадка без выявленного очага инфекции (выполняется тщательный поиск инфекционного очага – катетер, парапроктит, инфильтрат половых губ, гайморит; осуществляется неоднократный рентгенологический (КТ) контроль легочной ткани, посевы крови из вены и катетера, контроль уровня галактоманнана в крови и т. д.) при отсутствии других побочных явлений может быть первым признаком развития ДС.

Также нередко при переливании значительных объемов жидкости у пациентов развивается перегрузка по малому кругу кровообращения (отек легких), что может имитировать картину ДС, поэтому необходим жесткий контроль диуреза, стимулирование диуреза, введение в/в нитратов, калийсберегающих диуретиков, кардиотоников.

В связи с тем, что развернутый ДС является жизнеугрожающим состоянием, **при малейших признаках ДС** (1) фебрильная лихорадка без признаков инфекции, 2) дыхательная недостаточность +\– кровохарканье, 3) прибавка в массе тела (отеки +5 кг), 4) рентгенологическая картина с инфильтратами, похожая на легочный дистресс-синдром, 5) плевральный или перикардальный выпот, 6) гипотензия, 7) острая почечная недостаточность) – **немедленно назначается дексаметазон** 10 мг/м² 2 раза в день** до купирования признаков ДС и с достаточно быстрой отменой впоследствии (общая продолжительность введения дексаметазона** – оптимально 7 дней, вследствие высокого риска развития инфекционных осложнений, особенно грибковых). Такой подход настоятельно рекомендуется, несмотря на тот факт, что ни один из вышеупомянутых признаков и симптомов не является патогномичным, и они сами по себе могут быть связаны с сопутствующими соматическими проблемами, такими как бактериемия, сепсис, грибковые инфекции или застойная сердечная недостаточность. При наличии инфекционного процесса, застойной сердечной недостаточности диагноз ДС не устанавливают, но даже в этих ситуациях назначение дексаметазона** оправдано. Частота назначения дексаметазона** во всех исследованиях никогда не совпадает с частотой развития ДС.

Развития синдрома дифференцировки опухолевых клеток можно ожидать как в первые дни приема АТРА**, так и после завершения введения противоопухолевых препаратов на фоне продолжающегося приема АТРА**, на выходе из агранулоцитоза, даже при низких цифрах лейкоцитов (например, $<2 \times 10^9/\text{л}$). Частота диагностики ДС зависит от программы лечения и критериев диагностики, варьируя от 2 до 50 %, **на программе AIDA составляя 25 %**.

Выделяют ДС: средней тяжести – 2/3 симптома (в среднем у 50 % пациентов) и тяжелый – 4 и более симптомов (в среднем у 50 %). Также отмечают ранний ДС (до 7 дней, примерно у 54 %) и поздний (8–14-й день – 5 %, 15–30-й день – 36 %, 31–46-й день = 5 %), которые отличаются по проценту летальности: 36 и 9 % соответственно.

При тяжелом ДС (искусственная вентиляция легких, острая почечная недостаточность) АТРА** должна отменяться, ее прием возобновляется после купирования дыхательной, печеночной и почечной недостаточности (можно в половинной дозе).

Временное прекращение терапии АТРА** показано лишь в случае развития серьезных проявлений синдрома дифференцировки ОПЛ (если у пациента развивается почечная недостаточность или требующий перевода в отделение интенсивной терапии респираторный дистресс-синдром). Во всех других случаях терапия АТРА** должна быть продолжена.

Если на фоне назначения дексаметазона** и продолженного приема АТРА** регистрируется прогрессия ДС или отсутствие эффекта на введение дексаметазона**, то АТРА** следует отменить. Если после этого ответ на введение дексаметазона** получен, следует продолжить терапию до полного исчезновения симптомов, а затем возобновить АТРА**.

Приложение А3.2. Проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

1. Отбор пациентов для трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Показания для проведения алло-ТГСК [121]:

Медицинские показания к трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток определены Приказом Минздрава России от 12.12.2018 N 875н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи при заболеваниях (состояниях), для лечения которых применяется трансплантация (пересадка) костного мозга и

гемопозитических стволовых клеток, и внесении изменения в Порядок оказания медицинской помощи по профилю "хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)", утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2012 г. N 567н" (Зарегистрировано в Минюсте России 09.01.2019 N 53256). В качестве кандидатов для проведения алло-ТГСК могут рассматриваться пациенты, имеющие:

- злокачественные и другие новообразования лимфоидной, кроветворной и родственной им тканей;
- болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм;
- врожденные иммунодефицитные синдромы;
- врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения, болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, которые могут быть скорректированы с помощью трансплантации гемопозитических клеток;
- злокачественные новообразования мезотелиальной и мягких тканей (рабдомиосаркома);
- злокачественные новообразования костей и суставных хрящей (саркома Юинга, хондросаркома, фибросаркома);
- нейроэпителиальные новообразования (нейробластома, ретинобластома);
- демиелинизирующие болезни центральной нервной системы (рассеянный склероз);
- герминогенные новообразования;
- сложные и смешанные стромальные новообразования (нефробластома);
- глиомы (примитивная нейроэктодермальная опухоль);
- злокачественные новообразования печени и внутрипеченочных желчных протоков (гепатобластома);
- болезни кожи и подкожной клетчатки (склеродермия);
- системные поражения соединительной ткани (системная красная волчанка);
- иные заболевания (состояния), при которых в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи применяется трансплантации костного мозга или гемопозитических стволовых клеток.

Основные критерии для определения рисков трансплантационной летальности у пациентов, которым планируется выполнение алло-ТГСК [121]:

- Наличие верифицированного диагноза и статуса (ремиссия, рецидив, стабилизация, прогрессия), которые являются показанием для проведения алло-ТГСК.
- Оценка рисков проведения алло-ТГСК по шкалам EBMT и HCT-CI (приложения Г1, Г2).
- Оценка статуса кандидата в реципиенты согласно определению индекса Карновского и ECOG
- Оценка психологического статуса, отсутствие обострения психических заболеваний.
- Оценка функционального состояния почек: концентрация креатинина сыворотки < 177 мкмоль/л (< 2 мг/дл) или клиренс креатинина > 50 мл/мин/1,73 м².
- Оценка функционального состояния сердечной деятельности: фракция выброса левого желудочка $> 35\%$ по Simpson, отсутствие нестабильной стенокардии в анамнезе, отсутствие желудочковых аритмий высоких градаций (нарушения ритма IV–V градаций по Lawn—Wolf).
- Оценка функционального состояния легких: ОФВ1 $\geq 80\%$; по возможности определяют скорректированную диффузионную способность легких (DLCO), которая должна быть $> 35\%$ должного.
- Оценка функционального состояния печени:
 - концентрация общего билирубина ≤ 22 мкмоль/л (за исключением доказанного синдрома Жильбера);
 - концентрация общего билирубина ≤ 30 мкмоль/л (за исключением доказанного синдрома Жильбера).

Дополнительные критерии определения рисков трансплантационной летальности у пациентов, которым планируется выполнение алло-ТГСК [121]:

- Иммунодепрессивное состояние: нейтропения, лимфопения с концентрацией CD4⁺ ≤ 200 клеток/мкл, гипогаммаглобулинемия, аспления, применение высоких доз ГКС на этапе предшествующей химиотерапии и связь с основным заболеванием.
- Инфекционные осложнения и степень их тяжести, значимость и длительность в период предшествующей химиотерапии с указанием локализации,

чувствительности возбудителя к антимикробным средствам, проводимой терапии: фебрильная нейтропения, пневмония (с указанием установленного возбудителя или отсутствием верификации возбудителя), грибковые инфекции, вирусные инфекции.

- Перенесенные заболевания в том числе (COVID-19, туберкулез, вирусные гепатиты)
- Наличие донорспецифичных анти-HLA-антител у реципиента при неродственной частично совместимой или гаплоидентичной ТГСК
- Тромботические, геморрагические события на этапе предшествующей терапии и причины при их верификации
- Трансфузионный анамнез, наличие данных за рефрактерность к трансфузиям компонентов донорской крови.
- Наличие гемохроматоза и/или лабораторных признаков перегрузки железом. Проведение в анамнезе трансфузий от родственных доноров.
- Наличие врожденных или приобретенных пороков
- Наличие протезов, имплантатов и биоматериалов.
- Наличие хронических заболеваний и их стадия.
- Информация о лечении зубов в течение последних 6 мес., при отсутствии информации — обязательно осмотр стоматолога.
- Консультация гинеколога для женщин с целью выявления риска дисфункциональных маточных кровотечений/перименопаузального статуса.
- Эпилептическая активность подтвержденная результатами ЭЭГ
- Нутритивный статус: избыточный вес или дефицит массы тела.
- Критерии, при наличии которых выполнение алло-ТГСК противопоказано
- Беременность
- Цирроз печени, активный вирусный гепатит с признаками нарушения функции печени (гипербилирубинемия, синдром цитолиза, снижение белково-синтетической функции печени)
- Наличие любой неконтролируемой инфекции.
- Другие онкологические заболевания различных стадий и локализаций вне ремиссии.

Список лабораторных и инструментальных исследований для обследования кандидатов на алло-ТГСК [121]:

- Общеклинический анализ крови с лейкоцитарной формулой¹.
- Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глобулин, общий холестерин, мочевая кислота, креатинин, мочеви́на, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТП, ЛДГ, ферритин)².
- Коагулограмма (АЧТВ, фибриноген, ПТИ по Квику, МНО)³.
- Глюкоза венозной крови натощак⁴.
- Серологические исследования гемотрансмиссивных инфекций (антитела к ВИЧ, HBsAg качественно, антитела к HBsAg качественно и количественно, анти-HBcor качественно, HBeAg качественно, анти-HBeAg, на сифилис)⁵.
- Серологические исследования герпесвирусов (IgG и IgM к CMV, вирусу Эпштейна—Барр, герпесу простого герпеса и герпеса 6 типа) и токсоплазме (при возможности)⁶.
- Определение ДНК вируса гепатита В и РНК вируса гепатита С с помощью ПЦР (качественно, в случае выявления — количественно)⁷.
- Исследования по определению статуса основного заболевания⁸. Для пациентов с острыми лейкозами обязательна люмбальная пункция с интратекальным введением химиопрепаратов.
- КТ органов грудной клетки (с записью на электронный носитель)⁹. КТ других областей при необходимости
- ПЭТ-КТ (при необходимости – в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами лечения))¹⁰.

¹ Актуальность результатов исследований — 2 недели.

² Актуальность результатов исследований — 2 недели.

³ Актуальность результатов исследований — 2 недели.

⁴ Актуальность результатов исследований — 2 недели.

⁵ Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

⁶ Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

⁷ Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

⁸ Актуальность результатов исследований — 2 недели.

⁹ Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

¹⁰ Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

- МРТ головного мозга при наличии показаний (с записью на электронный носитель)¹¹.
- Рентген или КТ пазух носа.
- УЗИ печени, селезенки, почек¹².
- ЭКГ¹³.
- Трансторакальная ЭхоКГ¹⁴.
- Исследование функции внешнего дыхания с оценкой ОФВ1 и/или скорректированной диффузионной способности легких (DLCO) (при возможности)
- ФГДС при наличии в анамнезе язвенных поражений желудка или ДПК
- ЭЭГ при необходимости
- Осмотр специалистов: стоматолог (обязательно), гинеколог (обязательно для женщин), оториноларинголог (по показаниям)¹⁵.
- Определение наличия донорспецифичных анти-HLA-антител при неродственной частично совместимой или гаплоидентичной ТГСК (при возможности)

Алгоритм принятия решения о выполнении алло-ТГСК [121]:

Медицинская организация, в которой проводятся наблюдение и лечение пациента, выявившая у пациента медицинские показания к проведению трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток, для рассмотрения вопроса о необходимости трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток осуществляет направление пациента в медицинскую организацию, осуществляющую трансплантацию, либо организует проведение дистанционного консилиума с применением телемедицинских технологий в соответствии с порядком организации оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий.

Медицинское заключение о необходимости трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток (далее - заключение) потенциальному кандидату на

¹¹ Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

¹² Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

¹³ Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

¹⁴ Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

¹⁵ Актуальность результатов исследований — 2 недели.

проведение алло-ТГСК (реципиенту) выдается на бумажном носителе или в форме электронного документа консилиумом врачей (включая дистанционный консилиум, в случае невозможности проведения очной консультации) организацией, осуществляющей трансплантацию, в соответствии с Инструкцией о выдаче медицинского заключения о необходимости трансплантации органов и (или) тканей человека на основании консультации потенциального реципиента, результатов медицинского обследования, о чем вносится запись в медицинскую документацию пациента.

Этапы принятия решений о проведении алло-ТГСК [121]:

Этап 1 — рассмотрение медицинской документации, формирование медицинского заключения о необходимости трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток и направление на инициальное типирование (для поиска родственного или неродственного донора) — решение о возможности проведения алло-ТГСК и инициация поиска донора принимается экспертами на трансплантационной комиссии¹. После получения заключения о наличии показаний для выполнения алло-ТГСК пациент нуждается в проведении дообследования и стратификации рисков по общесоматическому статусу.

Этап 2 — получение информации о наличии потенциальных доноров (родственных и неродственных).

Этап 3 — поиск донора (родственного или неродственного) завершен, согласована дата донации.

Этап 4 — обсуждение сроков госпитализации пациента в отделение трансплантации костного мозга и обследование перед госпитализацией для выполнения алло-ТГСК — решение и дата госпитализации в отделение трансплантации костного мозга принимаются экспертами на трансплантационной комиссии за 4 нед до планируемой госпитализации.

2. Отбор доноров аллогенных ГСК

Основные критерии по отбору доноров аллогенных ГСК [121]:

- Оценка статуса кандидата в доноры согласно определению индекса Карновского и ECOG-ВОЗ.
- Стандартный возраст кандидата в доноры 18–75 лет. В отдельных случаях в качестве доноров могут выступать несовершеннолетние сиблинги. Решение о допуске на донацию в данном случае принимается родителями в соответствии с действующим законодательством РФ.
- Адекватное психологическое состояние (юридическая дееспособность).

- Наличие HLA-типирования: для родственников — не менее чем по средненизкому разрешению, для неродственных — по высокому разрешению. Окончательные требования к разрешению типирования остаются на усмотрение трансплатационного центра в котором проводится алло-ТГСК.
- Оценка статуса по гемотрансмиссивным инфекциям (ВИЧ, вирусные гепатиты с дополнительными маркерами и ПЦР, сифилис) и герпес-вирусам (IgG и IgM к CMV, вирусу Эпштейна—Барр).
- Наличие результатов обследования.

Дополнительные критерии по отбору доноров аллогенных ГСК [121]:

- Информация об инфекционном статусе. Перенесенных заболеваний в том числе (COVID-19, туберкулезе, вирусных гепатитах)
- Информация о структурных и врожденных аномалиях, наличии протезированного биоматериала.
- Поездки в страны Юго-Восточной Азии, Африки, Центральной и Южной Америки.
- Информация о наличии хронических заболеваний и их стадии.
- Информация о лечении зубов, переливании компонентов крови, татуировках в течение как минимум 6 мес до донации.
- Количество беременностей и родов в анамнезе.
- Вес донора и реципиента — если вес донора составляет менее 50% от веса пациента, то рекомендуется рассмотреть в качестве источника трансплантата СКК.
- Нутритивный статус: избыточный вес или дефицит массы тела (на основании ИМТ и/или концентрации альбумина в сыворотке крови).
- Оперативные вмешательства в анамнезе
- Предполагаемая трудная интубация трахеи (для доноров костного мозга)

Противопоказания для донорства [121]

Медицинские противопоказания для изъятия аллогенного костного мозга и/или забора аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в целях их трансплантации являются следующие заболевания (состояния) у донора которые определены Приказом Минздрава России от 12.12.2018 N 875н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи при заболеваниях (состояниях), для лечения которых применяется трансплантация

(пересадка) костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, и внесении изменения в Порядок оказания медицинской помощи по профилю "хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)", утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2012 г. N 567н" (Зарегистрировано в Минюсте России 09.01.2019 N 53256).

Абсолютные медицинские противопоказания [121]:

- инфекционные заболевания в стадии обострения;
- наличие в крови маркеров вируса иммунодефицита человека;
- болезнь Крейтцфельда-Якоба в анамнезе;
- злокачественные новообразования;
- кахексия;
- терапия иммуносупрессивными лекарственными препаратами или иными лекарственными препаратами, которые могут повлиять на способность к самоподдержанию собственной популяции и полипотентность костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (на дату изъятия костного мозга и забора гемопоэтических стволовых клеток и до прекращения приема указанных лекарственных препаратов и восстановления кровяных ростков);
- психические расстройства и расстройства поведения в состоянии обострения и (или) представляющие опасность для больного и окружающих;
- психические расстройства и расстройства поведения, вызванные употреблением психоактивных веществ;
- беременность;
- грудное вскармливание;
- отсутствие подписанного донором информированного согласия на забор ГСК или костного мозга

Относительные медицинские противопоказания [121]:

- наличие инфекционных заболеваний вне обострения или инфекционные заболевания в анамнезе, в том числе выявление маркеров вирусов гепатитов (за исключением перенесенного гепатита А в анамнезе), сифилиса;
- доброкачественные новообразования;
- нарушения здоровья, связанные с нарушением двигательных функций, болезнями системы кровообращения, болезнями органов пищеварения и

органов дыхания, болезнями мочеполовой системы, болезнями эндокринной системы, болезнями крови, кроветворных органов и отдельными нарушениями, вовлекающими иммунный механизм, психическими расстройствами и сопровождающиеся стойким расстройством функций организма;

- При наличии у донора относительных медицинских противопоказаний для изъятия костного мозга и забора гемопоэтических стволовых клеток решение об изъятии костного мозга или заборе гемопоэтических стволовых клеток принимается консилиумом врачей медицинской организации, осуществляющей трансплантацию.

Особые случаи:

Допускается изъятие костного мозга и забор гемопоэтических стволовых у родственного донора, у которого выявлены маркеры вирусов гепатитов (за исключением перенесенного гепатита А в анамнезе), сифилиса, в случае невозможности подбора другого совместимого донора при соблюдении одновременно следующих условий:

- предварительное проведение этиотропного и симптоматического лечения вирусных гепатитов (за исключением перенесенного гепатита А в анамнезе), сифилиса;
- наличие информированного добровольного согласия пациента (реципиента) на медицинское вмешательство с указанием сведений о том, что забор костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток будет осуществляться у донора, у которого выявлены маркеры вирусов гепатитов (за исключением перенесенного гепатита А в анамнезе), сифилиса.

Список лабораторных и инструментальных исследований для обследования кандидатов в доноры [121]:

Общеклинический анализ крови (включая подсчет тромбоцитов)

Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глобулин, общий холестерин, мочевая кислота, креатинин (расчет клиренса креатинина — см. приложение 3), мочевины, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, ЛДГ, сывороточное железо).

Коагулограмма (АЧТВ, фибриноген, ПТИ по Квику, МНО).

Глюкоза венозной крови натощак.

Общий анализ мочи.

Серологические исследования гемотрансмиссивных инфекций (антитела к ВИЧ, HBsAg качественно, антитела к HBsAg качественно и количественно, анти-HBcor качественно, HBeAg качественно, анти-HBeAg, на сифилис).

Серологические исследования герпесвирусных инфекций (CMV, Эпштейна—Барр, вирус герпеса человека 1 и 6-го типа).

Определение ДНК вируса гепатита В и РНК вируса гепатита С с помощью ПЦР.

ЭКГ, по показаниям — трансторакальная ЭхоКГ, холтеровский мониторинг ЭКГ и др. Рентгенография органов грудной клетки, по показаниям — КТ органов грудной клетки и др.

УЗИ органов брюшной полости (по показаниям).

3. Протокол подготовки к инфузии и инфузии аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или во внутреннюю яремную, в наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «D0», «0 день ТГСК» или просто «0». От дня начала кондиционирования до дня инфузии ГСК (первого из дней инфузии ГСК) ведут обратный счет дней. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «-1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря. Счет ведется до конца жизни пациента, или до следующей ТКМ.

Подготовка к инфузии ГСК

Убедитесь, что выполнены следующие условия:

- Пациент подписал добровольное информированное согласие на трансплантацию.
- Пациенту на момент введения ГСК установлен ЦВК. При отсутствии адекватно функционирующего ЦВК на момент инфузии допускается инфузия клеточной взвеси через периферическую вену, в которой содержание диметилсульфоксида не превышает 10%.
- Прошло не менее 36 ч после завершения введения цитостатических препаратов, входящих в режим кондиционирования.

- При использовании с –1 дня циклоспорина (в режиме профилактики острой РТПХ) пациенту было введено не менее 3 доз препарата до инфузии ГСК.
- В момент инфузии ГСК введение других препаратов не проводится.
- В момент введения ГСК запрещено проведение плазмафереза и/или гемодиализа.

При необходимости проведения плазмафереза и/или гемодиализа инфузия ГСК выполняется до и/или через сутки после завершения этих процедур.

За 2–3 ч до алло-ТГСК рекомендуется проводить инфузионную терапию (коллоидными и кристаллоидными растворами в объеме 500-1500 мл) в случае использования криоконсервированных ГСК.

За 30 мин до введения ГСК, при наличии реакций на трансфузию компонентов крови в анамнезе, должна быть использована премедикация антигистаминными препаратами и/или нестероидными противовоспалительными препаратами и/или метилпреднизолоном (если в предыдущие сутки использовали метилпреднизолон).

При любой несовместимости между донором и реципиентом по системе АВ0 возможно введение метилпреднизолона в дозе 60 мг перед введением ГСК.

После получения из лаборатории мешка с ГСК производится его осмотр: указание Ф. И. О. пациента или донора (в зависимости от применяемых в центре требований к маркировке), даты рождения и группы крови, наличие внешних повреждений и/или посторонних примесей в мешке (сгустки, фрагменты костной ткани). В случае выявления «дефектов» мешок возвращается в лабораторию для их устранения.

Инфузия ГСК

Для первого введения выбирают мешок с максимальной клеточностью. При манипуляциях с мешком запрещается использовать металлические инструменты (зажимы, пинцеты и др.). В случае использования криоконсервированных ГСК их предварительно размораживают на водяной бане или программном размораживателе при температуре 37°C. После разморозки врач проверяет, что в мешке отсутствуют остаточные фрагменты льда, после чего прокалывает мешок с использованием системы для инфузии. Система для инфузии должна иметь фильтр размером от 150–260 микрон (обычная система для инфузии крови имеет фильтр в 175 микрон).

В случае развития гемолиза инфузия ГСК из следующего мешка не проводится. Инфузии ГСК из следующих мешков возобновляют после хотя бы частичного купирования лизиса эритроцитов. После завершения инфузии ход ЦВК, который был использован для трансплантации, промывают физиологическим раствором. Далее пациент находится под

пристальным наблюдением медицинского персонала. По показаниям возможно наблюдение анестезиолога-реаниматолога и/или постоянный мониторинг витальных показателей с помощью прикроватного монитора состояния пациента. Через 2 ч после завершения инфузии выполняют биохимическое исследование крови (оценка сывороточной концентрации K^+).

5. Протокол внутривенного введения антитимоцитарного глобулина

Подготовка к введению

Убедитесь, что вы информированы обо всех аллергических реакциях пациента. Перед началом введения препарата АТГ настоятельно рекомендуется проведение пробы с этим препаратом. Несмотря на то, что чувствительность и специфичность этого теста клинически не доказаны и его положительный результат не повлияет на введение препарата, проведение тестов рекомендовано для оценки вероятности развития анафилактической реакции на его введение.

Методика проведения пробы

На внутренней стороне предплечья, отступив на 5 см от лучезапястного сустава, проводится укол в кожу на глубину 1–1,5 мм через каплю неразведенного препарата. Для этого используют инъекционные иглы для в/к вливаний, имеющие ограничитель глубины. Если через 20 мин после накалывания кожи не происходит образования папулы или волдыря, следует продолжить тестирование путем в/к инъекции: кожу сгибательной поверхности предплечья или на спине обрабатывают 70% спиртом после чего туберкулиновым или инсулиновым шприцем вводят 0,02 мл препарата, разведенного 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций в концентрации 1:1000 (по объему) с одновременной контрольной инъекцией 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций в том же объеме на расстоянии 5 см. Оценка результатов производится через 20 мин. Образование волдыря в месте введения препарата диаметром, превышающим на 3 мм и более диаметр волдыря в месте контрольной инъекции с 0,9% раствора натрия хлорида, а также положительный накожный тест свидетельствуют о повышенной чувствительности к препарату и вероятности развития системной аллергической реакции при его в/в введении.

Инфузия лошадиного АТГ

С целью снижения вероятности выпадения осадка суточная доза препарата АТГ делится на 2 приблизительно равные дозы. Рекомендуется подбирать дозы, кратные 250 мг

(1 ампуле). Например, вес пациента 75 кг. Суточная доза 750 мг: утренняя — 500 мг, вечерняя — 250 мг.

Каждая доза препарата разводится на 0,9% растворе хлорида натрия в объеме 500 мл. Время введения каждой из доз препарата АТГ составляет 6 ч:

Утренняя доза — 10:00–16:00.

Вечерняя доза — 17:00–23:00.

Введение препарата идет параллельно с введением метилпреднизолона в суммарной дозе 3 мг/кг (но не более 250 мг/сут). Началу инфузии препарата АТГ предшествует в/в болюсное введение 30 мг метилпреднизолона с последующей 13-часовой инфузией (с 10:00 по 23:00) оставшейся суточной дозы метилпреднизолона.

Альтернативный способ введения лошадиного АТГ

Лошадиный АТГ разводится на 500 мл физиологического раствора. В случае отрицательной кожной пробы проводится 12- часовая инфузия с премедикацией 1 мг/кг метилпреднизолона в/в капельно перед началом введения и через 6 часов после начала введения. В случае положительной кожной пробы доза солумедрола увеличивается до 2 мг/кг. В случае развития аллергической реакции на фоне введения препарата введение препарата останавливается и вводится 2 мг/кг метилпреднизолона. Инфузия возобновляется с удлинением времени введения до 18 часов после разрешения симптомов аллергии.

Инфузия кроличьего АТГ

Тимоглобулин (кроличий антиtimoцитарный глобулин) вводится в течение 2-3 дней до трансплантации в дозе 2.5 мг/кг на введение (суммарная доза 5-7.5 мг/кг). Крайне желательно, чтобы дни введения не совпадали с днями приема бусульфана, например в -2 и -1 дни. Тимоглобулин разводится на 500 мл физиологического раствора. Кожная проба при использовании Тимоглобулина не проводится. Премедикация перед введением — метилпреднизолон 2 мг/кг в/в капельно. Первая доза вводится за 6 часов. Вторая за 4 часа. В случае развития аллергической реакции на фоне введения препарата введение препарата останавливается и вводится 2 мг/кг метилпреднизолона. Оставшееся время введения удлинняется в два раза.

Графалон (кроличий антиtimoцитарный глобулин) вводится в течение 3 дней до трансплантации в дозе 20 мг/кг на введение (суммарная доза 60 мг/кг). Крайне желательно, чтобы дни введения не совпадали с днями приема бусульфана, например в -3, -2 и -1 дни.

Графалон разводится на 500 мл физиологического раствора. Кожная проба не проводится. Премедикация перед введением – метилпреднизолон 2 мг/кг в\в капельно. Первая доза вводится за 6 часов. Вторая за 4 часа. В случае развития аллергической реакции на фоне введения введение препарата останавливается и вводится 2 мг/кг метилпреднизолона. Оставшееся время введения удлиняется в два раза.

5. Протоколы кондиционирования и профилактики РТПХ в зависимости от типа донора

5.1. Родственный HLA-идентичный донор

Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ указаны в Таблице 5.1.1

Таблица 5.1.1 Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ со ссылками на таблицы с описанием

Профилактика РТПХ			Режим кондиционирования					
			Cy120		Flu150	Flu180		
			Bu12	TBI	Bu12	Bu12	Bu14	Treo42
-	CSA	MTX	5.1.1.1	5.1.1.2	-	-	-	-
-	Tx	MMF30	-	-	-	5.1.1.4	5.1.1.11	5.1.1.12
PT-Cy	-	-	-	-	-	5.1.1.5	5.1.1.8	-
	CSA	MMF30	-	-	-	5.1.1.7	5.1.1.10	-
		MMF45	-	-	5.1.1.3	-	-	-
	Tx	MMF30	-	-	-	5.1.1.6	5.1.1.9	-

Таблица 5.1.1.1 – Bu12+Cy120 / CSA+MTX

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С –6 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Циклофосфамид	60 мг/кг	120 мг/кг	–3, –2 дни	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра

Таблица 5.1.1.2 – TBI+Cy120 / CSA+MTX

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	ТТО	4 Гр	12 Гр	С –3 по –1 день	6 фракций по 2 Гр 2 раза в день в течение 3-х дней с экранированием легких.
	Циклофосфамид	60 мг/кг	120 мг/кг	–6, –5 дни	В/в, в течение 2 ч

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра

Таблица 5.1.1.3 – Flu150+Bu12 / PT-Cy+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	-5, –4, –3 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +90 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл.

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	-	С +5 по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут)
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, в течение 2 ч

Таблица 5.1.1.4 – Flu180+Bu12 / Тх+ММF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	—	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут)

Таблица 5.1.1.5 – Flu180+Bu12 / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

Таблица 5.1.1.6 – Flu180+Bu12 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	12мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.1.1.7 – Flu180+Bu12 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В +3 день и +5 день	В/в, в течение 2 ч
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +1 дня по +28 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклоспорин А	3 мг/кг	-	С -1 дня по +100 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл.

Таблица 5.1.1.8 – Flu180+Bu14 / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	14 мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

Таблица 5.1.1.9 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	14мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.1.1.10 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	14 мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В +3 день и +5 день	В/в, в течение 2 ч
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +1 дня по +28 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклоспорин А	3 мг/кг	-	С -1 дня по +100 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл.

Таблица 5.1.1.11 – Flu180+Bu14 / Тх+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	14 мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	—	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.1.1.12 – Flu180+Treo42 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Треосульфат	14 г/кг	42 г/кг	С -5 дня по -3 день	В/в инфузия, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	—	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ при проведении **аллоТГСК в режиме пониженной интенсивности** указаны в Таблице 5.1.2

Таблица 5.1.2 Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ со ссылками на таблицы с описанием

Профилактика РТПХ				Режим кондиционирования										
				Flu90	Flu100	Flu120	Flu150				Flu180			
				Benda	Cy100	Cy2000	Bu8		-	-	Bu8	Bu10	Cy1200	Mel100
				-		Mel 140	-	Thio	Treo36	Thio	-	-	-	
hATG	CSA	MTX	-		5.1.2.18									
			MMF30	-		-	-	5.1.2.1	-		5.1.2.5	-	-	
	Tx	-	MMF30	-		-	-	-	-	5.1.2.21	-	-	5.1.2.22	
rATG	CSA	MTX	MMF30	-		-	-	5.1.2.2	-	-	5.1.2.6	-	-	
	Tx	-	MMF30	-		-	-	-	-	-	-	-	5.1.2.23	
PT-Cy	-	-	-	5.1.2.17		-	-	-	-	-	5.1.2.8	5.1.2.13	-	
	CSA	-	MMF30	-		-	-	5.1.2.4	5.1.2.20	-	5.1.2.7/11	-	-	
		-	MMF45	-		5.1.2.19	5.1.2.3	-	-	-	-	-	-	
	Tx	-	MMF30	5.1.2.16		-	-	-	-	-	5.1.2.9	5.1.2.14	-	5.1.2.24
	Ruxo	-	-	-		-	-	-	-	-		5.1.2.12/15	-	
-	Tx	-	MMF30	-		-	-	-	-	-	5.1.2.10		-	

Таблица 5.1.2.1 – Flu150+Bu8+Thio / hATG+CSA+MTX+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м ²	150 мг/м ²	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10-15 мг/кг	40-60 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг	–	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
		1000 мг	–	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.1.2.2 – Flu150+Bu8+Thio / rATG+CSA+MTX+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м ²	150 мг/м ²	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	5- 7,5 мг/кг ²	С –3 по – 2 (-1) день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг	–	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема.
		1000 мг	–	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема.

Таблица 5.1.2.3 – Flu150+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–4, –3 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +90 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема (не более 3 г/сут)
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 2 ч

Таблица 5.1.2.4 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+CSA+ MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м ²	150 мг/м ²	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 ч.
Профилактика	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 ч

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +60 день, затем постепенное снижение к +100 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.1.2.5 – Flu180+Bu8 / hATG+CSA+MTX+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –10 по –5 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–6, –5 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 -15 мг/кг	40 -60 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг	–	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2-4 приема.
		1000 мг	–	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2-4 приема.

Таблица 5.1.2.6 – Flu180+Bu8 / rATG+CSA+MTX+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –9 по –4 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–5, –4 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	5 - 7,5 мг/кг ²	С –3 по –2 (-1) день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг	–	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2-4 приема.
		1000 мг	–	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2-4 приема.

Таблица 5.1.2.7 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–5, –4 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 ч
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +60 день, затем постепенное снижение к +100 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема.

Таблица 5.1.2.8 – Flu180+Bu8 / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

Таблица 5.1.2.9 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема.

Таблица 5.1.2.10 – Flu180+Bu8 / Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	—	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема.

Таблица 5.1.2.11 – Flu180+Bu8/ PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В +3 день и +5 день	В/в, в течение 2 часов
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	—	С +1 дня по +28 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема.

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклоспорин А	3 мг/кг	-	С -1 дня по +100 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл

Таблица 5.1.2.12 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Ruho

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	10 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Руксолитиниб	45 мг	270 мг	С -7 дня по -2 день	Внутрь суточную дозу за 3 приема
	Руксолитиниб	15 мг	-	С +5 дня по +100 день	Внутрь суточную дозу за 2 приема

Таблица 5.1.2.13 – Flu180+Bu10 / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	10 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.1.2.14 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	10 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема.

Таблица 5.1.2.15 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Ruxo

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	10 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Руксолитини б	45 мг	270 мг	С -7 дня по -2 день	Внутрь суточную дозу за 3 приема
	Руксолитини б	15 мг	-	С +5 дня по +100 день	Внутрь суточную дозу за 2 приема

Таблица 5.1.2.16 – Flu90+Benda /PT-Cy+Тх+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	90 мг/м ²	С -4 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бендамустин	130 мг/м ²	390 мг/м ²	С -4 дня по -2 день	В/в, в течение 1 часа
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В дни +3, +4	В/в, в течение 2 часов
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	—	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема.

Таблица 5.1.2.17 – Flu90+Benda /PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	90 мг/м ²	С -4 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бендамустин	130 мг/м ²	390 мг/м ²	С -4 дня по -2 день	В/в, в течение 1 часа
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В дни +3, +4	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.18 – Flu100+Cy100 / hATG+CSA+MTX

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	25 мг/м ²	100 мг/м ²	С -5 по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Циклофосфамид	25 мг/кг	100 мг/кг	С -5 по -2 день	В/в, в течение 2 часов

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	25 мг/кг	100 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +230 день затем постепенно снижение к +270 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
	Метотрексат	10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра

Таблица 5.1.2.19 – Flu120+Cy2000+Mel140 / PT-Cy+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	40 мг/м ²	120 мг/м ²	С –5 по –3 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Циклофосфамид	1000 мг/м ²	2000 мг/м ²	-7, -6 дни	В/в, в течение 2 часов
	Мелфалан	140 мг/м ²	140 мг/м ²	-2 день	В/в, в течение 1 часа
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +90 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолат а мофетил	45 мг/кг	—	С +5 по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.1.2.20 – Flu150+Treo36 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Треосульфат	12 г/м ²	36 г/м ²	С –6 по –4 день	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов
	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С +5 по +60 день, затем постепенно снижение к +100 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	—	С +5 по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.1.2.21 – Flu150+Thio / hATG+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	С -6 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Тиотепа	5 мг/м ²	10 мг/м ²	Дни -5; -4	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	20 мг/кг	60 мг/кг	В дни -3, -2, -1	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.1.2.22 – Flu180+Cy1200/ hATG+Тх+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционир ование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Циклофосфамид	300 мг/м ²	1200 мг/м ²	С -5 дня по -2 день	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	20 мг/кг	60 мг/кг	В дни -3, -2, -1	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \cdot 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.1.2.23 – Flu180+Cy1200 / rATG+Тх+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирова ние	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Циклофосфамид	300 мг/м ²	1200 мг/м ²	С -5 дня по -2 день	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	5 мг/кг	10 мг/кг	В дни -2, -1	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. «Инфузия АТГ»)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.2.24 – Flu180+Me1100/ PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Мелфалан	100 мг/м ²	100 мг/м ²	В -2 день	В/в, в течение 1 часа
Противоопухолевый	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 ч

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	—	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

2. Неродственный HLA-идентичный донор

Схемы и режимы применения препаратов для **кондиционирования в миелоаблативном режиме** и профилактики РТПХ указаны в Таблице 5.2.1

Таблица 5.2.1 Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ со ссылками на таблицы с описанием

Профилактика РТПХ				Режим кондиционирования			
				Cy120	Flu180		
				Bu12	Bu12	Bu14	Treo42
				-	-	-	-
hATG	CSA	MTX	MMF45	5.2.1.1	-	-	-
rATG	CSA	MTX	MMF45	5.2.1.2	-	-	-
PT-Cy	-	-	-	-	5.2.1.3	5.2.1.7	-
	CSA	-	MMF30	-	5.2.1.5	5.2.1.9	-
	Tx	-	MMF30	-	5.2.1.4	5.2.1.8	5.2.1.11
-	Tx	-	MMF30	-	5.2.1.6	5.2.1.10	-

Таблица 5.2.1.1 – Bu12+Cy120 / hATG+CSA+MTX+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С –6 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Циклофосфамид	60 мг/кг	120 мг/кг	–3, –2 дни	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10-15 мг/кг	40-60 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра
	Микофенолат а мофетил	45 мг/кг	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.1.2 – Bu12+Cy120 / rATG+CSA+MTX+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С –6 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклофосфамид	60 мг/кг	120 мг/кг	–3, –2 дни	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	5-7,5 мг/кг	С –3 по –2 (-1) день	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл.
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра
	Микофенолат а мофетил	45 мг/кг	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.1.3 – Flu180+Bu12 / РТ-Су

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

Таблица 5.2.1.4 – Flu180+Bu12 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	12мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.2.1.5 – Flu180+Bu12 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В +3 день и +5 день	В/в, в течение 2 ч

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	—	С +1 дня по +28 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
	Циклоспорин А	3 мг/кг	-	С -1 дня по +100 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл.

Таблица 5.2.1.6 – Flu180+Bu12 / Тх+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	—	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза

					разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
--	--	--	--	--	---

Таблица 5.2.1.7 – Flu180+Bu14 / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	14 мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

Таблица 4.2.1.8 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	14мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.1.9 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	14 мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В +3 день и +5 день	В/в, в течение 2 ч
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	–	С +1 дня по +28 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклоспорин А	3 мг/кг	-	С -1 дня по +100 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл.

Таблица 5.2.1.10 – Flu180+Bu14 / Тх+ММF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	14 мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	—	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.1.11 – Flu180+Treo42 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Треосульфат	14 г/кг	42 г/кг	С -5 дня по -3 день	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	—	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 ч

Схемы и режимы применения препаратов для **кондиционирования в режиме пониженной интенсивности** и профилактики РТПХ указаны в Таблице 5.2.2

Таблица 5.2.2 Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ со ссылками на таблицы с описанием

Профилактика РТПХ				Режим кондиционирования								
				Flu90	Flu150		Flu180					
				Benda	-	Bu8	Bu8		Bu10	Treo36	Cy1200	Mel100
				-	Thio	Thio	-	Thio	-	-		
hATG	CSA	MTX	MMF45	-		5.2.2.1	5.2.2.5					
	Tx	-	MMF30		5.2.2.17						5.2.2.19	
rATG	CSA	MTX	MMF45			5.2.2.2	5.2.2.6					
	Tx	-	MMF30								5.2.2.20	
PT-Cy	-	-	-	5.2.2.16				5.2.2.8	5.2.2.12			
	CSA	-	MMF30			5.2.2.3	5.2.2.7/11			5.2.2.18		
		-	MMF45			5.2.2.4						
	Tx	-	MMF30	5.2.2.15			5.2.2.9		5.2.2.13			5.2.2.21
	Ruxo	-	-						5.2.2.14			
-	Tx	-	MMF30				5.2.2.10		5.2.2			

Таблица 5.2.2.1 – Flu150+Bu8+Thio / hATG+ CSA+MTX+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м ²	150 мг/м ²	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	–6, –5 дни	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10-15 мг/кг	40-60 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра
	Микофенолат а мофетил	45 мг/кг	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.2.2.2 – Flu150+Bu8+Thio / rATG+ CSA+MTX+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м ²	150 мг/м ²	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	–6, –5 дни	В/в, в течение 2 часов

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	5-7,5 мг/кг	С –3 по –2 (-1) день	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С–1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра
	Микофенолат а мофетил	45 мг/кг	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.2.2.3 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+ CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м ²	150 мг/м ²	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 часов

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	—	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.4 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+ CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м ²	150 мг/м ²	С -4 по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	-3, -2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолат а мофетил	45 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.5 – Flu180+Bu8 / hATG+CSA+MTX+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –10 по –5 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С –6 по –5 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10-15 мг/кг	40-60 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра
	Микофенолат а мофетил	45 мг/кг	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.2.6 – Flu180+Bu8 / rATG+CSA+MTX+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –9 по –4 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С –5 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	5- 7,5 мг/кг2	С –3 по –2 (-1) день	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С–1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 □ 109/л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра
	Микофенолат а мофетил	45 мг/кг	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.2.2.7 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С –5 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	—	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.8 – Flu180+Bu8+Thio / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.9 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондицио	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.2.10 – Flu180+Bu8 / Тх+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.2.11 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В +3 день и +5 день	В/в, в течение 2 часов
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	–	С +1 дня по +28 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклоспорин А	3 мг/кг	-	С -1 дня по +100 день	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл.

Таблица 5.2.2.12 – Flu180+Bu10 / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	10 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.13 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондицио	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	10 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	—	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.2.14 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Ruxo

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондицио	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Бусульфан	4 мг/кг	10 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТПХ	Циклофосфам ид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов
	Руксолитиниб	45 мг	270 мг	С -7 дня по -2 день	Внутрь суточную дозу за 3 приема
	Руксолитиниб	15 мг	-	С +5 дня по +100 день	Внутрь суточную дозу за 2 приема

Таблица 5.2.2.15 – Flu90+Benda / PT-Cy+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	90 мг/м ²	С -4 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бендамустин	130 мг/м ²	10 мг/м ²	С -4 дня по -2 день	В/в, в течение 1 часа
Профилактика РТПХ	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Циклофосфам ид	50 мг/кг	100 мг/кг	В дни +3, +4	В/в, в течение 2 часов

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.2.2.16 – Flu90+Benda / PT-Cy

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	90 мг/м ²	С -4 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Бендамустин	130 мг/м ²	10 мг/м ²	С -4 дня по -2 день	В/в, в течение 1 часа
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	В дни +3, +4	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.17 – Flu150+Thio / hATG+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	С -6 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Тиотепа	5 мг/м ²	10 мг/м ²	Дни -5; -4	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	20 мг/кг	60 мг/кг	В дни -3, -2, -1	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 x 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.2.18 – Flu180+Treo36 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Треосульфат	12 г/м ²	36 г/м ²	С –6 по –4 день	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.2.2.19 – Flu180+Cy1200 / hATG+Tx+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Циклофосфамид	300 мг/м ²	1200 мг/м ²	С -5 дня по -2 день	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	20 мг/кг	60 мг/кг	В дни -3, -2, -1	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.2.2.20 – Flu180+Cy1200 / rATG+Тх+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Циклофосфамид	300 мг/м ²	1200 мг/м ²	С -5 дня по -2 день	В/в, в течение 2 часов
Профилактика	АТГ (кроличий)	5 мг/кг	10 мг/кг	В дни -2, -1	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.2.2.21 – Flu180+Me1100/ PT-Cy+Tх+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Про Кондицио филанирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 - 60 мин
	Мелфалан	100 мг/м ²	100 мг/м ²	В -2 день	В/в, в течение 1 часа
Про филан	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат а мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

3. Неродственный частично совместимый или родственный гаплоидентичный донор

Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования в миелоаблативном режиме и режиме пониженной интенсивности и профилактики РТПХ со ссылками на приложения указаны в Таблице 5.3.1

Таблица 5.3.1 Схемы и режимы применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ со ссылками на приложения

Профилактика РТПХ				Режим кондиционирования								
				Flu150			Flu180					
				Bu8	Treo36	Cy14	Bu8	Bu10	Bu12	Bu14	Cy1200	Mel100
				Thio	-	TBI	-	-	-	-	-	-
PT- Cy	-	CSA	MMF30	5.3.1.1	5.3.1.10	-	5.3.1.4	-	-	-	-	
	hATG	CSA	MMF45	-	-	-	5.3.1.3	-	-	-	-	
	-	CSA	MMF45	5.3.1.2	5.3.1.11	5.3.1.12	5.3.1.5					
	-	Tx	MMF45	-	-	-	5.3.1.6	5.3.1.7	5.3.1.8	5.3.1.9	5.3.1.13	5.3.1.14

Таблица 5.3.1.1 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м ²	150 мг/м ²	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.3.1.2 – Flu150+Bu8+Thio / PT-Cy+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	50 мг/м ²	150 мг/м ²	С –4 по –2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5 мг/кг	10 мг/кг	-6,-5 дни	В/в, в течение 2 часов

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.3.1.3 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+hATG+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –10 по –5 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–6, –5 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10-15 мг/кг	40-60 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. «Инфузия АТГ»)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклоспори н	3 мг/кг	–	С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенола та мофетил	45 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
	Циклофосфа мид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.3.1.4 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирован ие	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –7 по –2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклоспори н	3 мг/кг	–	С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенола та мофетил	30 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.3.1.5 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	-3, -2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 x 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	—	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.3.1.6 – Flu180+Bu8 / PT-Cy+Tx+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -4 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.3.1.7 – Flu180+Bu10 / PT-Cy+Тх+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика Кондиционирован ие	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	10 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Профилактика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	—	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.3.1.8 – Flu180+Bu12 / PT-Cy+Tх+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Проф илакт ика РТПХ	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С -5 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
Проф илакт ика РТПХ	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.

Таблица 5.3.1.9 – Flu180+Bu14 / PT-Cy+Tх+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика Кондиционирование РТП	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	14 мг/кг	С -6 дня по -3 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов. День -6: бусульфан разделяется на 2 приема с интервалом 6 часов, в вечернее время (18.00, 24.00)
Профилактика РТП	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	—	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	—	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).

Таблица 5.3.1.10 – Flu150+Treo36 / PT-Cy+CSA+MMF30

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Треосульфат	12 г/м ²	36 г/м ²	С –6 по –4 день	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	—	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.3.1.11 – Flu150+Treo36 / PT-Cy+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Треосульфат	12 г/м ²	36 г/м ²	С –6 по –4 день	В/в, в течение 2 часов
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 х 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь.; Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3г/сут).
	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

Таблица 5.3.1. 12 – Flu150+Cy29+TBI / PT-Cy+CSA+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Циклофосфамид	14,5 мг/кг	29 мг/кг	–6, –5 дни	В/в, в течение 1 часа
	ТТО	2 Гр	2 Гр	Д-1	1 фракция 2 Гр за 2 часа без экранирования легких
Профилактика	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 по +100 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолат мофетил	45мг/кг	–	С +5 по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.3.1.13 – Flu180+Cy1200 / PT-Cy+Tx+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика активации PTTX	Флударабин	30 мг/м ²	120 мг/м ²	С -5 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Циклофосфамид	300 мг/м ²	1200 мг/м ²	С -5 дня по -2 день	В/в, в течение 2 часов
Профилактика активации PTTX	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	С +3 дня по +4 день	В/в, в течение 2 часов

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С +5 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	45 мг/кг	–	С +5 дня по +35 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

Таблица 5.3.1.14 – Flu180+Mel100 / PT-Cy+Tх+MMF45

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика активации PTT	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -7 дня по -2 день	В/в, в течение 30 -60 мин
	Мелфалан	100 мг/м ²	100 мг/м ²	В -2 день	В/в, в течение 1 часа
Профилактика активации PTT	Циклофосфамид	50 мг/кг	100 мг/кг	+3,+4 дни	В/в, в течение 2 часов

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
	Такролимус	0,03 мг/кг	–	С -1 дня длительно	В/в инфузия в течение 24 ч с последующей коррекцией суточной дозы по концентрации. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация Тх 5-15 нг/мл.
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	–	С -1 дня по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2- 4 приема (не более 3 г/сут).

4. Алло-ТГСК с использованием манипулированных трансплантатов (ex vivo T-клеточная деплеция, позитивная CD34+ селекция)

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в Таблицах 5.4.1, 5.4.2 и 5.4.3.

Таблица 5.4.1 – Flu150+Treo42+Thio / TCR $\alpha\beta$ -CD19

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Пр Конди оф нирование	Треосульфат	14 г/м ²	42 г/м ²	–5,–4,–3	В/в, в течение 2 часов
	Тиотепа	5мг/кг	10 мг/кг	–6,–5	В/в, в течение 2 часов
	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	–6,–5,–4, –3, –2	В/в, в течение 30 -60 мин
	Ритуксимаб	100 мг/м ²	100 мг/м ²	–1	В/в, в течение 2 часов

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Ex vivo манипуляция	Тоцилизумаб	8 мг/кг	8 мг/кг	-1, +21	В/в, в течение 1 часа
	Абатацепт1	10 мг/кг	40 мг/кг	-1,+7,+14,+28	В/в, в течение 30 мин
	Комплексная услуга TCRαβ/CD19 деплеция	—	—	0	-
1 Раствор абатацепта нельзя использовать с оборудованием, имеющим в своём составе силикон. Содержимое одного флакона растворяют в 10 мл воды для инъекций, используя одноразовый бессиликонный шприц, имеющийся в комплекте с препаратом. Полученный концентрат немедленно разбавляют 0.9% раствором натрия хлорида для инъекций для получения инфузионного раствора, который немедленно вводится в/в за 30мин через инфузионную систему. Абатацепт нельзя вводить одновременно с другими препаратами через одну инфузионную систему.					

Таблица 5.4.2. – Flu150+Treo42+Mel140 / TCRαβ-CD19

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Треосульфат	14 г/м ²	42 г/м ²	-5,-4,-3	В/в, в течение 2 часов
	Мелфалан	70 мг/м ²	140 мг/м ²	-3, -2	В/в, в течение 1 часа, через 2 часа после введения флударабина
	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	-6,-5,-4, -3, -2	В/в, в течение 30 -60 мин
Профилактика	Ритуксимаб	100 мг/м ²	100 мг/м ²	-1	В/в, в течение 2 часов
	Тоцилизумаб	8 мг/кг	8 мг/кг	-1, +21	В/в, в течение 1 часа
	Абатацепт1	10 мг/кг	40 мг/кг	-1,+7,+14,+28	В/в, в течение 30 мин
Ex vivo манипуляция	Комплексная услуга TCRαβ/CD19 деплеция	—	—	0	-
1 Раствор абатацепта нельзя использовать с оборудованием, имеющим в своём составе силикон. Содержимое одного флакона растворяют в 10 мл воды для инъекций, используя одноразовый бессиликонный шприц, имеющийся в комплекте с препаратом. Полученный концентрат немедленно разбавляют 0.9% раствором натрия хлорида для инъекций для получения инфузионного раствора, который немедленно вводится в/в за 30мин через инфузионную систему. Абатацепт нельзя вводить одновременно с другими препаратами через одну инфузионную систему.					

Таблица 5.4.3 – Flu150+Bu12+Thio / TCRαβ-CD19

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Бусульфан	4 мг/кг	12мг/кг	-5,-4,-3	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема с интервалом 6 часов.
	Тиотепа	5мг/кг	10 мг/кг	-6,-5	В/в, в течение 2 часов
	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	-6,-5,-4, -3, -2	В/в, в течение 30 -60 мин
Профилактика	Ритуксимаб	100 мг/м ²	100 мг/м ²	-1	В/в, в течение 2 часов
	Тоцилизумаб	8 мг/кг	8 мг/кг	-1, +21	В/в, в течение 1 часа
	Абатацепт1	10 мг/кг	40 мг/кг	-1,+7,+14,+28	В/в, в течение 30 мин
Ex vivo манипуляция	Комплексная услуга TCRαβ/CD19 деплеция	–	–	0	-
<p>1 Раствор абатацепта нельзя использовать с оборудованием, имеющим в своём составе силикон. Содержимое одного флакона растворяют в 10 мл воды для инъекций, используя одноразовый бессиликонный шприц, имеющийся в комплекте с препаратом. Полученный концентрат немедленно разбавляют 0.9% раствором натрия хлорида для инъекций для получения инфузионного раствора, который немедленно вводится в/в за 30мин через инфузионную систему. Абатацепт нельзя вводить одновременно с другими препаратами через одну инфузионную систему.</p>					

Таблица 5.4.4. – CD34+ ("boost")

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Без предварительного кондиционирования				

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \cdot 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи и возможности приема внутрь. Концентрация 150-350 нг/мл
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	—	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2-4 приема (не более 3г/сут).
Ex vivo манипуляция	CD34+ селекция (A18.05.017.004)	—	—	0	—
Сопроводительная терапия	Урсодезоксихолевая кислота	12 мг/кг	—	С 0 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)

6. Сопроводительная терапия

Основные препараты для сопроводительной терапии и их варианты применения указаны в Таблице 6.1. Допускается использование как отдельных вариантов так и их комбинаций.

Таблица 6.1 Основные препараты для сопроводительной терапии и их варианты применения

Вариант	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Инфузионная терапия					
1	Натрия бикарбонат	1200 мг/литр инфузионной терапии	—	С дня -7 по -2 день	В/в инфузия в течение 3 часов, 30 мл 4% р-ра натрия бикарбоната на 1 литр инфузионной терапии сразу после внутривенного введения химиопрепаратов
2	Раствор 5% глюкозы	В соответствии с клинической ситуацией, в среднем 14-52 дня, в среднем 0,25 – 3 л/м ²			В/в инфузия
3	Раствор хлорида натрия (0,9% NaCl)	В соответствии с клинической ситуацией, в среднем 14-52 дня, в среднем 0,25 – 3 л/м ²			В/в инфузия
4	Раствор Рингера	В соответствии с клинической ситуацией, в среднем 14-52 дня, в среднем 0,25 – 3 л/м ²			В/в инфузия
5	Калия и магния аспарагинат	В соответствии с клинической ситуацией, в среднем 14-52 дня, в среднем 0,25 – 3 л/м ²			В/в инфузия
6	4% хлорида калия (KCl)	В соответствии с лабораторными показателями, в среднем 14-52 дня			В/в инфузия
7	25% сульфат магния (MgSO ₄)	В соответствии с лабораторными показателями, в среднем 14-52 дня			В/в инфузия
Антиэметическая терапия					
1	Ондансетрон	24 мг	—	В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней	В/в, 8 мг 3 раза/сут
2	Гранисетрон	9 мг	—	В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней	В/в, 3 мг 3 раза/сут
3	Трописетрон	5 мг	—	В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней	В/в, 5 мг 1 раз/сут

4	Палоносетрон	0,25 мг	—	В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней	В/в
5	Апрепитант	125, 80, 80 мг	—	При проведении ТТО -3 по -1 дни	Внутрь, перед утренней фракцией ТТО
6	Фосапрепитант	150 мг	—	В дни введения химиопрепаратов, и/или по усмотрению врача, в среднем 7-14 дней	В/в, однократно
Антикоагулянтная терапия					
1	Гепарин	12000 ЕД/сут	—	За день до начала кондиционирования по +14 день (до +28 дня включительно при инфицировании гепатитом В, С и/или тромбозах в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч
2	Гепарин	100 ЕД/кг	—	Весь период использования ЦВК	В/в, инфузия в течение 24 ч
3	Гепарин	100-500 ЕД/кг	—	Под контролем АЧТВ, в среднем 14-42 дня	В/в, инфузия в течение 24 ч
4	Низкомолекулярные гепарины	В соответствии с рекомендациями производителя и клинической ситуации, в среднем 14-42 дня.			
Противосудорожная терапия					
1	Карбамазепин	200 мг	—	За сутки до введения бусульфана, в дни приема бусульфана, день следующий после окончания приема бусульфана	Внутрь, 100 мг 2 раза/сут
2	Диазепам (допускается, особенно при наличии судорожного синдрома в анамнезе)	10 мг	—	В дни введения ЦФ	В/в, на ночь
3	Левитирацетам	500 мг	—	За сутки до введения бусульфана, в дни приема бусульфана, день следующий после окончания приема бусульфана	Внутрь, по 250 мг 2 раза/сут

4	Левитирацетам	1000 мг	—	За сутки до введения бусульфана, в дни приема бусульфана, день следующий после окончания приема бусульфана	Внутрь, по 1000 мг 2 раза/сут
Антисекреторная терапия					
1	Омепразол	20-40 мг	—	В соответствии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки; в/в, 1 раз в сутки
2	Лансопразол	30	—	В соответствии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки
3	Пантопразол	40	—	В соответствии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки
4	Рабепразол	20	—	В соответствии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки
5	Эзомепразол	20	—	В соответствии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь или в/в, 1 раз в сутки
6	Ранитидин	150	—	В соответствии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки, на ночь
7	Фамотидин	20	—	В соответствии с клинической ситуацией, в среднем 14-42 дня	Внутрь, 1 раз в сутки, на ночь
Наркотическая обезболивающая терапия					
1	Промедол	В соответствии с клинической ситуацией			В/в
2	Трамадол	В соответствии с клинической ситуацией			В/в
3	Фентанил	В соответствии с клинической ситуацией			Трансдермально
4	Морфин	В соответствии с клинической ситуацией			В/в
Другое					
1	Месна	120% от дозы ЦФ	—	В дни введения ЦФ	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ

2	Кальция фолинат	50 мг	–	В случае применения метотрексата в качестве профилактики РТПХ +2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра
3	Аллопуринол	200 мг/м ²	–	За день до начала кондиционирования по –1 день кондиционирования, а также в дни введения посттрансплантацио нного циклофосфамида	Внутрь, однократно или доза разделяется на 2 приема
4	Аллопуринол	300мг	–	За день до начала кондиционирования по –1 день кондиционирования, а также в дни введения посттрансплантацио нного циклофосфамида	Внутрь, однократно или доза разделяется на 2 приема
5	Урсодезоксикол евая кислота (рекомендуется)	12 мг/кг	–	С –6 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
6	Метилпреднизолон	см. «Инфузия АТГ»			
7	Преднизолон	см. «Инфузия АТГ»			

Приложение 3.3. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

Мобилизация и сбор гемопоэтических стволовых клеток крови

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

Исторически схемы мобилизации были основаны на применении химиотерапевтических препаратов, так как во время восстановления гемопоэза было замечено временное увеличение циркуляции стволовых клеток в крови. Однако результаты сбора ГСК были неудовлетворительными. Первые упоминания о присутствии в крови факторов, влияющих на кроветворение, относятся к началу прошлого столетия. В середине XX века две группы исследователей из США и Австралии разработали культуральную

агаровую систему, в которой наблюдали рост колоний кроветворных клеток-предшественниц при добавлении определенных веществ. Эти вещества назвали колониестимулирующими факторами (КСФ). Дальнейшее их изучение позволило выделить несколько видов КСФ: гранулоцитарный (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный (ГМ-КСФ), макрофагальный (М-КСФ), а также интерлейкин-3 (ИЛ-3) [122].

В клинической практике рекомбинантные препараты Г-КСФ получили наиболее широкое распространение в качестве стимуляторов лейкопоза. В настоящее время применение Г-КСФ является стандартом при мобилизации ГСК.

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

Алгоритм принятия решения перед мобилизацией ГСК

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

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

Именно суммарный пул CD34+ клеток определяет сроки восстановления кроветворения после трансплантации [123,124]. Неоднократно предпринимались попытки установить количество CD34+ клеток, необходимое для быстрого и успешного восстановления гемопоэза после трансплантации [124–127].

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

содержащего более 5×10^6 CD34+клеток/кг, отмечается меньшая длительность нейтропении и тромбоцитопении.

Однако тщательно спланированных проспективных рандомизированных исследований не проводилось, поэтому определить влияние высоких доз CD34+ клеток на кинетику приживления не представляется возможным [124].

Факторы риска неэффективной мобилизации ГСК

Несмотря на совершенствование методик и появление новых препаратов, неудача мобилизации ГСК остается проблемой для пациентов с онкогематологическими заболеваниями [128]. Группа итальянских исследователей GITIMO определила критерии доказанного и вероятного риска неудачи мобилизации ГСК у больных ММ и НХЛ.

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

Критериями вероятного риска неудачи мобилизации ГСК является наличие предшествующей неэффективной мобилизации ГСК; длительной ХТ или лучевой терапии, использование флюдарабина, мелфалана, леналидомида на предыдущих этапах лечения; продвинутая фаза болезни, потребовавшая проведения как минимум двух линий ХТ. Клеточность костного мозга менее 30% на момент мобилизации и возраст старше 65 лет также являются факторами риска неэффективной мобилизации [129].

В случае недостаточного количества заготовленных ГСК обсуждается вопрос об эскалации дозы ростового фактора, проведении повторной мобилизации по другой схеме, эксфузии костного мозга. В настоящее время трансплантация ГСК, полученных из периферической крови, вытесняет трансплантацию костного мозга. Это связано с тем, что методы сбора клеток из периферической крови менее инвазивны, а восстановление гемопоэза после трансплантации ГСК происходит быстрее, чем после трансплантации костного мозга.

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

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

Препараты, используемые для мобилизации ГСК.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

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

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

Изучение фармакокинетики Г-КСФ показало, что препарат быстро выводится из организма, что требует применения многократных инъекций. С целью пролонгации действия разработана иммобилизованная на полиэтиленгликоле (ПЭГ) форма Г-КСФ. В иммобилизованном препарате ПЭГ присоединяется ковалентной связью к N-концевому пептиду молекулы, увеличивая ее размер, что приводит к замедлению почечного клиренса. Время циркуляции в крови пегилированной формы увеличивается с 3,5 ч. до 42ч. После одной инъекции препарата высокий уровень нейтрофилов поддерживается в крови в течение 9 дней [130].

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. Пегилированный Г-КСФ вводится однократно в дозе 12 мг подкожно [131].

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 ГКС.

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 [132].

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 [133].

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

Клетки стромы костного мозга секретируют стромальный фактор роста-1 α (SDF-1 α , CXCL12). Рецептором SDF-1 α является CXCR4, который присутствует на поверхности ГСК. Взаимодействие между SDF-1 α и его рецептором CXCR4 является необходимым для «удержания» стволовой клетки в костном мозге.

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

Считается, что индуцированный плериксафором лейкоцитоз и увеличение количества циркулирующих гемопоэтических прогениторных клеток является результатом нарушения связи между CXCR4 и его лигандом, которое приводит к появлению в системном кровотоке как зрелых, так и полипотентных клеток. CD34⁺ клетки, мобилизованные с помощью плериксафора, являются функциональными и способными к приживлению, с долгосрочным потенциалом восстановления популяции [134].

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

Режим дозирования плериксафора

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

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

Особые указания при применении плериксафора

Мобилизация опухолевых клеток у пациентов с лейкозами.

Плериксафор и Г-КСФ назначали при остром миелоидном и плазмочитарном лейкозах в рамках программы по применению исследуемого препарата в индивидуальном порядке. При этом в отдельных случаях наблюдалось увеличение числа циркулирующих лейкоэмических клеток. Поэтому плериксафор не рекомендуется применять при лейкозах для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и их последующего забора.

Тромбоцитопения.

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

Возможность мобилизации опухолевых клеток у пациентов с лимфомой и множественной миеломой.

Последствия потенциальной реинфузии опухолевых клеток должным образом не изучены. При применении плериксафора в сочетании с Г-КСФ для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток при лимфоме или множественной миеломе (ММ) возможно высвобождение опухолевых клеток из костного мозга и их последующий забор при лейкоаферезе. Клиническое значение возможного риска мобилизации опухолевых клеток определено не полностью. В клинических исследованиях с участием пациентов с неходжкинской лимфомой и множественной миеломой не наблюдалось мобилизации клеток опухоли при применении плериксафора.

Вазовагальные реакции

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

Спленомегалия

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

Побочные эффекты плериксафора

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

Режимы мобилизации ГСК

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

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

Г-КСФ в монорежиме

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

Показания

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

Схема мобилизации ГСК

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

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

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

Г-КСФ после миелосупрессивной химиотерапии

Показания

- Мобилизация ГСК у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

Схема мобилизации ГСК «ХТ + Г-КСФ»

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

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

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

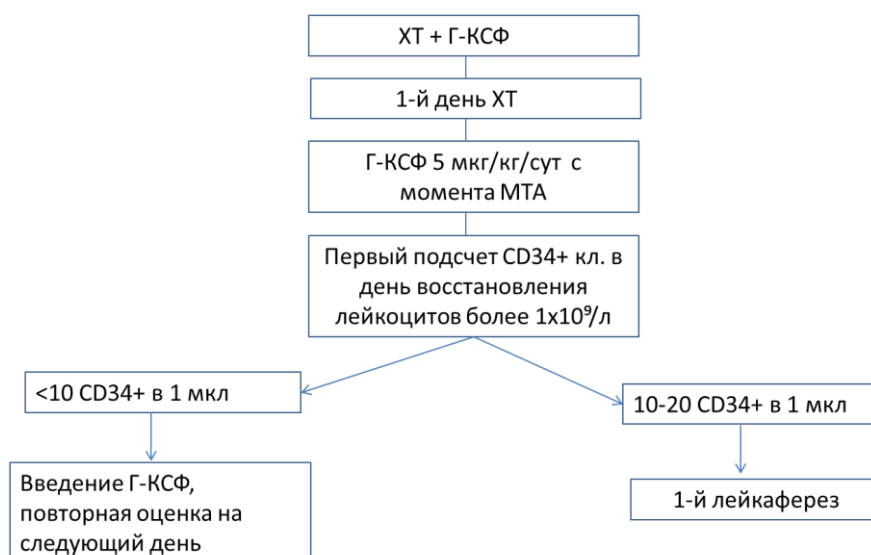


Рисунок 1. Алгоритм определения показаний к проведению первого лейкофереза при мобилизации ГСК в режиме «ХТ+ Г-КСФ». ХТ – химиотерапия, МТА – миелотоксический агранулоцитоз

Данная схема мобилизации ГСК применяется в период индукции первой или второй ремиссии при ММ, НХЛ, лимфоме Ходжкина; при острых лейкозах в период ремиссии. Выбор химиотерапевтических препаратов зависит от конкретной нозологии и протокола терапии. Так, при ММ чаще используется циклофосфан, также возможны схемы VD-PACE, DHAP, средние дозы цитарабина ($1,6 \text{ мг/м}^2$) [135]. При агрессивных лимфопролиферативных заболеваниях мобилизация клеток осуществляется после блоков ЛБ-М-04, DA-R-EPOCH, ESGAP, IGEV, NHL-BFM-90, SMILE, TL-REZ-09, R-HMA, R-BAC, DHAP, R-ICE (приложение 1).

При Ph-позитивных острых лимфобластных лейкозах проведение мобилизации ГСК возможно после подтверждения полной молекулярной ремиссии, при остром промиелоцитарном лейкозе – при подтверждении второй полной молекулярной ремиссии на терапии по протоколу «Риск-адаптированная программа терапии больных ОПЛ (ATRA-ATO-CT) с обязательным молекулярным мониторингом», при ОМЛ (благоприятный и промежуточный риск) в случае достижения МРБ негативной ремиссии в возрасте до 40 лет рассматривается вопрос о выполнении мобилизации с последующей ауто-ТГСК.

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

При ММ циклофосфамид применяется как в качестве противоопухолевого средства, так и для усиления эффекта мобилизации ГСК. Применяются высокие дозы циклофосфана ($6-7 \text{ г/м}^2$), промежуточные ($3-4 \text{ г/м}^2$), и низкие ($1,2-2 \text{ г/м}^2$). По данным ретроспективного исследования, сравнивающего эффективность и переносимость высоких и промежуточных доз циклофосфана, оказалось, что доза 4 г/м^2 является оптимальной. При использовании данной дозы удавалось собрать необходимое для двух трансплантаций количество CD34^+ клеток, при этом тромбоцитопения была кратковременной, что способствовало меньшей потребности в заместительной трансфузионной терапии, по сравнению с применением высоких доз циклофосфана [136].

Стандартная схема мобилизации ГСК при ММ, применяемая в настоящее время: циклофосфан 4 г/м^2 + Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг/сут (табл. 2).

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

Таблица 2. Высокодозный циклофосфамид 4 г/м² + Г-КСФ 5 мкг/кг с сопроводительной терапией.

Препарат	Дозировка, путь введения	День введения
Внутривенные инфузии:		
Циклофосфамид	4 г/м ² в/в капельно 5 раз в сутки (по 0,8 г/м ²)	+1
Уромитексан	2,4 мг/м ² в/в через инфузомат на 24 часа	+1
Солевые растворы	3л/м ² в/в капельно 4 раза в сутки*	+1 - +5 (далее по показаниям)
Противорвотные средства: ондансетрон	8 мг в/в капельно 3 раза в сутки	-1 - +2 (далее по показаниям)
Гепарин	12000 ЕД в/в через инфузомат на 24 часа	-1 - +14
Допамин 4%	0,5 мг в/в через инфузомат на 24 часа	-1 - +1
Фуросемид	20 мг в/в струйно 3 раза в сутки	+1 - +3
Таблетированные препараты:		
Аллопуринол	200 мг/м ² внутрь	+1 - +3
Противосудорожные средства: карбамазепин	200 мг внутрь на ночь	-1 - +1
Обработка полости рта растворами антисептиков	многократно	весь период мобилизации
Стимуляция:		
Г-КСФ	5 мкг/кг в сутки подкожно**	с момента снижения числа лейкоцитов менее 1х10 ⁹ /л.

Примечание: * с +3 дня терапии объем вводимых растворов уменьшается в 2 раза.

** при отсутствии снижения числа лейкоцитов возможно увеличение

дозы

Г-КСФ до 10 мкг/кг/сут.

Г-КСФ в сочетании с 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 аутотрансплантации) и 10-20 клеток/мкл (при планируемой тандемной аутотрансплантации);

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 3). Возможно применение нескольких введений плериксафора.

Таблица 3. Схема мобилизации ГСК «Г-КСФ + плериксафор»

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

Сравнительная характеристика режимов мобилизации ГСК

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

У каждого режима мобилизации ГСК есть определенные преимущества и недостатки, поэтому существует индивидуальный подход в выборе лечебной схемы в каждой конкретной ситуации (таблица 4). Так, при использовании Г-КСФ в монорежиме уменьшаются сроки госпитализации, не наблюдаются осложнения, характерные для периода МТА, нет потребности в трансфузионной терапии. Применение этого режима является относительно безопасным у больных с диализ-зависимой почечной недостаточностью, пациентов с кардиальной патологией.

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

Таблица 4. Сравнительная характеристика режимов мобилизации ГСК

Режим мобилизации	Преимущества	Недостатки
Г-КСФ в монорежиме	Уменьшение сроков госпитализации, четко планируемые сроки лейкаферезов, отсутствие антибиотикотерапии, заместительной трансфузионной терапии	Неэффективна у предлеченных больных
ХТ+ Г-КСФ	Высокая эффективность мобилизации	Цитопения Инфекционные осложнения Трансфузии компонентов крови Нет четкого планирования сроков лейкаферезов Небезопасна при коморбидности

ХТ – химиотерапия, ЛЛТ – локальная лучевая терапия

Продолжаются многочисленные исследования, направленные на оптимизацию режимов мобилизации стволовых клеток, обсуждаются возможности применения новых ростовых факторов, апробируются различные дозы цитостатических препаратов.

Особенности сопроводительной терапии при мобилизации ГСК

Г-КСФ в монорежиме и Г-КСФ в сочетании с плериксафором

- Если есть сложности с доступом к периферическим венам, перед началом сбора ГСК устанавливается перфузионный катетер в центральную вену;
- С целью профилактики тромботических осложнений проводится введение низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин 40 мг или эквивалент) в профилактической

дозе подкожно один раз в сутки на фоне введения Г-КСФ и в течение 2-3 суток после его отмены;

- Адекватное обезболивание при болевом синдроме в костях, вызванном введением Г-КСФ. Предпочтение отдается наркотическим анаггетикам (промедол 10 мг в/в, трамадол 100 мг в/в, фентанил 25 мкг/час трансдермально), при отсутствии миелотоксического агранулоцитоза возможно использование нестероидных противовоспалительных препаратов.

Режим «ХТ + Г-КСФ»

- Необходима установка центрального венозного катетера (ЦВК) для обеспечения сосудистого доступа. Если есть сложности с доступом к периферическим венам, перед началом сбора ГСК центральный катетер меняют на перфузионный;
- Круглосуточное введение гепарина с целью профилактики тромботических осложнений. Начальная доза гепарина 12 000 ЕД/сут., далее - под контролем АЧТВ (АЧТВ 1,5-2 нормы);
- Введение химиопрепаратов сопровождается массивной гидратацией из расчета 1,5-3 л/м², гипоурикемической терапией аллопуринолом 400 - 600 мг/сут. (за исключением схем, содержащих метотрексат), диуретической терапией (фуросемид 20 мг болюсно 3 р/сут)
- При наличии в схеме ХТ ифосфамида, циклофосфамида для защиты слизистой мочевого пузыря и мочевыводящих путей назначается уромитексан в дозе 2,4 г/м² круглосуточно в день введения цитостатика;
- При наличии в схеме ХТ метотрексата через 12 ч. после окончания его введения назначается лейковорин в дозе 25 мг внутрь и внутривенно 6 раз в сутки 4 дня или до достижения концентрации метотрексата в крови менее 0,1 мкмоль/л.
- Противосудорожная профилактика, если применяется бусульфан, циклофосфан (карбамазепин 200 мг+ диазепам 10 мг);
- Противорвотная терапия по стандартным схемам (ондансетрон 8 мг, метоклопрамид 10 мг и тд.);
- Противоязвенная терапия по стандартным схемам (омепразол 20 мг или ранитидин 150 мг)
- Овариопротекция проводится женщинам фертильного возраста по показаниям

Лейкаферез и криоконсервирование

Лейкоцитаферез

Лейкаферез – полуселективный метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на разделении плазмы и клеток крови под воздействием центробежной силы и выделении из крови фракции лейкоцитов [137].

Как уже упоминалось выше, основным критерием, позволяющим прогнозировать успешный сбор ГСК, является содержание CD34+ клеток в периферической крови в день проведения предполагаемого первого лейкафереза. Если сбор ГСК начат рано, потребуются большее количество процедур, что приводит к увеличению финансовых и 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 [138].

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

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

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

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

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

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

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

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 лейкафереза 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 лейкафереза являются тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, угрожающие жизни состояния.

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

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

Из полученного продукта берут пробу ГСК для определения содержания CD34+ клеток при помощи проточного цитофлуориметра. Существует множество рекомендуемых схем по подсчету CD34+ ГСК, наиболее известен ISHAGE-протокол (International Society of Hematotherapy and Graft Engineering) [139].

Таким образом, для успешного сбора ГСК важны своевременное начало первой процедуры лейкафереза и отлаженная лабораторная методика, включающая цитофлуориметрический анализ.

Криоконсервирование трансплантата

Параллельно с подсчетом CD34+ клеток проводится фракционирование полученного продукта лейкафереза. Сначала маркируют полимерный двухкамерный контейнер (первая камера - «плазма», вторая - «гемопозитические стволовые клетки»), переносят лейкоконцентрат в контейнер для ГСК в асептических условиях и проводят центрифугирование (2000 об/мин) в течение 15 мин.

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

Процесс криоконсервирования включает несколько этапов. Сначала проводят расчет необходимого количества раствора ДМСО, который нужно добавить к ГСК. Полученный

биоматериал с криопротектором переносят в контейнер для криоконсервирования и тщательно удаляют пузыри воздуха.

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

Обследование пациентов перед мобилизацией и сбором ГСК

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

Общие методы обследования

1. Развернутый анализ крови.
2. Биохимический анализ крови с обязательным определением: уровней общего белка, альбумина, креатинина, мочевой кислоты, калия, кальция, активности ЛДГ.
3. Общий анализ мочи.
4. Глюкоза крови.
5. Определение скорости клубочковой фильтрации.
6. Коагулограмма (протромбин, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III, плазминоген).
7. Пункция костного мозга с подсчетом миелограммы.
8. Гистологическое исследование биопсийного материала костного мозга для оценки состояния кроветворения.
9. Гистологическое исследование биопсийного материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов для оценки состояния кроветворения и инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками.
10. Иммунофенотипическое исследование костного мозга методом проточной цитометрии для определения маркеров минимальной остаточной болезни.
11. Определение группы крови (ABO, Резус, фенотип по антигенам C, c, E, e, Cw, K, k, а также определение антиэритроцитарных антител).
12. Исследование на маркеры вирусов гепатитов В и С, ВИЧ, RW.
13. Электрокардиограмма.
14. Эхокардиография.
15. Холтеровское мониторирование сердечного ритма – при выявлении нарушений ритма и проводимости на ЭКГ.

16. УЗИ брюшной полости (комплексное).
17. Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей - при необходимости.
18. Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией – при наличии диспепсических расстройств или язвенной болезни желудка/ двенадцатиперстной кишки в анамнезе.
19. МРТ головного мозга.
20. КТ органов грудной полости.
21. Люмбальная пункция с последующим цитологическим, комплексным иммунохимическим и иммунофенотипическим исследованием ликвора при подозрении на вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы.
22. Осмотр гинеколога и УЗИ органов малого таза - для женщин.

Специальные методы обследования при ОПЛ различных вариантах гемобластозов

1. Цитогенетическое (+FISH) исследование пунктата костного мозга.
2. Молекулярное исследование на PML/RARA.

Трансплантация аутологичных стволовых клеток крови

Важная роль современной программы лечения ряда гематологических заболеваний отводится включению в протокол терапии молодых больных высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Наибольшее распространение методика ауто-ТГСК получила при лечении множественной миеломы, агрессивных лимфом, остром промиелоцитарном лейкозе, Ph-позитивном остром лимфобластном лейкозе и лимфомы Ходжкина.

Ауто-ТГСК при ОПЛ

Молодым пациентам в возрасте до 40 лет при достижении повторной молекулярной ремиссии после 2-3-го курса консолидации выполняют заготовку аутологичных стволовых гемопоэтических клеток крови с последующей, после окончания 5-го курса консолидации, аутологичной трансплантацией после миелоаблативных режимов предтрансплантационного кондиционирования. После восстановления гемопоэза этим больным предусмотрено проведение поддерживающей терапии в течение одного года [140,141]. При ОМЛ (благоприятный и промежуточный риск) в случае достижения МРБ негативной ремиссии в возрасте до 40 лет рассматривается вопрос о выполнении мобилизации с последующей ауто-ТГСК.

Противопоказания к выполнению ауто-ТГСК

Абсолютные противопоказания к выполнению ауто-ТГСК

- прогрессия/рецидив основного заболевания;
- инфекционные заболевания в стадии обострения;
- заболевания опорно-двигательного аппарата, системы кровообращения, органов пищеварения и дыхания, мочеполовой, эндокринной и нервной систем, а также заболевания других органов и систем в стадии обострения и сопровождающиеся стойким расстройством функций;
- наличие «вторых» злокачественных новообразований вне ремиссии;
- терапия иммуносупрессивными или иными лекарственными препаратами, которые могут повлиять на способность к самоподдержанию собственной популяции и полипотентность гемопоэтических стволовых клеток;
- психические расстройства и расстройства поведения в состоянии обострения и (или) представляющие опасность для больного и окружающих;
- психические расстройства и расстройства поведения, вызванные употреблением психоактивных веществ;
- кахексия;
- беременность;
- ранний послеоперационный период с наличием потенциальных рисков инфицирования послеоперационных ран в период миелотоксического агранулоцитоза.
- отсутствие подписанного информированного согласия на выполнение трансплантации.

Относительные противопоказания к выполнению ауто-ТГСК

- инфекционные заболевания вне обострения (очаги инфекций, требующие санации);
- заболевания опорно-двигательного аппарата, системы кровообращения, органов пищеварения и дыхания, мочеполовой, эндокринной и нервной систем, а также заболевания других органов и систем в стадии компенсации;
- возраст старше 65 лет.
- наличие в крови маркеров вируса иммунодефицита человека;

Обследование пациентов перед ауто-ТГСК

Перед выполнением трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток необходимо определить фазу заболевания, оценить соматический статус пациента и

состояние кроветворения. Для этого всем пациентам проводится рутинный комплекс обследования, включающий как лабораторные, так и инструментальные методы.

Общие методы обследования

1. Развернутый анализ крови.
2. Биохимический анализ крови с обязательным определением: уровней общего белка, альбумина, креатинина, мочевой кислоты, калия, кальция, активности ЛДГ.
3. Общий анализ мочи.
4. Глюкоза крови.
5. Определение скорости клубочковой фильтрации.
6. Коагулограмма (протромбин, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III, плазминоген).
7. Пункция костного мозга с подсчетом миелограммы.
8. Гистологическое исследование биопсийного материала костного мозга для оценки кроветворения.
9. Гистологическое исследование биопсийного материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов для оценки состояния кроветворения и инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками.
10. Иммунофенотипическое исследование костного мозга методом проточной цитометрии для определения маркеров минимальной остаточной болезни.
11. Определение группы крови (ABO, Резус, фенотип по антигенам C, c, E, e, Cw, K, k, а также определение антиэритроцитарных антител).
12. Исследование на маркеры вирусов гепатитов В и С, ВИЧ, RW, ЦМВ, ЭБВ, при возможности токсоплазмы.
13. Электрокардиограмма.
14. Эхокардиография.
15. Функция внешнего дыхания.
16. Холтеровское мониторирование сердечного ритма – при выявлении нарушений ритма и проводимости на ЭКГ.
17. УЗИ брюшной полости (комплексное).
18. Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей - при необходимости.
19. Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией – при наличии диспепсических расстройств или язвенной болезни желудка/ двенадцатиперстной кишки в анамнезе.

20. МРТ головного мозга, придаточных пазух носа с целью выявления скрытых очагов инфекций.

21. КТ органов грудной полости.

22. Люмбальная пункция с последующим цитологическим, комплексным иммунохимическим и иммунофенотипическим исследованием ликвора при подозрении на вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы.

23. Осмотр стоматолога.

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

Специальные методы обследования при ОПЛ:

1. Цитогенетическое (+FISH) исследование пунктата костного мозга.
2. Молекулярное исследование на PML/RARA.

Режимы предтрансплантационной подготовки при ауто-ТГСК

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

При различных вариантах гемобластозов используются различные режимы кондиционирования.

Режим кондиционирования при ОПЛ

Европейское общество трансплантации клеток крови и костного мозга (EBMT) рекомендует использовать миелоаблативные режимы предтрансплантационного кондиционирования перед выполнением ауто-ТГСК у больных острым промиелоцитарным лейкозом. Предпочтительно использовать режимы, содержащие высокие дозы Ara-C, например, BEA: BU/VP/Ara-C [142,143]. Также в качестве предтрансплантационного кондиционирования применяется режим бусульфана + циклофосфана (бусульфана 1 мг/кг х 4 р/д -6,-5,-4 дни и циклофосфана 60 мг/кг х 1р/д в -3и -2 дни).

При ОМЛ (благоприятный и промежуточный риск) в случае достижения МРБ негативной ремиссии в возрасте до 40 лет рассматривается вопрос о выполнении ауто-ТГСК. Режим кондиционирования миелоаблативный, например бусульфана + циклофосфана (бусульфана 1 мг/кг х 4 р/д -6,-5,-4 дни и циклофосфана 60 мг/кг х 1р/д в -3 и -2 дни).

Инфузия аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

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

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

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

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

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

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

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

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

После завершения инфузии ход ЦВК промывают физиологическим раствором.

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

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

На следующий день выполняется общий анализ мочи.

Сопроводительная терапия при ауто-ТГСК.

Инфузионная терапия

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

Основные принципы инфузионной терапии во время ауто-ТГСК:

- Все инфузии проводятся в центральный венозный катетер
- На этапе предтрансплантационного кондиционирования объем инфузионной терапии составляет 2-3 литра в сутки, после трансплантации объем инфузий должен составлять не менее 1,5 литров в сутки, водная нагрузка распределяется равномерно в течение суток. Чаще всего применяются кристаллоидные растворы: изотонический раствор хлорида натрия (0,9% NaCl), раствор 5% глюкозы, раствор Рингера, калия и магния аспарагинат. Для коррекции ацидоза используют 5% раствор натрия гидрокарбоната. В случае выраженной гипоальбуминемии, отеочного 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 (KCl). На этапе предтрансплантационного кондиционирования суточное количество 4% KCl составляет 120-150 мл, в дальнейшем доза титруется в зависимости от концентрации калия в крови. При значительной гипокалиемии, которая может быть обусловлена выраженной диареей, рвотой, применяется круглосуточное введение 4% раствора KCl, скорость инфузии корректируется с учетом данных биохимического анализа крови.
- У пациентов на гемодиализе объем солевых растворов не должен превышать 1 литр в сутки, при этом хлорид калия назначается только при развитии гипокалиемии.
- Для оценки состояния водного баланса, предотвращения объемной перегрузки следует ежедневно взвешивать пациента, контролировать центральное венозное давление, артериальное давление, диурез и баланс жидкости.
- При развитии фебрильной лихорадки объем инфузионной терапии должен быть увеличен до 3-4 литров в сутки под контролем водного баланса.
- Регулярный контроль электролитов (калия, натрия, кальция, хлора, магния) необходим для коррекции инфузионной терапии, при выраженной гипокальциемии, гипомagneмией назначается внутривенное введение препаратов кальция, магния.
- Во время предтрансплантационного кондиционирования проводится гипоурикемическая терапия аллопуринолом в суточной дозе 200 мг/м².
- Во время предтрансплантационного кондиционирования рекомендуется назначение мочегонных средств для форсированного диуреза (фуросемид 20-60 мг/сут).

Антисекреторная терапия

В настоящее время с антисекреторной целью применяются два класса препаратов: ингибиторы протонной помпы и блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов [144,145].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП)

Фармакологическое действие

Ингибиторы протоновой помпы (ингибиторы протонового насоса, блокаторы протонного насоса, блокаторы H⁺/K⁺-АТФазы, блокаторы водородной помпы) — антисекреторные лекарственные препараты, блокирующие H⁺/K⁺-АТФазу обкладочных (париетальных) клеток слизистой оболочки желудка и уменьшающие секрецию соляной кислоты.

ИПП, после прохождения желудка, попадают в тонкую кишку, где растворяются, после чего по кровотоку поступают в печень, а затем проникают через мембрану в париетальные клетки слизистой оболочки желудка, где концентрируются в секреторных канальцах. Здесь, при кислом значении pH, ингибиторы протонного насоса активируются. В этой форме ИПП образуют прочные ковалентные связи с меркаптогруппами цистеиновых остатков H⁺/K⁺-АТФазы, что блокирует действие протонной помпы, она становится необратимо исключенной из процесса секреции соляной кислоты. Влияние ИПП на последнюю стадию процесса образования соляной кислоты в желудке является дозозависимым и обеспечивает высокоэффективное ингибирование базальной и стимулированной секреции соляной кислоты независимо от фактора его вызывающего[146].

Показания

- Профилактика/лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе на фоне терапии глюкокортикостероидами

Режим дозирования

Пациентам во время проведения курсов специфической противоопухолевой терапии, рекомендован прием ИПП в указанных в таблице 12 дозах.

Таблица 5. Режим дозирования ИПП с профилактической целью

Препарат	Суточная доза, мг	Режим дозирования
Омепразол	20 40	Внутрь, 1 раз в сутки; в/в, 1 раз в сутки
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.

В 1990 г. Burget и соавторы опубликовали результаты мета-анализа 300 работ, установившего, что язвы желудка и двенадцатиперстной кишки рубцуются практически во всех случаях, если рН внутрижелудочного содержимого поддерживается более 3 в течение суток на протяжении 18 часов [147]. С учетом указанного правила в качестве противоязвенной терапии в настоящее время могут рассматриваться антациды, H₂-блокаторы и ИПП. Согласно одному из последних мета-анализов, при использовании ИПП или H₂-блокаторов достоверно эффективнее достигается рубцевание язвенного дефекта, а также снижается риск повторного кровотечения, по сравнению с плацебо [148]. Лишь препараты этих двух групп позволяют достигать и поддерживать необходимую рН-среду желудка, при которой происходит заживление гастродуоденальных язв.

В настоящее время ИПП являются средством базисной терапии. Результаты рандомизированных сравнительных исследований свидетельствуют о высокой эффективности ИПП по сравнению с H₂-блокаторами [149]. ИПП практически в 1,5 раза эффективнее H₂-блокаторов в отношении эпителизации язвенного дефекта [148].

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов

Фармакологическое действие

Препараты, блокирующие гистаминовые H₂-рецепторы – лекарственные средства, устраняющие физиологические эффекты гистамина, блокируя рецепторы чувствительных к нему клеток.

Популяция гистаминорецепторов состоит из 2-х подтипов, названных Н (Н₁- и H₂-гистаминорецепторы). Секреторные реакции желудка при действии экзогенного или эндогенного гистамина реализуются через H₂-гистаминорецепторы. Блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов являются конкурентными антагонистами гистамина. Наиболее выраженный эффект ассоциирован с влиянием на секрецию желез слизистой оболочки желудка. Препараты воздействуют на гистаминовые H₂-рецепторы париетальных клеток и значительно уменьшают вызванную различными раздражителями секрецию соляной кислоты.

Показания

- Профилактика/лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе на фоне высокодозной химиотерапии

5.3. Режим дозирования

Пациентам во время проведения курсов специфической противоопухолевой терапии, с профилактической целью рекомендован прием блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов в указанных в таблице 13 дозах.

Таблица 6. 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

H₂-блокаторы гистамина подавляют секрецию соляной кислоты за счет вытеснения гистамина из связи с H₂-рецепторами париетальных клеток. Препараты этой группы поддерживают показатели внутрижелудочного pH > 3 на протяжении суток. Проведенные исследования показали, что применение H₂-блокаторов в течение 1-1,5 месяца приводит к рубцеванию язвенного дефекта у 70–80 % пациентов с дуоденальными язвами и у 55–60 % пациентов с язвами желудка [150]. H₂-блокаторы значительно эффективнее плацебо в достижении рубцевания язвенного дефекта [148]. Тем не менее, после внедрения ИПП в клиническую практику в качестве базисной антисекреторной терапии, H₂-блокаторы применяются реже, главным образом при невозможности применения ИПП.

Антимикробная терапия

Применение высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови по данным различных авторов приводит к развитию инфекционных осложнений более чем у 90 % больных [151–155].

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 [155].

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) [156].

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

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

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

Диагностические исследования, проводимые при лихорадке у больных гемобластозами [140]

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

При подозрении на инфекцию образцы клинического материала от больных должны быть взяты незамедлительно. Особо следует подчеркнуть необходимость пристального внимания и проведения тщательных микробиологических исследований у больных, принимающих глюкокортикоиды, и у лиц пожилого возраста.

У этой группы пациентов септицемия может протекать без температуры, что бывает у 70% тяжелобольных в возрасте от 66 лет и старше, или лихорадка может быть лишь субфебрильной.

Таблица 7. Алгоритм диагностики инфекционных осложнений у больных гемобластозами в период ауто-ТГСК.

Показания	Исследование
Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$, впервые возникшая	Взятие крови в 2 флакона для гемокультуры (вена-катетер или вена-вена).
Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ в течение ≥ 5 дней и нейтропения	Повторное взятие крови для гемокультуры 1 раз в неделю. Микробиологическое исследование мочи. КТ легких. Мазок со слизистой оболочки кишечника.
Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$, длительная, сохраняется после выхода из нейтропении	УЗИ брюшной полости. Определение антигена <i>Candida</i> (маннан) и антител <i>Candida</i> (антиманнан) в крови.
Катетер-ассоциированная инфекция	Взятие одновременно гемокультуры из вены и ЦВК. При подтверждении необходимо удалить ЦВК.
Нейтропения более 10 дней	Исследование крови на антиген <i>Aspergillus</i> 2 раза в неделю.
Стоматит	Мазок со слизистой ротоглотки.
Эзофагит	Эзофагоскопия (тромбоцитов не менее $50 \times 10^9/\text{л}$). 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	КТ легких. БАЛ после КТ легких. Полное исследование жидкости БАЛ. Исследование крови на антиген <i>Aspergillus</i> . Исследование крови на антитела к <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (IgM, IgG). Исследование крови на антитела к <i>Chlamydia pneumoniae</i> (IgM, IgG).
Симптомы менингита. Мозговая симптоматика на фоне фебрильной нейтропении. Обнаружение очага (очагов) в головном мозге	Люмбальная пункция. Полное исследование СМЖ.
Диарея	Исследование кала на токсин <i>Clostridium difficile</i> .
Парапроктит Трещина в области прямой кишки	Мазок со слизистой оболочки прямой кишки.
Инфильтраты на коже	Биопсия.

Ежедневный осмотр пациента

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

- Активный опрос больного относительно возможных симптомов инфекции, включая наличие болей по ходу пищевода, в промежности.
- Ежедневный осмотр слизистой оболочки полости рта при нейтропении, особенно периодонта. Обращают внимание на рыхлость, отек слизистой оболочки (мукозит), наличие налетов, язв.
- Осмотр кожи в отношении возможного появления септикопиемических очагов при лихорадке, даже в отсутствие жалоб больного. При лечении глюкокортикоидами септикопиемические очаги могут быть и при нормальной температуре.
- Осмотр места установки венозного катетера.
- Внимательная аускультация грудной клетки. Жесткое дыхание в отсутствие хрипов, минимальное количество влажных хрипов на ограниченном участке могут быть начальным проявлением пневмонии.
- Тщательная пальпация живота. Первые симптомы псевдомембранозного колита — это появление боли или «урчание» при пальпации в правой подвздошной области (область слепой кишки).

Микробиологические исследования

Микробиологическое исследование крови

- Показания — температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ или наличие септикопиемических очагов на коже.
- Кровь из вены берут до введения антибиотиков в два флакона (аэробы/анаэробы или аэробы/аэробы) одновременно из вены и из ЦВК или из разных вен; при перитоните или абдоминальной операции в два разных флакона (для аэробов и для анаэробов); при бактериальном эндокардите — 3 раза с интервалом 1—2 часа; при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию — одновременно из вены и из ЦВК во флаконы для автоматического бактериологического анализатора гемокультур (Bactek или другие автоматические анализаторы). На основании разницы во времени (2 часа и более) появления роста микроорганизмов можно предположить инфицирование венозного

катетера. При катетер-ассоциированной инфекции положительная гемокультура из ЦВК опережает на 2 часа и более положительную гемокультуру из вены.

- Взятие крови для микробиологического исследования следует проводить в период повышения температуры ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) с максимальным соблюдением правил асептики, чтобы исключить вероятность контаминации культуральной среды микробами с кожи. Медсестра должна проводить взятие крови в перчатках и в маске; кожа больного в месте венопункции тщательно обрабатывается дезинфицирующим раствором (дезинфицирующий раствор должен высохнуть); после обработки кожи дезинфицирующим раствором не проводят повторную пальпацию вены для определения места венопункции.
- Крайне важным является взятие достаточного количества крови для гемокультуры – за одно исследование у взрослых суммарно берут 20-30 мл крови в 2-3 флакона (по 10 мл каждый флакон).
- Не направляют в лабораторию на исследование гемокультуру из ЦВК без гемокультуры из вены.
- Нельзя флаконы с гемокультурой ставить в холодильник.

Примечание. Выделение коагулазанегативных стафилококков (основную долю которых составляет *Staphylococcus epidermidis*) должно быть подтверждено двумя гемокультурами, поскольку высока вероятность контаминации этими микроорганизмами исследуемых образцов крови (облигатная микрофлора). Это относится и к *Corynebacterium spp.* Повторное исследование проводится максимально близко по времени к первому исследованию.

Микробиологическое исследование крови, взятой одновременно из вены и из центрального венозного катетера, при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию

- Показания:
 - Гиперемия (инфильтрат) в месте установки катетера.
 - Повышение температуры сопряжено с инфузиями в катетер.
 - Плохая проходимость катетера (проблемы при промывании или заборе крови из катетера).
 - Возникновение температуры $> 38^{\circ}\text{C}$ при восстановлении числа нейтрофилов (число гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9 / \text{л}$).
 - Возникновение температуры $> 38^{\circ}\text{C}$ вне нейтропении (число гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9 / \text{л}$) и наличие центрального венозного катетера, давность установки которого ≥ 7 дней.

Примечание. Чаще всего катетер-ассоциированная инфекция развивается вне периода нейтропении или в период восстановления числа нейтрофилов.

- При сохраняющейся температуре ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) посевы крови проводят каждые 4—5 дней.

Микробиологическое исследование центрального внутривенного катетера

Катетер удаляют и направляют на исследование в бактериологическую лабораторию.

- Показания:
 - Подозрение на катетер-ассоциированную инфекцию.
 - Выделение дрожжевых или мицелиальных грибов из крови.
 - Перевод больного из другого стационара с ЦВК.
 - Восстановление числа гранулоцитов у больных сепсисом, обусловленным грамотрицательными бактериями.

Примечание. Если больной переведен из другого стационара с ЦВК, то катетер удаляют в день поступления в другую клинику.

- Для бактериологического исследования используется асептически удаленный дистальный отрезок катетера длиной 5—6 см. Удаленный отрезок катетера кладут в чашку Петри или другую стерильную емкость и сразу же доставляют в лабораторию для исследования. Хранение и последующее исследование удаленного катетера недопустимо.
- Исследование проводят полуколичественным (метод Маки) или количественным методом. Диагностически значимым (подтверждает инфицирование катетера) при полуколичественном исследовании является выделение микроорганизмов в количестве ≥ 15 КОЕ, при количественном — $\geq 10^3$ КОЕ/мл. Для постановки диагноза катетер-ассоциированной инфекции, кроме выделения микроорганизмов в диагностически значимых количествах при исследовании удаленного катетера, необходимо выделение того же микроорганизма из крови.
- При появлении признаков воспаления и отделяемого в месте установки венозного катетера необходимо провести микробиологическое исследование отделяемого, а если эти изменения сохраняются или приобретают хронический характер, выполнить исследование на наличие нетуберкулезных микобактерий.
- Не проводят рутинное исследование всех удаленных катетеров.

Микробиологическое исследование мочи

- Показания:
 - Симптомы инфекции мочевыводящих путей.

- Лейкоцитурия.
- Длительная лихорадка неясной этиологии.
- Для исследования направляют утреннюю среднюю порцию мочи; доставку мочи в лабораторию проводят немедленно, максимально допустимое время с момента забора до доставки в лабораторию — 2 часа.

Примечание. Микробиологическое исследование мочи, взятой из катетера Фоли, мочесборных мешков, не проводят из-за контаминации пластика. Исследование мочи в этих случаях проводят в день постановки мочевого катетера. Микробиологическое исследование удаленного катетера Фоли также не проводят.

- Бактериурия является диагностически значимой, если выделен один микроорганизм в количестве $\geq 10^3$ КОЕ/мл.
- Если выделены два микроорганизма в количестве $\geq 10^3$ КОЕ/мл, то микробиологическое исследование мочи повторяют на следующий день. Повторное выделение тех же микроорганизмов (за исключением бактерий, указанных в примечании) подтверждает инфекцию мочевыводящих путей.
- Любое количество бактерий в моче, полученной путем надлобковой пункции мочевого пузыря, является значимой бактериурией.
- Бактериурию считают бессимптомной, если в двух последовательных образцах, взятых с интервалом более 24 часов, обнаруживается один и тот же патогенный микроорганизм в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл.
- Наиболее частые возбудители инфекции мочевыводящих путей — это энтеробактерии, в составе которых преобладают *Escherichia coli*, далее *Staphylococcus saprophyticus* (чаще у молодых женщин), *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*.
- При выделении из мочи коагулазанегативных стафилококков в монокультуре ($\geq 10^4$ КОЕ/мл) проводят дополнительное исследование для идентификации *Staphylococcus saprophyticus*.
- Высокое содержание *Staphylococcus epidermidis* ($\geq 10^5$ КОЕ/мл) является диагностически значимым.
- Неоднократное выделение из мочи *Candida spp.* у больных с фебрильной нейтропенией, не имеющих мочевого катетера, свидетельствует о высокой вероятности наличия диссеминированного инвазивного кандидоза.

Примечание. Выделение из мочи таких микроорганизмов, как дифтероиды, стрептококки группы *viridans*, лактобактерии, коагулазанегативные стафилококки (исключение составляет *Staphylococcus saprophyticus*), свидетельствует о контаминации образцов мочи (кожа, влагалище).

Микробиологическое исследование спинномозговой жидкости

- Показания:
 - Симптомы менингита.
 - «Мозговая» симптоматика на фоне лихорадки и нейтропении.
 - Обнаружение очага (очагов) в головном мозге при КТ или МРТ.
- Доставка материала в лабораторию должна быть немедленной в стерильной пробирке или в шприце с закрытым наконечником.
- Не помещают образцы СМЖ в холодильник.
- Для полного исследования (бактерии, грибы, антигены) необходимо 2 мл СМЖ. Минимальное количество жидкости, необходимое для микробиологического исследования, составляет 0,5-1 мл.
- Не направляют в лабораторию образец СМЖ, полученный в первой пробирке пункции, поскольку имеется высокая вероятность контаминации образца микроорганизмами с кожи и, вполне определенно, будут возникать проблемы в интерпретации результатов исследования в случае выделения коагулозанегативных стафилококков. Первый образец СМЖ может быть использован для цитологического исследования.
- СМЖ исследуют на бактерии (микроскопия, посев, определение антигенов), микобактерии (микроскопия, определение ДНК микобактерий), вирусы (определение ДНК вирусов герпетической группы, ЦМВ), грибы (микроскопия, посев, антигены), определяют антигены *Cryptococcus spp.*, *Aspergillus spp.* – при наличии инвазивного аспергиллеза легких или придаточных пазух носа, при необходимости — антигены бактерий (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, стрептококки группы В - *Streptococcus agalactiae*). У больных, имеющих очаги в головном мозге и выраженный иммунодефицит (при длительной нейтропении), следует в определять СМЖ ДНК *Toxoplasma gondii* (ПЦР).

Микробиологическое исследование кала

- Показания — диарея.
- Во всех случаях следует провести тест на токсин *Clostridium difficile*.
- Если результат этого теста оказывается отрицательным, проводят количественное исследование на условно-патогенные микроорганизмы, а также на *Cryptosporidium parvum*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Listeria spp.*, *Yersenia spp.*, вирусы (ротавирусы, аденовирусы). Энтероколиты могут быть обусловлены *Candida spp.* При количественном исследовании

кала следует обращать внимание на выделение штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*), продуцирующих БЛРС или карбапенемазы. У больных с персистирующей фебрильной нейтропенией и отсутствием положительной гемокультуры эти микроорганизмы могут быть причиной инфекции.

Примечание. Исследование на дисбактериоз кишечника у больных без диареи относится к исследованиям, которые приняты лишь в России, оно трудоемко и малоинформативно, особенно у больных вне нейтропении.

Микробиологическое исследование мазка со слизистой оболочки ротоглотки

- Показания — наличие признаков стоматита.
- При нейтропении обращают внимание на выделение *Candida spp.*, грамотрицательных бактерий, особенно *Pseudomonas aeruginosa* или *Stenotrophomonas maltophilia*, энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*), продуцирующих БЛРС или карбапенемазы.
- Следует помнить, что такие бактерии, как *Enterococcus spp.* и стрептококки группы *viridans*, являются нормальными представителями микрофлоры ротоглотки. На основании выделения этих бактерий не следует добавлять ванкомицин при фебрильной нейтропении в отсутствие признаков мукозита.

Примечание. Дрожжевые грибы рода *Candida* обнаруживают у 30% здоровых людей.

Микробиологическое исследование материала со слизистой оболочки пищевода

- Показания — боль по ходу пищевода.
- Выполняется эзофагоскопия (число тромбоцитов должно быть не менее 50×10^9 /л).
- Проводится соскоб со слизистой пищевода (браш-методом при нейтропении) или биопсия (вне нейтропении).
- Исследуют образцы в микробиологической (бактерии, грибы), вирусологической (ДНК вируса простого герпеса, ЦМВ) и гистологической лаборатории.

Микробиологическое исследование мазка со слизистой оболочки прямой кишки

- Показания:
 - Воспаление или повреждение слизистой (трещина, парапроктит и др.) прямой кишки.
 - У больных с фебрильной нейтропенией более 3-4 дней.
- На основании выделенных микроорганизмов может быть проведена коррекция антимикробной терапии при сохраняющейся фебрильной нейтропении в случаях

отсутствия диагностически значимых результатов исследований из клинически значимых образцов.

- Обращают внимание, прежде всего на выделение полирезистентных грамотрицательных бактерий - *Pseudomonas aeruginosa*, энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*), продуцирующих БЛРС или карбапенемаз.

Микробиологическое исследование со слизистой оболочки носовых ходов

- Показания — наличие некроза слизистой оболочки носового хода.
- Исследование проводят только на плесневые (мицелиальные) грибы.

Примечание. Рутинное исследование материала, взятого из носоглотки, ротоглотки, прямой кишки, а также посев мочи в отсутствие признаков поражения не представляет большой клинической ценности.

Микробиологическое исследование биоптатов кожи

- Показания — наличие септикопиемических очагов (инфильтраты в толще кожи — в дерме — любых размеров, болезненные при пальпации, возникшие при лихорадке) или других образований на коже.
- Проводят биопсию тех образований, давность которых составляет 1—2 суток. Биопсию проводят с захватом дермы.
- Проводят гистологическое и микробиологическое исследование на наличие бактерий, включая микобактерии, и грибов. Кроме культурального исследования проводят микроскопию всех образцов (окраска по Граму, Цилю— Нильсену, калькофлюором белым).

Компьютерная томография легких

- Показания:
 - Лихорадка неясной этиологии ≥ 5 дней в период нейтропении при нормальной физикальной картине в легких.
 - Контроль выявленных изменений в легких (первое контрольное исследование проводят через 7 дней от момента диагностики пневмонии и начала антибактериальной или противогрибковой терапии, далее — по мере необходимости).
- КТ легких следует проводить без предварительной рентгенографии грудной клетки.
- КТ легких при лихорадке в период нейтропении проводят независимо от аускультативной картины легких.

Примечание. Рентгенография органов грудной клетки при нейтропении малоинформативна. С ее помощью нельзя своевременно диагностировать инвазивный аспергиллез, интерстициальные поражения легких (вирусные, грибковые). У больных с нейтропенией этот вид исследования, направленный на поиск инфекционного процесса в легких, необходимо исключить.

Бронхоальвеолярный лаваж

- Показания: изменения в легких по данным КТ.
Перечень диагностических тестов:
- Исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ):
 - Цитология мазков.
 - Микроскопия мазков (окраска по Граму, Цилю—Нильсену).
 - Флюоресцентная микроскопия на грибы с калькофлуором белым.
 - Микробиологическое исследование (посев) на бактерии, включая нокардии, и грибы (обязательно на мицелиальные — посев на среду Чапека).
 - Микробиологическое исследование (посев) на *Legionella spp.*
 - Исследование на микобактерии (ПЦР).
 - Флюоресцентная микроскопия на *Pneumocystis jiroveci*.
 - Определение ДНК *Pneumocystis jirovecii* (ПЦР).
 - Определение антигена *Aspergillus* (галактоманнан) в жидкости БАЛ.
 - Определение антигена *Legionella pneumophila* в моче.
 - Определение ДНК *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* в жидкости БАЛ.
 - Определение ДНК вирусов (ЦМВ, вирусов гриппа, парагриппа, респираторного синтициального вируса, коронавирусов, метапневмовируса человека, герпесвируса человека 6 типа) в жидкости БАЛ (ПЦР).

Определение антигенов грибов

Антиген *Aspergillus* (галактоманнан)

- Обнаружение антигена *Aspergillus* включено в критерии диагностики инвазивного аспергиллеза.
- Образцы для исследования:
 - кровь;
 - жидкость БАЛ;
 - СМЖ.

- Результат определения антигена *Aspergillus* считают положительным в крови при индексе оптической плотности $\geq 0,5$, в жидкости БАЛ $\geq 1,0$, в СМЖ $\geq 0,5$.
- Проводят определение антигена *Aspergillus* у больных с клиническими признаками (или факторами риска) возможного инвазивного микоза.

Определение антигена Aspergillus

- Определение антигена *Aspergillus* (галактоманнана) показано больным лимфомой, множественной миеломой, реципиентам аутологичных стволовых клеток крови при подозрении у них инвазивного аспергиллеза на основании изменений в легких на КТ и наличия факторов риска, индуцирующих развитие инвазивного аспергиллеза (нейтропения от 10 дней и более, прием глюкокортикоидов, терапия флударабином или алемтузумабом).
- В этих случаях проводят однократное определение антигена *Aspergillus* в жидкости БАЛ или, если у больного нейтропения (гранулоцитов $< 0,5 \times 10^9$ /л), определяют антиген *Aspergillus* в 2-3 образцах крови (не в одном!), взятых в течение суток или течение 2 дней.
- Исследование антигена *Aspergillus* проводят до назначения противогрибковых препаратов, активных в отношении мицелиальных грибов.

Примечание. У категории больных (при лимфомах, множественной миеломе, у реципиентов аутологичных стволовых клеток крови) вероятность развития инвазивного аспергиллеза составляет 1—5%.

Антиген Candida (маннан) и антитела к Candida (антиманнан)

- Обнаружение антигена *Candida* и антител к *Candida* не включено в критерии диагностики инвазивного кандидоза.
- Образец для исследования — кровь.
- Результат определения считается положительным при следующих значениях:
 - антиген *Candida* (маннан): ≥ 125 пг/мл;
 - антитела к *Candida* (антиманнан): ≥ 10 МЕ.
- Показания к проведению исследования:
 - множественные очаги в печени и/или селезенке (подозрение на гепатолиенальный кандидоз);
 - предполагаемый инвазивный кандидоз.

Примечание. Чувствительность и специфичность исследования составляют около 50—60%. Интерпретация результатов должна быть осторожной, поскольку высока частота ложноположительных результатов. У больных с колонизацией слизистых оболочек кандидами выявляются положительные результаты определения антиманнана.

*Антиген *Cryptococcus* (глюкуроноксилманнан)*

- Обнаружение антигена *Cryptococcus* (глюкуроноксилманнана) включено в критерии диагностики инвазивного криптококкоза.
- Образцы для исследования:
 - кровь;
 - жидкость БАЛ;
 - СМЖ;
 - моча.
- Высокой чувствительностью и специфичностью обладает латекс-тест (анализ качественный - положительный или отрицательный).
- Показания к определению антигена *Cryptococcus* (глюкуроноксилманнан):
 - исследование всех первых образцов СМЖ при симптомах инфекции ЦНС у больных опухолями системы крови;
 - исследование второго образца спинномозговой жидкости при некупируемой инфекции ЦНС;
 - исследование антигена *Cryptococcus* (глюкуроноксилманнан) в крови в случае предполагаемой криптококковой инфекции.

Примечание. Криптококкоз развивается, прежде всего, у больных с Т-клеточным иммунодефицитом (лимфома, хронический лимфолейкоз). Группу риска составляют больные, которые получают лечение глюкокортикоидами, флударабином, алемтузумабом, циклоспорином.

Исследование крови на антитела к *Mycoplasma pneumoniae* (IgM, IgG), *Chlamydia pneumoniae* (IgM, IgG) в крови

- Показания — пневмония.

Примечание. При положительных результатах определения IgG и наличии лихорадки исследование повторяют через 10—14 дней.

MPT головного мозга

- Показания — появление неврологической симптоматики, симптомов менингита. Развитие на фоне фебрильной нейтропении мозговой симптоматики.
- При выявлении очага (очагов) в веществе головного мозга необходимо выполнение люмбальной пункции с последующими цитологическим и микробиологическими исследованиями.

Ультразвуковое исследование или компьютерная томография органов брюшной полости

- Показания — сохраняющаяся лихорадка (колебания температуры в течение суток от 37 до 39°C) при восстановлении числа нейтрофилов (число гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9$ /л).

Примечание. УЗИ и КТ при гепатолиенальном кандидозе не являются взаимоисключающими диагностическими процедурами. У части больных очаги в печени и/или селезенке могут быть обнаружены только при УЗИ, у других — только при КТ. Наибольшее диагностическое значение имеет МРТ печени и селезенки.

- При диагностике гепатолиенального кандидоза контрольное исследование проводят не ранее чем через 3—4 недели терапии системными противогрибковыми препаратами ввиду крайне медленной регрессии очагов.
- Оценивать состояние очагов (размеры, плотность) в печени и селезенке необходимо всегда при числе гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9$ /л. Проведение исследования в период нейтропении дает ложную информацию о меньшем размере очагов.

Дополнительные исследования

В случае внезапно развившейся нейтропении или тромбоцитопении либо длительно существующей необъяснимой нейтропении или тромбоцитопении необходимо провести исследования на ЦМВ (определение ДНК ЦМВ в крови), особенно у больных лимфопролиферативными заболеваниями, а также у пациентов, длительно принимавших глюкокортикоиды.

При тяжелой инфекции, особенно при бактериемии, может изменяться содержание С-реактивного белка, интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8) и прокальцитонина. Однако повышение этих маркеров происходит не всегда, особенно при вирусной или грибковой инфекции. Обнаружение биологически активных соединений в крови или повышение их уровня не является основанием для назначения антимикробных препаратов или изменения терапии инфекционных осложнений при стабильной клинической ситуации в период нейтропении. Не следует определять прокальцитонин и другие маркеры в первые часы повышения температуры, так как в любом случае при фебрильной нейтропении будет назначен антибиотик, и значения прокальцитонина не влияют на выбор антимикробного препарата.

Порядок назначения антимикробной терапии

Показания к назначению антибиотиков первого этапа

- Повышение температуры $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ (измерение в подмышечных впадинах), сохраняющееся в течение 2 часов и не связанное с введением пирогенных препаратов (например, компонентов крови, факторов роста и др.) *и/или*
- Наличие очага инфекции (например, пневмония, парапроктит и др.). При наличии очага инфекции уровень лихорадки не является определяющим для назначения антибиотиков.

Примечание. Сама по себе нейтропения (даже при числе нейтрофилов $\leq 0,1 \times 10^9/\text{л}$) без лихорадки и очага инфекции не является показанием к назначению антибактериальных препаратов.

Основные принципы эмпирической терапии при лихорадке периода нейтропении

- Немедленное назначение антибиотиков при лихорадке или очагах инфекции, не дожидаясь результатов бактериологического исследования.
- Применение на первом этапе антимикробных препаратов, проявляющих активность в отношении грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку.
- Назначение на первом этапе наиболее активных антибиотиков (при выборе антибиотиков опираются на результаты последнего ретроспективного анализа).
- Введение антимикробных препаратов только внутривенно.
- Модификация, при необходимости, антимикробной терапии согласно результатам микробиологического исследования.

Для стартовой терапии фебрильной нейтропении назначают один антибиотик (монотерапия):

- Цефоперазон/сульбактам
 - Дозирование: по 4 г 2 раза в сутки.
- Пиперацillin/тазобактам
 - Дозирование: по 4,5 г 3 раза в сутки.
- Цефепим
 - Дозирование: по 2 г 2 раза в сутки.
- Цефтазидим
 - Дозирование: по 2 г 3 раза в сутки

При развитии септического шока на первом этапе эмпирической терапии рекомендовано карбапенемов:

- Имипенем/циластатин
 - Дозировка: по 0,5 г 4 раза в сутки.

- Меропенем
 - Дозировка: по 1 г 3 раза в сутки.
- Дорипенем
 - Дозировка: по 0,5 г 3 раза в сутки.

Оценка эффективности и модификация антимикробной терапии

Следует помнить, что антибиотики не являются антипиретиками, и нормализация температуры на другой день после их назначения происходит крайне редко. Более того, при тяжелой инфекции температура становится нормальной лишь на 4—5-й день антибактериальной терапии. В то же время ожидание нормализации температуры в течение первых 4—5 дней антимикробной терапии не должно быть пассивным. У всех больных с лихорадкой во время нейтропении необходимо провести диагностические исследования в соответствии с алгоритмом обследования представленным ранее.

Модификация антимикробной терапии на 4-5-й день

- Показания:
 - Стабильное соматическое состояние больного.
 - Отрицательные результаты диагностических исследований.
 - Отсутствие новых симптомов инфекции после назначения антибиотиков.
- Возможные причины длительной лихорадки (более 4 суток):
 - Не обнаружен очаг инфекции.
 - Наличие инфекции, вызванной другими возбудителями (не бактериями).
 - Бактериальная инфекция, вызванная резистентными микроорганизмами.
 - Присоединение вторичной инфекции.
 - Лекарственная лихорадка.
 - Недостаточная пенетрация антибиотиков в очаг поражения (например, при абсцессе).
- При лихорадке неясного генеза длительностью более 4 суток повторяют диагностические исследования. Обязательным в этот период является проведение КТ легких.
- Варианты модификации антимикробной терапии на 4-5 день фебрильной нейтропении (микробиологические исследования отрицательные, пневмонии по данным КТ нет, состояние стабильное):
 - Отменяют антибиотики первого этапа и назначают карбапенем (меропенем или имипенем/циластатин), если в течение всех 4—5 дней не было снижения температуры и

имеется колонизация слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС.

- Добавляют ванкомицин, линезолид, тедизолид или даптомицин к антибиотикам первого этапа при симптомах мукозита III-IV степени.
- ✓ Ванкомицин: по 1 г 2 раза в сутки.
- ✓ Тедизолид: по 0,2 г 1 раз в сутки.
- ✓ Даптомицин: по 8-10 мг/кг 1 раз в сутки.
- Добавляют каспофунгин (или микафунгин) к антибиотикам первого этапа, если наблюдалось снижение температуры до нормальных значений (исключить назначение анальгина и других жаропонижающих средств), а затем (на следующий день или через день) — вновь повышение до прежних высоких значений.
- ✓ Каспофунгин: в первый день 70 мг, далее по 50 мг 1 раз в сутки.
- Добавляют флуконазол при наличии орофарингиального кандидоза.
- ✓ Флуконазол: по 400 мг 1 раз в сутки.
- Добавляют каспофунгин (или микафунгин) больным с персистирующей фебрильной нейтропенией и выделением *Candida spp.* со слизистой оболочки ротоглотки и кишечника или из мочи.
- Добавляют вориконазол при пневмонии, резистентной к лечению антибиотиками, больным с гранулоцитопенией длительностью более 10 дней или получающим глюкокортикоиды, если не выявлены другие потенциальные возбудители пневмонии.
- ✓ Вориконазол: в первый день 6 мг/кг 2 раза в сутки, далее по 3 мг/кг 2 раза в сутки

Модификация антимикробной терапии в более ранние сроки

Модификацию антимикробной терапии в более ранние сроки (2—3-й день эмпирической антимикробной терапии) проводят на основании клинических и/или микробиологических данных.

Артериальная гипотония, клиника септического шока

- Вместо цефалоспорины назначают карбапенем — меропенем, имипенем/циластатин или дорипенем.

Развитие пневмонии в течение первых 2—3 дней фебрильной нейтропении

- При стабильной ситуации проводят БАЛ и дальнейшую модификацию антимикробной терапии осуществляют в соответствии с результатами микробиологического исследования.

- При нестабильном соматическом состоянии или невозможности выполнения БАЛ назначают карбапенем (меропенем, имипенем/циластатин или дорипенем) и отменяют антибиотики первого этапа.

Появление септикопиемических очагов на коже

Вместо цефалоспоринов назначают карбапенем — меропенем, имипенем/циластатин или дорипенем.

При выделении из крови грамотрицательных микробов (микроскопия)

- Оставляют прежние антибиотики при стабильном соматическом состоянии (нет ухудшения) до идентификации бактерий и определения их антибиотикочувствительности.
- Проводят замену на карбапенем (меропенем или имипенем/циластатин) при ухудшении клинического состояния (например, повышение температуры, появление ознобов, развитие пневмонии и др.).

При выделении из крови грамположительных бактерий (микроскопия)

- Добавляют даптомицин (в дозе 10 мг/кг 1 раз в сутки) или ванкомицин при сепсисе, появлении септикопиемических очагов на коже, ухудшении соматического состояния пациента, повторном выделении грамположительных бактерий из крови. Препаратом выбора в лечении инфекций кровотока, вызванных грамположительными бактериями, является даптомицин.
- Добавляют линезолид (по 600 мг 2 раза в сутки), если у больного выделены из гемокультуры стрептококки группы *viridans* и присоединилась пневмония.
- Оставляют антимикробную терапию прежней до получения результатов микробиологического исследования (идентификация вида возбудителя, определение его чувствительности к антибиотикам) при стабильном соматическом состоянии больного (температура прежняя).

Инфекция, вызванная энтеробактериями с продукцией БЛРС

- Препарата выбора – карбапенем (меропенем, имипенем/циластатин или дорипенем).
- При неэффективности (появление септикопиемических очагов на коже или пневмонии или повышение температуры с ознобом) используют продленную инфузию или добавляют амикацин.
- ✓ Меропенем по 2 г 3 раза в сутки, введение каждой дозы в течение 3 часов.
- ✓ Амикацин: по 15 мг/кг 1 раз в сутки.

- Больным вне нейтропении, особенно при инфекции мочевыводящих путей, допустимо назначить эртапенем (в дозе 1 г 1 раз в сутки).

Инфекция, вызванная энтеробактериями с продукцией карбапенемаз

- Характеризируются тяжелым течением, отсутствием эффективных препаратов, использованием комбинаций антибактериальных препаратов, высокой летальностью.
- Используемые антимикробные препараты:
 - ✓ Меропенем (продленная инфузия).
 - ✓ Гентамицин по 5-7 мг/кг 1 раз в сутки или 1,5-2 мг/кг каждые 8 часов, при этом 1-ая доза составляет 2-3 мг/кг. Не применяют в монотерапии.
 - ✓ Амикацин. Не применяют в монотерапии.
 - ✓ Колистин 1-ый день 9 млн ЕД 1 раз в сутки, далее по 4,5 млн ЕД каждые 12 часов.
 - ✓ Фосфомицин по 3 г 3 раза в сутки.
 - ✓ Тигециклин: 1-ая доза 200 мг, далее по 100 мг, каждые 12 часов.

Мукозит (слизистая оболочка рта отечная, рыхлая)

- Добавляют ванкомицин, даптомицин, линезолид или тедизолид при мукозите III-IV степени, если выделены только грамположительные бактерии (высокая вероятность развития сепсиса, обусловленного стрептококками группы *viridans*). Проводят исследования на вирусы (определение ДНК герпесвирусов).
- Добавляют флуконазол, если со слизистой оболочки выделены *Candida spp.*; в отсутствие эффекта дополнительно назначают в/в ванкомицин, или даптомицин, или линезолид, или тедизолид при мукозите III-IV степени и проводят вирусологическое исследование (определение ДНК герпесвирусов).
- Добавляют ципрофлоксацин (по 0,5 г 2 раза в сутки) при выделении со слизистой оболочки рта *Pseudomonas aeruginosa*, если состояние пациента стабильное. При тяжелом состоянии проводят замену антибиотиков согласно результатам определения чувствительности возбудителя (препараты вводят внутривенно).
- Модификация антимикробной терапии при выделении других грамотрицательных бактерий (энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*) в соответствии с результатами определения чувствительности к антибиотикам.

Парапроктит

Схемы антимикробной терапии должны включать препараты с активностью против грамотрицательных и анаэробных бактерий.

- Если назначен цефоперазон/сульбактам, то к нему добавляют амикацин.
- Если назначен цефепим, то к нему добавляют амикацин и метронидазол.
- ✓ Метронидазол: по 500 мг 3 раза в сутки.
- В отсутствие эффекта проводят коррекцию терапии согласно результатам микробиологического исследования (посев мазка со слизистой прямой кишки). Если это невозможно сделать, то добавляют ванкомицин или телаванцин (по 10 мг/кг 1 раз в сутки), затем флуконазол. Если инфекционный процесс усугубляется, то проводят замену ванкомицина на линезолид или тедизолид.

Пневмония, которая появилась или прогрессирует (новые очаги) на фоне лечения антибиотиками широкого спектра при нейтропении длительностью более 10 дней или приема глюкокортикоидов

- Вориконазол (высокая вероятность инвазивного аспергиллеза) внутривенно, в первый день по 6 мг/кг 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг 2 раза в сутки, с переходом в дальнейшем на пероральную форму по 200 мг 2 раза в сутки, прием таблеток натощак или через 1 час после еды.
- Не следует назначать флуконазол пациентам с клиническими симптомами синусита или инфекцией нижних дыхательных путей.

Инфекция, вызванная *Clostridium difficile*

- Вначале инфекционный процесс, вызванный *C. difficile*, ограничен толстой кишкой. Клинические проявления:
 - Диарея, ассоциированная с *C. difficile* (наличие диареи+ положительный токсин *C. difficile* в кале).
 - Псевдомембранозный колит (диагностика во время эндоскопии).
- Исследуют только жидкий кал на наличие А и В токсинов *C. difficile* и, желательно, бинарного токсина. Образцы кала для исследования на токсин направляют в течение 18 часов от появления диареи.
- Не проводят повторное определение А и В токсинов с целью контроля над лечением. Критерий излечения – ликвидация симптомов. Допустимо только в случаях персистенции инфекции после 7 дней лечения.
- Препарат выбора при нетяжелом течении инфекции (диарея, температура, боли в животе) – метронидазол.

- Препарат выбора при тяжелом течении инфекции (повышение уровня креатинина на 50% и более от исходного значения, снижение уровня альбумина) – ванкомицин по 125 мг 4 раза в сутки перорально.
- При рефрактерном течении инфекции используют комбинацию метронидазола с ванкомицином.
- Метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки + ванкомицин по 500 мг 4 раза в сутки через oro- или назогастральный зонд.
- Длительность лечения составляет 10-14 дней и, помимо назначения антибиотиков, включает отмену или сокращение числа используемых антибиотиков широкого спектра действия, ингибиторов протонной помпы.

Критерии прекращения антимикробной терапии

Длительность применения антимикробных препаратов зависит от характера инфекционного процесса. Факт наличия гранулоцитопении, независимо от степени ее проявления, не влияет на период применения антибиотиков.

При лихорадке неясной этиологии в период гранулоцитопении антибиотики можно отменить через 72 часа, если у больного

- не было эпизода нестабильной гемодинамики в данный эпизод инфекции и
- нормальная температура отмечается в течение 48 ч.

При клинически и микробиологически доказанной инфекции длительность применения антибиотиков должна составлять не менее 7 дней при условии, что:

- нормальная температура наблюдается не менее 4 дней;
- очаги инфекции полностью регрессировали;
- достигнута (или предполагается) микробиологическая эрадикация возбудителя подтвержденной инфекции.

После отмены антибиотиков у больного с гранулоцитопенией необходимо наблюдение за ним в течение последующих 24-48 ч, и в случае появления температуры следует вновь назначить антибиотики.

Профилактика инфекционных осложнений

Противогрибковая профилактика [140]

- 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 мукомикоза:
 - Позаконазол (суспензия), по 200 мг 3 раза в сутки внутрь (после еды).

Противовирусная профилактика [157]

- Показана пациентам, имеющим отягощенный анамнез (частые, рецидивирующие эпизоды герпетических инфекций).
- Проводится пероральная профилактика валацикловиром в дозе 500 мг 2 раза в сутки или ацикловиром 250 мг/м² х 2 раза в сутки с момента начала предтрансплантационного кондиционирования.

Профилактика пневмоцистной пневмонии [76,140]

- Показания:
 - Терапия глюкокортикоидами.
 - Лечение препаратами, приводящими к снижению числа лимфоцитов CD4.
 - Пациенты, имеющие в анамнезе пневмоцистную пневмонию.
- Назначают один из следующих препаратов:
 - Триметоприм/сульфаметоксазол назначают по 480 мг ежедневно.
 - Дапсон, 100 мг внутрь ежедневно.
 - Пентамидин, 300 мг в виде аэрозоля через респираторный ингалятор или внутривенно каждые 3—4 недели.
- Препараты применяют в период цитостатической терапии и в течение всего периода нейтропении.

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

Пациенты, инфицированные *Pneumocystis jiroveci*, не должны находиться в одной палате с другими иммунокомпрометированными больными.

Иммуноглобулин человеческий

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

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

Трансфузионная терапия

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

Показания к переливанию эритроцитсодержащих сред при ауто-ТГСК:

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

Показания к переливанию концентрата тромбоцитов при ауто-ТГСК:

1. Снижение тромбоцитов крови менее $20 \times 10^9/\text{л}$

2. При необходимости выполнения диагностической люмбальной пункции, малоинвазивного вмешательства (эзофагогастродуоденоскопия, бронхоскопия) трансфузия тромбоконцентрата показана при снижении тромбоцитов крови менее $50 \times 10^9/\text{л}$

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

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

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

2. Коррекция геморрагического синдрома

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

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

1. Лейкоредуцированные среды;
2. Облученные эритроциты и тромбоциты (гамма-излучение или рентгеновское излучение в дозе 25-50 Гр)
3. Проведение 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 анализ крови 1 раз в 2–3 дня.
- Биохимический анализ крови 1 раз в 2–3 дня.
- Коагулограмма 1 раз в 3–4 дня.
- Глюкоза крови 1 раз в 3–4 дня.

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

Нутритивная терапия

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

Недостаточным следует считать питание, при котором пациент не может сам обеспечить поступление более чем 60% от своих энергетических потребностей в течение 1–2 недель [158,159].

По данным ESPEN от 46 до 88% больных онкологического профиля в процессе противоопухолевого лечения требуют дополнительной нутритивной поддержке [159,160].

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 [158,161].

Цели нутритивной поддержки [158,159].

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

Показания к нутритивной поддержке

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

- индекс массы тела $< 20 \text{ кг/м}^2$;
- темп потери массы тела;
- гипопроteinемия $< 60 \text{ г/л}$ или гипоальбуминемия $< 30 \text{ г/л}$;
- невозможность адекватного энтерального питания;

- побочные проявления высокодозной химиотерапии:
- тошнота,
- рвота,
- потеря аппетита,
- дисфагия,
- мукозиты различной степени тяжести,
- нарушения вкуса и обоняния,
- некротическая энтеропатия средней и тяжелой степени.

Своевременное выявление пациентов из группы нутритивного риска позволяет защитить пациента от прогрессирующей потери массы тела и развития рефрактерной кахексии. Для первичного скрининга можно использовать хорошо зарекомендовавшие себя шкалы, такие как NRS-2002, ИНР (индекс нарушения питания по Buzby G.P.), бальную шкалу А.Б.В.Г. (ESMO, 2008), индекс массы тела по Кетле и другие [158–160]

В том случае, если проведение энтерального питания невозможно или неэффективно, необходимо назначать парентеральное питание [162]. 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 [158] [159].

Виды нутритивной поддержки [158,159,161]

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 слышимой перистальтики не является противопоказанием для энтерального питания.

Классификация смесей для энтерального питания [158]

- полимерные: состоят из неизмененных белков, жиров и углеводов;
- олигомерные (полуэлементные): состоят из расщепленных белков и простых углеводов и содержат масла среднецепочечных триглицеридов;
- смеси для определенных состояний, изготовленные с учетом потребностей конкретного пациента, страдающего тем или иным заболеванием (сахарный диабет, заболевания почек, печени, легких).

Противопоказания к энтеральному питанию [158] [160]

- механическая кишечная непроходимость;
- выраженная тошнота и рвота, не купирующаяся антиэметической терапией;
- гипоксия (paO_2 70 мм рт. ст.).

Парентеральное питание

Показанием к парентеральному питанию является невозможность адекватного энтерального питания более 3 суток [159]. В зависимости от продолжительности парентеральное питание 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 [158] [163].

Необходимые организму нутриенты вводятся непосредственно в кровь. Основными составляющими парентерального питания являются:

- источники энергии: 10–20% растворы углеводов, жировые эмульсии;
- источники пластического материала: растворы кристаллических аминокислот;
- поливитаминные комплексы для парентерального введения: – препараты водорастворимых витаминов; – препараты жирорастворимых витаминов; – препараты водо- и жирорастворимых витаминов; – комплексы микроэлементов для парентерального введения [159].

Системы парентерального питания [158] [161]

- «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 [158] [161]

- 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 [158] [160]

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

Мониторинг эффективности нутритивной поддержки

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

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

Обезболивание в период нейтропении

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

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

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

Приложение 3.4. Применение компонентов донорской крови у гематологических пациентов

Основным медицинским показанием к трансфузии эритроцитов у гематологических пациентов является неадекватная оксигенация органов и тканей и связанный с этим риск осложнений. Переливание донорских тромбоцитов гематологическим пациентам проводят с целью профилактики спонтанных геморрагических осложнений на фоне глубокой тромбоцитопении, индуцированной проведением интенсивной химиотерапии, или с лечебной целью пациентам с уже имеющимися геморрагическими осложнениями. При необходимости восполнения дефицита факторов свертывания универсальным препаратом на сегодняшний день является свежемороженая плазма (СЗП). Показаниями для ее применения при острой кровопотере являются удлинение хронометрических показателей коагулограммы более чем в 1,8 раз; изолированное снижение уровня одного из факторов свертывания на 20% и более или комплекса факторов на 40% и более. Кроме СЗП для коррекции нарушений гемостаза при острой кровопотере применяются криопреципитат, очищенные или генноинженерные препараты факторов свертывания или их комплексов, ингибиторы протеаз, ингибиторы фибринолиза, десмопрессин. Трансфузии СЗП показаны также для возмещения объема при проведении процедур плазмафереза при гиперлейкоцитозе. Выбор конкретного вида компонента крови для гемотрансфузии (тип эритроцитосодержащего компонента крови, тип концентрата тромбоцитов, тип препарата плазмы) осуществляется лечащим врачом или врачом-трансфузиологом в соответствии с клинической ситуацией и на основании Приказа Минздрава России от 28.10.2020 N 1170н "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "трансфузиология", Приказа Минздрава России от 20.10.2020 N 1134н «О порядке медицинского обследования реципиента, проведения проб на индивидуальную совместимость, включая биологическую пробу, при трансфузии донорской крови и (или) ее компонентов», рекомендациями «Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов крови» (2018 г.), Постановления от 22.06.2019 г. N 797 «Об утверждении правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской

крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации», другими нормативными актами.

Трансфузии эритроцитосодержащих компонентов крови (ЭСК)

Необходимые исследования до трансфузии

Всем гематологическим пациентам при поступлении в медицинскую организацию необходимо осуществить первичное определение группы крови в клиническом отделении по системе АВ0 и резус-принадлежности с внесением результатов определения в медицинскую документацию. После первичного определения группы крови образец крови больного направляется в клинико-диагностическую лабораторию организации, осуществляющей клиническое использование донорской крови и ее компонентов, где проводят следующие подтверждающие исследования, с внесением в медицинскую документацию:

1. определение группы крови по системе АВ0 и резус-принадлежности;
2. определение антигена К;
3. скрининг аллоиммунных антител с использованием не менее 3 образцов тест-эритроцитов;
4. определение антигенов эритроцитов С, с, Е, е. При совпадении результатов определения антигенов эритроцитов С, с, Е, е, К, проведенных дважды в организации, осуществляющей клиническое использование донорской крови и ее компонентов, антигены эритроцитов С, с, Е, е, К считаются установленными и в дальнейшем не определяются.

Не допускается внесение в медицинскую документацию результатов указанных выше исследований на основании данных медицинской документации, оформленной иными медицинскими организациями, в которых больному ранее была оказана медицинская помощь или проводилось медицинское обследование.

В целях профилактики реакций и осложнений в связи с трансфузией используются ЭСК, идентичные или совместимые по системе АВ0, резус-принадлежности и К. При плановых трансфузиях ЭСК дополнительно учитывают совместимость донора и реципиента по антигенам эритроцитов С, с, Е, е, С^W.

Индивидуальный подбор компонентов крови осуществляется реципиентам, имеющим:

1. посттрансфузионные осложнения в анамнезе
2. беременность
3. рождение детей с гемолитической болезнью новорожденного в анамнезе

4. аллоиммунные антитела.

Индивидуальный подбор не отменяет постановку пробы на совместимость на плоскости при комнатной температуре и биологическую пробу врачом, проводящим трансфузию.

При определении показаний к трансфузиям компонентов донорской крови обязательно проводятся следующие лабораторные исследования:

1. Перед трансфузией клеточных компонентов донорской крови (эритроцитная взвесь, концентрат тромбоцитов) - общий (клинический) анализ крови
2. Перед трансфузией СЗП, криопреципитата и криосупернатантной плазмы - коагулограмма.
3. После трансфузии компонентов крови

Показания к переливанию ЭСК

- Пациентам с хронической анемией переливание показано при уровне гемоглобина < 60 г/л. В данном случае переливание донорских эритроцитов проводится только для коррекции важнейших симптомов, обусловленных анемией и не поддающихся основной патогенетической терапии.
- Пациентам с сепсисом, ишемической болезнью сердца (в том числе, инфарктом миокарда, стенокардией напряжения), миокардитом и другими кардиопатиями трансфузии эритроцитов рекомендованы при уровне гемоглобина < 100 г/л.
- Пациентам старше 60 лет трансфузии эритроцитов показаны при уровне гемоглобина < 100 г/л.
- Беременным пациенткам с заболеваниями системы крови рекомендовано обеспечивать уровень гемоглобина в крови не менее 80 г/л.

Показания к ЭСК при острой анемии вследствие массивной кровопотери

- Кровопотеря, составляющая 15—30% от объема циркулирующей крови при наличии предшествующей анемии или сопутствующих кардиологических или пульмонологических заболеваниях.
- Уровень гемоглобина ниже 70—90 г/л при активном кровотечении.
- Уровень гемоглобина < 100 г/л у пациентов с черепно-мозговой травмой, субарахноидальным кровоизлиянием, хронической дыхательной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, кардиохирургических пациентов, пожилых пациентов
- Рекомендуется соблюдение формулы 1:1:1, обозначающей должное соотношение эритроцитов, СЗП и тромбоцитов.

Трансфузии концентрата тромбоцитов

Считается, что пороговый уровень тромбоцитов у пациентов в стационаре, при котором проводятся профилактические трансфузии концентрата тромбоцитов, составляет $10 \times 10^9/\text{л}$ при условии отсутствия факторов риска кровотечения. Для амбулаторных пациентов это значение может быть увеличено. Медицинские манипуляции, например, установка центрального венозного катетера (ЦВК), являются условием к проведению профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов при количестве тромбоцитов в периферической крови $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ и ниже, а перед люмбальной пункцией или объемной операцией пороговый уровень тромбоцитов повышается до $50 \times 10^9/\text{л}$.

При некоторых гематологических заболеваниях, ассоциированных с повышенным риском геморрагических осложнений, пороговый уровень тромбоцитов должен быть увеличен. Так, у всех пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ) пороговый уровень тромбоцитов увеличен до $50 \times 10^9/\text{л}$, поскольку ОПЛ характеризуется тяжелым геморрагическим синдромом и избыточным активированным фибринолизом; у беременных пациенток с другими опухолевыми гематологическими заболеваниями пороговый уровень тромбоцитов составляет $30 \times 10^9/\text{л}$.

Переливание тромбоцитов не показано при тромбоцитопении иммунного генеза, за исключением случаев, когда оно необходимо по жизненным показаниям при развившемся кровотечении. При тромбоцитопатиях трансфузия тромбоцитов также рутинно не показана, и осуществляется только в неотложных ситуациях: при массивных кровотечениях, операциях, родах.

Показания к переливанию концентрата тромбоцитов с профилактической целью приведены в табл. 1.

Таблица 1. Показания к переливанию концентрата тромбоцитов

Показание	Количество тромбоцитов в периферической крови	Примечания
Во время или после химиотерапии, в период миелотоксического агранулоцитоза	Менее $10 \times 10^9/\text{л}$	При синдроме повышенного потребления тромбоцитов* данный порог необходимо повысить
Установка ЦВК	Менее $30 \times 10^9/\text{л}$	-
Люмбальная пункция	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	-

Объемные операции и малообъемные инвазивные вмешательства	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	Помимо профилактической трансфузии, необходимо резервирование концентрата тромбоцитов для проведения операции. Доза определяется массой тела пациента, а количество трансфузий — объемом операции
Беременные	Менее $30 \times 10^9/\text{л}$	-
Пациенты с ОПЛ	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	-
ДВС-синдром	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	Как часть основной терапии ДВС-синдрома

* Сепсис, пульмонологические заболевания, лихорадка.

Показания к переливанию концентрата тромбоцитов с лечебной целью.

Наличие у пациента геморрагического синдрома — прямое показание к переливанию концентрата тромбоцитов независимо от лабораторных показателей. Оценка тяжести геморрагического синдрома проводится по шкале ВОЗ (табл. 2).

Таблица 2. Шкала кровотечений по ВОЗ

1 степень (не требует трансфузии)
Кровоточивость кожи и слизистых, включая полость рта Петехии менее 2 мм Пурпура менее 2,54 см в диаметре Экхимозы (очаги менее 10 см в диаметре) Ротоглоточные кровотечения Кровоизлияния в конъюнктиву Носовые кровотечения продолжительностью менее 1 часа, не требующие вмешательства Аномальные ациклические маточные кровотечения (менее двух прокладок в сутки)
2 степень (в основном не требуют трансфузии)
Экхимозы (более 10 см в диаметре) Гематомы Носовые кровотечения продолжительностью более 1 часа или требующие тампонады Кровоизлияния в сетчатку без ухудшения зрения Аномальные ациклические маточные кровотечения (более двух прокладок в сутки) Мелена, рвота с кровью, кровохарканье, гематурия, стул с кровью Кровотечения после инвазивных вмешательств, мышечно-суставные кровоизлияния
3 степень (требуют трансфузии)

Мелена Рвота с кровью Кровохарканье Гематурия, включая непрекращающееся кровотечение без свертывания Аномальные маточные кровотечения Стул с кровью Носовое кровотечение Ротоглоточное кровотечение Кровотечения после инвазивных вмешательств, мышечно-суставные кровоизлияния или кровоизлияния в мягкие ткани
4 степень (требуют трансфузии)
Кровоизлияния в сетчатку с нарушением зрения Нефатальные кровоизлияния в ЦНС с неврологической симптоматикой Фатальные кровотечения вне зависимости от источника

Расчет дозы концентрата тромбоцитов для трансфузий

Количество концентрата тромбоцитов для трансфузии необходимо использовать из расчета $50-70 \times 10^9$ тромбоцитов на 10 кг массы тела реципиента или $200-250 \times 10^9$ тромбоцитов на 1 м^2 поверхности тела реципиента.

Оптимальная доза для лечебных трансфузий — спорный вопрос; на основании общего консенсуса, терапевтические трансфузии должны увеличить количество тромбоцитов до уровня, обеспечивающего адекватный гемостаз.

Критерии эффективности трансфузий концентрата тромбоцитов

Клиническими критериями эффективности трансфузии концентрата тромбоцитов являются прекращение или уменьшение выраженности спонтанной кровоточивости, отсутствие свежих геморрагий на коже и видимых слизистых.

Лабораторными критериями эффективности переливания тромбоцитов являются увеличение количества циркулирующих тромбоцитов — абсолютный прирост тромбоцитов (АПТ) или скорректированный прирост тромбоцитов (СПТ) через 1 час и 18—24 ч после окончания трансфузии, а также показатели максимальной амплитуды на тромбоэластограмме.

Трансфузию считают эффективной, если абсолютный прирост тромбоцитов через 1 час составил $10 \times 10^9/\text{л}$ от исходного уровня. Для стандартизации оценки эффективности трансфузий скорректированный прирост тромбоцитов рассчитывается по формуле и выражается в расчетных единицах (РЕ):

$$\text{СПТ} = (\text{АПТ} \times \text{площадь поверхности тела, м}^2) / \text{количество перелитых тромбоцитов} \times 10^{11}$$

Трансфузию считают эффективной, если СПТ через 1 час составил $> 7,5$ РЕ, а СПТ через 24 ч $> 4,5$ РЕ. В случае неэффективности трансфузий необходимо определить возможные причины. При возникновении рефрактерности к трансфузиям или наличия в анамнезе посттрансфузионных реакций и осложнений показан индивидуальный подбор тромбоцитов донора, применение плазмафереза (см. Приложение «Лечебный цитаферез и плазмаферез при гематологических заболеваниях»).

Трансфузии СЗП

Показания к переливанию СЗП:

- Экстренная реверсия действия не прямых антикоагулянтов (варфарин); переливают СЗП из расчета 5—8 мл/кг.
- Коррекция дефицита известного фактора свертывания, для которого нет в наличии специфического концентрата. Для достижения 30% концентрации факторов в плазме необходимо переливать СЗП в количестве 10—15 мл/кг.
- Коррекция геморрагического синдрома при увеличении ($> 1,5$ раз по сравнению с нормой) ПВ или АЧТВ.
- Возмещение объема при проведении плазмафереза.
- Дефицит антитромбина III в ходе терапии аспарагиназой. СЗП вводят в дозе 3—3,5 мл/кг/сут.
- Ингибиторная форма гемофилии А и массивные кровопотери. Показано переливание криосупернатантной плазмы (плазма со сниженной концентрацией фактора VIII).

Показания к переливанию криопреципитата

- Операции или роды у пациентов с болезнью Виллебранда (при отсутствии эффекта десмопрессина).
- Гипофибриногенемия (< 1 г/л).
- Болезнь Виллебранда с геморрагическими осложнениями.
- Периоперационный период или массивные кровотечения при уровне фибриногена $< 1,5$ г/л.

Расчетная доза криопреципитата составляет 1 ед на 5 кг массы тела пациента или 15—20 ед при массе тела 70 кг. В 1 единице содержится: фибриногена не менее 140 мг, FVIII — не менее 70 МЕ.

Качество компонентов крови, применяемых при сопроводительной терапии гематологических пациентов

При гематологических заболеваниях с известными показаниями к неоднократным трансфузиям компонентов крови (лейкозы, лимфомы, миелодиспластические синдромы,

апластическая анемия и др), с целью профилактики нежелательных реакций и осложнений, связанных с трансфузиями, рекомендуется использование компонентов крови со следующими характеристиками:

- Лейкоредуцированные — содержание лейкоцитов в дозе переливаемой среды снижено до 1×10^6 клеток.
- Облученные эритроциты и тромбоциты (гамма-излучение или рентгеновское излучение в дозе 25—50 Гр).
- Ограничение использования донорской плазмы путем использования взвешивающих растворов для эритроцитов.
- После исследования донорской крови на маркеры вирусных инфекций посредством молекулярно-биологических методов.
- С целью повышения безопасности трансфузий дополнительно могут применяться следующие технологии:
- Инактивация патогенов в концентрате тромбоцитов.
- Применение добавочных растворов для замещения донорской плазмы в концентрате тромбоцитов.
- Расширение спектра тестируемых маркеров вирусных инфекций (цитомегаловирус, вирус гепатита В, Т-лимфотропный вирус человека и другие).

Основные реакции и осложнения, связанные с трансфузией приведены в табл. 3.

Таблица 3. Основные реакции и осложнения, связанные с трансфузией (переливанием) компонентов донорской крови

Реакция (осложнение)	Причина	Лечение	Обязательные и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования*
Острая сердечно-сосудистая недостаточность, отек легких (синдром ТАСО, от transfusion	Перегрузка объемом	Симптоматическая терапия отека легких	

associated circulatory overload)			
Острое обусловленное трансфузией повреждение легких (синдром TRALI, от transfusion-related acute lung injury)	Наличие донорских антилейкоцитарных антител в крови реципиента	Глюкокортикоиды (преднизолон, 30—60 мг, или дексаметазон, по 4—8 мг) Симптоматическая терапия отека легких	Обязательные: рентгенография органов грудной клетки Дополнительные: тесты на антилейкоцитарные антитела и антитела к нейтрофилам в сыворотке
Одышка, связанная с трансфузией (синдром TAD, от transfusion-associated dyspnea)	Острый респираторный дистресс-синдром, развивающийся в течение 24 часов после трансфузии	Симптоматическая терапия	
Аллергические реакции (крапивница, анафилактический шок и др.)	Крапивница: наличие антител к белкам плазмы	Антигистаминные препараты (клемастин, 2%, 2 мг, или другой препарат с аналогичным действием)	
	Анафилактический шок: первичный иммунодефицит IgA у реципиента	Противошоковая терапия	Дополнительные: оценка уровня сывороточного IgA у реципиента
Посттрансфузионная 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 иммунокомпетентными клетками, сопровождающаяся повышением температуры тела реципиента выше 38°C	Антигистаминные препараты (клемастин 2%, 2 мг, или другой препарат с аналогичным действием) Наркотические анальгетики (промедол 2%, 2 мл) Глюкокортикоиды (преднизолон, 30—60 мг, или дексаметазон, 4—8 мг)	Обязательные: бактериологическое исследование крови Дополнительные: определение антилейкоцитарных антител, антитромбоцитарных антител, антител к нейтрофилам в сыворотке
Острый гемолиз (АНТР, от acute hemolytic transfusion reaction)	Иммунная реакция: наличие у реципиента антител к аллоантигенам эритроцитов донора (ABO, резус-фактор и другая несовместимость)	Глюкокортикоиды (преднизолон, 30—60 мг, или дексаметазон, 4—8 мг) Форсированный диурез (NaCl 0,9%, 2000—3000 мл; фуросемид, 20—40 мг); проводится до купирования клинических проявлений гемолиза Контроль АД, ЦВД, объема и цвет мочи При неэффективности консервативной терапии или анурии — плазмаферез и гемодиализ	Обязательные: определение в сыворотке свободного гемоглобина, билирубина; анализ мочи на гемоглобинурию, гемосидеринурию Дополнительные: прямая проба Кумбса, оценка химеризма эритроцитов в периферической крови реципиента
	Неиммунная реакция: разрушение эритроцитов донора вследствие нарушения температурного режима или сроков хранения,		Обязательные: определение в сыворотке свободного гемоглобина, билирубина; анализ мочи на

	несоблюдения правил подготовки к переливанию, смешивания с гипотоническим или гипертоническим растворами		гемоглобинурию, гемосидеринурию
Отсроченный гемолиз (DHTR, от delayed hemolytic transfusion reaction)	Внутриклеточный (тканевый) гемолиз в результате трансфузии несовместимых по аллоантигенам эритроцитов донора Аллоиммунизация отмечается в период от 24 часов до 28 дней после трансфузии	Глюкокортикоиды (преднизолон, 30—60 мг, или дексаметазон, 4—8 мг) Форсированный диурез (NaCl 0,9%, 2000—3000 мл; фуросемид, 20—40 мг); проводится до купирования клинических проявлений гемолиза Контроль АД, ЦВД, объема и цвет мочи При неэффективности консервативной терапии или анурии — плазмаферез и гемодиализ	Обязательные: определение в сыворотке свободного гемоглобина, билирубина; анализ мочи на гемоглобинурию, гемосидеринурию; прямая проба Кумбса Дополнительные: выявление антиэритроцитарных аллоантител с новой специфичностью
Отсроченная серологическая трансфузионная реакция (DSTR, от delayed serologic transfusion reaction)	Непосредственно после трансфузии признаки гемолиза отсутствуют; в срок от 24 ч до 28 дней после трансфузии у реципиента выявляются новые антиэритроцитарные аллоантитела		Обязательные: прямая проба Кумбса

<p>Посттрансфузионная реакция «трансплантат против хозяина» (TA-GVHD, от transfusion-associated graft-versus-host-disease)</p>	<p>Введение иммунокомпетентных клеток донора (Т-лимфоцитов) иммунокомпрометированному реципиенту приводит к их пролиферации и дифференцировке в организме реципиента, что вызывает повреждение клеток реципиента, экспрессирующих HLA-антигены I и II классов (кожа, ЖКТ, печень, селезенка, костный мозг)</p> <p>Характерны кожная эритема, диарея, поражение печени с гепатомегалией</p> <p>Синдром может развиваться в сроки от 2 дней до 6 недель после трансфузии</p>	<p>Глюкокортикоиды</p>	<p>Обязательные: общий и биохимический (активность АЛТ, АСТ, ЩФ, уровень билирубина) анализ крови, коагулограмма (уровень фибриногена), биопсия кожи с гистологическим исследованием (при наличии кожной эритемы)</p> <p>Дополнительные: исследование химеризма лейкоцитов; УЗИ брюшной полости</p>
<p>Посттрансфузионная пурпура (РТР, от post-transfusion purpura)</p>	<p>Образование антител к тромбоцитам или лейкоцитам (анти-HLA, анти-НРА) через 5—12 дней после трансфузии, проявляющееся выраженной тромбоцитопенией и</p>	<p>Глюкокортикоиды</p>	<p>Обязательные: общий анализ крови, выявление антилейкоцитарных аллоантител (анти-HLA) в сыворотке</p> <p>Дополнительные: выявление антитромбоцитарных</p>

	геморрагическим синдромом		антител (анти-НРА) в сыворотке
Другие	Септический шок при переливании инфицированного компонента крови	Антибактериальная терапия широкого спектра действия, противошоковая терапия	Обязательные: бактериологическое исследование крови
	Перегрузка железом (гемосидероз) органов в результате множественных переливаний эритроцитов	Комплексообразующие средства (деферазирокс, 15—20 мг/кг или другой препарат с аналогичным действием)	Обязательные: определение уровня ферритина в сыворотке (не должен превышать 1000 мкг/л)

* Контейнер с компонентом крови, при трансфузии которого возникла реакция или осложнение, передается в установленном порядке для оценки параметров качества и безопасности.

Степень тяжести посттрансфузионных реакции и осложнений можно определить по шкале, приведенной в табл. 4.

Таблица 4. Шкала степени тяжести реакции или осложнения

Категория	Определение
0	Реакции и осложнений нет
1	Легкой степени: температура < 38°C, другие незначительные симптомы, без долгосрочных патологических последствий. <u>Не требует терапевтического вмешательства</u>
2	Средней степени: симптомы, требующие терапевтического вмешательства, стабильные гемодинамические и вентиляционные показатели, возможны долгосрочные последствия (например, аллосенсибилизация в качестве причины рефрактерности к трансфузиям)
3	Тяжелой степени (непосредственная угроза жизни реципиента): нестабильные гемодинамические и вентиляционные показатели
4	Смерть от осложнения, выявленного в первые 24 часов после трансфузии

Премедикация перед проведением трансфузии компонентов донорской крови

Для профилактики нежелательных реакций на трансфузию при неоднократном проведении трансфузий компонентов крови может потребоваться премедикация. Алгоритм

выбора премедикации перед проведением трансфузии компонентов донорской крови приведен в табл.5.

Таблица 5. Выбор премедикации перед проведением трансфузии компонентов донорской крови

Вид реакции или осложнения, связанный с переливанием донорской крови и/или её компонентов, зафиксированных при предыдущих трансфузиях	Наименование компонента донорской крови, показанного для предстоящей трансфузии	Премедикация перед предстоящей трансфузией
А. Пациент без трансфузий донорской крови и/или её компонентов в анамнезе		
-	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
Б. Пациент с трансфузией донорской крови и/или её компонентов без реакций или осложнений в анамнезе*		
-	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
В. Пациент с трансфузией донорской крови и/или её компонентов с реакциями или осложнениями на в анамнезе		
І. Аллергические реакции (крапивница, бронхоспазм, отек Квинке, анафилактический шок и др.) в зависимости от степени тяжести		
1) Аллергические реакции легкой степени	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
2) Аллергические реакции средней тяжести (протекающие без нарушений гемодинамических и вентиляционных показателей)	Компонент донорской крови, вызвавший реакцию ранее	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
	Другие компоненты донорской крови (не вызывавшие реакции ранее)	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
3) Тяжелые аллергические реакции (протекающие с нарушением гемодинамических и вентиляционных показателей)	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно. Возможно разовое применение глюкокортикостероидов** (следует <i>соотнести</i> потенциальные <i>риски</i> и ожидаемую <i>пользу</i>). Уменьшение скорости трансфузии.

I. Однократная гипертермическая фебрильная негемолитическая реакция (ФНР) в анамнезе		
4) Однократная ФНР в анамнезе	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
II. Многократные (≥ 2) гипертермические фебрильные негемолитические реакции (ФНР) в анамнезе		
1) Протекающие без потрясающего озноба	Компонент донорской крови, вызвавший реакцию ранее	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно. При сохраняющихся ФНР, несмотря на добавление антигистаминных препаратов, дополнительно за 60 минут до трансфузии ввести 250-650 мг парацетамола в 250 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно (не рекомендовано у пациентов с нейтропенией, глубокой тромбоцитопенией).
	Другие компоненты донорской крови (не вызывавшие реакции ранее)	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
2) Протекающие с потрясающим ознобом	Компонент донорской крови, вызвавший реакцию ранее	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно. В случае сохранения тяжелых реакций возможно дополнительное введение 0,5-1 мл 2% промедола в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно (до или параллельно с трансфузией). Возможно разовое применение глюкокортикостероидов** (следует <i>соотнести</i> потенциальные <i>риски</i> и ожидаемую <i>пользу</i>). Уменьшение скорости трансфузии.
	Другие компоненты донорской крови (не вызывавшие реакции ранее)	10 мл 10% кальция глюконата и 2 мл клемастина гидрофумарата 1 мг/мл (либо 1 мл дифенгидрамина 10 мг/мл, либо 1 мл хлоропирамина 20 мг/мл) в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
III. Отсроченная серологическая трансфузионная реакция:		
установленное наличие антиэритроцитарных антител: положительная непрямая проба Кумбса при определении индивидуальной совместимости крови донора и реципиента в лаборатории иммуногематологии или если таковая не проводилась, ЛИБО предполагаемое - при эритроцитарном химеризме		
Отсроченная серологическая 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 анамнезе (клинических признаков гемолиза в настоящее время нет)	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
2) Активный гемолиз (признаки гемолиза сохраняются)	Эритроцитсодержащие компоненты донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 250-500 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно. При высоком риске дальнейшего усиления иммунного гемолиза следует индивидуально рассмотреть возможность введения глюкокортикостероидов**, ритуксимаба.
	Концентрат тромбоцитов, свежемороженая плазма, криопреципитат, криосупернатант	10 мл 10% кальция глюконата в 500 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
V. Посттрансфузионная болезнь «трансплантат против хозяина»		
Посттрансфузионная болезнь «трансплантат против хозяина»	Любой компонент донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно
VI. Посттрансфузионная пурпура: наличие антилейкоцитарных и (или) специфических антитромбоцитарных антител, рефрактерность к трансфузиям тромбоцитсодержащих сред		
Посттрансфузионная пурпура	Индивидуально подобранный концентрат тромбоцитов методом 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 (следует <i>соотнести</i> потенциальные <i>риски</i> и ожидаемую <i>пользу</i>).
	Другие компоненты донорской крови	10 мл 10% кальция глюконата в 100 мл 0,9% раствора NaCl в/в капельно

* Предшествующие реакции и осложнения, связанные с трансфузией донорской крови и (или) ее компонентов, не влияющие на объем последующей премедикации при проведении трансфузионной терапии:

- Иммунные:
 - 1) Обусловленное трансфузией острое повреждение легких
 - 2) Обусловленная трансфузией одышка
- Неиммунные:
 - 1) Обусловленная трансфузией циркуляторная перегрузка
 - 2) Посттрансфузионная гипертензия
 - 3) Острый неиммунный гемолиз
 - 4) Септический шок
 - 5) Хроническая перегрузка железом

** Решение вопроса о введении глюкокортикостероидов и выбор дозы зависит от выраженности посттрансфузионной реакции или осложнения в анамнезе, степени тяжести сопутствующей патологии – инфекционные осложнения (особенно в период глубокой нейтропении), сахарный диабет, артериальная гипертензия и другие. Глюкокортикостероидные препараты в эквивалентных дозировках, применяемые в качестве премедикации перед трансфузией: 10-50 мг преднизолона, либо 2-6 мг дексаметазона, либо 25-100 мг гидрокортизона, либо 62,5-250 мг метилпреднизолона.

Лечебный плазмаферез в терапии рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов

Если с помощью индивидуального подбора донорских тромбоцитов не удаётся получить достаточный прирост тромбоцитов и клинический эффект от трансфузий концентрата тромбоцитов, то для улучшения эффективности индивидуального подбора пары «донор-реципиент» к терапии добавляют процедуры плазмафереза. В основе развивающейся рефрактерности к трансфузиям концентрата тромбоцитов лежит аллосенсибилизация реципиента лейкоцитарными и тромбоцитарными антигенами донорских клеток крови. В этом случае целью проведения ПА является уменьшение концентрации циркулирующих аллоантител и иммунных комплексов.

Для преодоления рефрактерности к трансфузиям концентрата тромбоцитов в большинстве случаев достаточно провести 5-6 процедур (от 2 до 15 процедур) ПА в сочетании с индивидуальным подбором тромбоцитов.

- ПА проводятся 2-3 раза в неделю с интервалом 2-3 дня.
- Объём удаляемой плазмы: за одну процедуру удаляется 0,5 ОЦП, в среднем 1500 мл (1000 – 2000 мл).

С целью предупреждения дополнительной аллоиммунизации антигенами донорских клеток крови и белками донорской плазмы замещение объёма удалённой плазмы проводится 5%, 10%, 20% раствором альбумина и раствором натрия хлорида 0,9%.

Соотношение раствора 5% альбумина и раствора натрия хлорида 0,9% 1:1 при уровне общего белка ≥ 65 г/л:

- Альбумин 5% - (500мл – 1000мл) в среднем 800 мл;
- Раствор натрия хлорида 0,9% в среднем 800 мл (500 – 1000 мл).

Методические аспекты проведения ПА при тромбоцитопении, рефрактерной к трансфузиям концентрата тромбоцитов:

1. При наличии глубокой тромбоцитопении ($\leq 20 \times 10^9/\text{л}$) перед началом проведения процедуры ПА необходимо провести трансфузию 4 – 6 доз тромбоцитов, заказать концентрат тромбоцитов для трансфузии после окончания процедуры ПА.
2. После проведённой процедуры ПА уровень общего белка плазмы должен быть $\geq 50\text{г/л}$; если уровень общего белка плазмы будет меньше, то требуется дополнительное введение альбумина.
3. После каждых 2 – 3 процедур ПА необходим контроль уровня сывороточного белка и коагулограммы для исключения дефицита факторов свёртывания крови и развития геморрагического синдрома. При сохранении дефицита факторов свёртывания крови замещение объёма удалённой плазмы надо проводить СЗП + р-ром 5% альбумина и раствором натрия хлорида 0,9%.
4. Соотношение СЗП + раствора 5% альбумина и раствора натрия хлорида 0,9% 1:1 при уровне общего белка $\geq 65\text{г/л}$
 - СЗП – в среднем 500 мл (500 – 1000 мл);
 - Альбумин 5% 200 – 300мл (10 - 15г);
 - Раствор натрия хлорида 0,9% в среднем 800 мл (500 – 1000 мл).

Соотношение СЗП + раствора 5% альбумина и раствора натрия хлорида 0,9% составляет 2:1 при уровне общего белка $\leq 55\text{г/л}$:

- СЗП – в среднем 800 мл (500 – 1000мл);
- Альбумин 5% 200 – 300мл (10-15г);
- Раствор натрия хлорида 0,9% – в среднем 500мл (500 – 1000мл).

С целью профилактики цитратной реакции на каждый 1л СЗП вводится внутривенно 5мл раствора кальция глюконата 10% или 5мл раствора кальция хлорида 10%.

При наличии негемолитической посттрансфузионной реакции на трансфузии СЗП перед процедурой необходима премедикация (антигистаминные препараты, 10% раствор кальция глюконата 10 мл).

Приложение А3.5. Обеспечение сосудистого доступа

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

Выделяют следующие особенности сосудистого доступа в гематологии: необходимость только внутривенного введения многих лекарственных препаратов, массивность инфузионных программ сдавление крупных венозных сосудов увеличенными лимфатическими узлами и/или опухолевой массой, как с внутригрудным, так и с внутрибрюшным поражением, что значительно затрудняет задачу обеспечения сосудистого доступа [164], 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 не приемлемо, поскольку большинство вводимых растворов обладает раздражающим действием (везиканты, ирританты, эксфолианты) и экстравазация таких препаратов в подкожную клетчатку может привести к ее некрозу [165]. 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 [166].

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 [167]. Существуют версии катетеров с антимикробными или антисептическими покрытиями. Применение катетеров с покрытием требует дальнейшего изучения, так как не раскрыты вопросы антибиотикорезистентности.

Туннелируемые катетеры

Туннелируемые катетеры – это имплантируемые катетеры, у которых при помощи подкожного туннеля разнесены места пункции вены и выхода на кожу. Внутри туннеля

катетер имеет манжету, которая, вращаясь в окружающих тканях, фиксирует катетер в туннеле и препятствует распространению инфекции [168].

Туннелируемый тип катетера предпочтительнее нетуннелируемого, особенно при необходимости проведения массивной инфузионной терапии в течение более 3 недель, особенно у онкогематологических пациентов [169].

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 [170].

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 [171][172]. 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% [173,174]. 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 [175]. 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 [176]. Также в патогенезе развития КАТ значимы такие факторы, как травматичность установки катетера, неправильное расположение дистального конца катетера, левостороннее размещение катетера, множественные попытки пункции вены, наличие предшествующих катетеризаций и их количество, а также эпизоды КАИК в анамнезе. Установка ЦВК сопровождается локальным повреждением стенки вены и эндотелия и образованием тромба, с дальнейшим формированием «фибринового» чехла. Одним из факторов развития венозных тромбозов является наличие венозных клапанов, создающих турбулентный поток. Фактором, способствующим возникновению КАТ, является позиционирование ЦВК, поскольку миграция катетера, окклюзия дистального конца катетера венозной стенкой, травма венозной стенки дистальным концом катетера, присасывание к стенке конца катетера во время аспирации образцов крови, а введение раздражающих растворов способствуют травме венозной стенке [177]. 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 [178]. В дополнение к травме происходит воспаление интимы как ответ на повреждение, которое приводит к гиперплазии интимы или развитию тромбоза. Пункция левой внутренней яремной вены по сравнению с пункцией правой яремной вены более сложная, так как у 34% пациентов внутренняя яремная вена слева меньше чем правая [179], 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 [180].

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 [181].

При применении туннелируемых катетеров могут возникать следующие виды инфицирования:

- *Туннельная инфекция* – местное воспаление по ходу сформированного туннеля от места выходного отверстия катетера до манжеты или с локализацией только в области фиксации манжеты.
- *Инфекция выходного отверстия* – местное воспаление, с локализацией только в месте выхода катетера на поверхность кожи.
- *Инфекция подкожного кармана* – местное воспаление, локализующееся в месте установки камеры порт-системы.

Способы контроля дистального конца ЦВК

Электрокардиографический метод

Для контроля положения ЦВК, снабженных штатным электродом, используют эндовенозную электрокардиографию (ЭКГ). Она позволяет позиционировать дистальный конец ЦВК, не увеличивая время установки, по изменениям Р-зубца ЭКГ.

Рентгенологический метод

При установке туннелируемых ЦВК, ПИЦВК, порт-систем, а также в случаях мерцательной аритмии или ритма, навязанного кардиостимулятором, положение дистального конца ЦВК подтверждают рентгенологически:

- на рентгенограмме грудной клетки дистальный конец ЦВК должен был находиться между V и VI грудными позвонками.

- также ориентиром для позиционирования дистального конца ЦВК является правый трахеобронхиальный угол, который соответствует верхней границе верхней полой вены. Каваатриальное соединение находится на 3 см ниже этого угла.

- рентгенологическим ориентиром впадения ВПВ в правое предсердие также является пересечение дуги правой границы сердца и линии, идущей вдоль правой границы средостения.

Обследование пациента, подготовка к манипуляции

Для обеспечения сосудистого доступа необходима консультация врачом-анестезиологом-реаниматологом.

Физикальный осмотр проводится перед катетеризацией на наличие воспалительных и послеоперационных изменений кожи в местах возможной пункции вен, наличие увеличенных и изменённых лимфоузлов, препятствующих катетеризации, наличие усиленного подкожного рисунка вен, наличие клинических проявлений синдрома сдавления верхней полой вены (осиплость голоса, одышка, кашель, невозможность принятия горизонтального положения и т. д.) Уточняются анамнестические данные – количество предшествующих катетеризаций, имели ли место осложнения катетеризации; интенсивность и сроки планируемого лечения, возможные осложнения (неблагоприятные реакции) терапии, возможность применения других методов лечения, например, лучевой терапии.

Лабораторная диагностика.

Перед установкой ЦВК необходимо выполнить:

- общий (клинический) анализ крови развернутый (при необходимости – с исследованием уровня тромбоцитов в крови по мазку)
- коагулограмма с определением АЧТВ, протромбинового индекса, фибриногена, при необходимости – с исследованием агрегации тромбоцитов
- определение активности факторов VIII, IX и иных в сыворотке крови – по показаниям
- определение основных групп крови, определение подгруппы и других групп крови меньшего значения, определение резус-фактора

Инструментальная диагностика

Перед выполнением катетеризации необходимо выполнить:

- рентгенография органов грудной клетки или – предпочтительно – компьютерная томография органов грудной клетки (КТ), с болюсным контрастным усилением (по показаниям)
- ультразвуковое ангиосканирование
- ЭКГ

Ультразвуковое сопровождение в реальном времени обеспечивает возможность выбора направления иглы при пункции внутренней яремной, аксиллярной, подмышечной или бедренной вены, позволяя тем самым избежать случайного ранения артерии [182].

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 прилежит к поверхности кожи, нет мышц, которые бы могли затруднить визуализацию [183]. Помимо этого, правая ВЯВ образует практически прямую линию, что уменьшает травму сосуда и риск возникновения КАТ при использовании катетера.

Ультразвуковое сопровождение катетеризации центральных вен не исключает знания анатомии и поверхностных анатомических ориентиров, которые остаются необходимыми для ориентации как иглы, так и самого ультразвукового датчика. Ультразвуковое сопровождение катетеризации позволяет визуализировать не только вену, но и располагающиеся вблизи анатомические структуры.

В случае выявления поражения средостения по данным рентгенологического исследования, а также при клинической картине синдрома сдавления верхней полой вены, перед катетеризацией необходимо выполнение КТ органов грудной клетки с болюсным контрастным усилением для оценки проходимости крупных венозных сосудов, диагностики тромботических осложнений.

Выбор типа ЦВК

Больным **острым миелоидным лейкозом** при проведении индукционных курсов химиотерапии, а также при проведении курсов консолидации и поддерживающей терапии устанавливается нетуннелируемый центральный венозный катетер в одну из вен бассейна верхней полой вены (внутреннюю яремную вену, подключичную вену, аксиллярную вену). Следует отдавать предпочтение двухпросветным или трехпросветным нетуннелируемым катетерам, поскольку нередко больным одновременно вводят несовместимые между собой растворы.

Установка долговременных венозных катетеров не оправдана из-за высокого риска инфицирования системы.

У больных **острым промиелоцитарным лейкозом** при наличии выраженного геморрагического синдрома, как правило, вызванного тромбоцитопенией, гипофибриногенемией, гиперфибринолизом при проведении индукционного курса химиотерапии рекомендуется воздержаться от катетеризации яремных или подключичных вен из-за риска развития угрожающих жизни геморрагических осложнений (возможно развитие гемоторакса, обширных гематом на грудной клетке, развитие гематомы на шее со

сдавлением и обструкцией верхних дыхательных путей). В условиях выраженного геморрагического синдрома у этой категории больных методом выбора может явиться катетеризация бедренной вены, либо установка периферически имплантируемого центрального венозного катетера (ПИЦВК) в кубитальную или плечевую вену. Поскольку этим больным требуются большие объемы инфузий, предпочтение следует отдать высокопоточным ПИЦВК, желательным имеющим два-три просвета. После купирования геморрагического синдрома в результате применения дифференцировочных препаратов (полностью транс-ретиноевой кислоты, мышьяка) и/или циторедуктивной химиотерапии больному может быть безопасно установлен нетуннелируемый катетер в одну из вен бассейна верхней полой вены (внутреннюю яремную вену, подключичную вену, аксиллярную вену). В то же время у больных острым промиелоцитарным лейкозом ПИЦВК могут использоваться длительно, при отсутствии осложнений вся программа лечения лейкоза может быть выполнена через него.

Нет четких показаний для удаления ПИЦВК в межкурсовом периоде. Учитывая срок службы катетера, а также с целью предотвращения дополнительной травмы венозной стенки или для продолжения терапии может быть установлена полностью имплантируемая порт-система (порт-система).

Важной задачей является обеспечение сосудистого доступа **при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)**. При трансплантации аутологичных ГСК достаточно установки нетуннелируемого катетера. При трансплантации аллогенных ГСК и прежде всего неродственных ГСК показана установка либо двухпросветного или трехпросветного ЦВК либо туннелируемых катетеров (катетер Хикмана, Леонарда). При проведении трансплантации с использованием туннелируемых ЦВК значительно реже развиваются ЦВК-ассоциированные инфекционные осложнения. Туннелируемые ЦВК не имеют преимуществ перед нетуннелируемыми ЦВК с антибактериальным покрытием при использовании в течение одного месяца. Однако при длительном использовании туннелируемых катетеров осложнений значительно меньше, чем при использовании нетуннелируемых (как с антибактериальным покрытием, так и без него). Поскольку при трансплантации аллогенных ГСК (прежде всего, неродственных) многие осложнения (реакция трансплантат против хозяина с поражением кожи, кишечника, инфекционные осложнения, геморрагический цистит и т. д.) возникают в первые 100 дней после трансплантации, и больные длительно нуждаются в сосудистом доступе, предпочтение следует отдать туннелируемым ЦВК (катетер Хикмана, Леонарда). Эти катетеры следует оставлять на несколько месяцев даже после выписки больного из стационара. Для уменьшения риска воздушной эмболии может быть установлен катетер

Хикмана с клапаном Грошонга на дистальном конце, либо на проксимальный конец туннелируемого катетера устанавливаются специальные клапаны. Опыт длительного (в течение 4—6 мес) использования туннелируемых катетеров после ТГСК показал их безопасность и эффективность.

Профилактика осложнений

Методы профилактики ранних осложнений

- Ультразвуковое сопровождение катетеризации центральных вен

С использованием линейного датчика 10 МГц, который обеспечивает поверхность сканирования 20-50 мм и глубину до 80 мм или в доплеровском режиме.

Пункцию вены осуществляют в режиме постоянной визуализации острия иглы.

Нарушения гемостаза компенсируются с помощью заместительной терапии компонентами крови.

Трансфузию концентратов тромбоцитов выполняют при снижении их концентрации в периферической крови ниже $20 \times 10^9/\text{л}$ из расчета 1 ед. или $0,6 \times 10^{11}$ клеток на 10 кг массы тела либо 1 терапевтическая доза (2×10^{11} клеток) на 1 м^2 поверхности тела.

Трансфузии криопреципитата выполняют при снижении концентрации фибриногена плазмы $<1,5 \text{ г/л}$ из расчета 1 доза на 5 кг массы тела больного.

Трансфузии свежезамороженной плазмы проводят для коррекции дефицита факторов свертывания в дозе 10-15 мл/кг для обеспечения концентрации факторов свёртывания на уровне 30%.

У больных гемофилией расчет дозы концентрата дефицитного фактора свертывания проводят по формулам [184]:

- FVIII: доза (МЕ) = масса тела (кг) \times (требуемая активность (не менее 70%) – базальная активность) $\times 0,5$,
- FIX: доза (МЕ) = масса тела (кг) \times (требуемая активность (не менее 70%) – базальная активность).

При применении противоионгиторного коагулянтного комплекса дозу препарата рассчитывают исходя из потребности в 50-100 МЕ/кг [185] для однократного применения.

Препараты рекомбинантного активированного фактора свертывания VII (rFVIIa) вводят в дозе 120 мг/кг однократно, после процедуры, в случаях неэффективности предшествующих мероприятий.

Хотя безопасным уровнем для катетеризации мы считаем количество тромбоцитов крови более $20 \times 10^9/\text{л}$, у ряда пациентов достичь этого порогового уровня не удается

вследствие различных причин, например, рефрактерность к трансфузиям. В этих случаях катетеризация центральной вены проводится только под контролем ультразвука.

Методы профилактики поздних осложнений

После окончания использования все катетеры должны быть промыты соответствующим объемом физиологического раствора (табл. 1), а затем закрыты с помощью раствора, создающего «катетерный замок» также в соответствии с объемом катетера. На короткий срок (1-2 сут.) может быть использован «гепариновый замок» (гепарин в физиологическом растворе в концентрации 100 Ед/мл), при закрытии катетера на длительный срок, а также при высоком риске инфицирования катетера предпочтительным является использование раствора Тауролюка.

В случае перерывов в лечении катетер необходимо промывать 1 раз в 24 часа для нетуннелируемых ЦВК, 1 раз в 7 (10) дней для ПИЦВК и туннелируемых катетеров, 1 раз в 30 дней для порт-систем.

Асептическая повязка накладывается на место выхода катетера на кожу. Частота замены повязки с обязательной обработкой места выхода катетера, в соответствии с общими принципами хирургической обработки, 2 раза в неделю при использовании нетуннелируемых катетеров, 1 раз в неделю для туннелируемых катетеров и ПИЦВК, и при необходимости (таб.1). Предпочтительно использовать прозрачные повязки для возможности ежедневной оценки кожи в месте установки катетера на наличие воспалительных изменений.

Таблица 1. Режимы промывания и закрытия катетеров

Промывание катетера	Введение препаратов	Промывать катетеры необходимо до и после введения лекарственных препаратов и компонентов крови. Использовать болюсное (импульсный режим) промывание 10 мл физиологического раствора для всех внутривенных катетеров (за исключением периферических катетеров, где достаточно 5 мл).
	Парентеральное питание, компоненты крови	После введения в катетер компонентов крови или парентерально питания использовать 20 мл (10 мл x 2) для промывания катетера. Промывать необходимо чередуя импульсный режим и струйное болюсное введение.

Закрытие катетера	Объем	1 мл для периферических катетеров 1,5 мл для катетеров типа MidLine, ПИЦВК, нетуннелируемых ЦВК и туннелируемых ЦВК с небольшим (≤ 1 мм) внутренним диаметром 2,0-2,5 мл для туннелируемых ЦВК с большим (≥ 1 мм) внутренним диаметром (в каждый ход), порт систем
	Режимы	Каждые 8-24 ч для кратковременных ЦВК Еженедельно – для туннелируемых ЦВК и ПИЦВК Каждые 6-8 недель для порт-систем

Алгоритм действий врача

Манипуляция проводится только при наличии информированного согласия на проведение катетеризации.

1. Физикальный осмотр
2. Выбор типа ЦВК после физикального осмотра, сбора анамнеза, ознакомления с результатами лабораторных и инструментальных методов исследования.
3. Дуплексное сканирование вен в месте планируемой установки ЦВК (определяется диаметр вены, наличие сдавления вен в месте пункции и по ходу установленного ЦВК, тромб в просвете вен, наличие клапанного аппарата и его состоятельность. Устанавливать ЦВК в вену, диаметр которой не превышает 50% диаметра катетера и/или выявлен тромбоз недопустимо).
4. Имплантация ЦВК с обязательным позиционированием дистального конца у кава-атриального соединения в случае катетеризации ВПВ и кава-атриального соединения или ниже устья почечных вен при катетеризации НПВ.
5. Закрепление катетера на коже больного у места выхода с использованием шовных материалов или устройств бесшовной фиксации.
6. Наложение асептической повязки.
7. Заполнение протокола катетеризации с обязательным указанием ранних осложнений, количества попыток катетеризации, типа установленного ЦВК.

Дополнительные сведения об особенностях выполнения обработки катетера (смена повязки):

1. При проведении процедуры обработки (перевязки) с ЦВК пациент может сидеть или лежать на спине, рука, на стороне которой в вене находится катетер, расположена вдоль туловища. При применении дополнительных зажимов не

катетере снятие заглушки не связано с фазой дыхания. При проведении процедуры с катетером, находящимся в бедренной вене, ножной конец кровати опущен на 25°. Снятие заглушки не связано с фазой дыхания.

2. При смене повязки у пациентов с чувствительной кожей рекомендуется нанести стерильное барьерное средство для защиты кожи вокруг места установки сосудистого катетера и дождаться полного его высыхания.
3. Выбор повязки необходимо осуществлять с учетом индивидуальных особенностей пациента. Если существуют предрасполагающие к развитию инфекции факторы (длительность стояния ЦВК свыше трех суток; сниженный иммунный статус (онкологические пациенты и т.д.); повышенный риск колонизации катетера), то рекомендуется выбирать прозрачную полиуретановую повязку, содержащую гелевую подушечку с хлоргексидином. Для прочих случаев оптимальным выбором является стерильная прозрачная повязка.
4. Если наблюдается кровоточивость вокруг места входа катетера в первые сутки после его введения, допустимо использование нетканой повязки с впитывающей подушечкой, которая подлежит замене на прозрачную через 24ч.
5. Замена прозрачных полиуретановых повязок на ЦВК производится каждые 5-7 сут (при условии, что фиксация не нарушена, нет выделений, сохранен обзор).
6. Визуальный осмотр места установки сосудистого катетера проводить не реже 1 раза в сутки

Приложение А3.6. Протокол выполнения спинномозговой (люмбальной) пункции у гематологических пациентов

Спинномозговая пункция (люмбальная пункция, ЛП) у гематологических пациентов проводится как планово, в рамках протоколов лечения острых лейкозов и агрессивных лимфом, так и экстренно – при возникновении клинических ситуаций, требующих исключения поражения центральной нервной системы. ЛП рекомендуется выполнять после применения методов нейровизуализации (КТ и/или МРТ головного мозга), особенно в диагностических случаях. КТ и/или МРТ головного мозга выполняется с целью выявления изменений головного мозга, признаков внутричерепной гипертензии (например, расширенный третий желудочек) и избежать дислокации/вклинения мозга при выполнении манипуляции. ЛП не рекомендуется выполнять по дежурству, в ночное время, если

отсутствует необходимая лабораторная служба – диагностическая ценность ЛП в условиях, когда нельзя полноценно исследовать ликвор, мала.

Проведение спинномозговой (люмбальной) пункции (ЛП) [186]

Показания:

- Диагностическая ЛП по протоколу
- Подозрение на нейрорлейкемию.
- Лечение нейрорлейкемии по протоколу.
- Подозрение на нейроинфекцию (вирусную, бактериальную, грибковую).
- Подозрение на субарахноидальное кровоизлияние (ЛП должна быть выполнена, если имеется подозрение, но данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) или спиральная компьютерная томография (СКТ) головного мозга отрицательные)
- Внезапные нарушения сознания.

Противопоказания:

- Внутрочерепная гипертензия — из-за опасности дислокации (вклинения) мозга. Исключение составляют случаи, когда ЛП выполняется с целью уменьшения внутрочерепной гипертензии. Для исключения внутрочерепной гипертензии необходима СКТ или МРТ головного мозга. Отсутствие отека диска зрительного нерва не исключает внутрочерепной гипертензии, так как для развития отека диска зрительного нерва необходимо, чтобы внутрочерепная гипертензия продолжалась не менее 48 ч.
- Кожная инфекция в месте предполагаемого выполнения ЛП.
- Антикоагулянтная терапия и терапия дезагрегантами, фибринолитиками, тромболитиками (таб. 1).

Таблица 1. Подготовка больного к ЛП при проведении терапии антикоагулянтами, дезагрегантами и тромболитиками [186]

Препарат	Рекомендации
Варфарин	Прекращение приема препарата за 4—5 сут и контроль МНО, которое должно быть в пределах нормы (1—1,2). Для ускорения нормализации МНО могут добавляться переливания СЗП 10—15 мл/кг, фитоменадион 10—20 мг/сут, Протромплекс 600 (согласно расчету по формуле 1500—3000 МЕ)
Низкомолекулярные гепарины	При профилактических дозах последнее введение НМГ должно быть за 12 ч до ЛП, при лечебных дозах НМГ — за 24 ч. После выполнения пункции НМГ не должны вводиться в течение 24 ч

Нефракционированный гепарин подкожно	Нет противопоказаний при суточной дозе < 10 000 МЕ, в остальных случаях см. рекомендации для в/в гепарина
Нефракционированный гепарин внутривенно	Прекратить введение за 4 ч до ЛП, подтвердить нормальным АЧТВ. Повторное начало гепаринотерапии — через 1 ч после ЛП
Дезагреганты	Нет противопоказаний при приеме аспирина или НПВП. Клопидогрель (Плавикс) и тиклопидин (Тиклид) должны быть отменены за 7 и 14 сут до ЛП, соответственно
Тромболитики/фибринолитик и	Нет данных о безопасном интервале. Следить за уровнем фибриногена

У пациентов с коагулологическими нарушениями необходимо предусмотреть условия, минимизирующие опасность геморрагических осложнений:

- Гемофилия А и В — для проведения ЛП достаточно повышение уровня дефицитного фактора > 40%.
- Тромбоцитопения — противопоказанием служит уровень тромбоцитов ниже $20 \times 10^9/\text{л}$.
- Болезнь Виллебранда — ЛП можно выполнять при плазменной активности фактора Виллебранда > 50%.

Обработка кожи перед ЛП [186]

Для обработки кожи могут использоваться раствор хлоргексидина или водные растворы йода. При обработке необходимо выполнять круговые движения от центра (места пункции) к периферии.

Если используются растворы, содержащие йод, стерильной салфеткой дополнительно необходимо протереть поле перед введением анестетиков, так как йод обладает нейротоксичностью.

Позиционирование поля для выполнения ЛП [186]

Пункция выполняется между L3—L4, что соответствует пересечению позвоночного столба с линией, проведенной между гребнями двух подвздошных костей

У взрослых спинной мозг оканчивается на нижнем крае L1, поэтому игла, введенная в субарахноидальное пространство ниже этого уровня, окажется в мешке, содержащем «конский хвост», «плавающий» в спинномозговой жидкости (СМЖ).

У больных с ожирением выбрать место пункции в 100% помогает ультразвуковой контроль.

Локальная анестезия [186]

Для анестезии кожи и нижележащих тканей применяется локальная (местная) анестезия. Может быть использовано до 5 мл 2% лидокаина для инфильтрации (внутрикожно, подкожно, затем глубже). Необходимо постоянно подтягивать поршень шприца, чтобы убедиться, что в шприц не поступает кровь или СМЖ (особенно у худых пациентов).

Выполнение ЛП [186]

Пункцию спинномозгового пространства проводят в положении больного сидя или лежа на боку с хорошо согнутым позвоночником, прижатыми к животу бедрами и пригнутой к груди головой.

Поскольку сама игла для ЛП (Spinocan 22G) тонкая и может изгибаться при прохождении через кожу, межостистую связку и желтую связку, в качестве интродьюсера при ЛП используется короткая игла размером 18G с розовым павильоном. После обезболивания области пункции иглой 18G прокалывают кожу. Игла проводится строго по средней линии между остистыми отростками позвонков под небольшим углом (не более 150 градусов) в соответствии с наклоном остистых отростков позвонков. Игла проводится на глубину не более 2—3 см (кожа, межостистая связка). Затем в нее вставляется игла для спинномозговой пункции (Spinocan 22G) со вставленным мандреном. Иглу продвигают в том же направлении. Сопротивление плотных тканей внезапно исчезает после прокола желтой связки. После этого извлекают мандрен и продвигают иглу на 2—3 мм, прокалывая твердую мозговую оболочку. Мандрен сохраняют в стерильном виде.

Истечение ликвора из павильона иглы — признак ее локализации в субарахноидальном пространстве. При низком давлении ликвора по тонкой игле 22G ликвор может самостоятельно не поступать, в этих случаях получить верифицировать положение иглы и получить ликвор можно с помощью активной осторожной аспирации небольшим шприцем (2 мл). С помощью осторожной аспирации набирается 4 шприца по 2 мл. Суммарно получают 8 мл СМЖ, направляемую на необходимые исследования.

После завершения ЛП и получения материала на исследование вставляют мандрен обратно в иглу и удаляют иглу вместе с мандреном. Это позволяет уменьшить частоту возникновения головных болей после ЛП.

Исследования СМЖ [186]:

- Общий (клинический) анализ спинномозговой жидкости
- Цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости
- Определение крови в спинномозговой жидкости

- Исследование уровня белка в спинномозговой жидкости
- Тесты на аномальный белок в спинномозговой жидкости
- Исследование физических свойств спинномозговой жидкости
- Исследование уровня лактата в спинномозговой жидкости
- Исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости
- Микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза)
- При показаниях проводятся исследования для идентификации возбудителя нейроинфекций:
 - Микроскопическое и микробиологическое (культуральное) исследование (посев) спинномозговой жидкости на менингококк, микобактерии туберкулеза, листерии, аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы, неспорообразующие анаэробные микроорганизмы, криптококк, дрожжевые и мицелиарные грибы, другие возбудители, с окраской по Граму, по Цилю-Нильсону, определением галактоманнана, глюкуронооксиломанна.
 - олекулярно-биологическое исследование спинномозговой жидкости на вирусы герпетической группы – простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2), вирус герпеса 6 типа (HHV6), цитомегаловирус (Cytomegalovirus); вирус Эпштейна-Барр, вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus); на парвовирус B19 (Parvovirus B19); вирус краснухи, на листерии, на синегнойную палочку *Pseudomonas aeruginosa*; на пиогенный стрептококк *Streptococcus pyogenes*, на метициллин-чувствительные и метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus*, метициллин-резистентные коагулазонегативные *Staphylococcus spp.*; на токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*); пневмококк; на боррелиоз; на лептоспироз, и другие возбудители, в том числе, методом ПЦР.
- По показаниям – исследование уровня электролитов (натрия, калия, кальция, хлоридов) в спинномозговой жидкости

Интерпретация данных исследований спинномозговой жидкости [186]

Результаты исследований для идентификации возбудителя нейроинфекции в СМЖ

Бактериоскопия с окраской по Граму является обязательным условием исследования СМЖ, поскольку рост культуры микроорганизмов получить удастся не всегда.

Предварительная терапия антибиотиками снижает чувствительность культурального исследования. Для получения роста микобактерий туберкулеза рекомендуется брать большие объемы СМЖ — не менее 15 мл, а предпочтительно 40—50 мл. Диагностический порог галактоманна в СМЖ, подтверждающий диагноз церебрального аспергиллеза, составляет 0,5. Диагноз вирусного менингита устанавливается по обнаружению ДНК вируса в СМЖ. При выявлении методом ПЦР ДНК вирусов герпес-группы (ВПГ 1, 2, 6 типов, ЦМВ, ЭБВ) необходимо количественным методом определять число копий для контроля за терапией в динамике. В сомнительных случаях установке диагноза вирусной инфекции может помочь исследование методом ПЦР вирусов в крови, антител к вирусам. Выявление глюкуроноксилومانна подтверждает диагноз криптококкоза.

Давление ликвора

При необходимости в конце процедуры (только в положении лежа!) измеряется давление ликвора присоединением в мандрен иглы вертикального столбика (капельницы). Измерение давления ликвора следует проводить тотчас же после изъятия мандрена из иглы, так как выпускание даже 1 мл жидкости приводит к падению ее давления на 10—15 мм вод. ст. В норме давление ликвора составляет 4—18 см вод. ст., а у людей с ожирением может достигать 25 см вод. ст. Давление выше 25 см вод. ст. является диагностическим для внутричерепной гипертензии и характерно для многих состояний: менингита, внутричерепного кровоизлияния, опухоли. При выявлении повышенного давления ликвора СМЖ должна удаляться медленно и мониторироваться давление. Нельзя дополнительно удалять ликвор, если его давление достигнет 50% от исходного.

Цитоз и содержание белка в СМЖ [186]

При подсчете в камере Фукса—Розенталя, объем которой 3 мм³, подсчитывают общее количество клеток и результат указывают в виде дроби со знаменателем 3. Цитоз, например, $6/3 = 2$ в 1 мкл или $2 \times 10^6/\text{л}$.

Содержание в СМЖ 1 г белка соответствует 1000 клеток в 1 мкл ($1 \times 10^9/\text{л}$). При преобладании белка говорят о белково-клеточной диссоциации, при обратном соотношении — клеточно-белковой диссоциации. Белково-клеточная диссоциация свидетельствует о преобладании деструктивных над воспалительными процессами (опухолевые заболевания ЦНС, абсцесс головного мозга).

Нормальные параметры СМЖ приведены в таб.2.

Таблица 2. Характеристика СМЖ в норме [186]

Параметр	Нормальные величины
Цвет	Бесцветный
Давление	4—18 см вод. ст.
Цитоз	0—6 х 10 ⁶ /л (клеточный состав — лимфоциты)
Белок	0,1—0,33 г/л
Глюкоза	2,5—4,4 ммоль/л (> 60% глюкозы крови)
Лактат	< 2,8 ммоль/л

Концентрация лактата в СМЖ [186]

Пороговая величина (Cut-off) лактата в СМЖ составляет 2—4 ммоль/л. Диагностическая точность измерения лактата в СМЖ выше, чем других принятых маркеров (глюкозы, отношения глюкозы СМЖ к глюкозе крови, белка СМЖ, цитоза). При бактериальном менингите лактат > 6 ммоль/л; при бактериальном менингите в процессе лечения лактат составляет 4—6 ммоль/л; при асептическом (вирусном) менингите лактат < 2 ммоль/л. Механизм повышения концентрации лактата при бактериальном менингите окончательно не известен; вероятные механизмы – анаэробный гликолиз в мозговой ткани вследствие снижения кровотока и повышенного потребления кислорода; поступление лактата через гематоэнцефалический барьер из сыворотки крови. Другие возможные причины повышения лактата в СМЖ: инсульт (2—8 ммоль/л); судорожный синдром (2—4 ммоль/л); черепно-мозговая травма (2—9 ммоль/л); гипогликемическая кома (2—6 ммоль/л).

Основные изменения состава СМЖ при поражении центральной нервной системы различной природы приведены в таб.3

Таблица 3. Изменения СМЖ при различных поражениях центральной нервной системы [186]

Поражение	Цитоз, х10 ⁶ /л (трети)	Тип клеток	Белок, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Лактат, ммоль/л
Бактериальный менингит	1000—5000 (3000/3—15000/3) При агранулоцитозе цитоз может отсутствовать либо быть минимальным	Нейтрофилы	1—2,5	< 1,9 (или соотношение концентрации глюкозы в СМЖ и крови < 0,5)	> 6 Частично леченный: 2—4
Вирусный менингит	50—1000 (150/3—3000/3)	Лимфоциты	0,5—2	Норма или снижение	< 2,8

Криптококковый менингит	0—100 (0/3—300/3)	Лимфоциты	Норма или повышение	Норма или снижение	< 4
Туберкулезный менингит	> 25 (> 75/3)	Лимфоциты	1—10	< 1,9 (или соотношение концентраций глюкозы в СМЖ и крови < 0,5)	> 3
Субарахноидальное кровоизлияние	Эритроциты	Эритроциты	0,6—1,5	Норма	< 2,8
Норма	< 6 (< 18/3)	Только лимфоциты	< 0,33	Соотношение концентраций глюкозы в СМЖ и крови \square 0,5	< 2,8

Осложнения ЛП [186]

Травматическая пункция

При травматической пункции возможна примесь крови в ликворе. Частота травматической пункции с примесью крови в среднем 20%. Для ее выявления измеряется клеточный состав в 3 порциях СМЖ. Если число эритроцитов постоянно во всех порциях, то вероятно внутричерепное кровоизлияние. Уменьшение числа эритроцитов в последующих порциях свидетельствует о травматической пункции. При травматической пункции рекомендуется повторить пункцию на более высоком уровне. При травматической пункции (примеси эритроцитов в СМЖ) наличие бластных клеток может быть обусловлено не нейрорлейкемией, а контаминацией ликвора кровью.

Основные осложнения, встречающимися при проведении ЛП

- Головные боли.
- Боли в спине.
- Инфекция.
- Субарахноидальная или эпидуральная гематома.
- Парез/паралич краниальных нервов.
- Вклинение/дислокация мозга при внутричерепной гипертензии.

Постпункционная головная боль

Главную роль в развитии постпункционной головной боли играет постоянное истечение СМЖ из места пункции. Частота встречаемости — до 32%. Постпункционная головная боль в 4 раза чаще встречается у молодых людей, чем у пожилых в возрасте от 60 до 69 лет; этот факт объясняется тем, что у пожилых из-за атеросклероза ниже эластичность чувствительных к боли структур и из-за возрастных изменений эпидурального пространства. У молодых женщин постпункционная головная боль возникает вдвое чаще, чем у молодых мужчин.

Постпункционная головная боль возникает через 24—48 после пункции, но известны случаи, когда она возникала и через 12 дней после процедуры. Симптоматика обычно регрессирует спонтанно. Консервативное лечение приводит к исчезновению боли у 50% больных через 4 дня, у 75% — через 7 дней и у 95% — через 6 недель. Самая большая описанная продолжительность постпункционной головной боли составила 19 месяцев. Более раннее начала постпункционной головной боли коррелирует с плохим прогнозом.

Постпункционную головную боль описывают как тупую или пульсирующую по характеру, локализуется она в лобной или затылочной области, может иррадиировать в другие участки головы. Патогномоничный признак — ее зависимость от положения тела: в вертикальном положении боль максимальна, в горизонтальном — значительно уменьшается или проходит совсем. Движения головы, кашель, сдавление яремных вен усиливают боль. Постпункционная головная боль может сопровождаться болью и ригидностью в шее, болью в пояснице, диплопией, звоном в ушах, тошнотой и рвотой.

Профилактика постпункционной головной боли

1. Использование игл меньшего диаметра. Чем меньше диаметр иглы, тем меньше частота возникновения головной боли. Тонкая игла оставляет маленькое отверстие, которое быстро закрывается.
2. Применение иглы со срезом, параллельным волокнам твердой мозговой оболочки.
3. Использование игл с тупым концом снижает частоту возникновения боли. Острая игла разрезает волокна твердой мозговой оболочки, а тупая раздвигает их, что способствует более быстрому закрытию пункционного отверстия.
4. Угол направления иглы по отношению к дуральному мешку: при направлении под более острым углом твердая мозговая оболочка и паутинная мозговая оболочка прокалываются в разных местах, что способствует их рассоединению при извлечении иглы и предотвращает утечку СМЖ.

Лечение постпункционной боли

1. Постельный режим устраняет воздействие гравитации на утечку СМЖ, а водная нагрузка способствует ее секреции.
2. Анальгетики и кофеин (кофеин — 500 мг в 500 мл физиологического раствора в течение 2 ч).
3. Пломбировка эпидурального пространства аутокровью. Для пломбировки из периферической вены пациента набирают 10—20 мл крови, которую затем медленно вводят в эпидуральное пространство. Нет необходимости вводить кровь в то же самое место, где была выполнена пункция, потому что введенная кровь мигрирует на протяжении нескольких сегментов вверх и вниз. После пломбировки пациент должен лежать в течение 6 часов.
4. Альтернатива пломбировки кровью — эпидуральное введение декстрана 40. Этот метод может иметь большое значение, если нужно лечить свидетеля Иговы, который отказывается от введения крови.
5. Хирургическое ушивание дефекта твердой мозговой оболочки.

Лечение и профилактика нейрорейкемии [186]

Лечение и профилактика нейрорейкемии заключается во введении интратекально лекарственных препаратов метотрексат, цитарабина глюкокортикоидных гормонов. Препараты вводятся в различных шприцах. Для разведения используется дистиллированная вода. Для интратекального введения используют лишь те препараты, в состав которых не входят консерванты, в частности бензиловый спирт.

Метотрексат вводится в дозе 12,5 мг/м², максимальная доза — 15 мг. Концентрация его в растворе должна быть 1,5 мг/мл, то есть объем раствора должен составлять 10 мл.

Доза цитарабина — 20 мг/м², объем раствора должен составлять 3 мл.

Доза дексаметазона — 4 мг объем раствора должен составлять 3 мл.

Лечение нейрорейкемии может сопровождаться нейротоксичностью.

Нейротоксичность метотрексата может проявляться одним из трех синдромов:

1. Острый химический арахноидит — сильная головная боль, ригидность затылочных мышц, тошнота, лихорадка, сонливость, заторможенность, наличие воспалительных клеток в ЦСЖ. Этот синдром редок, начинается через 2—4 ч после инъекции и продолжается 12—72 ч. Тяжесть проявлений уменьшается после назначения дексаметазона. Выраженность этих

симптомов может быть уменьшена в будущем снижением дозы метотрексата или его заменой на альтернативный препарат.

2. Подострый химический арахноидит — наблюдается у 10% пациентов после 3—4-й интратекальной инъекции метотрексата. Проявляется моторным параличом, парезом черепно-мозговых нервов судорогами, комой. Абсолютно показано изменение терапии, поскольку продолжение лечения метотрексатом может привести к летальному исходу.
3. Хроническая демиелинизирующая энцефалопатия — наблюдается через месяцы (до года) после интратекального введения метотрексата.

Нейротоксичность цитарабина – может развиваться острый химический арахноидит.

Системная токсичность метотрексата – адсорбция метотрексата из спинномозгового канала может привести к нейтропении.

Приложение А3.7. Профилактика и лечение тошноты и рвоты

Одним из частых клинически значимых побочных эффектов ПХТ является тошнота и рвота. Эти побочные явления приводят не только к ухудшению самочувствия пациента, снижению качества жизни, но и препятствуют применению лекарственных препаратов в пероральной форме, а также приему пищи. Появление новых комбинаций противоопухолевых средств приводит к улучшению результатов терапии онкогематологических больных, однако выраженная тошнота и рвота могут ограничивать применение химиопрепаратов в полных дозах, отрицательно влиять на приверженность больных лечению. В связи с этим контроль тошноты и рвоты играет жизненно важную роль в сопроводительной терапии больных гемобластозами [187–193].

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

Типы тошноты и рвоты

- Острая рвота – развивается в первые 24 ч после ПХТ; отличается высокой интенсивностью; редко сопровождается тошнотой.

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

Эметогенный потенциал противоопухолевых препаратов

Эметогенность – это риск развития рвоты у больных, получающих противоопухолевый препарат (в монорежиме, без противорвотной терапии). Выделено 4 градации эметогенного потенциала (см. таблицу А3.2.1) [187–193]:

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

Таблица А3.2.1. Уровень эметогенности основных противоопухолевых препаратов

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для перорального приема
Высокий (>90%)	комбинация антрациклин/циклофосфамид дакарбазин кармустин мехлорэтамин стрептозоцин циклофосфамид ≥ 1500 мг/м ² цисплатин	гексаметилмеламин прокарбазин
Умеренный (30–90%)	азациитидин алемтузумаб бендамустин	босутиниб винорельбин иматиниб

	бусульфан даунорубицин доксорубицин идарубицин иринотекан иринотекан [липосомальная форма] ифосфамид карбоплатин клофарабин оксалиплатин ромидепсин темозоломид тиотепа трабектедин циклофосфамид $<1500 \text{ мг/м}^2$ цитарабин $>1000 \text{ мг/м}^2$ эпирубицин	кабозантиниб кризотиниб ленватиниб темозоломид трифлуридин-типирацил церитиниб циклофосфамид
Низкий (10–30%)	атезолизумаб афлиберцепт белиностат блинатумомаб бортезомиб брентуксимаб винфлунин гемцитабин доксорубицин пегилированный липосомальный доцетаксел иксабепилон ипилимумаб кабазитаксел карфилзомиб катумаксумаб метотрексат митоксантрон	аксатиниб алектиниб афатиниб вандетаниб венетоклакс вориностат дабрафениб дазатиниб ибрутиниб иделалисиб иксазомиб капецитабин кобиметиниб лапатиниб леналидомид нилотиниб олапариб осимертиниб

	<p>митомицин</p> <p>наб-паклитаксел</p> <p>нецитумумаб</p> <p>паклитаксел</p> <p>панитумумаб</p> <p>пеметрексед</p> <p>пертузумаб</p> <p>темсиролимус</p> <p>топотекан</p> <p>трастузумаб-эмантанзин</p> <p>цетуксимаб</p> <p>цитарабин $\leq 1000 \text{ мг/м}^2$</p> <p>элотузумаб</p> <p>эрибулин</p> <p>этопозид</p> <p>5-фторурацил</p>	<p>пазопаниб</p> <p>палбоциклиб</p> <p>панобиностат</p> <p>понатиниб</p> <p>регорафениб</p> <p>сонидегиб</p> <p>сунитиниб</p> <p>талидомид</p> <p>тегафур-урацил</p> <p>траметиниб</p> <p>флударабин</p> <p>эверолимус</p> <p>этопозид</p>
Минимальный ($<10\%$)	<p>бевацизумаб</p> <p>блеомицин</p> <p>винбластин</p> <p>винкристин</p> <p>винорельбин</p> <p>даратумумаб</p> <p>кладрибин</p> <p>ниволумаб</p> <p>обинутузумаб</p> <p>офатумумаб</p> <p>пембролизумаб</p> <p>пиксантрон</p> <p>пралатрексат</p> <p>рамуцирумаб</p> <p>ритуксимаб</p> <p>трастузумаб</p> <p>флударабин</p> <p>2-хлордеоксиаденозин</p>	<p>бусульфан</p> <p>вемурафениб</p> <p>висмодегиб</p> <p>гефитиниб</p> <p>гидроксиуреа</p> <p>мелфалан</p> <p>метотрексат</p> <p>помалидомид</p> <p>руксолитиниб</p> <p>сорафениб</p> <p>хлорамбуцил</p> <p>эрлотиниб</p> <p>6-тиогуанин</p>

Рекомендации экспертов по принципам противорвотного (антиэметогенного) лечения основываются на том, в какую категорию эметогенного потенциала входит цитостатик [187–193]. 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 ПХТ определяется, как правило, препаратом, обладающим наибольшим эметогенным потенциалом. Это положение является абсолютно верным для режимов, включающих высокоэметогенные цитостатики. Комбинация средне-эметогенных цитостатиков может повышать эметогенность режима в целом.

Противорвотные препараты

Для клинического применения используется 5 групп препаратов, обладающих противорвотным действием [187–193]:

- *Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов (НТ - гидрокситриптамин).* 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 ЖКТ. Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов также угнетают центральные звенья рвотного рефлекса, блокируя 5-НТЗ-рецепторы дна IV желудочка головного мозга. Препараты назначаются за 30-60 минут до ХТ. В таблице А3.2.2 указан режим дозирования антагонистов 5-НТЗ-рецепторов. Необходим мониторинг ЭКГ, электролитов у больных с признаками кардиальных нарушений. Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов могут удлинять интервал QT, в связи с чем у пациентов с синдромом удлинения QT следует избегать применения 5-НТЗ-антагонистов, за исключением 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 однократном курсе ПХТ и через день - при многодневном курсе ПХТ.

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

Препарат	Разовая доза, мг	Способ применения
----------	------------------	-------------------

Ондансетрон	8 16 8	в/в внутрь суппозитории ректальные
Гранисетрон	1-3 2	в/в внутрь
Трописетрон	5	в/в или внутрь
Палонсетрон	0,25	в/в

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

кортикостероидами и антагонистами серотониновых 5-HT₃-рецепторов. Апрепитант принимается за час до ХТ, фосапрепитант вводится за 30 минут до ХТ в дозах, представленных в таблице А3.2.3.

Таблица А.3.2.3. Режим дозирования антагонистов NK1-рецепторов

Препарат	Разовая доза, мг	Способ применения / Режим дозирования
Апрепитант	125	Внутрь в 1 день
	80	Внутрь во 2 и 3 дни ПХТ
Фосапрепитант	150	В/в однократно

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

Принципы профилактики и терапии тошноты и рвоты.

Эксперты Международной ассоциации по поддерживающему лечению в онкологии (MASCC) разработали принципы антиэметической терапии, согласно которым используются следующие алгоритм и методы профилактики тошноты и рвоты [192,193].

Алгоритм профилактики и терапии тошноты и рвоты:

- Определить эметогенный потенциал назначенного режима ХТ
- Назначить профилактическую терапию, исходя из эметогенности режима ХТ, начиная с первого курса
- Назначить лечение в случае развития тошноты и рвоты на фоне профилактической терапии
- В случае развития тошноты и рвоты внести изменения в профилактическую терапию на последующих циклах ХТ
- Критерием эффективности противорвотной терапии является полное отсутствие (полный контроль) рвоты и тошноты в течение 24 часов (период развития острой рвоты) с момента введения противоопухолевых препаратов.

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

Профилактика тошноты и рвоты должна начинаться до начала ХТ и проводиться не менее 2-3 дней после ее окончания. Антиэметики назначают во все дни ХТ ежедневно (исключение: палоносетрон – через день) на основе эметогенного потенциала цитостатиков, вводимых в тот или иной день. Выбор противорвотной комбинации осуществляется на основе компонента ХТ, обладающего наибольшей эметогенностью. В настоящее время наиболее эффективной антиэметической комбинацией является комбинация противорвотных препаратов, включающая антагонист NK1-рецепторов + антагонист рецепторов серотонина (5-НТ3) + 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 [187–193].

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 [187–193].

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 дофамина (например, метоклопрамид). При минимально-эметогенной ХТ профилактика тошноты и рвоты не требуется [187–193].

Профилактика тошноты и рвоты при лучевой терапии

При облучении верхней половины туловища и конечностей в большинстве случаев антиэметическая терапия не требуется. При необходимости назначения антиэметиков эметогенный потенциал определяется по максимально эметогенному воздействию (по зоне лучевой нагрузки или по лекарственному препарату, в случае сочетания лучевой терапии и ХТ) и с учетом зоны облучения. Антиэметики (в основном антагонисты 5-НТЗ-рецепторов) чаще применяют неинвазивным путем (перорально, ректально) за 30-60 мин до облучения. При недостаточной эффективности антагонистов 5-НТЗ-рецепторов в монотерапии возможно присоединение глюкокортикоидов [187–193].

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 [187–193].

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

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

- Назначать антиэметики строго по часам, а не при появлении тошноты или рвоты.
- Оценивать предпочтительный путь введения препаратов (парентерально, в ректальных суппозиториях, или внутрь).
- Осуществлять адекватную гидратацию и коррекцию электролитов.
- Добавлять при диспепсии H2-блокаторы или блокаторы протонной помпы.

При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты на фоне трехкомпонентной противорвотной схемы стандартного подхода нет, следует рассмотреть добавление препаратов иного класса из группы резерва:

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

Возможно также использование альтернативного варианта профилактики тошноты и рвоты:

- оланзапин 5–10 мг в сутки внутрь с 1 по 3 дни;
- палonosетрон 0,25 мг в/в за 60 минут до ХТ в 1 день однократно;
- дексаметазон 20 мг в/в за 30 минут до ХТ в 1 день.

Профилактика и терапия условно-рефлекторной рвоты

Для профилактики и лечения условно-рефлекторной тошноты и рвоты, в первую очередь, важна оптимальная профилактика тошноты и рвоты в каждом цикле ХТ. Также, с учетом психогенного механизма, применяют бензодиазепины (например, лоразепам по 0,5–2 мг на ночь накануне и утром перед ХТ), и нефармакологические методы – психотерапия, гипноз, системная десенсибилизация [187–193].

Приложение А3.8. Инфузионная терапия у гематологических пациентов

Особое место в сопроводительной терапии пациентов с онкогематологическими заболеваниями занимает инфузионная терапия (ИТ). Она используется почти у всех пациентов, находящихся на стационарном лечении. Однако некорректное ее применение может приводить к тяжелым осложнениям. Инфузионные растворы должны рассматриваться как лекарственные препараты со своими показаниями и противопоказаниями. Необходим обоснованный выбор типа раствора, его количества и темпа введения. Несмотря на накопленный опыт использования ИТ (первое сообщение о применении внутривенной инфузии раствора солей у больных холерой появилось почти 200 лет назад), концепции и схемы ИТ продолжают развиваться.

ИТ в гематологии используется для решения таких задач, как создание гемоделуции и форсированного диуреза для профилактики синдрома лизиса опухоли, возмещение жидкостных потерь в результате диареи, лихорадки, сепсиса, кровотечения, депонирования в полостях организма и коррекция электролитных расстройств.

Виды инфузионных растворов

Кристаллоиды и коллоиды – два основных типа растворов, которые используются для ИТ в медицине. Кристаллоиды – это растворы солей и глюкозы, которые могут легко премещаться за пределы сосудистого русла посредством диффузии в отличие от коллоидов, представляющие собой растворы крупных молекул (гидроксиэтилкрахмала (ГЭК), альбумина), благодаря которым после инфузии преимущественно остаются в русле и увеличивают коллоидно-осмотическое давление, тем самым удерживая жидкость в просвете сосуда. Однако коллоидные растворы (в частности растворы ГЭК первого и второго поколения) обладают более широким спектром побочных эффектов: нефротоксичность, способность вызывать гипокоагуляцию. Поэтому высокая способность удерживать жидкость в сосудистом русле в сочетании с потенциальной опасностью у коллоидов против низкой коллоидно-осмотической способности и относительной безопасности кристаллоидов являются предметом спора в выборе наилучшего типа раствора для инфузии. Но коллоиды и кристаллоиды не являются взаимоисключающими растворами, а используются в различных клинических ситуациях. Преимущественно для поддерживающей ИТ и при коррекции *дегидратации* в результате потери жидкости с перспирацией, лихорадкой, диареей, когда обезвоживаются все жидкостные пространства организма (сосудистое русло, интерстиций, внутриклеточная жидкость) используют сбалансированные кристаллоидные растворы. В экстренных ситуациях, например при массивном кровотечении (*гиповолемия*), когда требуется быстрое восполнение объема

циркулирующей крови для поддержания гемодинамики и, соответственно, доставки кислорода тканям, используют комбинацию коллоидных и кристаллоидных растворов.

Изотонический 0,9% раствор натрия хлорида (0,9% NaCl), который исторически принято было называть физиологическим, таковым не является. Это связано с его высокой концентрацией ионов натрия 154 ммоль/л и хлорида 154 ммоль/л, что выше, чем в плазме здорового человека (см. таб. 1), и с отсутствием буфера. Поэтому инфузия изотонического раствора хлорида натрия может привести к гиперхлоремическому метаболическому ацидозу с развитием хлорид-индуцированного спазма почечных капилляров с последующей острой почечной недостаточностью [194][1].

Введение 1000 мл 0,9% натрия хлорида увеличивает объем плазмы на 275 мл, а интерстициальной жидкости на 875 мл, суммарно 1100 мл (на 100 мл больше за счет диффузии воды из внутриклеточного пространства в интерстиций под действием концентрационного градиента, который создается ионами Na). Принимая во внимание побочные эффекты, следует избегать использования 0,9% NaCl для ИТ и применять его в качестве растворителя для фармакологических препаратов.

Сбалансированные кристаллоидные растворы (Стерофундин, Плазмалит, Рингер-лактат (таб.1)) обладают меньшим количеством побочных эффектов за счет снижения концентрации ионов натрия и добавления буфера в раствор, что частично решает проблемы периферических отеков: низкая концентрация ионов натрия в растворе не создает градиент для диффузии воды из внутриклеточного пространства, как это происходит при использовании 0,9% натрия хлорида, а находящийся в растворе буфер предотвращает развитие ацидоза. Однако раствор Рингер-лактата является гипоосмолярным – 256 ммоль/л, что делает его непригодным для использования у пациентов с отеком головного мозга. В настоящее время раствор Рингер-лактата успешно применяется для коррекции гипернатриемии, инфузионной терапии во время лечения сепсиса, панкреатита и др.

Следует помнить, что у пациентов с циркуляторным шоком (тканевой гипоксией) и с заболеваниями печени лактат из раствора не будет метаболизироваться в анаэробных условиях до бикарбоната, что может приводить к гиперлактатаемии. Следует ограничивать проведение ИТ раствором Рингер-лактата у пациентов с циркуляторным шоком. Необходимо с осторожностью использовать раствор Рингер – Лактата для разведения эритроцитарной массы, так как находящийся в растворе кальций может связать цитрат (антикоагулянт для компонентов крови) и вызвать образование сгустков крови в пакете с компонентами крови.

Современные растворы, такие как *Стерофундин, Плазмалит* и др., содержат в себе меньшую концентрацию кальция за счет добавления ионов магния, а в качестве буфера –

ацетат. Таким образом, у этих растворов также имеется ряд преимуществ перед изотоническим раствором натрия и раствором Рингер-лактат: более низкая концентрация хлорида уменьшает риск развития гиперхлоремического ацидоза, а применение ацетата в качестве буфера дает возможность применять эти растворы у больных с печеночной недостаточностью и циркуляторным шоком без риска ятрогенной гиперлактатемии. Эти растворы также подходят для проведения регидратации при снижении объема жидкости при диарее, рвоте, лихорадке.

Не рекомендуется использование изотонического раствора натрия хлорида у пациентов с гиперкалиемией и почечной недостаточностью (например, при синдроме лизиса опухоли) вместо сбалансированных кристаллоидных растворов, несмотря на наличие в составе последних ионов калия, так как ацидоз, возникающий при использовании 0,9% раствора натрия хлорида, может усугубить гиперкалиемию за счет трансклеточного сдвига калия, который происходит для поддержания электронейтральности плазмы во время ацидоза. Введение же сбалансированного кристаллоидного инфузионного раствора с концентрацией калия 4 ммоль/л больному с гиперкалиемией будет уменьшать концентрацию калия в сторону значения концентрации калия в вводимом растворе.

Растворы глюкозы в настоящее время для инфузионной терапии практически не применяются. Это связано как с побочными эффектами – гипергликемия и повышение концентрации лактата крови, так и с низкой волеической активностью 5% раствора глюкозы: при инфузии 1000 мл 5% раствора глюкозы только 100 мл остается в сосудистом русле, объем жидкости в интерстициальном пространстве увеличивается на 250 мл, 650 мл раствора перемещается во внутриклеточное пространство.

Таблица 1. Кристаллоидные растворы

Компоненты	Плазма	0,9% NaCl	Рингер-лактат	Плазмалит
Натрий (ммоль/л)	135-145	154	130	140
Хлорид (ммоль/л)	98-106	154	109	98
Калий (ммоль/л)	3,5-5,0	-	4	5
Кальций (мг/дл)	3,0-4,5	-	4	-
Магний (ммоль/л)	0,7-1,2	-	-	3
Буфер (ммоль/л)	НСО ₃ (22-28)	-	Лактат (28)	Ацетат (27) Глюканат (23)
Осмолярность (мОсм/л)	290	308	273	295

Показания к проведению инфузионной терапии

Основными показаниями для инфузионной терапии у пациентов с онкогематологическими заболеваниями (лейкозы, лимфомы) являются:

- Дегидратация, причинами которой могут быть диарея, перспирация (вследствие лихорадки), рвота, алиментарная недостаточность.
- Гиповолемия или дефицит объема циркулирующей крови (например, при кровотечении у гематологических пациентов).
- Проведение форсированного диуреза для профилактики синдрома лизиса опухоли.
- Проведение терапевтической гемоделиции (для лечения ишемических и тромботических осложнений).
- Коррекция электролитных нарушений.
- Дезинтоксикационная терапия.

Выбор инфузионных растворов [195]

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 А3.9. Протоколы выполнения аспирационного и биопсийного исследования костного мозга

Пункционное (стерильная пункция, аспирация костного мозга) и биопсийное (трепанобиопсия, биопсия костного мозга) исследования костного мозга — это диагностические методы, позволяющие получить образец тканей костного мозга из грудины или костей таза, путем аспирации и чрескожной трепанобиопсии.

С помощью аспирационной биопсии (пункции) получают образцы костного мозга для морфологической оценки клеточного состава и, при необходимости, дополнительных исследований — иммунофенотипический анализ методом проточной цитометрии, цитогенетические, молекулярные и другие исследования. Биопсия костного мозга (трепанобиопсия) дополнительно позволяет получить при гистологическом исследовании более подробную информацию о клеточности костного мозга, его морфологическом составе, особенностях стромы, детально охарактеризовать клеточные популяции, в том числе, с помощью иммуногистохимического исследования.

Процедуры аспирационного и биопсийного исследования костного мозга являются рутинными и проводятся в амбулаторных и стационарных условиях. Для выполнения пункции костного мозга применяются одноразовые или многоразовые стерилизуемые иглы. Трепанобиопсия костного мозга выполняется одноразовой или многоразовой стерелизуемой иглой Jamshidi или иглой сходной с ней конструкции.

При выполнении процедур взятия костного мозга для исследований редко возможны осложнения. Так, частота возникновения осложнений биопсии костного мозга по данным Британского общества гематологов за период 7 лет (1995—2001 гг.) составила 0,05% (26 / 54890, в том числе, 2 фатальных — сепсис, массивное кровотечение). В спектре осложнений наиболее частыми были: кровотечения (в том числе развитие массивных ретроперитонеальных гематом), поломка инструмента, инфекционные осложнения. Факторами риска развития кровотечения являлись проводимая больному терапия антикоагулянтами и антиагрегантами, миелопролиферативный или миелодиспластический синдромы, сопровождающиеся дисфункцией тромбоцитов, коагулологические нарушения, тромбоцитопения.

Показания к выполнению пункционного (аспирационного) исследования костного мозга [196]

- Дифференциальная диагностика гематологических заболеваний: острых и хронических лейкозов, миелодиспластических синдромов, миелопролиферативных и лимфопролиферативных заболеваний, множественной миеломы и других плазмоклеточных заболеваний, апластической анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры.
- Оценка состояния миелопоэза при цитопении (одно-, двухростковой или панцитопении) невыясненной этиологии.
- Оценка состояния миелопоэза при наличии незрелых клеток в периферической крови, особенно бластов; при лейкоцитозе невыясненной этиологии; при моноклональной гаммапатии.
- Оценка миелопоэза при макроцитарной анемии (вследствие недостаточного поступления или нарушения всасывания таких веществ как медь, цинк, витамин В₁₂ или фолиевая кислота).
- Дифференциальная диагностика при лихорадке неясного генеза в сочетании с увеличением размеров селезенки и/или лимфоузлов или без их увеличения.
- Мониторинг эффективности лечения различных заболеваний системы крови.
- Оценка восстановления гемопоэза после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).
- В составе комплексного обследования при негематологических заболеваниях, например, у больных с ВИЧ-инфекцией и СПИДом.
- Дифференциальная диагностика болезней накопления и других метаболических заболеваний.
- Определение степени повреждения костного мозга у пациентов, подвергшихся воздействию радиации, наркотиков, химических веществ и других миелотоксических веществ (в том числе лекарственных средств).
- Диагностика (иногда, в составе комплексной диагностики) железодефицитной анемии, полицитемии, тромбоцитозов и инфекционного мононуклеоза.

При невозможности получить при пункции костного мозга адекватный диагностический материал («сухой» аспират), после повторной попытки показано выполнение трепанобиопсии костного мозга с приготовлением отпечатков трепанобиоптата.

Показания к выполнению биопсийного исследования костного мозга (трепанобиопсии) [196]

- Диагностика и определение распространенности (стадии) при первичной диагностике и/или при рецидиве заболевания, а также оценка эффективности терапии при различных онкогематологических заболеваниях (лимфопролиферативные заболевания, в том числе хронический лимфолейкоз, лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы, волосатоклеточный лейкоз; хронические миелопролиферативные заболевания, в том числе истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, системный мастоцитоз; множественная миелома и прочие плазмоклеточные неоплазии).
- Диагностика и оценка эффективности лечения апластической анемии, миелодиспластических синдромов, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, острых лейкозов и при других гематологических заболеваниях/состояниях.
- Диагностика, определение распространенности (стадии), оценка метастатического поражения и эффекта лечения солидных опухолей (нейробластома, рабдомиосаркома, примитивные нейроэктодермальные опухоли, саркома Юинга и другие).
- Мониторинг эффективности лечения или оценки прогрессирования заболеваний системы крови.
- Оценка миелопоэза до и после выполнения трансплантации костного мозга / гемопоэтических стволовых клеток (ТКМ / ТГСК).
- Обследование больных с предполагаемым первичным амилоидозом и заболеваниями костной ткани.
- Оценка состояния миелопоэза при цитопении, тромбоцитозе, лейкоцитозе, анемии, изменениях состава лейкоцитов (лейкоцитарная формула), и для диагностики перегрузки железом.
- Оценка состояния миелопоэза и вовлечения костного мозга при инфекционных заболеваниях (например, при грибковых, микобактериальных инфекциях, в том числе при туберкулезе и других гранулематозных процессах, в также при гистоплазмозе и лейшманиозе).
- Оценка состояния миелопоэза и вовлечения костного мозга при болезнях накопления (например, болезнь Нимана—Пика и болезнь Гоше) и гранулематозных заболеваниях (например, саркоидоз).

Противопоказания для выполнения биопсийного исследования костного мозга [196]

Аспирация костного мозга и биопсия не имеют абсолютных противопоказаний, но могут быть относительные противопоказания, связанные с общим состоянием пациента:

- Раневая поверхность кожи и подлежащих тканей с признаками воспаления в месте проведения процедуры.
- Тромбоцитопения и другие коагулопатии, геморрагический синдром (выполнение процедуры возможно после купирования нарушений гемостаза и коррекции тромбоцитопении).
- При терапии антикоагулянтами и антиагрегантами, перед выполнением процедуры должны учитываться показатели коагулологических тестов.
- Наличие признаков резорбции кости в месте проведения процедуры.

При соматически тяжелом состоянии пациента и повышенном риске развития осложнений при амбулаторном проведении процедуры, трепанобиопсию возможно выполнить в условиях стационара.

Возможные технические трудности выполнения пункционного и биопсийного исследований костного мозга [196]

- Плохое качество инструментария.
- Избыточный вес больного или большая толщина подкожно-жировой клетчатки и анатомические особенности строения грудной клетки и костей таза.
- Остеопороз.
- Фиброз стромы.

Возможные осложнения пункционного и биопсийного исследований костного мозга и способы их профилактики [196]

- Кровотечение (раннее и/или отсроченное), особенно при тромбоцитопении и/или наличии нарушений свертывания крови.
- Инфекция, особенно в условиях иммунодефицита и нейтропении.
- Длительный болевой синдром и дискомфорт в месте биопсии.
- Переломы кости.
- Поломка инструмента.
- Сквозное ранение органов средостения при выполнении стеральной пункции.
- Анафилактические реакции (на анестетики).

При выполнении стеральной пункции, из-за тонкой структуры кости грудины в области пункции (толщина ~ 1 см у взрослых), возможно сквозное проникновение в средостение с возможным повреждением органов средостения и развитием медиастинита, пневмоторакса, травмы и тампонады сердца. Для профилактики данного осложнения необходимо использовать стеральные иглы с ограничителем.

Ряд осложнений может быть обусловлен некоторыми анатомическими особенностями больного. Так у больных с ожирением выше вероятность развития осложнений, также осложнять проведение процедуры могут сопутствующие заболевания, влияющие на плотность костной ткани (например, остеопороз и резорбция кости). Для минимизации риска развития локальных и генерализованных инфекций, необходимо использовать только стерильный инструмент и строго соблюдать все правила асептики и антисептики. Основными способами профилактики геморрагических осложнений является коррекция тромбоцитопении и коагулологических нарушений перед выполнением процедуры и контроль параметров гемостаза и состояния больного в раннем периоде после биопсии. При своевременном грамотном вмешательстве осложнения процедур исследования костного мозга (пункция, биопсия) курабельны.

При развитии осложнений биопсийного исследования необходимо связаться с врачом, выполнившим процедуру, тактика терапии осложнения должна быть согласована с гематологом.

Односторонняя и двусторонняя биопсия подвздошной кости

Выполнение двусторонней биопсии подвздошной кости увеличивает вероятность выявления очаговых поражений костного мозга при подозрении на метастатическое поражение при солидных опухолях, лимфопролиферативных заболеваниях, которые при односторонней биопсии могут быть не выявлены. Выполнение билатерального биопсийного исследования костного мозга также показано для более детальной оценки клеточности и наличия фиброза стромы при диагностике апластической анемии и миелодиспластических синдромов [197].

Выполнение одностороннего биопсийного исследования подвздошной кости считался достаточным в большинстве случаев при множественной миеломе и хронических миелолипролиферативных заболеваниях.

В настоящее время, с учетом применения в диагностике и стадировании лимфом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), с возможностью оценки ПЭТ-позитивного

вовлечения костной ткани, указывающего на наличие поражения костного мозга, билатеральная биопсия при лимфомах, возможно, будет выполняться реже.

Необходимая документация

Перед началом выполнения процедуры пациенту (доверенному лицу или опекуну) врач объясняет показания для ее выполнения, ожидаемые результаты и возможные осложнения и риски (включая риск инфицирования, кровотечения, болевого синдрома, образования рубцов и вероятность получения неинформативного материала), отвечает на возникающие у больного вопросы. После этого пациент (доверенное лицо или опекун) подписывает информированное согласие, которое прилагается к медицинской документации и протоколу выполнения процедуры. Факт выполнения процедуры фиксируется в процедурном журнале за подписью врача, выполнявшего процедуру с указанием даты, времени, вида и локуса биопсийного исследования и возникших осложнений процедуры.

Техника выполнения пункции (аспирации) костного мозга из грудины (стеральной пункции) [196]

1. Врач перед началом выполнения процедуры обязательно выясняет наличие и вид аллергических реакций на лекарственные средства, включая анестетики, перечень принимаемых больным препаратов (антикоагулянты и антиагреганты), наличие сопутствующих заболеваний, остеопороза. При невозможности выполнения местной анестезии, пункция может быть выполнена как без анестезии, так и под общей анестезией.
2. Тромбоцитопения не является противопоказанием для проведения пункции костного мозга, однако при наличии развернутого геморрагического синдрома желательно предварительно выполнить заместительные трансфузии тромбоконцентратов и, при необходимости, свежезамороженной плазмы и/или криопреципитата.
3. Аспирация костного мозга может выполняться из области рукоятки грудины или тела грудины на уровне III—IV ребра, избегая область сочленения рукоятки и тела грудины (по методу Аринкина), или из гребня подвздошной кости.
4. При выполнении стеральной пункции (по методу Аринкина) больного укладывают на манипуляционный стол на спину. Для облегчения выполнения процедуры можно приподнять грудную клетку, поместив под лопатки больного валик.

5. При применении инфильтрационной анестезии выполняется обезболивание кожи («лимонная корочка») с дальнейшей послойной инфильтративной анестезией вплоть до надкостницы и под надкостницу — 2,0% раствором лидокаина или 0,25—0,5% раствором новокаина (анестетик выбирается с учетом аллергологического анамнеза) 1,0—2,0 мл. Использование 10% лидокаина недопустимо для местной анестезии в виду возможности некротизирования тканей.
6. Пункция костного мозга выполняется иглой Кассирского или иглой сходной с ней конструкции.
7. Ограничитель устанавливается с учетом возраста, выраженности подкожно-жировой клетчатки пациента из расчета, чтобы игла, пройдя мягкие ткани, продвинулась на 5 мм. При этом конец иглы, проколов наружную пластинку грудины, окажется в полости грудины.
8. Игла направляется перпендикулярно поверхности кости и вкалывается быстрым и четким движением на уровне одного из межреберий (I—III). Это момент ощущается врачом как «провал».
9. Игла должна быть неподвижно фиксирована в груди.
10. После извлечения мандрена к игле присоединяют шприц и производят аспирацию костного мозга.
11. Из полученного пунктата готовят мазки и направляют материал на различные исследования.
12. Первые 0,5 мл костномозговой взвеси используют для приготовления мазков, которые направляются на:
 - цитологическое исследование;
 - цитохимическое исследование.
13. При необходимости остальную костномозговую взвесь помещают:
 - в пробирки с консервантом ЭДТА для проведения исследований:
 - i. иммунофенотипическое исследование;
 - ii. молекулярное исследование (методом ПЦР).
 - в пробирки с литиевой солью гепарина для цитогенетического (кариологического) исследования.
14. После окончания процедуры аспирации иглу извлекают из грудины и на место пункции накладывают асептическую повязку.
15. Возможно приготовление гистологического препарата из аспирата костного мозга («крошка») — это так называемый clot (сверток, сгусток) аспирата, содержащий частицы костного мозга. Сформировавшийся сгусток помещают в 10% раствор

формалина и направляют на гистологическое исследование, которое может быть выполнено в более короткие сроки, чем исследование трепанобиоптата, поскольку не требует выполнения декальцинации кости.

Техника выполнения процедуры трепанобиопсии костного мозга [196]

1. Во время проведения процедуры врач должен комментировать все свои действия и предупреждать пациента обо всех ощущениях, которые могут ее сопровождать.
2. Врач перед началом выполнения процедуры обязательно выясняет наличие и вид аллергических реакций на лекарственные средства, включая анестетики, перечень принимаемых препаратов (антикоагулянты и антиагреганты), наличие сопутствующих заболеваний, остеопороза. При невозможности выполнения местной анестезии, трепанобиопсия может быть выполнена под общей анестезией.
3. При наличии тромбоцитопении, коагулологических нарушений и геморрагического синдрома перед началом процедуры необходимо выполнить трансфузии тромбоконцентратов и скорректировать коагулологические нарушения трансфузиями СЗП и/или криопреципитата.
4. Трепанобиопсия костного мозга выполняется иглой Jamshidi — цилиндрической иглой длиной не более 15 см, дистальная часть которой имеет коническое сужение наружного контура и внутренней полости. Игла заканчивается остро заточенным срезом. Внутри иглы помещается стилет-обтуратор, имеющий срез, плоскость которого совпадает со срезом иглы Jamshidi.
5. Трепанобиопсию проводят в области задней верхней ости правой и/или левой подвздошных костей (spina iliaca posterior superior). В особых случаях (см. ниже) — в области передней верхней ости правой и/или левой подвздошных костей.
6. Пациента располагают в одном из положений:
 - лежа на животе;
 - сидя спиной к врачу, туловище несколько приведено к бедрам, для упора на колени можно положить подушку, ноги пациента стоят на скамейке;
 - лежа на боку, ноги согнуты в коленях и приведены к груди, спина несколько согнута;
 - в исключительных случаях (крайне тяжелое состояние пациента, искусственная вентиляция легких, поздние сроки беременности, ожирение и др.), когда ни одно из этих положений невозможно, манипуляцию выполняют в положении лежа на спине и трепанобиопсию проводят в переднюю верхнюю ость подвздошной кости.

7. Чаще всего при выполнении трепанобиопсии пациент находится в сознании. При невозможности выполнения местной анестезии пункция может быть выполнена под общей анестезией. В педиатрической практике манипуляцию проводят под наркозом.
8. Пальпацией гребня задней верхней ости подвздошной кости и крестцово-подвздошного сочленения выполняется выбор места трепанобиопсии.
9. Обработка кожи растворами антисептиков, как для оперативного вмешательства.
10. Обезболивание кожи («лимонная корочка») и далее послойная анестезия тканей вплоть до надкостницы и поднадкостнично — 2% раствор лидокаина или 0,25—0,5% раствор новокаина (выбранным с учетом аллергологического анамнеза) 4,0—6,0 мл. Использование 10% лидокаина недопустимо для местной анестезии в виду возможности некротизирования тканей.
11. Анестезия наступает не ранее через 1 мин после инфильтрации надкостницы раствором анестетика.
12. Выполняют разрез кожи длиной около 3 мм скальпелем с узким лезвием, однако возможно прохождение кожи и тканей до надкостницы иглой для трепанобиопсии с вставленным стилетом-обтуратором без выполнения кожного разреза.
13. Через кожный разрез / прокол вводят иглу Jamshidi со стилетом-обтуратором, зафиксированным внутри иглы, и продвигают сквозь мягкие ткани до надкостницы. Игла вращательно-поступательными движениями с некоторым усилием должна быть направлена с небольшим отклонением латерально и кзади. Одноразовые иглы исключительно острые и не требуют прикладывания усилий. Вращательные движения вокруг оси иглы должны совершаться попеременно по и против часовой стрелки не более чем на 120° в ту и другую сторону. Проникновение через кортикальную пластинку воспринимается врачом как ощущение «провала» в ткань меньшей плотности.
14. После того как кортикальная пластинка пройдена, вынимается из иглы Jamshidi стилет-обтуратор и вращательно-поступательным движением углубляется в кость на 3—4 см. Продвижение иглы Jamshidi в толще губчатой кости может сопровождаться для больного неприятными ощущениями с иррадиацией в бедро, о чем необходимо предупредить пациента.
15. Для отделения от костного массива столбика, вырезанного иглой и находящегося в ее просвете, его основание необходимо «подрезать». Чтобы это сделать, нужно несколько раз повернуть иглу в одном и другом направлении вокруг оси. Далее иглу медленно извлекают вращательно-поступательными движениями.

16. После извлечения иглы стержнем-толкателем трепанобиоптат длиной 3—4 см (из передней верхней ости подвздошной кости) и более, иногда до 5—6 см (из задней верхней ости подвздошной кости) выталкивается в обратном направлении от острия к рукоятке, то есть через отверстие рукоятки инструмента.
17. После выполнения трепанобиопсии через этот же кожный разрез можно получить аспират костного мозга, пропунктировав заднюю верхнюю ость подвздошной кости в стороне от трепанационного отверстия. Практически все иглы для трепанобиопсии костного мозга имеют со стороны рукоятки коническую втулку, которая позволяет присоединить шприц для создания разрежения в просвете иглы и аспирации костного мозга. Пользоваться иглой Jamshidi для аспирации не очень удобно, лучше применять специальные, более тонкие и короткие иглы. Для этого необходимо через уже существующий разрез кожи пройти аспирационной иглой до кости и, сместив иглу вместе с мягкими тканями, снова выполнить пункцию кортикальной пластинки на некотором удалении (1,5 см) от первого сделанного отверстия, после чего аспирировать костный мозг для исследований, как указано выше.
18. В случае невозможности получения аспирата костного мозга выполняют отпечатки трепанобиоптата методом «прокатывания» столбика между двумя предметными стеклами.
19. Столбик трепанобиоптата помещают в емкость с физиологическим раствором или 10% раствором формалина и направляют в лабораторию на гистологическое и, при необходимости, иммуногистохимическое исследования.
20. По окончании манипуляции на кожу накладывают асептическую повязку (наклейку), рекомендуется приложить хладоэлемент на 10-15 мин во избежание образования гематомы.
21. Пациент должен провести под наблюдением медицинского персонала 2—3 часа после процедуры.
22. В первые сутки после выполнения трепанобиопсии больному необходимо избегать физических нагрузок и выполнения работ, связанных с повышенным вниманием (в том числе управление автотранспортным средством). Повязку необходимо сохранять в течение 1-2 суток, при необходимости осуществляется замена повязки с обработкой кожи вокруг места биопсии антисептиками. При гигиенических процедурах пациент должен избегать намокания повязки.
23. На следующий день после выполнения манипуляции медицинскому персоналу необходимо проконтролировать состояние пациента (при выполнении манипуляции в амбулаторных условиях - возможно по телефону).

Приложение А3.10. Лечебный цитаферез и плазмаферез при гематологических заболеваниях

Плазмаферез (ПА) — это метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на замене плазмы крови пациента донорской свежезамороженной плазмой (СЗП), препаратами крови и/или альбумином и кристаллоидами. В зависимости от объема плазмаэкфузии, метод может называться: плазмаферезом — при удалении до 70% объема циркулирующей плазмы (ОЦП). ПА может быть низкообъемный — удаление до 20% ОЦП, среднеобъемный — удаление 20-50% ОЦП, высокообъемный — удаление 50-70% ОЦП. ПА при эксфузии 70-150% ОЦП называется плазмаобменом; при обмене более 150% ОЦП — массивным плазмаобменом.

Цитаферез — это метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на удалении из крови определенного вида клеток (например, лейкоцитов — лейкоцитаферез, эритроцитов — эритроцитаферез). Лейкоцитаферез — это способ быстрого уменьшения опухолевой массы, обеспечивающий оптимальные условия для проведения индукционной химиотерапии лейкозов.

Методические аспекты проведения лечебного лейкоцитафереза и плазмафереза при острых лейкозах [198–201]

1. Плазмаферезы всегда должны включаться в план терапевтических мероприятий у пациентов, которым курс химиотерапии начинают после лейкоцитаферезов, и у тех, кому лечение начинают без лейкоцитаферезов на фоне гиперлейкоцитоза.

2. Если химиотерапию начинают при уровне лейкоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$, то плазмаферез проводят через 3—4 ч после введения цитостатических препаратов.

3. За одну процедуру плазмафереза удаляется не менее 50% ОЦП (1,5—2,0 л); плазмозамещение осуществляется введением СЗП (10—20 мл/кг) и/или 5—10% раствора альбумина (200—400 мл) и растворов кристаллоидов. После этого рекомендуется осуществлять трансфузии тромбоцитов и эритроцитарной массы.

4. Первая процедура лейкоцитафереза, после выполнения первичной диагностики острого лейкоза, проводится в первый день госпитализации пациента; при недостаточной ее эффективности (количество лейкоцитов остается прежним или уменьшается менее чем на 10%) в течение этих же суток проводится второй лейкоцитаферез, и в этот же день начинается химиотерапия, независимо от уровня лейкоцитов.

5. На фоне лейкоцитаферезов продолжается прием гидроксимочевины до начала цитостатической терапии.

Лечебный лейкоцитаферез и плазмаферез в лечении острых лейкозов [198–201]

Показания:

- Гиперлейкоцитоз $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$;
- Гиперлейкоцитоз $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$ при наличии симптомов лейкоцитарного стаза;
- Сохранение гиперлейкоцитоза $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ на фоне лечения гидроксимочевиной;
- Быстрое нарастание лейкоцитоза – удвоение количества лейкоцитов за сутки от $50 \times 10^9/\text{л}$;
- Неэффективность терапии гидроксимочевиной – уменьшение количества лейкоцитов за сутки менее чем на 30%;
- непереносимость гидроксимочевины;

Цель проведения процедуры лечебного лейкоцитафереза (ЛЦФ) – снижение количества лейкоцитов до уровня $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$, необходимого для начала курсового химиотерапевтического лечения (ХТ). Если за 2 процедуры ЛЦФ не удаётся снизить количество лейкоцитов до этого уровня, то после второй процедуры ЛЦФ начинают ХТ и через 6-8 часов проводят лечебные плазмаферезы (ПА).

ЛЦФ: проводятся 1-2 процедуры, ежедневно с обработкой 2-х и более объёмов циркулирующей крови (ОЦК). Проведение курсов ЛЦФ дополняется 1-2 процедурами ПА.

ПА: за одну процедуру удаляется 0,5 ОЦП – в среднем 1500 мл (1000 – 2000 мл).

Замещение:

а) при уровне общего белка $\geq 65\text{г/л}$

- СЗП - в объёме 0,7 объёма удалённой плазмы (20 – 25 мл/кг) – в среднем 1200 мл (700мл – 1500мл);
- Альбумин 5% - 200мл (10г);
- Раствор натрия хлорида 0,9% – 250мл;

б) при уровне общего белка $\leq 55\text{г/л}$

- СЗП – в объёме равном объёму удалённой плазмы – в среднем 1500 мл (1000 – 2000 мл);
- Альбумин 5% - 200мл – 400мл (10 г – 20 г).

С целью профилактики цитратной реакции на каждый 1 л СЗП вводится внутривенно 10 мл раствора кальция глюконата 10% или 5мл раствора кальция хлорида 10%.

Лечебный плазмаферез в терапии острого промиелоцитарного лейкоза [198–201]

При гиперлейкоцитозе на фоне проведения программы химиотерапии показано выполнение ПА. При критическом гиперлейкоцитозе (лейкоциты $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$) на фоне проводимой ХТ ретиноевой кислотой и гидроксимочевинной выполняются ежедневно лечебный ЛЦФ: 1-2 процедуры с обработкой 2-х объёмов ОЦК за процедуру и проводится лечебный ПА: 2-3 процедуры.

Цель проведения процедуры ПА:

- профилактика синдрома распада опухоли;
- коррекция коагуляционных осложнений (синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания) – восполнение факторов свёртывания крови и противосвёртывающей системы;
- профилактика развития полиорганной недостаточности;

Лечебный ПА: процедура проводится в изоволемическом режиме ежедневно, 2 - 3 процедуры. За одну процедуру удаляется 0,7 ОЦП в среднем 2400 мл (1700 – 3200 мл).

Замещение:

а) при уровне общего белка $\geq 65\text{г/л}$

- СЗП - в объёме 0,7 объёма удалённой плазмы (20 – 25 мл/кг), в среднем 1800мл (1200 – 2200 мл);
- Альбумин 5% - 300 - 400мл (15г – 20г);
- Раствор натрия хлорида 0,9% – 250 мл;

б) при уровне общего белка $\leq 55\text{г/л}$

- СЗП – в объёме равном объёму удалённой плазмы в среднем 2400 мл (1700 – 3200 мл);
- Альбумин 5% 300мл – 400мл (15г- 20г).

С целью профилактики цитратной реакции на каждый 1л СЗП вводится внутривенно 10мл раствора кальция глюконата 10% или 5мл раствора кальция хлорида 10%.

Лечебный плазмаферез в терапии рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов у пациентов с лейкозами [198–201]

Если с помощью индивидуального подбора донорских тромбоцитов не удаётся получить достаточный прирост тромбоцитов и клинический эффект от трансфузий концентрата тромбоцитов, то для улучшения эффективности индивидуального подбора пары «донор-реципиент» к терапии добавляют процедуры плазмафереза. В основе развивающейся рефрактерности к трансфузиям концентрата тромбоцитов лежит аллосенсибилизация реципиента лейкоцитарными и тромбоцитарными антигенами

донорских клеток крови. В этом случае целью проведения ПА является уменьшение концентрации циркулирующих аллоантител и иммунных комплексов.

Для преодоления рефрактерности к трансфузиям концентрата тромбоцитов в большинстве случаев достаточно провести 5-6 процедур (от 2 до 15 процедур) ПА в сочетании с индивидуальным подбором тромбоцитов.

- ПА проводятся 2-3 раза в неделю с интервалом 2-3 дня.
- Объём удаляемой плазмы: за одну процедуру удаляется 0,5 ОЦП, в среднем 1500 мл (1000 – 2000 мл).

С целью предупреждения дополнительной аллоиммунизации антигенами донорских клеток крови и белками донорской плазмы замещение объёма удалённой плазмы проводится 5%, 10%, 20% раствором альбумина и раствором натрия хлорида 0,9%.

Соотношение раствора 5% альбумина и раствора натрия хлорида 0,9% 1:1 при уровне общего белка ≥ 65 г/л:

- Альбумин 5% - (500мл – 1000мл) в среднем 800 мл;
- Раствор натрия хлорида 0,9% в среднем 800 мл (500 – 1000 мл).

Методические аспекты проведения ПА при тромбоцитопении, рефрактерной к трансфузиям концентрата тромбоцитов:

5. При наличии глубокой тромбоцитопении ($\leq 20 \times 10^9$ /л) перед началом проведения процедуры ПА необходимо провести трансфузию 4 – 6 доз тромбоцитов, заказать концентрат тромбоцитов для трансфузии после окончания процедуры ПА.
6. После проведённой процедуры ПА уровень общего белка плазмы должен быть ≥ 50 г/л; если уровень общего белка плазмы будет меньше, то требуется дополнительное введение альбумина.
7. После каждых 2 – 3 процедур ПА необходим контроль уровня сывороточного белка и коагулограммы для исключения дефицита факторов свёртывания крови и развития геморрагического синдрома. При сохранении дефицита факторов свёртывания крови замещение объёма удалённой плазмы надо проводить СЗП + р-ром 5% альбумина и раствором натрия хлорида 0,9%.
8. Соотношение СЗП + раствора 5% альбумина и раствора натрия хлорида 0,9% 1:1 при уровне общего белка ≥ 65 г/л
 - СЗП – в среднем 500 мл (500 – 1000 мл);
 - Альбумин 5% 200 – 300мл (10 – 15 г);
 - Раствор натрия хлорида 0,9% в среднем 800 мл (500 – 1000 мл).

Соотношение СЗП + раствора 5% альбумина и раствора натрия хлорида 0,9% составляет 2:1 при уровне общего белка ≤ 55 г/л:

- СЗП – в среднем 800 мл (500 – 1000 мл);
- Альбумин 5% 200 – 300мл (10-15 г);
- Раствор натрия хлорида 0,9% – в среднем 500мл (500 – 1000 мл).

С целью профилактики цитратной реакции на каждый 1л СЗП вводится внутривенно 5мл раствора кальция глюконата 10% или 5мл раствора кальция хлорида 10%.

При наличии негемолитической посттрансфузионной реакции на трансфузии СЗП перед процедурой необходима премедикация (антигистаминные препараты, 10% раствор кальция глюконата 10 мл).

Приложение А3.11. Лечение гематологического пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии

У пациентов с гематологическими заболеваниями на этапах диагностики, лечения, наблюдения могут развиваться различные критические состояния вследствие разнообразных причин. Одна из наиболее частых причин, приводящих к этому – цитопения, которая возникает в результате опухолевой инфильтрации костного мозга или по причине проводимой химиотерапии, и может осложниться тяжелой инфекцией (пневмония, сепсис и др.) или жизнеугрожающими кровотечениями. Также при лечении впервые диагностированного онкогематологического заболевания может развиваться синдром массивного лизиса опухоли, сопровождающейся острой почечной недостаточностью (ОПН), метаболическими нарушениями, острой дыхательной недостаточностью (ОДН). Для лечения этих критических состояний и поддержания жизнеобеспечения требуется перевод пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Интенсивная терапия критических состояний, возникших у пациентов с онкогематологическими заболеваниями во время химиотерапии (ХТ), – это нередко единственный путь к их излечению, в ней нуждается почти четверть больных с гемобластомами, без нее невозможно полноценно реализовать индукционную химиотерапию у больных с жизнеугрожающими состояниями.

Необходимость создания специализированных ОРИТ для гематологических пациентов обусловлена как высокой частотой развития критических осложнений во время индукционных курсов ХТ, так и успешным лечением этих осложнений и последующей

благоприятной долгосрочной перспективой при достижении ремиссии заболевания. Наличие критических синдромов и жизнеугрожающих состояний не является противопоказанием для проведения ХТ. Так, от 15% до 47% больных онкогематологическими заболеваниями нуждаются в переводе в ОРИТ во время лечения (таб. 1).

Таблица 1. Потребность в переводе в ОРИТ пациентов с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ)

Источник	Доля пациентов, переведенных в ОРИТ (%)
Roze des Ordon A. и соавт., 2010 [202]	13%
Schellongowski P. и соавт., 2011 [203]	15,6%
Lengline E. и соавт., 2012 [204]	47,6%
Jackson K. и соавт., 2013 [205]	16,4%
Pohlen M. и соавт., 2016 [206]	13%
Halpern A. и соавт., 2017 [207]	26,1%

В ряде исследований (табл. 2) определены основные жизнеугрожающие синдромы, при которых требуется перевод больных гемобластозами в ОРИТ: ОДН в 30–51% случаев, сепсис и СШ в 8 – 42%, острая патология ЦНС - в 7 – 17%, кровотечения - в 1 – 22%, ОПН - в 3,2 – 5%. Медиана пребывания в ОРИТ обычно составляет от 3 до 13 суток (0-97). Жизнеугрожающие состояния у этих больных развиваются преимущественно в начале лечения, а стоимость лечения от 2 до 20 раз выше по сравнению со стоимостью лечения пациентов в ОРИТ без онкогематологических заболеваний.

Таблица 2. Причины перевода в ОРИТ пациентов с гемобластозами

Источник	Причины перевода в ОРИТ
----------	-------------------------

	ОДН, %	Сепсис, СШ, %	Острая патология ЦНС, %	Нарушение ритма сердца, %	ОПН, %	Кровотечения, %	Прочее, %
Воробьев А.И. и соавт., 1993 [208]	43	16	н/д*	н/д	5	16	20
Галстян Г.М. и соавт., 2011 [209]	30	22	7	11	н/д	н/д	30
Lamia E. и соавт., 2006 [210]	51	36	13	н/д	н/д	н/д	н/д
Evison K. и соавт., 2001 [211]	31	19	8	10	н/д	1	31
Silfvast D. и соавт., 2003 [212]	50	23	10	10	н/д	н/д	7
Benoit F. и соавт., 2003 [213]	39,5	18,5	17	13	н/д	2	10
Schellongowski P. и соавт., 2011 [203]	50	8	н/д	3,2	3,2	22	н/д
Grgić M. и соавт., 2014 [214]	45	37	5	н/д	н/д	н/д	13
Jackson K. и соавт., 2014 [205]	47	42	н/д	н/д	н/д	7,2	н/д
Ahmed T. и соавт., 2017 [215]	88	17	н/д	18	8,5	2,1	н/д

* н/д – нет данных.

Нередки иные причины перевода в ОРИТ гематологических пациентов – внезапно развившиеся судороги в результате острой надпочечниковой недостаточности и гипонатриемии, отек головного мозга, судорожный синдром в результате инфекции центральной нервной системы (ЦНС), удлинение электрической систолы сердца и развитие желудочковой тахикардии по типу «torsades-de-puantes» и др.

Для лечения жизнеугрожающих осложнений у гематологических пациентов в ОРИТ чаще всего используют следующие методы поддержания жизнеобеспечения: ИВЛ у 50 –

66% больных; вазопрессорная терапия у 8 – 75,6% больных, заместительная почечная терапия у 3,2 – 61% больных (таб. 3).

Таблица 3. Потребность в различных методиках жизнеобеспечения у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

Источник	ИВЛ, %	Заместительная почечная терапия, %	Вазопрессоры, %
Jackson K. и соавт., 2014 [205]	60	15,7	67,5
Roze des Ordon A. и соавт., 2010 [202]	66	47,8	75,6
Wohlfarth P. и соавт., 2014 [216]	61	61	39
Schellongowski P. и соавт., 2010 [203]	50	3,2	8
Ahmed T. и соавт., 2017 [215]	85	30	62

В тоже время, именно проведение интенсивной терапии в сочетании с программным лечением (в том числе, химиотерапией), несмотря на критические синдромы, в дальнейшем дает возможность достичь ремиссии гематологического заболевания, а не просто пережить критическое состояние.

Показания к переводу в ОРИТ у гематологических пациентов

Критическими синдромами, требующими перевода в ОРИТ являются: сепсис, септический шок (СШ), ОДН, ОПН, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому или геморрагическому типу, синдром массивного лизиса опухоли, жизнеугрожающее нарушение сердечного ритма, массивное желудочно-кишечное кровотечение.

Диагноз *сепсиса* устанавливается согласно критериям, которые приняты на 3 международной конференции по согласованию определения сепсиса и СШ. Сепсисом считается жизнеугрожающее состояние с дисфункцией органов и систем в результате дисрегуляторного ответа организма на инфекционный процесс. В качестве диагностического критерия используют шкалу тяжести больных SOFA. Резкое повышение

по шкале SOFA более чем на 2 балла по сравнению с предыдущим состоянием больного вместе с предполагаемым инфекционным процессом являются необходимыми критериями для установления диагноза сепсиса.

Диагноз СШ устанавливаются при выявлении сепсиса, который протекает с органной дисфункцией, а именно с оценкой в более чем 2 балла по шкале SOFA и артериальной гипотензией, которая сохраняется после инфузии 2000 мл кристаллоидных растворов, и требует для своей коррекции введения инотропных и/или вазопрессорных препаратов, с повышением концентрации лактата артериальной крови более 2,0 ммоль/л.

ОДН устанавливается при наличии следующих критериев (одного или нескольких): тахипноэ (число дыханий в покое более 30 в 1 мин), артериальная гипоксемия (парциальное давление кислорода в артериальной крови ниже 60 мм рт.ст. при дыхании воздухом или снижение PaO_2/FiO_2 менее 300); гиперкапния (повышение парциального давления углекислого газа в артериальной крови выше 50 мм рт.ст.) [217]. Для уточнения характера повреждения легких необходимо провести КТ исследования органов грудной клетки. Это необходимо как для наблюдения за динамикой так и для определения сегмента, где будет выполняться бронхоальвеолярный лаваж.

Для *ОНМК* типично внезапное появление очаговой неврологической симптоматики и/или общемозговых нарушений (угнетение сознания, головная боль, тошнота и/или рвота). Диагноз ОНМК подтверждается при проведении магнитно-резонансной томографии и/или компьютерной томографии головного мозга (по показаниям с контрастированием), по результатам которых выставляется вариант ОНМК: ишемический или геморрагический.

ОПН принято считать повышение сывороточной концентрации креатинина более 200 мкмоль/л в двух последовательных исследованиях в течение 12 часов и/или олигурию (диурез менее 0,5 мл/кг/час) за тот же промежуток времени.

К *жизнеугрожающим нарушениям сердечного ритма* относят желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий, сопровождающуюся снижением среднего артериального давления ниже 65 мм рт.ст. или систолического артериального давления ниже 80 мм рт.ст., атриовентрикулярную блокаду III степени.

При массивных желудочно-кишечных кровотечениях требуется перевод больных в ОРИТ для стабилизации состояния и проведения экстренных эндоскопических исследований.

Задачи врача – реаниматолога

При поступлении в ОРИТ гематологического пациента врач – реаниматолог решает несколько задач:

- диагностика и установление этиологической причины развития жизнеугрожающего состояния (осмотр, опрос, анамнез, клинико-лабораторные и инструментальные методы);
- манипуляции, направленные на обеспечение сосудистого доступа (установка центрального венозного катетера, периферических венозных доступов), поддержание проходимости дыхательных путей (установка воздуховода, интубация трахеи), инвазивного мониторинга показателей гемодинамики (установка артериального катетера), декомпрессия желудка, катетеризация мочевого пузыря;
- стабилизация состояния пациента с применением методик протезирования жизненно-важных органов (ИВЛ, вазопрессорная поддержка, заместительная почечная терапия);
- проведение сопроводительной терапии, которая включает в себя антибиотическую (как противогрибковую, так и противовирусную) терапию, инфузионную, гемостатическую терапию, нутритивную поддержку и др.
- контроль лабораторных и витальных показателей пациента;
- организация консультаций специалистов при необходимости;
- выполнение диагностических и лечебных манипуляций и исследований (проведение спинномозговой/люмбальной пункции, наложение дилатационной трахеостомы и/или гастростомы).

Алгоритм действия врача при поступлении гематологического пациента в ОРИТ

Перечень основных диагностических исследований (лабораторные):

- Общий (клинический) анализ крови развернутый;
- Анализ крови биохимический (мочевина, креатинин, билирубин (в том числе по фракциям), моченая кислота, панкреатическая амилаза, амилаза, липаза, альбумин, АЛТ/АСТ, КФК/КФК-МВ, глюкоза, калий, натрий, кальций ионизированный, хлор);
- Коагулограмма; (АЧТВ, протромбин по Квику, тромбиновое время, фибриноген, антитромбин III);
- Общий анализ мочи;
- Тромбоэластография;
- Микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность (вена/катетер);
- Микробиологическое (культуральное) исследование мочи на бактериальные патогены;

- Микробиологическое (культуральное) исследование кала на аэробные и факультативно – анаэробные микроорганизмы;
- Микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости (на пневмоцисты, грибы, бактериальные патогены);
- Микроскопическое исследование лаважной жидкости;
- Цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости;
- Микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (подсчет цитоза);
- Микробиологическое (культуральное) исследование спинномозговой жидкости на криптококк (*Cryptococcus neoformans*);
- Определение ДНК вирусов простого герпеса, вируса герпеса 6 типа, цитомегалловируса и Эпштейна-Барр (HSV–1,2; HHV – 6; CMV, EBV) в крови, спинномозговой и лаважной жидкости;
- Определение антител (IgG и IgM) к *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* в крови;
- Антиген *Legionella pneumophila* в моче.

Перечень основных диагностических исследований (инструментальные):

- Компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, головного мозга (с контрастным усилением);
- Магнитно-резонансная томография головного мозга (с контрастным усилением);
- Фибробронхоскопия с выполнением бронхоальвеолярного лаважа;
- Эзофагогастродуоденоскопия (диагностическая и/или лечебная);
- Колоноскопия (диагностическая и/или лечебная);
- Ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей;
- Электрокардиография;
- Эхокардиография;
- Электроэнцефалограмма;
- Измерение центрального венозного давления;
- Инвазивный мониторинг гемодинамики;
- Прикроватный мониторинг (артериальное давление, ЧСС, SpO2, ЧД);

Манипуляции направленные на обеспечение жизнеподдержания, контроля состояния пациента:

- Катетеризация центральной (подключичной, яремной) вены;
- Установка катетера для проведения заместительной почечной терапии, плазмафереза и лейкоцитафереза;
- Установка артериального катетера для инвазивного мониторинга артериального давления и параметров оксигенации;
- Интубация трахеи, установка трахеостомы;
- Выполнение дилатационной трахеостомии;
- Дренирование плевральной полости;
- Пункция и дренирование перикарда;
- Установка мочевого катетера, желудочного зонда;

Основные методики жизнеобеспечения:

- Для оксигенотерапии используются носовые катетеры, маска, маска с резервуаром, высокопоточные носовые канюли;
- Механическая вентиляция легких: неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ), ИВЛ;
- Плазмаферез и лейкоцитаферез;
- Заместительная почечная терапия (гемодиализ и гемодиализация);

Консультации специалистов: невропатолога, кардиолога, эндокринолога, хирурга и др. по показаниям

Перечень основных медикаментозных препаратов, использующих в ОРИТ у пациентов с гематологическими заболеваниями.

- Антибактериальные, противогрибковые, противовирусные препараты (с примерной суточной дозировкой без перерасчета на вес и без поправок на скорость клубочковой фильтрации), внутривенные формы:
- меропенем 3 гр/сут, имипенем/циластатин 2000 мг/сут, дорипенем 1500 мг/сут, полимиксин В 150 мг/сут, ванкомицин 2 гр/сут, линезолид 1200 мг/сут, даптомицин 500 мг/сут, амикацин 1500 мг, цефтазидим/авиабактам 5 гр/сут, тигециклин 100 мг/сут, метронидазол 1500 мг/сут, триметоприм/сульфаметаксозол (20 мг триметоприма на 1 кг), анидулафунгин 200 мг/сут, вориконазол 600 мг/сут, амфотерицин В (липосомальный комплекс) 350 мг/сут, ацикловир 750 мг/сут, ганцикловир 250 мг/сут, эритромицин 300 мг/сут (как прокинетическое средство).

- Вазоактивные препараты (дозировка и скорость введения широко варьирует в зависимости от клинической ситуации), внутривенные формы:
- норадреналин, адреналин, добутамин, допамин, фенилэфрин, атропин.
- Антиаритмические препараты, внутривенные формы:
- амиодарон, лидокаин 10%, новокаиномид, метопролол, атропин.
- Препараты, влияющие на нейромышечное проведение, седативные и противосудорожные, антипсихотические внутривенные формы:
- пипекурония бромид, цис-атракуриум, мидазолам, диазепам, феназепам, галоперидол, пропофол, кетамин, габапентин, левитерацитам, вальпроевая кислота.
- Анальгетики:
- трансдермальная форма фентанила, в/в раствор фентнила, промедола, трамадола. Нефопам, парацетамол, кетанол.
- Инфузионная терапия и парентеральное питание:
- изотонический раствор натрия хлорида, сбалансированные кристаллоидные растворы (рингер-лактат, стерофундин), вольювен, раствор глюкозы 5% и 20%. Смеси для парентерального питания (3 в 1): оликлиномель N7, нутрифлекс140/80, кабивен центральный и периферический.
- Антигистаминные и противорвотные препараты, внутривенные формы: блокаторы H1 – первого поколения (дифенгидрамин), супрастин, метоклопрамид, ондансетрон.
- Прочие препараты, применяющиеся у гематологических пациентов, находящихся в ОРИТ, внутривенные формы:
- фуросемид, маннитол, натрия гидрокарбонат, дексаметазон, метилпреднизолон, преднизолон, тиамин, цианкобаламин, витамин K1, пиридоксин, инсулин, транексамовая кислота, растворы солей кальция и калия.
- Цитостатики, иммунодепрессанты, иммуноглобулины и иная специфическая и сопроводительная терапия основного гематологического заболевания по клиническим показаниям в период пребывания пациента в ОРИТ.

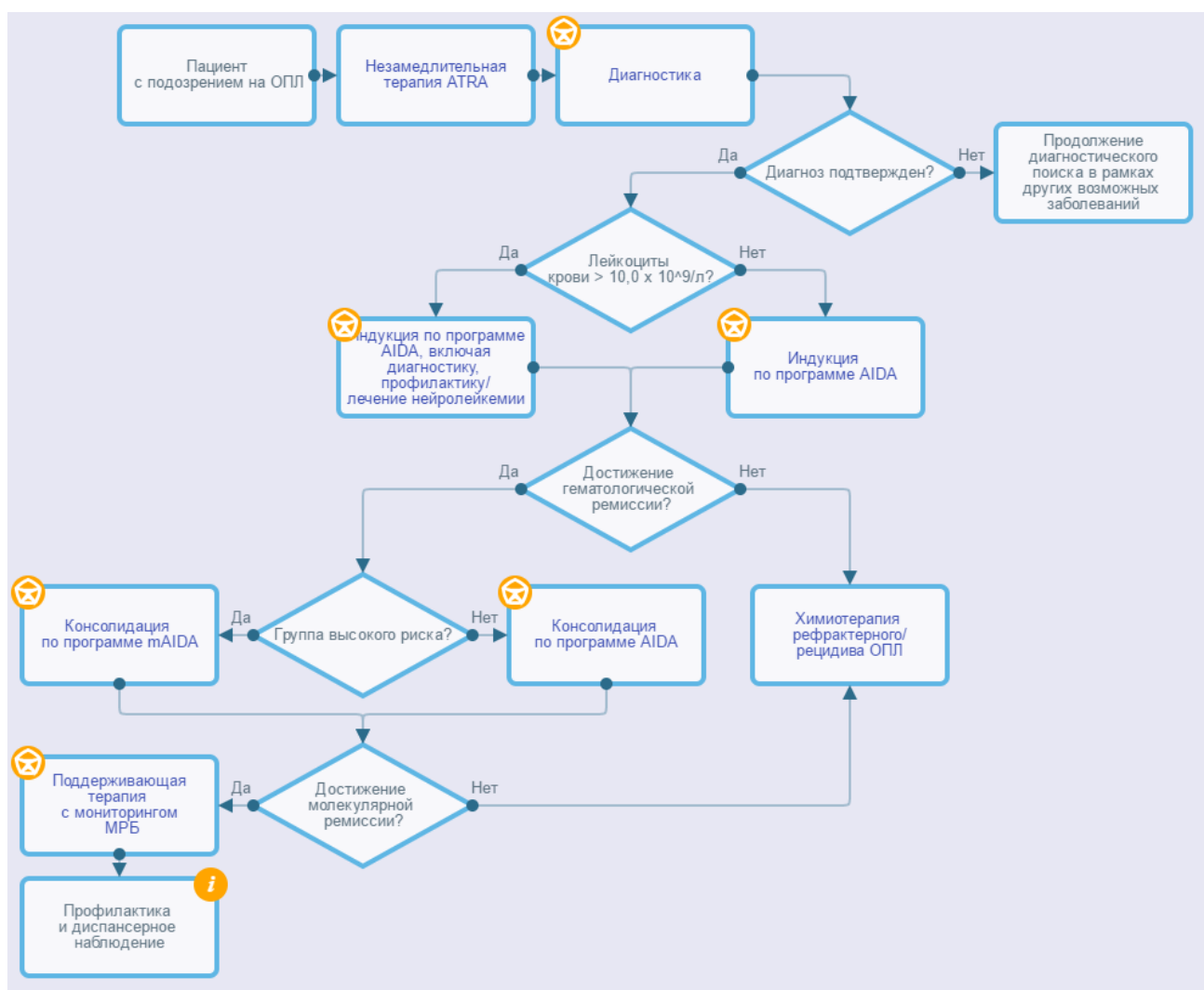
Также у гематологических пациентов в ОРИТ производятся заместительные гемокомпонентные трансфузии при наличии показаний:

- трансфузия эритроцитсодержащих компонентов крови обычно проводится при снижении концентрации гемоглобина менее 60 г/л (у больных среднего возраста и без сопутствующей сердечной патологии; при наличии сердечно-сосудистой патологии и в пожилом возрасте трансфузии эритроцитсодержащих компонентов

крови проводится при более высокой концентрации гемоглобина в крови, по клиническим показаниям);

- концентрат тромбоцитов в ОРИТ используется как с лечебной целью, так и с профилактической; обычно трансфузии концентрата тромбоцитов проводят при снижении концентрации тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$;
- показанием к трансфузии криопреципитата является снижение концентрации фибриногена менее 1,0 г/л при отсутствии геморрагического синдрома или при снижении менее 2,0 г/л при наличии геморрагического синдрома;
- трансфузию свежзамороженной плазмы (СЗП) производят при массивных кровотечениях в зависимости от клинико-лабораторных показателей.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Алгоритм ведения пациентов с ОПЛ на программе AIDA

Приложение В. Информация для пациентов

Изменения в 2 хромосомах приводят к заболеванию, которое называется острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ). Почти во всех случаях ОПЛ происходит транслокация, т. е. перемещение части одной хромосомы на другую. Это хромосомы 15 и 17. В этом случае образуется поломка в хромосоме 15, которая образует разрыв в области расположенного на ней гена *PML* (ген промиелоцитарной лейкемии), и поломка в хромосоме 17, в результате которой образуется разрыв в области гена *RARA* (альфа-ген рецептора ретиноевой кислоты). В результате перемещения частей хромосом образуется слияние этих генов и формируется так называемый сливной ген *PML*. Этот аномальный ген кодирует образование протеина, который останавливает созревание предшественников зрелых миелоидных клеток крови и костного мозга на промежуточной стадии промиелоцита. Эта транслокация имеет обозначение t (15; 17).

Идентификация характерной транслокации как пускового механизма ОПЛ и развитие так называемой целенаправленной (таргетной) терапии привели к тому, что практически у всех пациентов, которым начальное лечение может быть реализовано в полном объеме, возможно достижение так называемой полной ремиссии, т. е. исчезновения всех симптомов лейкемии и восстановления нормального кроветворения. В результате целенаправленной терапии лейкемические бластные клетки могут созреть и в дальнейшем истощить свой потенциал неконтролируемого роста и погибнуть. Тем не менее на этой стадии все еще существует остаточная популяция лейкемических клеток, поэтому, если остановить лечение на этом этапе, заболевание рано или поздно обязательно рецидивирует, что сделает излечение почти невозможным. Следующие важные компоненты лечения ОПЛ должны быть также обязательно реализованы: консолидирующее и поддерживающее лечение. Последовательное выполнение всех компонентов лечения привело к тому, что сегодня 9 из 10 пациентов имеют реальную возможность достичь вероятности прожить без признаков болезни более 5–7 лет. Достижения в развитии биологических технологий привели к тому, что теперь целью детекции остаточной популяции лейкемических клеток является распознавание 1 патологической клетки приблизительно на 10–100 тыс. нормальных – это стало возможным с помощью технологии полимеразно-цепной реакции. В настоящее время так называемая молекулярная ремиссия ОПЛ является целью лечения пациентов с ОПЛ. Наряду с достижением молекулярной ремиссии (или молекулярного «ответа») важным компонентом наблюдения за больным является также регулярное исследование костного мозга методом полимеразно-цепной реакции в последующие этапы – молекулярный мониторинг минимальной остаточной (резидуальной) болезни.

В арсенале современной медицины есть все препараты для эффективного лечения ОПЛ.

Неотъемлемым компонентом лечения пациентов с впервые диагностированным ОПЛ является также сопроводительная трансфузионная терапия компонентами донорской крови, прежде всего свежезамороженной плазмой и концентратом тромбоцитов. Эти компоненты необходимы прежде всего в лечении так называемой коагулопатии ОПЛ – состояния, при котором происходят нарушения свертываемости крови, в которых имеется повышенный риск кровоизлияний в сочетании с возможностью также и тромботических осложнений.

В заключение следует сказать, что, хотя ОПЛ часто рассматривается в рамках так называемых миелоидных лейкозов, он лечится по несколько иным принципам, чем другие миелоидные лейкозы. Трансплантация костного мозга редко рассматривается как компонент лечения пациентов с впервые выявленным ОПЛ. В то же время трансплантация костного мозга может быть важным компонентом лечения рецидивов ОПЛ.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Расчет трансплантационного риска по шкале EBMT

Оценка трансплантационного риска проводится не более чем за 10 дней до начала предтрансплантационного кондиционирования [218].

Факторы риска	Характеристика факторов риска	Баллы
Возраст	< 20 лет	0
	20–40 лет	1
	> 40 лет	2
Статус заболевания ¹	Ранний	0
	Промежуточный	1
	Развернутый	2
Время от постановки диагноза до ТГСК ²	< 12 мес	0
	≥ 12 мес	1
Донор	HLA-идентичный сиблинг	0
	Неродственный донор	1
Пол донора и реципиента	Донор — женщина, реципиент — мужчина	1
	Другие сочетания	0
¹ Не применяется у пациентов с АА. Ранний — острый лейкоз в ПР1; МДС в ПР1 или без предшествующего лечения; ХМЛ в 1 хронической фазе; НХЛ нелеченная или в ПР1; ММ нелеченная или в ПР1. Промежуточный — острый лейкоз в ПР2; ХМЛ за исключением хронической фазы 1 и БК; МДС в ПР2 или ЧР; НХЛ в ПР2, ЧР или стабилизация заболевания; ММ в ПР2, ЧР или стабилизация заболевания. Развернутый — острый лейкоз в других стадиях кроме ПР1 и ПР2; ХМЛ в БК; МДС во всех других стадиях; НХЛ во всех других стадиях; ММ во всех других стадиях. ² Не применяется у пациентов в ПР1.		

Пятилетняя летальность (%), связанная с трансплантацией, согласно шкале риска EBMT:

Баллы	0	1	2	3	4	5	6–7
ОМЛ	14	20	25	30	36	40	41
ОЛЛ	15	23	24	30	40	47	53
ХМЛ	15	22	30	38	45	52	55

АА	18	26	40	49	52	—	—
МДС	25	28	30	35	38	46	50
ММ	—	—	29	35	40	42	52
НХЛ	15	24	28	30	34	36	38

Приложение Г2. Расчет трансплантационного риска по шкале НСТ-СІ

Оценка трансплантационного риска проводится при первичном рассмотрении пациента в качестве кандидата на проведение алло-ТГСК и повторно не более чем за 10 дней до начала предтрансплантационного кондиционирования [219,220].

Низкий риск — 0 баллов.

Промежуточный риск — 1–2 балла.

Высокий риск — 3–4 балла.

Крайне высокий — 5 и более баллов.

Статус	Баллы
Дыхательная система	
ОФВ1 66–80% или одышка при небольшой физической нагрузке	2
ОФВ1 \leq 65% или одышка в покое или потребность в кислородной поддержке	3
Сердечно-сосудистая система	
Мерцательная аритмия или трепетание предсердий, синдром слабости синусового узла или желудочковые аритмии	1
Ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда или фракция выброса менее 50%	1
Пороки сердца за исключением пролапса митрального клапана	1
ЖКТ	
Хронический гепатит, билирубин до 1,5 норм или АЛТ либо АСТ до 2,5 норм	1
Цирроз, билирубин более 1,5 норм или АЛТ либо АСТ более 2,5 норм	3
Болезнь Крона или язвенный колит	1
Язвенная болезнь, требующая лечения	2
Нарушение обмена	
Сахарный диабет, требующий лечения	1
Индекс массы тела $> 35 \text{ кг/м}^2$	1
Неврологический статус	
Транзиторная ишемическая атака или острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	1
Психический статус	
Депрессия или тревога, требующие консультации психиатра или лечения	1
Мочевыделительная система	
Концентрация креатинина сыворотки $> 176 \text{ мкмоль/л}$, диализ или почечный трансплантат	2

Системные заболевания	
Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полимиозит и другие болезни соединительной ткани, требующие лечения	2
Инфекции	
Инфекционные осложнения, требующие терапии до и после трансплантации	1
Онкологические заболевания	
Любые опухоли в анамнезе, кроме рака кожи (исключая меланому)	3